

I INFECCIONES POR COCOS GRAM POSITIVOS

DR. HARVEY B. SIMON

Neumococos

Los neumococos son microorganismos gram positivos que pueden causar algunas enfermedades potencialmente graves. Se disponen como diplococos lanceolados, aunque también pueden crecer formando pequeñas cadenas. Cuando se les cultiva en placas de agar-sangre, forman pequeñas colonias mucoides incoloras, con depresiones centrales características. Las colonias se encuentran rodeadas por una decoloración verdosa del agar-sangre, conocida como alfa-hemólisis. La mayoría de los laboratorios identifican a los neumococos por su sensibilidad a agentes que actúan en la superficie, tales como la bilis o la optoquina. Actualmente puede determinarse la especie con rapidez por medio de una prueba de aglutinación de látex o por sondas de ADN.

Aunque existe sólo una especie de *Streptococcus pneumoniae*, hay 84 serotipos distintos, que difieren en la composición del polímero polisacárido que constituye su cápsula externa. Cada tipo capsular posee una estructura química peculiar y determina su virulencia. Esta cápsula permite a las bacterias resistir la fagocitosis de los leucocitos, a menos que el microorganismo haya sido opsonizado por anticuerpos, por componentes del complemento sérico o por ambos. Los anticuerpos contra el polisacárido capsular son esenciales para la recuperación de las neumonías neumocócicas no tratadas. Aunque tales anticuerpos proporcionan inmunidad prolongada, esta inmunidad es estrictamente específica para cada tipo. Ciertos serotipos de neumococo son particularmente virulentos, los del tipo 3 se encuentran muy densamente encapsulados y son quizá los más virulentos. De hecho, solo 23 serotipos son responsables de hasta el 80 por ciento de las infecciones neumocócicas bacterémicas en los Estados Unidos. Los polisacáridos capsulares de estos 23 serotipos están incorporados en la vacuna neumocócica polivalente disponible desde 1983.

Aunque la cápsula polisacárida es el factor crítico para determinar la virulencia de los neumococos, varias proteínas contribuyen también a la patogenia de las infecciones. Las más importantes son la proteína A de superficie, la neuraminidasa, la neumolisina y la proteasa de IgA.¹

EPIDEMIOLOGIA

La nasofaringe es el habitat natural del neumococo y el hombre es el único huésped conocido. El índice de portadores nasofaríngeos del neumococo varía ampliamente desde 5 o 10 por ciento hasta más de 60

por ciento en poblaciones hacinadas durante el invierno.² Los neumococos son bacterias exigentes y no esporuladas, mueren con rapidez por desecación o por cambios extremos de temperatura y, por ello, la diseminación por aerosol de persona a persona requiere un contacto estrecho.

No se conoce con certeza la incidencia de infecciones por neumococos; éste sigue siendo el microorganismo más importante de la neumonía bacteriana y pudiera ser responsable hasta de 500,000 casos cada año en los Estados Unidos. Al igual que otras infecciones de las vías respiratorias, la neumonía neumocócica es más común en invierno.³ El índice global de mortalidad por esta neumonía es del 5 al 10 por ciento, los individuos con mayor riesgo son los muy jóvenes, los de edad avanzada, los alcohólicos, los infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o aquellos que padecen otra enfermedad subyacente, sufren leucopenia o están infectados con ciertos serotipos virulentos (en especial de tipo 3). Otros pacientes con riesgo aumentado incluyen los que tienen cirrosis, anemia de células falciformes, mieloma múltiple o cáncer. También los receptores de trasplantes de órganos son muy susceptibles. Se presenta bacteremia neumocócica en alrededor de 50,000 norteamericanos cada año, con una tasa de mortalidad del 19 por ciento,⁴ cifra que no ha cambiado en los últimos 40 años. La otitis media por neumococo es una de las enfermedades más frecuentes de la infancia; su incidencia en los Estados Unidos se calcula en 7 millones de casos al año. Por último, el neumococo sigue siendo una de las causas más importantes de meningitis bacteriana, que tiene una mortalidad hasta del 40 por ciento.

Las epidemias de enfermedades neumocócicas eran frecuentes en la época previa a los antibióticos, pero en la actualidad los casos esporádicos son la regla. Sin embargo, han ocurrido brotes en refugios de indigentes en cárceles y en guarderías.⁵ La infección neumocócica se adquiere típicamente en la comunidad, pero puede ocurrir en pacientes hospitalizados, en especial en inmunosuprimidos; la incidencia de bacteremia neumocócica aumenta hasta 40 veces más en pacientes con SIDA.⁴

PATOGENIA Y FISIOPATOLOGIA

Los neumococos producen una proteasa de IgA, la cual divide al componente secretorio de IgA1. Es posible que la proteasa de IgA sea en parte responsable de la alta incidencia de portadores y de la patogenicidad de estos microorganismos en las vías respiratorias. Los organismos no provocan una respuesta inflamatoria o enfermedad clínica en la nasofaringe. Los mecanismos de defensa del huésped evitan la penetración a regiones más vulnerables, como los senos paranasales, el oído medio y los alvéolos pulmonares. Ejemplos de estos mecanismos de defensa son: los reflejos tusígeno, nauseoso y del estornudo, la capa mucosa del epitelio respiratorio, la cual atrapa las bacterias, y la acción ciliar que expelle las partículas atrapadas. Con frecuencia la infección neumocócica sigue a una infección viral de las vías respiratorias altas; esta última daña los mecanismos de defensa al aumentar el volumen de las secreciones y disminuir su viscosidad. Entre otros factores predisponentes se encuentran la demencia, las crisis convulsivas, el alcoholismo, el estupor y otros estados que incrementan las oportunidades de aspiración del contenido orofaríngeo hacia los pulmones. El tabaquismo, la insuficiencia cardiaca congestiva, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la infección por VIH aumentan el riesgo de

infección neumocócica, pero la diabetes, no.

Una vez que los neumococos alcanzan los alveolos aparece una intensa respuesta inflamatoria. Sus manifestaciones más tempranas son la vasodilatación, el aumento de la permeabilidad vascular y la exudación de líquido de edema (cuadro patológico característico de congestión). Los neumococos pueden sobrevivir e incluso proliferan en el líquido de edema. Al parecer, los microorganismos flotan hacia los alveolos adyacentes, produciendo consolidación lobar. En las siguientes horas a días arriban los leucocitos polimorfonucleares y, progresivamente, los alveolos consolidan para dar origen a los estados tradicionales de hepatización roja y gris. Sin embargo, durante los primeros días de infección sólo una mínima parte de los neumococos son fagocitados y destruidos por los leucocitos. Durante estas etapas tempranas suelen aparecer los antígenos polisacáridos de la cápsula en el suero y en la orina.

Cuando han transcurrido entre 5 y 7 días aparecen los anticuerpos anticapsulares específicos para el tipo serológico, y tiene lugar una mayor y más eficiente opsonización por anticuerpos anticapsulares con participación de la vía clásica del complemento. A medida que los neumococos son fagocitados y destruidos por los leucocitos polimorfonucleares el paciente mejora desde el punto de vista clínico, con una súbita reducción de la temperatura y una sensación de bienestar; se inicia así la resolución. Debido a que sólo en raras ocasiones se produce una necrosis tisular importante por neumococo, la curación suele ser completa y la fibrosis residual mínima.

ENFERMEDADES CLINICAS POR NEUMOCOCOS

Neumonía

Los neumococos son responsables del 10 al 25 por ciento de todos los casos de neumonía en los Estados Unidos, que contribuyen o causan 40,000 muertes al año.¹⁴ La descripción clásica de esta enfermedad fue publicada en 1892 por Sir William Osler,⁶ sólo 10 años después del descubrimiento del neumococo, aunque continúa siendo clara y precisa hasta el día de hoy:

Súbitamente, o precedido por un día o dos de malestar, el paciente sufre calosfrío severo durante un lapso de diez a treinta minutos. En ninguna enfermedad aguda es tan constante o severo un calosfrío inicial. La fiebre se eleva con rapidez. Existe dolor del costado, frecuentemente muy intenso. Pronto se desarrolla una tos corta, dolorosa y seca, y aumenta la frecuencia de las respiraciones. Cuando se le observa durante el segundo o tercer día de la enfermedad, el paciente tiene una apariencia que pudiera ser patognomónica: se encuentra postrado en cama, a menudo sobre el lado afectado, la faz es rubicunda, principalmente en los carrillos, la respiración es rápida, las alas de la nariz se dilatan con cada inspiración, los ojos están brillantes, la expresión es ansiosa, y existe una tos corta y frecuente que sobresalta al paciente y le obliga a llevar la mano hacia su costado. La expectoración está teñida de sangre y es extremadamente tenaz. La temperatura aumenta rápidamente hasta 40 o 40.5°C, el pulso es amplio e intenso, y se encuentra muy alterada la relación pulso-respiración. El examen pulmonar muestra los signos físicos de la consolidación (respiración soplante y estertores finos). Después de

mantenerse así durante un período de siete a diez días, ocurre la crisis, y con la reducción en la temperatura, el paciente pasa de un estado de malestar y ansiedad extremos, a uno de relativo bienestar.

El esputo neumónico es viscoso, adherente y teñido en sangre. La viscosidad gomosa, asociada con los corpúsculos sanguíneos en diferentes estados de alteración, dan características patognomónicas al esputo, que no ocurre en ninguna otra enfermedad. El tinte herrumbroso se vuelve más marcado a medida que la enfermedad progresa, al igual que la adhesividad de la expectoración; ésta sólo podrá retirarse si se limpia directamente de los labios del paciente, y la escupidera, a medio llenar, podrá invertirse sin derramar su contenido. Microscópicamente el esputo contiene corpúsculos sanguíneos en todas las etapas de degeneración, epitelio alveolar, diplococos y otros microorganismos, moldes celulares de los alveolos y, en algunos casos, pequeños cilindros fibrinosos de los bronquiolos; en ocasiones, estos últimos pueden observarse a simple vista.

Sin embargo, hay que insistir que no todos los pacientes con neumonía neumocócica se presentan con una infección viral de las vías respiratorias altas, seguida de una crisis de fiebre, calosfrío, pleuresía, disnea y tos productiva de esputo purulento y teñido en sangre. Si el paciente ha empleado antipiréticos la fiebre puede ser leve o estar ausente. Los escalofríos pueden no estar presentes, pero pueden aparecer en forma recurrente. En el anciano o en el paciente debilitado, la confusión o el estupor puede ser la forma de presentación, faltando por completo los síntomas pulmonares. Por el contrario, los pacientes con enfermedad pulmonar crónica pueden tener insuficiencia respiratoria progresiva, la cual es desproporcionadamente más severa que la fiebre, la producción de esputo u otras manifestaciones de infección. Raras veces, en pacientes asplénicos aparece estado de choque y lesiones hemorrágicas de la piel como manifestación de coagulación intravascular diseminada. Puesto que la hiperbilirrubinemia leve es frecuente en la neumonía por neumococo, la neumonía lobar derecha de los segmentos inferiores puede simular un cuadro de colecistitis, aguda, a consecuencia de la fiebre, la ictericia y el malestar en el hipocondrio derecho.

Los signos clínicos y radiológicos de consolidación lobar pueden estar ausentes en los pacientes con neumonía neumocócica. De hecho, el patrón radiográfico de bronconeumonía es más frecuente que el de consolidación lobar. La deshidratación puede minimizar los hallazgos pulmonares, y una enfermedad pulmonar crónica subyacente puede predisponer a la formación de áreas de infiltración pulmonar en parches. Los derrames pleurales son relativamente frecuentes, y algunas veces pueden oscurecer la afección pulmonar parenquimatosa.

En el diagnóstico diferencial deben considerarse el resto de las neumonías bacterianas y no bacterianas. Es menos frecuente confundir la neumonía con otros problemas pulmonares, como el edema, la embolia, las atelectasias y los tumores. La clave para el diagnóstico es la tinción de Gram del frotis de esputo; típicamente se observan múltiples leucocitos polimorfonucleares y abundantes diplococos gram positivos lanceolados. Si el paciente no puede expectorar en forma espontánea una muestra adecuada, habrá de considerarse la necesidad de obtenerla con fisioterapia torácica, succión nasotraqueal o aspiración transtraqueal, las muestras de esputo deben cultivarse inmediatamente en placas de agar-sangre,

preferentemente en incubación con CO₂ al 5 por ciento. Debido a que el neumococo es lábil y frágil, el cultivo de expectoración puede ser negativo en pacientes con tinción de Gram claramente positiva. Es importante efectuar hemocultivos en todos los enfermos con sospecha de neumonía neumocócica; éstos son positivos en el 25 al 30 por ciento de los casos, y pueden confirmar el diagnóstico aún cuando los cultivos de esputo sean negativos.

Las complicaciones han disminuido significativamente en la era de los antibióticos. Entre las complicaciones intratorácicas se encuentra la pleuresía con derrame pleural estéril (común) o el empiema (raro). El absceso pulmonar es otra complicación local poco común; cuando existe absceso o empiema, es alta la posibilidad de que el agente causal sea el neumococo tipo 3 o que exista infección anaeróbica concomitante. La pericarditis purulenta es una complicación más rara aún que el absceso o el empiema. Con frecuencia existe retraso en la resolución de las alteraciones radiológicas, a pesar de que el curso clínico sea satisfactorio. Aunque tradicionalmente se le ha considerado como una complicación de la neumonía neumocócica, el retraso en la resolución es en realidad un fenómeno de la historia natural de la enfermedad. Alrededor de uno de cada tres pacientes tiene consolidación persistente al cabo de 1 mes. Aun cuando la consolidación se resolverá en todos los pacientes después de 8 a 10 semanas, la contracción del volumen, la afección pleural y los cambios intersticiales pueden persistir hasta 4 meses.

Con mucho, la complicación extratorácica más usual es la bacteremia; puede detectarse en el 25 al 30 por ciento de los pacientes y es más común en enfermos con padecimientos subyacentes. Aunque se encuentra neumonía en el 89 por ciento de los pacientes con bacteremia por pneumococos, esta última puede aparecer sin foco séptico identificable. La bacteremia es un signo de mal pronóstico; la tasa de mortalidad general es de 11 a 36 por ciento,^{7,8} pero aumenta en los ancianos y en los pacientes con enfermedades primarias graves. A pesar de la gravedad de la bacteremia por neumococos, no es necesario aumentar la dosis del antibiótico o la duración del tratamiento. Sin embargo, la infección metastásica de otros órganos requiere tratamiento más agresivo. La meningitis neumocócica, la artritis séptica, la peritonitis y la endocarditis son complicaciones relativamente raras de la bacteremia por neumococos.

Infecciones neumocócicas en personas infectadas por VIH

Los neumococos son la principal causa de infección respiratoria bacteriana en las personas VIH positivas. Este mayor riesgo es causado por alteración en las respuestas humores al organismo y no refleja mayor exposición o mayor estado de portador.⁹

Las características clínicas, serotipos causales y patrones de resistencia antibiótica de la infección neumocócica en los pacientes VIH positivos son semejantes a los de los pacientes VIH negativos,¹⁰ pero puede ocurrir enfermedad severa,¹¹ manifestaciones extrapulmonares poco usuales y recaídas tardías¹² en los pacientes infectados por el VIH. Es sorprendente que la mortalidad causada por las infecciones neumocócicas en pacientes VIH positivos es semejante a la de pacientes sin esta infección.¹⁰ A pesar de la menor eficacia de la vacuna neumocócica en pacientes con SIDA avanzado, la vacunación es una

intervención preventiva con buena relación costo-eficacia en todos los estadios de la infección por VIH.¹³

Otras infecciones neumocócicas

A partir de la nasofaringe, los neumococos pueden diseminarse hacia las vías respiratorias altas y producir otitis media aguda; ésta es muy frecuente en la infancia. Antes la otitis media aguda se complicaba a menudo con mastoiditis aguda; en la actualidad esta complicación es rara. Los neumococos son un factor etiológico de la sinusitis purulenta aguda en todos los grupos de edad.

La meningitis neumocócica continúa siendo uno de los tipos más importantes de meningitis bacteriana. Los neumococos pueden invadir el sistema nervioso central por diseminación bacterémica desde un foco pulmonar o por diseminación directa a partir de un foco de otitis o sinusitis. Los pacientes con fracturas de cráneo y rinorrea u otorrea de líquido cefalorraquídeo son muy propensos a desarrollar episodios recurrentes de meningitis neumocócica.

Los neumococos son una causa relativamente frecuente de artritis séptica aguda, que es resultado de la siembra bacterémica; pueden afectarse las prótesis articulares.¹⁴ La osteomielitis neumocócica puede también ser secundaria a bacteremia, aunque no es muy común. Los antibióticos han disminuido mucho la incidencia de pericarditis neumocócica, que suele ser consecuencia de extensión directa de una neumonía o empiema, pero en algunas ocasiones puede ser el resultado de una siembra hematógena. La endocarditis por neumococo también se ha vuelto poco frecuente en la era antibiótica. Aunque característicamente tiene un inicio agudo que causa destrucción de las válvulas, en ocasiones puede ser subaguda.

La peritonitis neumocócica primaria puede presentarse en pacientes con cirrosis, síndrome nefrótico, lupus eritematoso generalizado u otros defectos del huésped. En raras ocasiones los neumococos afectan el hígado, la vesícula o los órganos pélvicos. Las infecciones de tejidos blandos y la celulitis causadas por *S. pneumoniae* también son poco frecuentes.¹⁵

Un síndrome neumocócico poco habitual, que ha sido objeto de mucha atención, es la infección fulminante posesplenectomía. Entre los pacientes con riesgo se encuentran aquellos con anemia de células falciformes u otras hemoglobinopatías que producen asplenia funcional, así como las que han sido sometidos a esplenectomía o que tienen asplenia congénita. Clínicamente, el síndrome se caracteriza por su comienzo agudo; el paciente tiene fiebre, lesiones dérmicas hemorrágicas sugestivas de coagulación intravascular diseminada o púrpura fulminante y estado de choque. Puede existir hipoglucemia. Sin tratamiento la muerte tiene lugar en menos de 24 horas. Aun cuando el paciente reciba penicilina o medidas de apoyo cardiovascular, la mortalidad es mayor del 50 por ciento. Puede ocurrir un síndrome semejante en adultos sanos, pero es raro.¹⁶ La insuficiencia renal causada por rabdomiolisis¹⁷ y la microangiopatía trombótica son complicaciones raras de la bacteremia por neumococos.

TRATAMIENTO

Durante muchos años todas las cepas aisladas de *S. pneumoniae* eran sensibles a la penicilina. Hasta 1965 la mayoría de las cepas encontradas en los Estados Unidos eran sensibles a menos de 0.04 µg/ml de penicilina, y todas tenían concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de menos de 0.1 µg/ml. Sin embargo, desde entonces la resistencia a la penicilina se ha vuelto progresivamente más prevalente. Aunque el neumococo no produce penicilinasa mediada por plásmidos, puede desarrollar mutaciones cromosómicas que le confieren resistencia a la penicilina al alterar la afinidad de las proteínas fijadoras de penicilina presentes en las paredes celulares. Las diferentes mutaciones son responsables de la resistencia a la penicilina de las diferentes cepas de neumococos,¹⁹ y los genes que confieren la resistencia pueden transmitirse de cepa a cepa por conjugación.²⁰

Los neumococos con CIM a penicilina de menos de 0.1 µg/ml se consideran sensibles, mientras que los que tienen una CIM de 0.1 a 1.0 µg/ml se consideran con resistencia intermedia y los que tienen CIM mayor de 1.0 µg/ml se consideran resistentes.

Alrededor del 15 por ciento de los neumococos aislados en los Estados Unidos son *S. pneumoniae* resistentes a penicilina (NRP), pero en algunas áreas hasta el 30 por ciento de los neumococos son resistentes. Las cepas resistentes pueden diseminarse de persona a persona, en especial en grupos de población cerrados. La prevalencia de NRP aumenta entre pacientes que han estado usando antibióticos y es mayor en niños menores de 6 años y en adultos mayores de 65. Las cepas resistentes a penicilina tienen mayor prevalencia en España, Hungría y otras partes del mundo que en los Estados Unidos.

Los neumococos resistentes a la penicilina suelen ser resistentes a otros antimicrobianos.²¹ Las cefalosporinas de primera y segunda generación suelen ser ineficaces contra estos organismos. Las de tercera generación y los carbapenemas son activos, aunque hasta el 9 por ciento de los organismos son resistentes a cefotaxima y el 6 por ciento son resistentes a imipenema.²² La eritromicina y otros macrólidos no son útiles, lo mismo que la clindamicina y el trimetoprim-sulfametoxazol (TMT-SMX). El cloranfenicol tiene una eficacia variable, pero la vancomicina, la imipenema y la rifampicina son activas contra casi todas las cepas aisladas. Mientras que las quinolonas antiguas, como la ciprofloxacina, suelen ser ineficaces, los nuevos miembros de este grupo, como la levofloxacina, la esparfloxacina, la grepafloxacina y la trovafloxacina son activas contra los neumococos resistentes a penicilina.

Debido al problema creciente causado por los NRP, debe investigarse la resistencia a la penicilina en los organismos aislados usando un disco de 1 µg de oxacilina.²³ Las cepas con zonas de oxacilina de menos de 19 mm deben ser estudiadas más a fondo para determinar la CIM a la penicilina y a otros antimicrobianos de uso común.

En la actualidad se formulan lineamientos para tratar a los pacientes con NRP.²⁴ Por lo general, la ceftriaxona y la cefotaxima son eficaces, pero se han reportado fracasos terapéuticos en pacientes con meningitis.²⁵ Hasta contar con los resultados de sensibilidad, se aconseja agregar vancomicina a la

cefotaxima o ceftriaxona para los pacientes con infecciones graves por neumococos, como meningitis. La vancomicina es una alternativa eficaz para los pacientes en los que falla el tratamiento y en los que no pueden tolerar las cefalosporinas. Sin embargo, debido a la penetración limitada al LCR de la vancomicina intravenosa en pacientes con meningitis neumocócica, puede ser aconsejable administrar tratamiento concomitante con vancomicina intratecal o rifampicina IV. La rifampicina por vía oral ha sido eficaz para erradicar al NRP de la nasofaringe de portadores asintomáticos. En la actualidad se estudia el papel de la imipenema o meropenema para tratar a los pacientes con NRP. Parece que las nuevas fluoroquinolonas (levofloxacin, trovafloxacin, esparfloxacin y grepafloxacin) serán muy útiles. Para limitar su diseminación, debe insistirse a los médicos sobre el uso adecuado de antibióticos y la aplicación de la vacuna antineumocócica. El 89 por ciento de los organismos NRP aislados en los Estados Unidos pertenecen a serotipos contenidos dentro de la vacuna neumocócica 23-valente.²⁶

La penicilina sigue siendo el medicamento de elección para los neumococos sensibles; las cefalosporinas también son activas pero deben usarse con precaución en los pacientes alérgicos a la penicilina. Otros fármacos que pueden emplearse para tratar los neumococos sensibles incluyen eritromicina, clindamicina, vancomicina y las nuevas quinolonas. El TMT-SMX es una buena opción para los pacientes con sinusitis u otitis, y puede usarse cloranfenicol en el tratamiento de la meningitis causada por neumococos sensibles en pacientes que no toleran la penicilina, cefalosporinas de tercera generación o meropenema.

PREVENCIÓN

Una vacuna que contiene 50 µg de polisacárido capsular purificado de 14 tipos neumocócicos se aprobó en 1977, y en 1983 se comercializó una vacuna que contiene 25 µg de polisacáridos de 23 tipos de neumococos. Estos 23 tipos causan hasta el 90 por ciento de las infecciones neumocócicas graves en los Estados Unidos.

Las vacunas neumocócicas son excelentes inmunógenos. La vacunación produce títulos de anticuerpos séricos que se consideran protectores en adultos sanos, en pacientes con enfermedades debilitantes y en ancianos.²⁷ Sin embargo, los niños menores de 2 años responden mal a estas vacunas, como lo hacen con otras vacunas polisacáridas y a la infección neumocócica natural. Los pacientes con enfermedad de Hodgkin responden bien a la vacunación, incluso después de la laparotomía para estadificación y de la esplenectomía, pero la quimioterapia impide la respuesta a la vacunación y acelera la disminución de los títulos de anticuerpos. Los pacientes en diálisis y con trasplante renal pueden responder en forma subóptima a la vacuna, lo mismo que muchos enfermos con mieloma, linfoma, leucemia, SIDA y niveles disminuidos de vitamina B₁₂ en suero.

La vacuna neumocócica es segura.²⁸ Se pueden desarrollar eritema leve y dolor en el sitio de la inyección hasta en la mitad de los receptores de la vacuna, pero en menos del 1 por ciento aparece fiebre, reacciones locales graves y otros efectos colaterales indeseables.

A pesar de su inmunogenicidad y seguridad, la vacuna neumocócica todavía sigue siendo motivo de controversia. Esto se debe a que la eficacia de la vacuna ha resultado difícil de demostrar en ciertos grupos de población. En general, la evidencia de eficacia ha sido mayor para la prevención de enfermedad neumocócica invasiva que para las neumonías no bacterémicas; la evidencia también es mayor respecto a protección para personas de bajo riesgo que para la prevención en ancianos y pacientes debilitados.

Es probable que debido a estos datos contradictorios la vacuna neumocócica no sea bien aceptada, habiéndose inmunizado solo el 35 por ciento de los candidatos a la misma.²⁹ Como consecuencia del costo y la dificultad de realizar estudios de campo con la vacuna a gran escala, es poco probable que la controversia se pueda resolver en un futuro cercano y las recomendaciones para el uso de la vacuna deben formularse basándose en la información actual. Por su seguridad y costo moderado, se considera que la vacuna neumocócica tiene buena relación costo-eficacia. Se recomienda en adultos sanos mayores de 65 años y en adultos con enfermedad cardiopulmonar crónica, asplenia o insuficiencia esplénica, enfermedad de Hodgkin, mieloma, cirrosis, alcoholismo, insuficiencia renal, fístulas de LCR, inmunosupresión o infección por VIH. Los miembros de ciertas poblaciones vulnerables, como los nativos americanos, son también candidatos para ser vacunados, lo mismo que los niños mayores de 2 años con asplenia anatómica o funcional, enfermedad de células falciformes, síndrome nefrótico, fístulas de LCR o inmunosupresión. Cuando sea posible, la vacuna debe administrarse 2 semanas antes de la esplenectomía electiva o de la quimioterapia.

Debido al aumento de las reacciones locales y a la persistencia de los títulos de anticuerpos, no se recomienda la revacunación rutinaria. Sin embargo, debe considerarse la revacunación después de 6 años para los adultos con alto riesgo de infección neumocócica.³⁰ Los niños con riesgo alto pueden ser candidatos para la revacunación después de 3 a 5 años. No se ha evaluado la seguridad de la vacuna neumocócica en el embarazo; las mujeres con alto riesgo de infección neumocócica deben ser vacunadas antes de embarazarse. Las vacunas contra la influenza y los neumococos pueden administrarse simultáneamente en sitios diferentes cuando ambos están indicadas.³¹

Debido a los fracasos de la vacunación, se recomiendan otras pautas para proteger a los pacientes vulnerables de la infección neumocócica. La profilaxis a largo plazo con penicilina administrada por vía oral protege a los niños con anemia de células falciformes contra la septicemia por neumococos. También se ha recomendado para los niños pequeños con asplenia anatómica o funcional. En los adultos asplénicos muchos médicos previeron vacunar a los pacientes asplénicos con vacunas neumocócicas, meningocócicas y de *H. influenzae* tipo b, que pueden administrarse al mismo tiempo, instruir a los pacientes para que busquen atención médica al primer signo de infección, y proporcionarles ampicilina para su administración en caso de no obtener atención médica inmediata.

Son necesarias más investigaciones para aumentar la eficacia de la vacuna. El desarrollo de una vacuna conjugada de proteínas y polisacáridos parece muy prometedor. Hasta que se disponga de una vacuna más eficaz, los médicos deben extender mucho más el uso de la vacuna actual en pacientes susceptibles.

Estreptococos

Los estreptococos constituyen un grupo grande y diverso de microorganismos, ampliamente distribuidos en la naturaleza. Son parte de la flora humana normal y poseen un potencial patógeno variable según la especie; mientras algunos son inócuos, otros son patógenos importantes, tales como *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*.

Los estreptococos son cocos grampositivos redondeados u ovalados; crecen de forma característica en cadenas de longitud variable, si bien pueden agruparse en pares. Son organismos delicados que requieren muchos nutrientes; aunque la mayoría son anaerobios facultativos, otros son anaerobios obligados. Todas las especies son inmóviles, no esporuladas y carentes de la enzima catalasa.

Cuando se cultivan en placas de agar-sangre, la mayoría de los estreptococos forman colonias pequeñas (de 1 a 2 mm), redondeadas y no pigmentadas; con frecuencia se les identifica por cambios en la apariencia del agar-sangre que circunda a la colonia, pudiendo existir tres tipos de reacción: hemólisis alfa, beta y gama. En la hemólisis alfa, el medio se torna verdoso, como resultado de una reducción de la hemoglobina de los glóbulos rojos y no por una hemólisis verdadera; en la hemólisis beta, la lisis de los eritrocitos produce aclaramiento del agar-sangre; finalmente, en la hemólisis gama, no existe cambio alguno en el agar. Sin embargo, la hemólisis por sí misma no puede emplearse para la clasificación, ya que especies biológicamente diferentes pueden causar reacciones hemolíticas idénticas.

Con mucho, se obtiene una mejor clasificación de los estreptococos por el sistema serológico. En 1933, Rebecca Lancefield demostró que podía extraerse un carbohidrato antigénico de la pared celular del estreptococo. Con base en la composición química y en la reactividad inmunológica de este carbohidrato, los estreptococos pueden dividirse en 18 grupos (A a H y K a T). Dentro de un mismo grupo, los estreptococos tienden a ser biológicamente similares y poseen un potencial patogénico similar para el hombre [ver tabla 1]. Existen también estreptococos no agrupables y anaeróbicos, que se clasifican por separado.

<i>Tabla 1</i> Estreptococos y enterococos clínicamente importantes
--

Estreptococos grupo	Especies representativas	Hemólisis	Características	Habitat humano	Enfermedades humanas
A	S. pyogenes	b (raras veces g)	Sensible a la bacitracina; produce muchas enzimas y toxinas extracelulares	Nasofaringe Piel Recto	Muchas enfermedades (S. pyogenes un importante patógeno humano)
B	S. agalactiae	b (a, g)	Puede ser sensible a la bacitracina; hidroliza el hipurato de sodio	Nasofaringe Aparato genitourinario	Meningitis y sepsis neonatal Infecciones puerperales Infecciones de vías urinarias Endocarditis
C	S. equi	b (a, g)	Puede ser sensible a la bacitracina; produce enzimas extracelulares similares a las del grupo A	Nasofaringe Aparato gastrointestinal Aparato genitourinario Piel	Infecciones cutáneas y de heridas Bacteremias Endocarditis Faringitis
G	S. canis	b (a, g)	Similar al grupo C	Similar al grupo C	Similares al grupo C
D	S. bovis	b (a, g)	Resistente al calor; resistente a la bilis; sensible al NaCl; sensible a la penicilina	Aparato gastrointestinal Aparato genitourinario	Infecciones de vías urinarias Bacteremia Endocarditis
F	S. equinus	b (a, g)	Colonias pequeñas en el agar-sangre; crecimiento aumentado por CO ₂ al 10 por ciento	Orofaringe Aparato gastrointestinal Aparato genitourinario	Sinusitis Meningitis Absceso cerebral Neumonía Endocarditis

H	S. anginosus	b (a, g)	Resistente a la bilis	Orofaringe Aparato gastrointestinal	
K	S.sanguis	g (a)	Puede crecer a 45°C	Orofaringe	
No clasificables	Estreptococos viridans,incluyendo <i>S.mitis</i> , <i>S.mutans</i> y otros	a	No se ha reconocido aún el carbohidrato antigénico específico de grupo	Orofaringe	Endocarditis
Estreptococos anaerobios	Muchos, incluyendo los peptoestreptococos	g (b, a)	Anaerobios obligados; colonias pequeñas; sin carbohidrato específico de grupo	Orofaringe Aparato gastrointestinal Aparato genitourinario	Sinusitis Neumonía Absceso pulmonar Empiema Absceso cerebral Infecciones de tejidos blandos Infecciones óseas y articulares
Enterococos	<i>Enterococcus Faecalis</i> <i>E.faecium</i>	b, g (a)	Resistentes al calor, a la bilis y al NaCl al 6.5%. Resistente a la Penicilina	Aparato digestivo Vías genitourinarias	Endocarditis Peritonitis Infecciones de las vías urinarias Infecciones de heridas

ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO A

El estreptococo del grupo A *S. pyogenes* es uno de los patógenos más importantes para el ser humano. En el laboratorio puede reconocérsele por la gran zona de hemólisis beta que la mayoría de ellos producen. Sin embargo, hasta el 4 por ciento de los estreptococos del grupo A pueden no ser hemolíticos,

sin modificar su potencial patógeno. Debido a que muchos otros estreptococos pueden producir hemólisis beta, se requiere una prueba confirmatoria para identificar a los estreptococos beta-hemolíticos del grupo A. La prueba de detección tradicional es la de la bacitracina: casi todos los estreptococos del grupo A se inhiben a concentraciones muy bajas de este antibiótico. En la actualidad la identificación definitiva de los estreptococos del grupo A puede realizarse con rapidez a través de la identificación del carbohidrato del grupo A por técnicas inmunológicas.

El grupo A de estreptococos es estructuralmente complejo. La cápsula consta de ácido hialurónico similar al del tejido conectivo humano y, por tanto, sin poder antigénico. La pared celular se compone de carbohidratos específicos para cada grupo, proteínas estructurales y mucopéptidos. El carbohidrato específico de grupo hace posible el agrupamiento serológico de Lancefield. En los estreptococos del grupo A este carbohidrato es un polímero de ramnosa y N-acetilglucosamina. Tres proteínas estructurales son parte de la pared celular; la más importante es la proteína M, crucial para la virulencia, ya que impide la fagocitosis por los leucocitos polimorfonucleares. Los anticuerpos anti-M tienen un carácter protector, puesto que opsonizan a la bacteria y promueven así su fagocitosis y destrucción. Entre los estreptococos del grupo A existen más de 80 proteínas M estructuralmente diferentes, lo que origina más de 80 tipos M de estreptococos. El tipo de proteína M es importante pues la inmunidad es específica para cada tipo, y solo ciertos tipos pueden producir glomerulonefritis posestreptocócica aguda.

El tercer componente de la pared celular del grupo A es un mucopéptido constituido por cadenas repetidas de N-acetil glucosamina y de ácido N-acetil murámico. Este mucopéptido puede producir carditis experimental en conejos, aunque se desconoce su papel en la fiebre reumática humana. El último elemento estructural es la membrana protoplástica lipoproteica; ésta posee ciertos antígenos que dan reacción cruzada con los antígenos del miocardio humano. Se desconoce la importancia de este fenómeno en la patogenia de la fiebre reumática.

Epidemiología

El mecanismo más importante de diseminación es por el aerosol expulsado por los portadores nasofaríngeos asintomáticos o por los pacientes con faringitis sintomática. Tanto el índice de portadores, como la incidencia de faringitis se incrementa durante los últimos meses del invierno y los primeros de la primavera en los climas templados y en los niños de edad escolar. La epidemiología de la pioderma estreptocócica es muy diferente. Esta enfermedad es más frecuente en niños pequeños durante la última etapa del verano y el principio del otoño. Los estreptococos del grupo A pueden colonizar la piel normal y diseminarse de persona a persona por contacto directo. Puede ocurrir transmisión nosocomial, causando infecciones en heridas posoperatorias o sepsis posparto. En ocasiones pueden ocurrir infecciones estreptocócicas en forma epidémica como resultado de alimentos contaminados.

Patogenia y fisiopatología

La invasión directa es la vía más frecuente por la que pueden causar enfermedad los estreptococos del

grupo A; estos sintetizan múltiples enzimas como las estreptolisinas O y S y la nicotinamida adenina dinucleótido glucosidasa (NADasa) que explican su habilidad característica para producir inflamación, daño tisular y diseminación rápida en los tejidos. La estreptocinasa cataliza la conversión del plasminógeno a plasmina y promueve así la fibrinólisis. Se han identificado cuatro diferentes desoxirribonucleasas (DNasa) estreptocócicas; la mayor parte de las cepas de estreptococos producen DNasa B. Los estreptococos del grupo A producen también hialuronidasa, conocida como factor de diseminación, dado que puede digerir el ácido hialurónico del tejido conectivo. Con excepción de la estreptolisina S, todas estas enzimas son antigénicas; a pesar de que los anticuerpos contra ellas no protegen al paciente contra infecciones estreptocócicas recurrentes, las pruebas para su detección pueden servir para el diagnóstico serológico.

La segunda forma más común en la que los estreptococos del grupo A causan enfermedad es por la elaboración de exotoxinas que son las responsables de la escarlatina y del síndrome de choque tóxico (SCT). Se han detectado tres toxinas eritrogénicas antigénicamente distintas, de tipos A, B y C, la toxina tipo A es más citotóxica que las tipos B y C. La elaboración de toxinas eritrogénicas depende de la lisogenia del estreptococo por un bacteriófago. En ocasiones, ciertos estreptococos de los grupos C o G (e, incluso algunos estafilococos) pueden producir una toxina eritrogénica. Desde el sitio de la infección, por lo común la faringe, la toxina entra en la circulación y daña los vasos sanguíneos pequeños, produciendo el característico exantema de la escarlatina. Además, estas toxinas funcionan como superantígenos, estimulando la producción y liberación de citocinas por las células huésped.³² A su vez, las citocinas participan en la patogenia del estado de choque y quizá en la fiebre reumática. Los anticuerpos contra las toxinas evitan el desarrollo de una erupción, pero no protegen contra la infección subyacente.

Finalmente, los estreptococos del grupo A pueden producir síndromes posinfecciosos tardíos y no supurativos, en apariencia mediados por una respuesta inmune contra la infección estreptocócica previa. La fiebre reumática aguda y la glomerulonefritis aguda comienzan de 1 a 3 semanas después de la infección por estreptococos del grupo A, habitualmente cuando esta infección está ya inactiva. A pesar de su origen común como enfermedades posestreptocócicas, la glomerulonefritis y la fiebre reumática agudas poseen características epidemiológicas y patogénicas muy diferentes.

Enfermedades causadas por invasión bacteriana directa

Infecciones de las vías aéreas superiores El estreptococo del grupo A es la causa más importante de amigdalitis y faringitis bacteriana. También puede producir sinusitis, otitis y mastoiditis. A partir de la faringe, puede diseminarse a tejidos más profundos y producir linfadenitis cervical, abscesos periamigdalinos, abscesos retrofaríngeos y angina de Ludwig.

Neumonía La neumonía estreptocócica es poco frecuente: ocasiona menos del 5 por ciento de todas las neumonías bacterianas. Aunque se le considera muy a menudo como una secuela de influenza, puede ocurrir como una infección primaria, e incluso puede producir epidemia en grupos cerrados. La neumonía estreptocócica se presenta como un cuadro agudo, con fiebre, calosfríos y tos productiva. El

rasgo que distingue a la neumonía estreptocócica de otras neumonías bacterianas es la elevada incidencia de dolor torácico pleurítico. Ocurre empiema en un 57 por ciento de los pacientes con neumonía estreptocócica.

Linfadenitis Con frecuencia los estreptococos del grupo A son responsables de una linfadenitis supurativa, en especial en pacientes con infecciones estreptocócicas de las vías respiratorias o la piel.

Infecciones en heridas Las infecciones estreptocócicas en heridas se caracterizan por su comienzo precoz, con frecuencia antes de que hayan transcurrido 24 horas de la cirugía o la lesión, con presencia aguda de fiebre y síntomas generales, y con frecuencia en la lesión existe una modesta cantidad de líquido serosanguinolento. Una muestra teñida con técnica de Gram revelará la presencia de cocos grampositivos en cadenas, y el cultivo de la herida podrá aislar estreptococos del grupo A.

Infecciones de huesos y articulaciones Los estreptococos del grupo A son causa relativamente frecuente de infecciones óseas y articulares, generalmente secundarias a una siembra bacterémica.

Infecciones en el posparto Aunque ha disminuido mucho la incidencia de fiebre puerperal, este problema no se ha eliminado. La presentación es súbita, generalmente en las primeras 24 a 48 horas después del parto. Habitualmente hay fiebre, calosfríos, manifestaciones generales de toxicidad, dolor abdominal o pélvico y flujo vaginal inodoro. Sin tratamiento la endometritis puede evolucionar con rapidez a una peritonitis pélvica y bacteremia. Aunque los estreptococos del grupo A son la causa clásica de fiebre puerperal, otros organismos pueden dar origen a cuadros similares; entre estos últimos se encuentran los estreptococos del grupo B, así como otros estreptococos y bacilos gram negativos.

Bacteremia La incidencia de bacteremia por estreptococo del grupo A parece estar aumentando. La bacteremia suele desarrollarse como resultado de una infección primaria de la piel, el tejido blando o una herida.^{35,36} La segunda fuente más frecuente es el aparato respiratorio, aunque no es común la bacteremia secundaria a una faringitis estreptocócica no complicada. En el 18 por ciento de los casos no puede identificarse el foco primario de infección.³⁵ Alrededor del 80 por ciento de los pacientes tienen problemas subyacentes que van desde diabetes o neoplasias hasta abuso de drogas. La osteomielitis, la artritis séptica, la meningitis y la endocarditis³⁷ se cuentan entre las complicaciones potenciales; la mortalidad global es de 15 por ciento.

Infecciones de la piel y tejidos blandos Los estreptococos del grupo A son una causa significativa de infecciones cutáneas, que varían desde infecciones muy superficiales de la epidermis (v.gr., impétigo) hasta infecciones profundas con síntomas generales (v.gr., erisipela, celulitis) o procesos que ponen en peligro la vida (v.gr., fascitis necrosante o miositis gangrenosa), requiriendo cirugía y manejo con antibióticos^{38,39}.

Fascitis necrosante La extensa publicidad que se dió a la fascitis necrosante (conocida antes como gangrena estreptocócica) aumentó la preocupación popular sobre las infecciones invasoras por

estreptococos del grupo A. Se calcula que en Estados Unidos ocurren cada año entre 10,000 y 15,000 infecciones invasoras por este organismo. De éstas, el 5 a 10 por ciento presenta fascitis necrosante y la tasa de mortalidad es de alrededor del 30 por ciento.⁴⁰ La mayoría de los estreptococos del grupo A que producen enfermedad invasora elaboran toxina eritrogénica, pero la heterogeneidad genética de las cepas causales no apoya una base clonal para el resurgimiento de las infecciones invasivas por estreptococos.⁴¹

La fascitis necrosante por estreptococos del grupo A suele ser adquirida en la comunidad,⁴² pero muchos pacientes tienen condiciones predisponentes como varicela,⁴³ traumatismos, diabetes y padecimientos inmunosupresores. Debido a que los organismos residen en la profundidad de la fascia y el músculo, los cambios cutáneos al inicio son menos importantes que el dolor, edema y toxicidad sistémica. Sin embargo, sin tratamiento agresivo la necrosis se disemina a la piel y los tejidos profundos. Las imágenes de tomografía computada y resonancia magnética pueden ayudar a definir la profundidad y extensión de la necrosis. Además de requerir antibióticos y apoyo metabólico y circulatorio cuidadosos, el tratamiento incluye debridación quirúrgica pronta y agresiva, pudiendo requerirse amputación. La bacteremia y el síndrome estreptocócico tóxico (ver adelante) con frecuencia complican la fascitis necrosante y son datos de mal pronóstico.

Síndrome estreptocócico de choque tóxico

Desde la primera descripción del SCT estreptocócico en 1987, la incidencia de este padecimiento parece ir en aumento.¹⁴ Como el SCT estafilocócico [ver adelante, Estafilococos], el síndrome estreptocócico parece estar mediado por una toxina, que en el caso de la forma estreptocócica suele ser la toxina tipo A. El aumento en la incidencia de infecciones estreptocócicas invasoras puede asociarse a la diseminación de las cepas toxigénicas de estreptococos, en especial de los tipos M 1 y 3. Al igual que la toxina estafilocócica, la toxina estreptocócica entra a la circulación y funciona como un superantígeno, estimulando la liberación de las proteínas del huésped que parecen mediar el síndrome de choque.

Aunque personas de todas las edades son susceptibles a sufrir SCT, ocurre con más frecuencia en muy jóvenes y muy ancianos, y alrededor de la mitad de las mismas tiene una enfermedad primaria.¹⁴ Cuando se identifica un foco primario, suele localizarse en tejidos blandos y, siguiendo en frecuencia, en las vías respiratorias. Ocurre hipotensión en todos los pacientes, con frecuencia importante. Las características clínicas incluyen una erupción eritematosa generalizada que puede sufrir descamación, síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto o necrosis de los tejidos blandos, como fascitis o miositis necrosante. Se encuentra evidencia por laboratorio de afección orgánica múltiple, que en forma característica incluye evidencia de deterioro renal, alteraciones hepáticas y coagulación intravascular diseminada.⁴⁴ Incluso después del tratamiento agresivo (penicilina IV en dosis altas, apoyo circulatorio y respiratorio y debridación quirúrgica en caso necesario), la mortalidad varía del 30 al 58 por ciento. Se ha sugerido el uso de inmunoglobulina IV como tratamiento adyuvante,⁴⁴ pero se requieren estudios clínicos para determinar su utilidad.

Escarlatina

La incidencia de fiebre escarlatina ha disminuido en forma importante en la era antibiótica. Las manifestaciones iniciales son fiebre y ardor faríngeo; después de 1 a 5 días, aparece una erupción rojiza fina característica, con textura de lija; frecuentemente comienza en el tórax y se disemina rápidamente a otras partes del cuerpo. Aunque la lengua y la mucosa oral se afectan casi siempre, la región perioral puede estar respetada, produciendo una palidez peribucal típica. El exantema obedece a la hiperemia y al daño capilar producidos por la toxina eritrogénica. En las áreas expuestas a traumatismos, tales como la fosa antecubital, pueden aparecer hemorragias puntiformes (signo de Pastia). Puede existir náusea y vómito, y es posible que la fiebre y la postración sean severas. En el período de convalecencia destaca la descamación de la piel y de las mucosas; un hallazgo característico es la lengua en fresa. El tratamiento se dirige a la infección estreptocócica causal.

Enfermedades tardías causadas por la respuesta inmunológica del huésped

Como muchas otras bacterias, los estreptococos del grupo A pueden causar enfermedad por invasión directa de los tejidos humanos y al elaborar toxinas que entran a la circulación, causando así daño en sitios remotos a la bacterias en sí. Los estreptococos del grupo A también pueden producir enfermedad por un tercer mecanismo que rara vez se asocia con otras infecciones: despiertan una respuesta inmunológica que es la que causa el daño tisular. La fiebre reumática aguda (FRA) y la glomerulonefritis aguda (GNA) son los síndromes principales causados por este mecanismo, ambos se caracterizan por un periodo latente entre la infección estreptocócica y sus consecuencias inflamatorias. El eritema nodoso es un tercer síndrome posestreptocócico, pero es menos específico y serio que la FRA y la GNA.

Fiebre reumática aguda La FRA es, estrictamente, una secuela de la faringitis estreptocócica. Aunque muchas cepas de estreptococos del grupo A pueden provocar FRA, con más frecuencia es secundaria a la infección faríngea por ciertos tipos M (en especial M5, M18 y M3) que son organismos mucoides encapsulados. En alrededor de la mitad de los casos el antecedente de faringitis es clínicamente silencioso, pero todos los pacientes con FRA tienen evidencia serológica de un grupo reciente de infección estreptocócica. El riesgo de FRA después de la faringitis estreptocócica no tratada es menor del 3 por ciento, y el periodo latente entre la faringitis y la FRA es en promedio de 18 días.

A pesar de los estudios intensivos, la patogenia de la FRA sigue sin aclararse del todo. La teoría más aceptada propone que un huésped genéticamente susceptible desarrolla una respuesta autoinmune a epítopes en el organismo que tienen reacción cruzada con epítopes en los tejidos del corazón, articulaciones, piel o SNC.⁴⁵ En forma alternativa, las toxinas estreptocócicas o los complejos inmunes pueden crear alteraciones en los antígenos tisulares que a su vez provocan una respuesta inmune que daña los tejidos del huésped.

Aunque común en las naciones en vías de desarrollo, la FRA es poco frecuente en la actualidad en los países industrializados. Sin embargo, la ocurrencia de varios brotes en los Estados Unidos en los años 80

demostró que la FRA puede ser un problema importante en las sociedades con buena economía. La enfermedad ocurre sobre todo en niños entre 5 y 15 años de edad, y los adultos pueden presentar manifestaciones atípicas, incluyendo sinovitis sin carditis.

Existen cinco manifestaciones clínicas importantes de la FRA. (1) Se desarrolla carditis en alrededor del 60 por ciento de los pacientes, que afecta el endocardio, el miocardio y el pericardio. Las manifestaciones típicas de la carditis reumática son taquicardia sinusal (en ocasiones con bloqueo cardíaco de primer grado), insuficiencia mitral, un frote pericárdico y cardiomegalia. La insuficiencia cardíaca congestiva indica carditis severa. Aunque la mayoría de los casos de carditis se resuelven en 3 meses, los pacientes con carditis moderada a severa o FRA recurrente tienen riesgo de cicatrización valvular mitral o aórtica. (2) Ocurre poliartritis en el 70 por ciento de los pacientes con FRA. Característicamente es migratoria, afectando las articulaciones grandes de las extremidades y se resuelve sin secuelas en días a semanas. En raras ocasiones los adultos pueden desarrollar una artropatía persistente de manos y pies. (3) La corea, (4) los nódulos subcutáneos y (5) el eritema marginado son autolimitados, cada uno ocurre en menos del 10 por ciento de los niños con FRA y muy rara vez en adultos.

Las manifestaciones leves de la FRA son fiebre, artralgias e inflamación, que se demuestra por el aumento en la velocidad de sedimentación globular y los niveles de proteína C reactiva.

El diagnóstico de FRA se hace con base en las manifestaciones clínicas. Los criterios clásicos de Jones incluyen la presencia de dos manifestaciones mayores o una mayor y dos menores y evidencia por laboratorio de infección estreptocócica reciente (v.gr., un cultivo de faringe positivo o niveles crecientes de anticuerpos antiestreptocócicos).

Los pacientes con FRA deben recibir tratamiento para erradicar la faringitis estreptocócica y disminuir la inflamación. La mayoría de los clínicos recomiendan un esquema de tratamiento de penicilina o, como alternativa, antibióticos antiestreptocócicos, incluso si el cultivo faríngeo es negativo en el momento en que se diagnostica la FRA. El tratamiento antiinflamatorio incluye aspirina y reposo en cama hasta que se resuelvan los síntomas inflamatorios, los esteroides pueden tener alguna utilidad en los pacientes con carditis severa.

La FRA puede prevenirse por el tratamiento adecuado de la faringitis estreptocócica, incluso si los antibióticos se inician hasta 9 días después del inicio de la faringitis. Los pacientes con historia de FRA son especialmente vulnerables a los episodios recurrentes. En consecuencia, deben recibir profilaxis continua durante por lo menos 5 años con penicilina diario por vía oral (250 mg dos veces al día) o inyecciones mensuales de 1.2 millones de unidades de penicilina benzatínica G. Pueden administrarse sulfadiacina oral o eritromicina⁴⁶ a los pacientes alérgicos a la penicilina. La profilaxis puede suspenderse cuando los pacientes jóvenes que tienen bajo riesgo de recurrencia alcanzan la edad adulta.⁴⁷

Glomerulonefritis aguda La glomerulonefritis postestreptocócica aguda aparece como consecuencia

del depósito de complejos antígeno-anticuerpo circulantes y de complemento en los glomérulos renales. Sólo los estreptococos del grupo A de ciertos tipos de proteína M nefritogénica pueden producir la glomerulonefritis; se desconoce por qué sólo 15 (de los más de 80 tipos M) son nefritogénicos. La glomerulonefritis aguda puede aparecer después de una faringitis o de una pioderma estreptocócica, pero es más frecuente después de las infecciones cutáneas.

La incidencia de glomerulonefritis aguda después de una infección por estreptococos nefritogénicos es variable, pero puede ser de un 10 a un 15 por ciento en ciertas situaciones epidémicas. Habitualmente, el pronóstico es bueno, en especial en los niños; las recurrencias son infrecuentes, por lo que no está indicada la profilaxis con penicilina. De hecho, es falso que el tratamiento de la faringitis o de la pioderma estreptocócica con penicilina pueda modificar la incidencia de glomerulonefritis aguda posterior.

Eritema nodoso El eritema nodoso es otra secuela no supurativa de la infección por estreptococos. Puede desarrollarse después de infecciones estreptocócicas de la piel, faringe u otros sitios. Sin embargo, estos nódulos pretibiales dolorosos pueden asociarse con otros procesos infecciosos, tales como tuberculosis y micosis sistémicas, así como con enfermedades no infecciosas, tales como la enfermedad intestinal inflamatoria y las reacciones de hipersensibilidad.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de las infecciones por estreptococos del grupo A depende del reconocimiento de los síndromes clínicos y del cultivo bacteriano en muestras apropiadas. Existen pruebas que permiten confirmar con rapidez el diagnóstico de faringitis estreptocócica mediante la detección de los antígenos de estreptococos del grupo A en muestras de frotis faríngeos. Los estudios serológicos pueden ser de utilidad, aunque de manera retrospectiva, para documentar una infección estreptocócica reciente. Muchas de las enzimas y toxinas producidas por los estreptococos del grupo A son antigénicas, por lo que existen varias pruebas para determinar la presencia de los anticuerpos resultantes; la que se usa con mayor frecuencia es la cuantificación del título de antiestreptolisina O, que se encuentra elevado después de la mayor parte de las infecciones de las vías respiratorias. Los títulos de anti-NADasa B aumentan también después de las faringitis por estreptococos.

A pesar del empleo generalizado de la penicilina, los estreptococos del grupo A siguen siendo constantemente sensibles a ella, por lo que se mantiene como el fármaco de elección. Las esquemas de dosis y duración varían mucho, y van desde dosis bajas de penicilina oral durante diez días (o una sola dosis intramuscular de penicilina G benzatínica) para la faringitis, hasta tratamiento IV en dosis altas para la osteomielitis o endocarditis. En los pacientes alérgicos a la penicilina las cefalosporinas son terapéuticamente eficaces, pero deben emplearse con precaución dados los riesgos de reacción alérgica cruzada. Generalmente la eritromicina, vancomicina y clindamicina son alternativas excelentes, si bien algunos gérmenes aislados pueden ser resistentes a estos medicamentos. En la actualidad las cepas resistentes a la eritromicina son prevalentes en Japón y Finlandia y la reducción de antibióticos

macrólidos puede controlar este problema.⁴⁸ No debe confiarse en el uso de las tetraciclinas y el trimetoprim con sulfametoxazol por que muchas cepas de los estreptococos del grupo A son resistentes. Las nuevas fluoroquinolonas levofloxacin, trovafloxacin, esparfloxacin y grepafloxacin son activas contra los estreptococos del grupo A.

INFECCIONES POR ESTREPTOCOCOS QUE NO PERTENECEN AL GRUPO A

Los estreptococos de todos los grupos de Lancefield pueden causar enfermedad, variando su severidad desde infecciones de las vías urinarias, hasta meningitis, bacteremia y endocarditis [*ver tabla 1*]. No obstante, ninguno de los estreptococos que no pertenecen al grupo A han sido implicados en la patogenia de la fiebre reumática.

Estreptococos de los grupos C y G

Los estreptococos de los grupos C y G se encuentran con mucha menor frecuencia implicados en la patogenia que los estreptococos del grupo A, aunque tienen muchas similitudes con éstos. La mayoría de las cepas de los grupos C y G son β -hemolíticas, y algunas son sensibles a la bacitracina; las bacterias de ambos grupos pueden producir muchas de las enzimas y toxinas que forman los estreptococos del grupo A, incluyendo a la estreptolisina O, estreptocinasa, NADasa, DNasa, hialuronidasa y toxina eritrogénica. El carbohidrato específico del grupo C es similar al del grupo A; los grupos A, C y G tienen antígenos de membrana celular que dan reacciones cruzadas.

Los estreptococos de los grupos C y G fueron reconocidos inicialmente como patógenos en animales. En los humanos, estos microorganismos pueden formar parte de la flora normal de la faringe, el aparato genitourinario y la piel. Los estreptococos del grupo C pueden causar faringitis en los adultos. Los estreptococos del grupo C y G pueden causar también infecciones de piel y heridas, sepsis puerperal, bacteremia, endocarditis, pericarditis, artritis séptica, meningitis, erupciones escarlatiniformes, miositis,⁴⁹ y síndrome de choque tóxico.⁵⁰ En casos raros pueden ser una causa rara de glomerulonefritis postestreptocócica.¹⁶³ Son sensibles a la penicilina, que es el medicamento de elección, y a la eritromicina, la vancomicina y otros antibióticos.

Estreptococos del grupo B

Los estreptococos del grupo B son patógenos muy importantes para el hombre. La mayoría de los estreptococos del grupo B son β -hemolíticos, y hasta el 20 por ciento son sensibles a dosis bajas de bacitracina. Se considera que pueden diferenciarse de los estreptococos del grupo A basándose en su capacidad para hidrolizar el hipurato de sodio, aunque su identificación definitiva depende del reconocimiento inmunológico del carbohidrato específico para el grupo B.

Los estreptococos del grupo B han surgido como causa muy importante de enfermedad bacteriana y muerte en recién nacidos. Los microorganismos se alojan en la vagina materna y pueden infectar a los

recién nacidos a su paso por el canal del parto; se consideran factores de riesgo de infección neonatal el parto prematuro, la ruptura prolongada de membranas y la fiebre intraparto. La administración intraparto de antibióticos a las mujeres con riesgo alto puede prevenir la infección neonatal; la implementación de normas de escrutinio y tratamiento⁵¹ parece estar disminuyendo la incidencia de infección estreptocócica del grupo B perinatal.⁵²

Los estreptococos del grupo B pueden causar un amplio espectro de infecciones en adultos. Pueden afectarse todos los grupos de edad, pero más frecuentemente se trata de mujeres en edad reproductiva (a menudo con problemas ginecológicos o puerperales) y ancianos de ambos sexos (sobre todo con problemas genitourinarios) o enfermos con diabetes, neoplasia, infección por VIH u otras enfermedades debilitantes.⁵³ No son raras las infecciones por estreptococos del grupo B en los adultos.⁵⁴ Además de las bacteremias,⁵⁵ las infecciones por estreptococos del grupo B incluyen: endometritis, infecciones de vías urinarias, artritis séptica, endocarditis, meningitis,⁵⁶ infecciones pulmonares, así como infecciones de la piel, tejidos blandos y heridas. También se han reportado fascitis necrosante y SCT estreptocócico.⁵⁷

Si bien los estreptococos del grupo B son sensibles a los niveles de penicilina obtenidos en la clínica, las CIM son algo mayores que las requeridas para los estreptococos del grupo A. La gran mayoría de los estreptococos del grupo B son sensibles a cefalosporinas, vancomicina, eritromicina, clindamicina y cloranfenicol, siendo resistentes a tetraciclinas y kanamicina. A pesar de su resistencia a los aminoglucósidos, en algunas cepas puede observarse un sinergismo de la penicilina con la gentamicina. Aunque no existen estudios clínicos al respecto, debe considerarse el tratamiento sinérgico para las infecciones graves causadas por estreptococos del grupo B.

Streptococos del grupo D

Los estreptococos del grupo D (*S. bovis*, *S. equinus*) pueden ser identificados en el laboratorio por su capacidad para resistir el calor y la bilis pero no el NaCl al 6.5 por ciento. Ambas especies residen en el tubo digestivo y en el aparato genitourinario de los humanos.

S. equinus en raras ocasiones produce enfermedades en los humanos, pero *S. bovis* es una causa relativamente frecuente de endocarditis. El cuadro clínico de la endocarditis por *S. bovis* es similar a la endocarditis bacteriana subaguda por *S. viridans*. La bacteremia por *S. bovis* está muy relacionada con el carcinoma de colon; por lo tanto, debe estudiarse de manera exhaustiva el tubo digestivo de los pacientes con esta infección. La infección del SNC por *S. bovis* es rara.⁵⁸ *S. bovis* es sensible a la penicilina y otros antibióticos, y responde bien al tratamiento con penicilina sola.

Streptococos no clasificables

Hasta el 30 por ciento de las cepas de estreptococos no son clasificables si se utilizan los antisueros de clasificación de Lancefield disponibles en la actualidad. Estos microorganismos tienen la capacidad de producir gran diversidad de infecciones piógenas, entre las que sobresale la endocarditis bacteriana

subaguda como la más importante. Los estreptococos no clasificables pueden causar también bacteremia sin endocarditis, en especial en pacientes inmunosuprimidos.⁵⁹ Las infecciones pulmonares son menos comunes,⁶⁰ y la meningitis es rara.⁶¹ Clásicamente, esta endocarditis subaguda es causada por estreptococos viridans (bacterias alfa-hemolíticas no clasificables), que son parte de la flora normal de la orofaringe. Muchas especies de estreptococos viridans pueden ocasionar endocarditis; los más comunes con *S. sanguis*, *S. mutans*, *S. mitis* y *S. milleri*. Las infecciones producidas por *S. milleri* son más destructivas que las causadas por otras especies, pero por lo general las características clínicas de la infección producida por estas especies son muy similares. Cerca del 10 por ciento de los estreptococos viridans son exigentes desde el punto de vista nutricional y requieren suplementos de piridoxal para su crecimiento en las placas de agar. Hasta en una tercera parte de estos microorganismos son necesarias concentraciones séricas de penicilina mayores de 0.1 µg/ml para inhibir su crecimiento. Aunque esta concentración es mayor que las concentraciones que destruyen la mayor parte de los otros estreptococos, puede lograrse con facilidad en los pacientes. Se ha recomendado el tratamiento sinérgico con penicilina y un aminoglucósido para la endocarditis causada por estos microorganismos.⁶² Cada vez se identifican más cepas de estreptococos viridans tolerantes y resistentes a la penicilina, y se ha recomendado el tratamiento con vancomicina o penicilina y un aminoglucósido en la endocarditis producida por estreptococos resistentes a la penicilina.⁶²

Streptococos anaeróbicos

Diversos estreptococos anaeróbicos y microaerofílicos se encuentran en la orofaringe, el tubo digestivo y el aparato genitourinario. Estos microorganismos pueden causar gran variedad de infecciones, incluyendo neumonía por aspiración, absceso pulmonar, empiema, sinusitis, absceso cerebral, infecciones óseas y articulares, e infecciones en la piel y las heridas. Los estreptococos anaeróbicos a menudo participan en estos padecimientos junto con otras bacterias anaeróbicas y aerobias. La producción de pus fétido es característica de estas infecciones y puede haber gas en los tejidos blandos. Los estreptococos anaeróbicos son sensibles a la penicilina.

Enterococos

Aunque durante mucho tiempo se les consideró estreptococos, los enterococos se han reclasificado dentro del género *Enterococcus*. De las infecciones causadas por enterococos, el 80 al 85 por ciento son ocasionadas por *E. faecalis* y 5 a 10 por ciento se deben a *E. faecium*, pero *E. durans*, *E. avium* y otras especies pueden causar también enfermedad en humanos. Los enterococos son morfológicamente indistinguibles de los estreptococos y desde el punto de vista inmunológico semejantes a los miembros del grupo D de estreptococos. Se caracterizan desde el punto de vista metabólico por su capacidad para resistir el calor, la bilis y al NaCl al 6.5 por ciento. A diferencia de los estreptococos, los enterococos tienen resistencia uniforme a la penicilina. Las dos especies principales de enterococos residen en las vías gastrointestinal y genitourinaria, y ambas ocasionan infecciones urinarias, abdominales y diseminadas, que suelen caracterizarse por invasión y destrucción tisular.

Los enterococos, casi siempre asociados con otros organismos, son causa relativamente frecuente de infecciones urinarias, de heridas, peritonitis y abscesos intrabdominales.⁶³ Se han convertido en una causa importante de bacteremia, que suele originarse de un foco en las vías urinarias o el abdomen. También ha aumentado la incidencia de bacteremia nosocomial por este organismo, en especial en pacientes que reciben cefalosporinas u otros antibióticos de amplio espectro.⁶⁴ La endocarditis por enterococos puede afectar válvulas normales, enfermas o protésicas, y seguir un curso agudo y destructivo. La meningitis por enterococos es mucho menos común,⁶⁵ pero puede ser muy difícil de tratar.⁶⁶ La neumonía por enterococos, infección nosocomial poco frecuente, ocurre en pacientes que reciben antibióticos de amplio espectro. Las infecciones por estos organismos son más frecuentes en personas con enfermedad genitourinaria o gastrointestinal primaria, en ancianos e individuos débiles. Los enterococos se han convertido en una causa importante de enfermedad en pacientes hospitalizados; en la actualidad son los segundos patógenos nosocomiales en frecuencia en los Estados Unidos, presentándose con menos frecuencia que *Escherichia coli*, pero más que *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.

La razón principal por la que los enterococos han surgido como patógenos humanos importantes es que los organismos son resistentes a muchos antibióticos. Los enterococos son intrínsecamente resistentes a la penicilina porque tienen proteínas fijadoras de penicilina que permiten que continúe la síntesis de la pared bacteriana a pesar de la presencia de antibióticos β -lactámicos. Además, se han detectado enterococos que producen β -lactamasa. Aunque estas cepas son relativamente raras, pueden constituir un problema en el futuro. Los enterococos pueden demostrar también resistencia de bajo nivel a los aminoglucósidos, pero el tratamiento sinérgico con penicilina y un aminoglucósido ha resultado útil en la mayoría de los casos. Sin embargo, durante los últimos 15 años ha surgido resistencia de nivel alto a los aminoglucósidos, primero a la estreptomina y después a la gentamicina, y esta resistencia se presenta en hasta el 33 por ciento de las bacteremias por enterococo adquiridas en el hospital.⁶⁷ En forma más reciente, se han reconocido enterococos resistentes a vancomicina (ERV) como patógenos nosocomiales.⁶⁸

La colonización de la piel y el tubo digestivo con ERV suele preceder la infección clínica. La colonización e infección suelen adquirirse en el hospital y son más comunes en pacientes con hospitalizaciones prolongadas, enfermedades subyacentes graves o con tratamiento previo con vancomicina o antibióticos múltiples. Con frecuencia el personal médico porta los ERV y los disemina de paciente a paciente. Debido a que estas infecciones se presentan en pacientes muy graves y son difíciles de tratar, implican un gran reto, y la mortalidad asociada a la bacteremia por ERV alcanza el 40 por ciento.⁶⁹

El cambio en los patrones de resistencia obliga un cambio en el tratamiento antibiótico para los pacientes con infecciones por enterococos. Tradicionalmente la ampicilina ha sido el medicamento de elección para las infecciones de las vías urinarias por estreptococos. En los pacientes alérgicos a la penicilina, la nitrofurantoína, una fluoroquinolona o el TMT-SMX pueden ser eficaces para el tratamiento de las infecciones urinarias simples. Sin embargo, debido a que las pruebas in vitro de sensibilidad para los enterococos son poco confiables y en vista de la rapidez con la que puede surgir resistencia a estos

agentes, los pacientes deben ser vigilados en forma continua tanto en forma clínica como por cultivos seriados.

Tradicionalmente las infecciones de los tejidos profundos y del torrente circulatorio se tratan con ampicilina y gentamicina, con vancomicina o con vancomicina y gentamicina. Aunque estos agentes aún son adecuados para la mayoría de las infecciones por enterococos, todas las cepas aisladas deben someterse a prueba de producción de β -lactamasa, resistencia de nivel alto a aminoglucósidos y resistencia a la vancomicina, para determinar si se requiere un tratamiento alternativo. Las infecciones causadas por enterococos que producen β -lactamasa pueden tratarse con un agente antimicrobiano que combine una penicilina con un inhibidor de la β -lactamasa. Las infecciones ocasionadas por cepas que son muy resistentes a los aminoglucósidos pueden tratarse con vancomicina. Las infecciones ocasionadas por cepas resistentes a la vancomicina son muy difíciles de tratar. El cloranfenicol ha sido útil en algunos casos de infección de ERV,⁷⁰ se ha usado también la doxiciclina y la nitrofurantoína para infecciones urinarias. Algunas cepas son sensibles a agentes experimentales como teicoplanina o quinupristin-dalfopristin, pero los resultados clínicos iniciales no han sido alentadores.⁷¹ Puede requerirse la combinación de varios medicamentos,⁶⁸ pero su eficacia es incierta. En todos los casos es indispensable eliminar los catéteres infectados y los cuerpos extraños y drenar los focos sépticos. También es esencial limitar la diseminación del ERV por medio de vigilancia intensiva, medidas de control de la infección y uso prudente de vancomicina y otros antibióticos.^{72,73}

Estafilococos

Los estafilococos son cocos no espurulados, inmóviles y gram positivos, con un diámetro medio de 1 μm . Microscópicamente los estafilococos tienden a ser más grandes y redondeados que los estreptococos. Dado que la división celular ocurre en tres planos, estos microorganismos muestran típicamente agrupamientos y tétradas arracimadas, así como agrupamientos en pares y, a veces, en cadenas cortas. Cuando se les cultiva en agar-sangre, los estafilococos forman colonias pequeñas (de a 1 a 2 mm), lisas y redondeadas, a menudo pigmentadas y que pueden estar circundadas por una zona de hemólisis β .

Los estafilococos son microorganismos muy resistentes, y pueden soportar cambios físicos y químicos mucho más intensos que los neumococos y estreptococos. Por ejemplo, los estafilococos resisten la desecación y al NaCl al 10 por ciento; además, sobreviven y hasta se dividen a temperaturas entre 10 y 45°C. Los estafilococos son anaeróbicos facultativos, lo que los capacita para crecer en presencia o ausencia de oxígeno. Estos microorganismos dan una reacción positiva a la catalasa.

De las especies de estafilococos *S. aureus* es con mucho el más importante como patógeno para el hombre. Puede identificársele en el laboratorio por su producción de pigmento dorado-amarillo. Debido a que algunas cepas carecen de pigmento, la identificación definitiva del *S. aureus* depende de su capacidad para producir la enzima coagulasa o para fermentar el manitol.

El microorganismo coagulasa negativo más importante es *S. epidermidis*, que está presente en forma

universal en la flora cutánea normal pero puede producir enfermedad bajo ciertas circunstancias, como la infección de las prótesis. La otra especie coagulasa negativa importante es *S. saprophyticus*, que produce infecciones del aparato urinario.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

La estructura celular de *S. aureus* es compleja. La mayoría de las cepas no son encapsuladas. Algunas cepas que tienen cápsulas de polisacáridos parecen poseer mayor virulencia en animales, pero la importancia clínica de la cápsula es incierta. La pared celular está constituida por tres componentes, análogos a los elementos estructurales de los estreptococos del grupo A: ambos tienen un antígeno carbohidrato, un componente proteico y un mucopéptido. El carbohidrato antigénico es un ácido teicoico que, en el *S. aureus*, es un polímero de N-acetil glucosamina y fosfato de polirribitol. Pueden detectarse anticuerpos contra el ácido teicoico en el suero humano normal y se presentan títulos elevados en pacientes con infecciones con estafilocócicas arraigadas. El ácido teicoico no juega un papel claro en la virulencia, y no son protectores los anticuerpos dirigidos contra él. El componente proteico de la pared celular es la proteína A, la cual reacciona con la inmunoglobulina G del suero humano normal, interactuando con la fracción Fc, más que el componente Fab, por lo que se le considera como un antígeno verdadero. La proteína A puede ser antifagocítica, pero no se ha establecido su importancia en la virulencia. El mucopéptido de la pared celular del estafilococo es estructuralmente similar al mucopéptido de otras bacterias gram positivas.

Epidemiología

S. aureus es un microorganismo con extraordinario poder de diseminación, puede cultivarse en superficies ambientales, ropa, ropa de cama y el aire, aunque la transmisión del estafilococo por gotas de aerosol en el aire o fomite no parece ser la principal vía de infección. El ser humano es el reservorio de la infección, ya sea como portador asintomático o como enfermo con lesiones estafilocócicas. Los portadores nasales son frecuentes, con un índice que varía del 15 a más del 50 por ciento y que aumenta en pacientes hospitalizados, pacientes en diálisis, adictos a narcóticos y diabéticos insulino dependientes. Otros lugares relativamente frecuentes de colonización son el recto, el periné y la faringe. Es frecuente que *S. aureus* pueda cultivarse de la piel normal, aunque la colonización de la piel pudiera ser breve, con recolonización repetida a partir de la nariz. No se sabe por qué algunos individuos son portadores crónicos, otros son temporales y, finalmente, algunos son resistentes a la colonización. Tampoco se sabe por qué algunas personas portan un gran número de microorganismos y otras tienen sólo escaso número de colonias. La transmisión de persona a persona ocurre con mayor facilidad a partir de portadores nasales con un gran número de microorganismos, y de individuos con infecciones estafilocócicas activas de la piel o de las vías respiratorias. El estado de portador nasal aumenta el riesgo de infecciones de la piel y heridas⁷⁴ así como de bacteremia.⁷⁵ Las infecciones virales de las vías respiratorias superiores parecen aumentar la eliminación de bacterias en los portadores nasales.⁷⁶ La aplicación periódica de ungüento de piromicina en portadores nasales reduce la frecuencia del estado de portador y el riesgo de infecciones en la piel.⁷⁷

Son frecuentes las infecciones leves por estafilococos; es raro el individuo que no ha sufrido alguna vez en su vida un furúnculo (divieso), una paroniquia o un orzuelo estafilocócico. Las infecciones graves requieren por lo general un trastorno previo de los mecanismos de defensa del huésped; lo más frecuente es una enfermedad de la piel, un traumatismo o una infección viral de las vías respiratorias, en especial influenza o sarampión. Otros factores predisponentes incluyen cuerpos extraños, hepatopatías, neoplasias, diabetes, insuficiencia renal, defectos en la función de los leucocitos o las inmunoglobulinas, adicción a narcóticos y tratamiento con antibióticos de amplio espectro.

A diferencia de la incidencia de las infecciones por otros cocos gram positivos, la incidencia de las infecciones estafilocócicas graves ha aumentado mucho desde la aparición de los antibióticos. En gran medida, este aumento puede atribuirse al desarrollo de resistencia a los mismos. Cuando se introdujo la penicilina por primera vez, menos del 10 por ciento de los estafilococos eran resistentes a ella; este porcentaje se ha elevado constantemente hasta incluir a la gran mayoría de los estafilococos. Hacia finales de los años 50 las infecciones estafilocócicas alcanzaron proporciones de epidemia, siendo particularmente graves las que se presentaban en los hospitales. Con la introducción de la meticilina en 1959 y de otros antibióticos resistentes a la penicilinasa en la década posterior, ha disminuido la incidencia de infecciones nosocomiales por estafilococos. Aunque los estafilococos son aún de gran importancia como patógenos hospitalarios, los bacilos gram negativos y los enterococos rivalizan ahora como la causa principal de sepsis nosocomial. Por desgracia, en la actualidad han surgido cepas de estafilococos resistentes a la meticilina como patógenos nosocomiales importantes y en el horizonte se esperan cepas resistentes a vancomicina.⁷⁸

Patogenia y fisiopatología

La reacción tisular inicial a la infección por estafilococos consiste en inflamación aguda con exudación intensa de leucocitos polimorfonucleares; existe trombosis vascular y necrosis tisular con evolución rápida a la formación de abscesos. Debido al desarrollo de una red de fibrina, y a la proliferación ulterior de fibroblastos, aparecen en estos abscesos zonas tabicadas y destrucción tisular con leucocitos muertos y bacterias viables en su centro. La fibrosis y la cicatrización suelen ser importantes al desaparecer la infección.

La mayoría de las cepas de *S. aureus* producen varios productos extracelulares, incluyendo enzimas y toxinas que pueden explicar su tendencia a producir infecciones acompañadas de cavitación y destrucción local. Al parecer, es la coagulasa la enzima más importante, y es producida virtualmente por todas las cepas de *S. aureus*. Esta enzima ocasiona coagulación del plasma, lo que puede ser un factor para su virulencia porque promueve la formación de la red de fibrina necesaria para la constitución del absceso. Otra enzima importante es la penicilinasa. Dado que esta enzima no participa en la patogenia, los estafilococos que producen penicilinasa no son más virulentos que las cepas que no la producen. No obstante, la penicilanasa es importante clínicamente y en la epidemiología porque hidroliza el anillo β -lactámico de la penicilina, inactivando la molécula. La producción de penicilina es controlada por

plásmidos o episomas (moléculas de ADN extracromosómico que se duplica durante la división celular). Sin embargo, a diferencia de los factores R de los bacilos gram negativos, los plásmidos responsables de la resistencia a la penicilina no suelen conferir resistencia a múltiples antibióticos.

Los estafilococos pueden producir lipasa, proteasa, DNasa y hialuronidasa, que contribuyen a la destrucción tisular.

De mayor interés aún son las toxinas no enzimáticas producidas por *S. aureus*. La toxina-alfa es una citotoxina que produce poros en las membranas celulares, alterando su permeabilidad y causando daño o muerte celular. Esta toxina daña los eritrocitos y leucocitos y activa a las plaquetas. La inyección de toxina-alfa en animales de experimentación puede producir necrosis cutánea y contracción del músculo liso vascular, produciendo isquemia tisular. Otro factor potencialmente significativo para la virulencia es la leucocidina, que consiste en dos proteínas leucotóxicas capaces de dañar las membranas lisosomales. Algunas cepas de estafilococos producen exfoliatina, que es responsable de la epidermolisis del síndrome de la piel escaldada por estafilococo (SSS, por sus siglas en inglés n. del t). Otras cepas pueden sintetizar también una de cuatro enterotoxinas antigénicamente diferentes, productoras del vómito y la diarrea característica de la intoxicación estafilocócica por alimentos. En raras ocasiones el estafilococo produce toxina eritrogénica, responsable de la escarlatina. Por último, una exotocina estafilocócica, la toxina-1 del síndrome del choque tóxico (TSCT-1), parece ser la responsable del síndrome del choque tóxico (ver adelante).

No se conocen con certeza los mecanismos de resistencia e inmunidad que defienden al huésped del estafilococo. La importancia de los granulocitos en la defensa contra los estafilococos se sustenta en la susceptibilidad que muestran contra estos gérmenes los pacientes con neutropenia o con otras alteraciones funcionales de los neutrófilos, tales como la enfermedad granulomatosa crónica, el síndrome de Chédiak-Higashi y varias anomalías de la quimiotaxis. Los factores más importantes de predisposición a las enfermedades estafilocócicas no son los inmunológicos sino los mecánicos. Por ejemplo, una abrasión cutánea podría constituir la puerta de entrada de infecciones cutáneas y, en muchos casos, de bacteremias estafilocócicas. El abuso de drogas intravenosas es la causa de muchos casos de bacteremia y endocarditis estafilocócica. Los catéteres de venoclisis son particularmente importantes en las infecciones nosocomiales. Los catéteres de plástico son cubiertos por fibrinógeno y fibrina, que interactúan con adhesinas de la superficie celular de la bacteria y fijan los estafilococos al catéter.

INFECCIONES CLINICAS POR ESTAFILOCOCOS

Infecciones de la piel y tejidos blandos

Las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad estafilocócica son las infecciones de la piel y los tejidos blandos. Estas van desde procesos que pueden ser muy molestos pero que raras veces son graves, tales como impétigo, foliculitis, furúnculos, ántrax y paroniquia, hasta infecciones profundas mucho más

graves, tales como la celulitis y la sepsis de heridas.

Las infecciones cutáneas por estafilococos son epidemiológicamente importantes en la transmisión de enfermedades estafilocócicas graves. Igualmente incluso las infecciones localizadas pueden evolucionar a bacteremia y endocarditis, y en algunas ocasiones los furúnculos de la nariz y la cara pueden producir infecciones del SNC al diseminarse por los canales venosos.

Infecciones de huesos y articulaciones

Los estafilococos se encuentran entre las causas principales de osteomielitis y artritis sépticas, tanto de los huesos largos como de los cuerpos vertebrales y sus discos. Estas infecciones pueden ser el resultado de la diseminación por vía hematógena o por contigüidad de una infección localizada. Además de producir osteomielitis aguda, los estafilococos pueden causar infecciones óseas crónicas, en las cuales puede persistir activa, durante mucho tiempo, una infección localizada sin diseminarse. *S. aureus* también es la causa principal de la bursitis séptica.

Infecciones de las vías respiratorias

Aunque los estafilococos se alojan en la nasofaringe, son causa poco frecuente de infecciones de las vías respiratorias altas. Los estafilococos no ocasionan faringitis; raras veces provocan otitis aguda, sinusitis o mastoiditis, pero pueden participar en infecciones crónicas en estas regiones.

S. aureus es responsable de menos del 10 por ciento de todas las neumonías bacterianas; sin embargo, es un patógeno importante de las vías respiratorias bajas. La neumonía estafilocócica puede ocurrir por diseminación local a partir de las vías superiores, o por siembra hematógena. Excepto en los lactantes, la neumonía estafilocócica contraída por vía aérea es poco frecuente como una enfermedad primaria; generalmente ocurre después de infecciones de las vías respiratorias, en especial de la influenza. Así pues, la enfermedad clínica frecuentemente sigue un curso bifásico: durante 4 o 5 días se presentan los síntomas de la enfermedad viral, seguidos por deterioro súbito. La neumonía estafilocócica también se presenta como infección nosocomial, sobre todo en ancianos y en pacientes debilitados; en estos casos la mortalidad es del 32 por ciento. *S. aureus* puede producir neumonía en individuos infectados por VIH. Estas infecciones a menudo son adquiridas en la comunidad y tiene una mortalidad del 38 por ciento, incluso con tratamiento apropiado con antibióticos.

Los pacientes con neumonía estafilocócica se encuentran muy enfermos, con fiebre, calosfríos, tos y disnea. La producción de esputo purulento es casi constante, y se pueden identificar leucocitos polimorfonucleares y estafilococos en la tinción de Gram. Radiológicamente la neumonía estafilocócica contraída por vía aérea produce un infiltrado bronconeumónico nodular característico, a menudo acompañado de múltiples áreas de consolidación. Puesto que estos microorganismos tienden a producir necrosis tisular, la cavitación es relativamente frecuente, y pueden aparecer abscesos pulmonares y empiemas. Durante el proceso de recuperación ocurre fibrosis y cicatrización.

La neumonía estafilocócica adquirida por vía hematógena es una complicación relativamente frecuente de bacteremia por estafilococo, en especial cuando existe embolia séptica por endocarditis de la válvula tricúspide. La producción de esputo tiende a ser más tardía y menos llamativa que en las neumonías adquiridas por vía aérea. Entre los hallazgos radiográficos característicos llama la atención la existencia de múltiples zonas de pequeños infiltrados que, si bien pueden ser evanescentes, suelen progresar a la cavitación. La neumonía estafilocócica es potencialmente fatal y requiere antibioticoterapia prolongada con dosis parenterales altas con frecuencia durante 2 a 4 semanas. Los pacientes con absceso y empiema suelen requerir tratamiento durante 3 o 4 semanas, con drenaje del empiema.

Infecciones del torrente sanguíneo

La mayoría de los pacientes con bacteremia estafilocócica se encuentran muy enfermos; más de la mitad presentan temperaturas superiores a los 40°C y la mayoría tiene escalofríos y cuadro tóxico general. Se han encontrado enfermedades subyacentes graves en el 75 al 85 por ciento de los casos. La tasa de mortalidad global es de 21 a 34 por ciento. Hasta el 86 por ciento de los pacientes con bacteremia por estafilococo adquieren la infección en el hospital, con frecuencia a partir de catéteres IV infectados, infecciones de la piel y heridas o infecciones de vías respiratorias bajas. La drogadicción es responsable de más de la mitad de los casos adquiridos en la comunidad. Es más probable que los pacientes con bacteremia adquirida en la comunidad presenten endocarditis e infecciones metastásicas secundarias que los pacientes con infecciones nosocomiales, que suelen tener una puerta de entrada evidente y enfermedades subyacentes graves. La siembra bacterémica puede causar infección estafilocócica secundaria de los pulmones, huesos, articulaciones y vías genitourinarias. La evidencia de afección del SNC sugiere endocarditis y constituye un signo de mal pronóstico.

Los pacientes con bacteremia por estafilococos han sido tratados por lo general con antibióticos parenterales durante 4 a 6 semanas. Esta tendencia se ha sustentado en los resultados de un estudio efectuado de 1940 a 1954, en el cual se observó que el 64 por ciento de 55 pacientes con bacteremia estafilocócica desarrollaron endocarditis.⁸¹ Más recientemente, Nolan y Beaty⁸² y otros han sugerido que los pacientes con un foco primario de infección extirpable o tratable (con más frecuencia catéteres IV infectados) y sin evidencia clínica de endocarditis pueden ser tratados con seguridad con solo 10 a 21 días de antibióticos IV. Sin embargo, otros estudios han reportado el desarrollo de endocarditis en el 22 a 38 por ciento de los pacientes con un foco primario de bacteremia. Por lo tanto, no debe ignorarse la posibilidad de endocarditis, aún si existe un foco primario evidente. Así mismo, pueden aparecer complicaciones graves, tales como choque, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto e infección metastásica, incluso en ausencia de endocarditis.

Se requieren estudios controlados para determinar la seguridad y eficacia del tratamiento a corto plazo para la bacteremia por estafilococos.⁸³ Por lo tanto, puede ser prudente tratar a los pacientes con bacteremia estafilocócica como si tuvieran endocarditis, a menos que exista evidencia clara de que la bacteremia es solo transitoria o de un foco primario removible, con un curso clínico benigno, eliminación

rápida de la bacteremia, ausencia de alteraciones valvulares e infección metastásica y defensas del huésped intactas. Los títulos negativos de anticuerpos contra ácido teicoico apoyan la decisión de abreviar el tratamiento intravenoso, que de todos modos debe continuarse por lo menos durante 10 a 15 días.⁸⁴ Se ha propuesto un tratamiento con antibióticos intravenosos, seguido de administración oral, pero son necesarios más estudios al respecto antes de recomendar rotundamente este régimen. Claro está que el médico debe individualizar el tratamiento, sopesando los riesgos de dejar una endocarditis subtratada, contra la morbilidad y el costo de 4 a 6 semanas de antibioticoterapia.

Debido a la alta mortalidad de la bacteremia y la endocarditis estafilocócica, se están estudiando tratamientos empíricos combinados, utilizando nafcilina o vancomicina, con gentamicina y rifampicina. Hasta ahora, el tratamiento combinado parece ofrecer pocas ventajas, aunque puede ser útil en los enfermos que no responden al tratamiento convencional. Los adictos a drogas intravenosas con endocarditis del lado derecho no complicada responden satisfactoriamente al tratamiento abreviado,⁸⁵ y se han estudiado esquemas de tratamiento por vía oral.⁸⁶

Debido a la tendencia que tienen los estafilococos para formar abscesos, es particularmente importante evaluar a los pacientes bacterémicos en busca de una infección localizada que pudiera requerir drenaje quirúrgico. El tratamiento de la bacteremia estafilocócica en los pacientes con catéteres de Hickman casi siempre requiere el retiro del catéter además de la administración de antibióticos. La endocarditis por estafilococos parece estar aumentando en frecuencia, sus características clínicas y tratamiento se revisan en otro capítulo.

Otras infecciones estafilocócicas

Las infecciones estafilocócicas del SNC se presentan con más frecuencia en forma de meningitis aséptica en el curso de una bacteremia estafilocócica, sobre todo en los pacientes con endocarditis. Las alteraciones de la conciencia son las manifestaciones más frecuentes; la rigidez de nuca puede ser discreta o estar ausente y pueden aparecer convulsiones o signos neurológicos faciales. El líquido cefalorraquídeo revela por lo general pleocitosis moderada, mientras que la tinción de Gram y los cultivos son negativos. El proceso patológico de base suele estar constituido por pequeños émbolos, cerebritis o microabscesos.⁸¹ *S. aureus* rara vez produce meningitis purulenta. La extensión directa de la infección a partir de heridas traumáticas o neuroquirúrgicas, así como de osteomielitis de la mastoides y de otros huesos craneales es una causa más frecuente de meningitis estafilocócica que la siembra hematógena. Aunque *S. epidermidis* se encuentra implicado con mayor frecuencia, *S. aureus* puede producir meningitis en pacientes con derivaciones ventriculares. Se ha demostrado que la nafcilina penetra en el LCR y debe administrarse en dosis de aproximadamente 2 g por vía intravenosa cada 4 horas en el adulto de peso medio y función renal normal. Cuando no puede usarse nafcilina porque los organismos son resistentes a meticilina o porque el paciente es alérgico a la penicilina el tratamiento debe individualizarse. Deben considerarse opciones como vancomicina y rifampicina IV en dosis altas. En los pacientes que están respondiendo puede ser útil la vancomicina o la bacitracina intratecales o el TMP-SMX, la eritromicina y el cloranfenicol IV.

Otra infección poco usual del sistema nervioso central, en la cual se involucra frecuentemente *S. aureus*, es el absceso espinal epidural. Los pacientes con esta enfermedad suelen padecer osteomielitis vertebral. Se presenta con fiebre y dolor dorsal y, si existe compresión medular, se desarrollará dolor radicular, debilidad y parálisis; está indicada la descompresión quirúrgica inmediata.

Los estafilococos pueden afectar el tubo digestivo. Ocurre contaminación de los alimentos con estafilococos cuando las personas que los manejan tienen herida superficiales infectadas o eliminan gotas nasales con microorganismos e inoculan los alimentos con cepas de *S. aureus* productoras de enterotoxina. Si el alimento contaminado no se refrigera, los organismos producen enterotoxina en 4 a 6 horas. Los síntomas aparecen de pronto, de 1 a 6 horas después de la ingestión de la enterotoxina previamente sintetizada; consisten en sialorrea, náusea, vómitos, dolor abdominal, diarrea y postración. Generalmente los síntomas ceden antes de 24 horas. No existe tratamiento específico, debiéndose sólo reponer los líquidos y electrolitos; puede requerirse la hidratación con soluciones IV en los casos de enfermedad severa.

En algunos casos *S. aureus* puede producir infecciones genitourinarias. Del 7 al 27 por ciento de los pacientes con bacteremia estafilocócica presentan urocultivos positivos. A pesar de que la mayoría de estos pacientes no presenta infección renal evidente, algunos pueden desarrollar pielonefritis hematógena, abscesos renales corticales, ántrax renal, abscesos perinéfricos o abscesos prostáticos. Estos procesos patológicos deben considerarse en todos los pacientes con urocultivos positivos, así como en aquellos con bacteremia estafilocócica que se acompaña de fiebre persistente, dolor en flanco o sedimento urinario anormal. Para obtener el diagnóstico puede ser de utilidad la realización de urografía excretora, nefrotomografía, ecografía renal y TC. Para el diagnóstico de los abscesos prostáticos puede requerirse examen rectal repetido o ultrasonido. *S. aureus*, solo o junto con otros patógenos genitourinarios, puede producir infecciones nosocomiales del aparato urinario en pacientes con catéteres intravenosos.

S. aureus puede producir infección de las glándulas sebáceas del párpado (orzuelo), conjuntivitis purulenta o celulitis de la órbita. Puede causar parotiditis; ésta se presenta generalmente en los ancianos o en los pacientes debilitados y deshidratados. La mastitis es más frecuente en las madres que amamantan en el periodo posparto temprano, pero también puede ocurrir en neonatos o en mujeres que no amamantan. La infección de los músculos es rara en los climas templados, pero es frecuente en los trópicos. La piomiositis tropical se presenta con fiebre y múltiples abscesos musculares. El diagnóstico debe sospecharse en individuos que han emigrado recientemente de regiones tropicales, aunque también debe considerarse en personas que no han viajado y en pacientes con SIDA. La TC puede ser de utilidad para detectar los abscesos musculares. La pericarditis purulenta puede aparecer por la extensión directa de una neumonía o un empiema, o bien por siembra hematógena. La bacteremia estafilocócica llega a producir abscesos metastásicos en cualquier órgano, incluyendo el hígado y el bazo. Los pacientes con abscesos metastásicos pueden tener fiebre persistente; en estos casos el diagnóstico puede ser difícil si no existen síntomas locales. *S. aureus* puede causar peritonitis en pacientes en diálisis peritoneal continua

ambulatoria.

Síndrome de choque-tóxico estafilocócico

En 1978 se identificó por primera vez el SCT, para 1990 se habían reportado más de 3,300 casos en los Estados Unidos, el 90 por ciento en mujeres durante la menstruación y que usaban tampones vaginales. La incidencia del SCT disminuyó en forma súbita con la desaparición del mercado de los tampones superabsorbentes. En la actualidad ocurren menos de 100 casos cada año, siendo más los casos no asociados con menstruación que los asociados. Muchos casos son de adquisición nosocomial, con frecuencia como resultado de infecciones de heridas posoperatorias por estafilococo.^{87,88}

Las siguientes observaciones implican al *S. aureus* como causa del SCT: (1) *S. aureus* se ha aislado de los cultivos vaginales de más del 90 por ciento de las mujeres que menstrúan y que cursan con SCT, pero sólo del 10 por ciento de las mujeres sanas en el período menstrual; (2) el SCT en los varones o en las mujeres que no menstrúan se ha relacionado con infecciones estafilócicas focales, y (3) la TSCT-1, producto de los estafilococos, puede producir muchas de las manifestaciones del SCT en animales de experimentación. La TSCT-1 actúa como un superantígeno, estimulando la producción de interleucina-1 y factor de necrosis tumoral y la liberación de endotoxina. Esta toxina se ha detectado en la sangre y los líquidos corporales de pacientes con SCT. La producción de la TSCT-1 se refuerza por ciertos estados, incluyendo el ambiente aeróbico, el pH neutro y los niveles bajos de glucosa y magnesio (lo que tal vez explica el porqué ciertas infecciones estafilocócicas tienden a producir más SCT). Debido a que algunos estafilococos aislados de pacientes con el SCT no producen la TSCT-1, es probable que otras toxinas participen en algunos casos. Un síndrome similar al SCT se ha relacionado con infecciones producidas por *S. pyogenes* [ver antes, Estreptococos].

Manifestaciones clínicas El SCT es una enfermedad multisistémica con diversas manifestaciones clínicas [ver tabla 2]. Son comunes la leucocitosis y trombocitopenia ($< 100,000$ plaquetas/mm³). El examen de orina puede mostrar piuria leve y en ocasiones hematuria microscópica. Aumentan la concentración de nitrógeno de urea en sangre y creatinina en más del 50 por ciento de los pacientes. En la mitad de los mismos aumenta la bilirrubina sérica y las enzimas hepáticas. La creatina cinasa está aumentada en más de la tercera parte de los enfermos y se ha desarrollado mioglobinuria en algunos. También se encuentra amilasa sérica elevada, que puede relacionarse con la azoemia, más que constituir una evidencia de pancreatitis clínica. Con frecuencia se observa hipocalcemia inexplicable. La caída en el calcio sérico es excesiva en relación con la hipoalbuminemia y quizá sea causada por aumento en la concentración de calcitonina. Los hemocultivos son negativos en la mayoría de los casos.

Tabla 2 Manifestaciones clínicas del síndrome de choque tóxico

- Fiebre alta
- Erupción escarlatiforme
- Hipotensión y estado de choque
- Descamación, particularmente en palmas y plantas, durante la convalecencia.

MANIFESTACIONES DE LA AFECCION DE ORGANOS ESPECIFICOS

- Membranas mucosas: hiperemia de conjuntivas, faringe y vagina.
- Aparato digestivo: vómitos y diarrea, al principio.
- Músculos: mialgias intensas (nivel sérico elevado de creatina cinasa; rabdomiolisis en algunos pacientes).
- Sistema nervioso central: encefalopatía tóxica (desorientación, delirio o embotamiento en ausencia de fiebre alta o estado de choque).
- Riñón: azoemia; piuria en ausencia de infección demostrable del aparatourinario.
- Hígado: elevación de bilirrubina sérica y TGO.
- Sangre: trombocitopenia.

Diagnóstico diferencial La combinación de fiebre, dolor faríngeo y eritrodermia difusa orientan al diagnóstico de escarlatina, pero la presencia de hipotensión importante y la ausencia de evidencia bacteriológica de infección estreptocócica del grupo A descartan este diagnóstico. Sin embargo, los estreptococos del grupo A pueden producir un síndrome grave que es similar al SCT, excepto por la ausencia de manifestaciones cutáneas [*ver antes*, Síndrome de choque tóxico por estreptococos]. El SSSS también produce fiebre y cambios cutáneos similares; la presencia de lesiones bulosas y del signo de Nikolsky positivo son características del SSSS, y no son evidentes en el SCT estafilocócico. Se produce por una cepa de *S. aureus* productora de exfoliatina.

La presencia de fiebre y erupción escarlatiniforme relacionados con medicamentos es un problema clínico más frecuente que se confunde con el SCT. Sin embargo, el comienzo súbito de la fiebre, diarrea e hipotensión característicos del SCT es poco frecuente en el primero.

La fiebre, el exantema, el dolor faríngeo y la inyección conjuntival en el SCT pueden sugerir el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki, pero esta última casi siempre se presenta en niños menores, acompañada de linfadenopatía manifiesta y tiene una evolución más prolongada. Algunas enfermedades sistémicas como la meningococemia y la fiebre de las Montañas Rocosas se asocian en sus etapas

iniciales con erupción maculoeritematosa, confusión e hipotensión, y pueden semejar al SCT en cierto grado. Sin embargo, las consideraciones epidemiológicas como la relación con la menstruación, la ausencia de exposición a la garrapata, la ausencia de lesiones petequiales, la diarrea y el LCR normal orientan más al SCT.

Tratamiento En el tratamiento del SCT se requiere la atención inmediata de la hipotensión y el estado de choque, con administración intensiva de líquidos (y con catecolaminas complementarias si es necesario), atención del sitio de infección o colonización del *S. aureus* (retiro de tampón vaginal y drenaje de cualquier absceso estafilocócico) y uso de antimicrobianos sistémicos con una cefalosporina o penicilina resistente a la β -lactamasa. Un análisis retrospectivo de 45 pacientes indicó que los glucocorticoides pueden ayudar en la recuperación, pero se necesitan más datos antes de recomendar su uso en todos los pacientes con SCT. La mayoría de los pacientes se recuperan en 1 a 2 semanas; la mortalidad es aproximadamente del 5 por ciento.

CONTROL DE LAS INFECCIONES ESTAFILOCOCCICAS

Además de la paroniquia y el orzuelo, las infecciones estafilocócicas leves de la piel, tales como la foliculitis y la furunculosis, por lo general responden bien a la aplicación tópica de compresas calientes. Infecciones más serias, tales como el ántrax, pueden requerir además incisión y drenaje. Deben agregarse antibióticos cuando exista fiebre aunada a los síntomas generales, ante grandes lesiones que no respondan al manejo local, cuando los pacientes tengan problemas subyacentes de carácter médico (tales como una valvulopatía o una prótesis cardíaca) o cuando se encuentre afectada la nariz o la cara. Generalmente es suficiente con la administración de cloxacilina o dicloxacilina, en dosis oral de 250 a 500 mg, cada seis horas. La cefalexina o la eritromicina, en dosis similares, son alternativas excelentes, al igual que la clindamicina en dosis oral de 150 a 300 mg cada 6 horas.

En las infecciones estafilocócicas graves, tales como la celulitis, sepsis de heridas profundas, neumonía, artritis séptica, osteomielitis, bacteremia, endocarditis o meningitis, es obligada la administración de antibióticos por vía parenteral. La oxacilina o la nafcilina, en dosis de 1 g cada 4 horas, puede ser suficiente para el tratamiento de la neumonía o la celulitis, pero habrá de utilizarse una dosis de 2 g cada 4 horas en el tratamiento de la osteomielitis, endocarditis e infecciones del SNC en un adulto de peso medio y función renal normal. Las cefalosporinas parenterales son alternativas excelentes, a menos que exista infección del SNC. Si bien la eritromicina, la lincomicina y la clindamicina han producido buenos resultados en los pacientes alérgicos a la penicilina con celulitis, neumonía u osteomielitis, se prefiere utilizar la vancomicina en los casos de endocarditis, ya que es un antibiótico bactericida.

Aunque solo el 10 por ciento de todas las cepas de estafilococos son sensibles a la penicilina, la penicilina G sigue siendo el antibiótico de elección para los microorganismos sensibles. Sin embargo, deben considerarse con cuidado las pruebas de sensibilidad, ya que la penicilinasa es una enzima inducible. Es mejor reservar la penicilina G para los estafilococos en que se ha demostrado carencia de penicilinasa o para las cepas que, en las pruebas de sensibilidad de Kirby-Bauer, muestran zonas de inhibición muy

grandes con la penicilina. A veces también la resistencia a la meticilina puede pasar inadvertida en la prueba rutinaria de sensibilidad, ya que se le observa con mayor facilidad a temperaturas más bajas (30°C), mayores concentraciones de sal, o después de 48 horas de incubación.

El sinergismo entre las penicilinas y los aminoglucósidos contra *S. aureus*, puede observarse in vitro y en infecciones estafilocócicas experimentales. Hasta ahora, el uso de antibióticos combinados para el tratamiento de la endocarditis por *S. aureus* debe considerarse como experimental. La mayor parte de los estafilococos son muy sensibles a la rifampicina, la que puede ser de utilidad en combinación con otros antibióticos antiestafilocócicos en el tratamiento de ciertos estados clínicos de difícil resolución. Sin embargo, los estafilococos desarrollan con rapidez resistencia a la rifampicina cuando se le usa como único fármaco, y ésta puede incluso surgir durante el tratamiento combinado. La utilidad de la ciprofloxacina es limitada por el desarrollo de resistencia. Solo el tiempo dirá si las nuevas fluoroquinolonas, como la levofloxacina y la trovafloxacina, serán más útiles.

Desde su aparición en 1970, las cepas de *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) han constituido un problema creciente.⁸⁹ Estos organismos producen una proteína de la pared celular que fija penicilina con baja afinidad para los antibióticos beta-lactámicos.⁹⁰ En un principio los SARM aparecieron como patógenos de los hospitales universitarios, aunque esto sigue siendo más frecuente, estos microorganismos pueden adquirirse cada vez más fuera de los hospitales.⁹¹ Los SARM se han convertido en un problema serio en los centros de cuidado crónico. Una vez que se ha establecido en un hospital, el SARM puede constituirse rápidamente en un patógeno importante, produciendo hasta el 30 por ciento de las infecciones nosocomiales por *S. aureus*. Se ha demostrado que es difícil el control del SARM; los pacientes afectados deben someterse a aislamiento estricto. Incluso ha sido necesario cerrar las unidades en donde este microorganismo es endémico para lograr su control.⁹¹ Tanto los pacientes como el personal del hospital pueden volverse portadores asintomáticos. El estado de portador típicamente es prolongado, excediendo 3 años.⁹² Los antibióticos suelen ser ineficaces. El ungüento de mupirocina (ver adelante) puede reducir el estado de portador de SARM, pero debido a que la recolonización es frecuente, no se recomienda para el uso a largo plazo en los centros de cuidado crónico.⁹³

La virulencia y las manifestaciones clínicas del SARM no son diferentes a las de otras cepas de *S. aureus* sensibles a la meticilina. La mayoría de los SARM son también resistentes a la penicilina, las cefalosporinas, la eritromicina y el cloranfenicol. Aun cuando los microorganismos parezcan sensibles a las cefalosporinas en la prueba de difusión de disco, no debe confiarse en ellas para el tratamiento. La vancomicina es el fármaco de elección; los resultados obtenidos con ella son similares a los que se consiguen con los beta lactámicos en las infecciones por cepas sensibles a la meticilina. Los pacientes con endocarditis causada por SARM suelen responder con lentitud a la vancomicina y a la vancomicina y rifampicina. Sin embargo, a pesar de la persistencia de fiebre durante un promedio de 7 días y de bacteremia durante 9 días, los pacientes responden en forma favorable al tratamiento antibiótico continuo. Aunque es menos eficaz que la vancomicina, el TMT-SMX puede constituir una alternativa en el tratamiento de las infecciones causadas por SARM.

Con el mayor uso de la vancomicina han comenzado a aparecer cepas de *S. aureus* con menor sensibilidad a este antibiótico.⁹⁴ Aunque estos organismos son aún muy poco frecuentes en los Estados Unidos, se requieren medidas vigorosas de control para prevenir que se sumen a los ERV como patógenos nosocomiales importantes (ver antes).⁹⁵

Además de un tratamiento intensivo con antibióticos, en general se requieren otras acciones para el tratamiento de las infecciones por estafilococos. Concretamente, es importante retirar los catéteres intravenosos u otros cuerpos extraños que pudieran ser la puerta de entrada para una bacteremia estafilocócica, o constituir un albergue para la infección persistente. Debe buscarse intencionalmente la presencia de abscesos estafilocócicos, los cuales a menudo requieren drenaje quirúrgico. Finalmente, habrá que estar atentos a una endocarditis o infección metastásica en todos los pacientes con bacteremia por estafilococos.

El control epidemiológico de las infecciones por estafilococos demanda su búsqueda continua y el informe de los que se encuentren. Los pacientes con infección activa en la piel o en heridas deberán tratarse con precaución para evitar la transmisión por contacto; las precauciones respiratorias podrán ser de utilidad para los pacientes con neumonía estafilocócica, aunque la diseminación aérea es mucho menos importante que la transmisión por contacto directo. Puede ser frustrante el tratamiento de los portadores nasales y rectales, en especial si éstos son personal hospitalario o individuos con furunculosis recurrente. Se ha sugerido el tratamiento tópico con jabones germicidas, yoduro de povidona o ungüentos antibióticos, pero los resultados a largo plazo han sido desalentadores. Los antibióticos administrados por vía oral, incluyendo rifampicina, TMT-SMX y ciprofloxacina, no han dado los resultados promisorios que se esperaban en un principio. La interferencia bacteriana, que intenta el desplazamiento de las cepas de estafilococos epidemiológicamente virulentos, por la colonización deliberada de otras menos virulentas, ha sido prácticamente abandonada, en parte por haberse provocado infecciones por estas cepas que se suponían menos virulentas. Han sido infructuosos los intentos de crear vacunas contra estafilococos.

El tratamiento intranasal con el ungüento de mupirocina cálcica ayuda a controlar el estado de portador de estafilococos. La mupirocina es un antibiótico producido en condiciones naturales por *P. fluorescens* que inhibe a *S. aureus* (incluyendo las cepas resistentes a penicilina y meticilina) y otros cocos gram positivos aerobios al unirse reversiblemente a la enzima bacteriana sintetasa del ARN de transferencia de isoleucil; no se ha observado resistencia cruzada entre la mupirocina y otros antibióticos. Un estudio con grupo control y placebo realizado en 34 pacientes portadores de *S. aureus* encontró que el tratamiento mensual con mupirocina nasal redujo la incidencia de colonización nasal y las infecciones cutáneas por lo menos durante 1 año.⁷⁷ La mupirocina fue administrada por vía intranasal 2 veces al día durante 5 días y los efectos colaterales fueron mínimos. Son necesarios más estudios para confirmar los beneficios de la mupirocina.⁹⁶ Sin embargo, debido a que puede ocurrir resistencia a la mupirocina⁹⁷ y a la recolonización después del tratamiento,⁹³ debe evitarse su uso indiscriminado. Este medicamento ha sido autorizado por la *Food and Drug Administration* de los EUA para el tratamiento tópico del impétigo.

S. epidermidis y otros estafilococos coagulasa negativa son microorganismos de bajo potencial patogénico que se presentan universalmente como parte de la flora cutánea normal. Debido a su ubicuidad, a menudo se les aísla de las muestras obtenidas para cultivo, pero son con mayor frecuencia un contaminante y no un patógeno verdadero. Sin embargo, bajo ciertas circunstancias estos microorganismos pueden ser productores de una enfermedad importante.⁹⁸ En la gran mayoría de los casos *S. epidermidis* es un germen oportunista que produce infecciones sólo en los pacientes con enfermedades graves. Principalmente, *S. epidermidis* produce infecciones en pacientes con catéteres intravenosos o prótesis. Muchas cepas producen un exopolisacárido que funciona como cápsula. Esta cepa mucosa es una adhesina que une el microorganismo a las prótesis y también inhibe la acción de los antibióticos, lo que contribuye a la patogenidad.

En la actualidad, *S. epidermidis* es la causa principal de bacteremia nosocomial que resulta sobre todo del uso de catéteres intravenosos, principalmente de los catéteres colocados en las venas centrales. Los pacientes con este tipo de infecciones pueden tener signos de flebitis en el sitio de la colocación del catéter y pueden presentar fiebre discreta o elevaciones térmicas en agujas. Deberá retirarse la aguja o catéter intravenoso y administrarse un ciclo de antibióticos parenterales. La infección metastásica es rara, pero puede ser grave. *S. epidermidis* puede ser una causa importante de bacteremia en los pacientes inmunosuprimidos.⁹⁹ También es la causa principal de bacteremia en las unidades pediátricas de cuidados intensivos, en donde las infecciones son resultado sobre todo de la administración intravenosa de emulsiones de lípidos.¹⁰⁰ La mortalidad de los pacientes con infecciones por *S. epidermidis* es de cerca del 40 por ciento, en parte porque los pacientes tienen enfermedades subyacentes graves; la mortalidad atribuible únicamente a la infección es cercana al 13 por ciento.

Un problema más grave se presenta cuando *S. epidermidis* y otros estafilococos coagulasa negativa infectan las derivaciones auriculo-ventriculares. En los pacientes con esta condición pueden aparecer bacteremia, meningitis, o ambas. Además del tratamiento con dosis elevadas de antibióticos, con frecuencia el tratamiento requiere la revisión o el retiro de la derivación. También pueden infectarse las prótesis vasculares y articulares. Habitualmente estas infecciones son insidiosas y podrán manifestarse más por dolor y disfunción articular que por fiebre y signos de inflamación local. El diagnóstico puede ser difícil, ya que *S. epidermidis* puede obtenerse del aspirado articular como un patógeno o como un contaminante. *S. epidermidis* también puede dar origen a infecciones insidiosas de heridas y huesos; en este caso también resulta difícil el diagnóstico, pero la observación de estos microorganismos en la muestra teñida con técnica de Gram, su aislamiento persistente en los cultivos y la ausencia de otros patógenos deberán sugerir su participación en la etiología.

El problema terapéutico más grave que puede causar *S. epidermidis* es la endocarditis en una válvula protésica. Típicamente la enfermedad tiene una evolución subaguda, pero la erradicación de los microorganismos suele ser muy difícil a causa de la resistencia a los antibióticos. Debe intentarse el

tratamiento médico con altas dosis de antibióticos, pero el recambio vascular es necesario si la infección persiste o si aparece insuficiencia importante de la prótesis. La mortalidad es elevada, aproximadamente del 50 por ciento, con o sin tratamiento quirúrgico. Con menos frecuencia *S. epidermidis* y otras especies de estafilococos coagulasa negativa producen endocarditis en válvulas naturales.¹⁰¹

Para la infección establecida por *S. epidermidis* es difícil establecer un tratamiento adecuado con antibióticos. La mayor parte de las cepas son resistentes a la meticilina y a otras penicilinas semisintéticas; aunque gran número de cepas son sensibles a las cefalosporinas en la prueba de difusión de discos, estos resultados se correlacionan mal con la actividad bactericida real. La vancomicina, gentamicina y rifampicina son bactericidas contra la mayor parte de las cepas de *S. epidermidis*. La resistencia a la vancomicina o la rifampicina es rara, pero puede aparecer durante el tratamiento. Por lo general la vancomicina es el fármaco de elección, pero en infecciones graves debe considerarse la adición de rifampicina o gentamicina. Puede ser necesario enviar a los pacientes de difícil tratamiento a un centro médico donde se investiguen nuevos métodos terapéuticos.

S. saprophyticus es un miembro coagulasa negativa de la flora cutánea normal que puede distinguirse del *S. epidermidis* basándose en su resistencia al antibiótico novobiocina. Anteriormente considerado como no patógeno, ahora está claro que *S. saprophyticus* es causa importante de infecciones del aparato urinario. Sigue a *Escherichia coli* como causa de cistitis en mujeres jóvenes con vida sexual activa, contribuyendo al 11 por ciento de todas las infecciones vesicales encontradas en el servicio médico de una universidad. Es mucho menos probable que *S. saprophyticus* produzca infecciones en los varones; sin embargo, *S. saprophyticus* con frecuencia infecta a hombres de edad avanzada sometidos a instrumentación de las vías urinarias. Las manifestaciones clínicas de las infecciones por este microorganismo son semejantes a otras infecciones del aparato urinario, la bacteremia y la toxicidad sistémicas son raras incluso cuando existe infección de las vías urinarias superiores. *S. saprophyticus* es sensible a la mayor parte de los antimicrobianos que se utilizan en el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias.

Bibliografía

1. Tuomanen EI, Austrian R, Masure HR: Pathogenesis of pneumococcal infection. N Engl J Med 332:1280, 1995 [PMID 7708073]
2. Obaro SK, Monteil MA, Henderson DC: The pneumococcal problem. BMJ 312: 1521, 1996 [PMID 8646147]
3. Kim PE, Musher DM, Glezen WP, et al: Association of invasive pneumococcal disease with season, atmospheric conditions, air pollution, and the isolation of respiratory viruses. Clin Infect Dis 22:100, 1996 [PMID 8824973]

4. Plouffe JF, Breiman RF, Facklam RR, et al: Bacteremia with *Streptococcus pneumoniae*: implications for therapy and prevention. *Streptococcus pneumoniae* JAMA 275:194, 1996
5. Cherian T, Steinhoff MC, Harrison LH, et al: A cluster of invasive pneumococcal disease in young children in child care. *JAMA* 271:695, 1994 [PMID 8309033]
6. Osler W: *The Principles and Practice of Medicine: Designed for the Use of Practitioners and Students of Medicine*. D Appleton & Co, New York, 1892, p 517
7. Lippmann ML, Goldberg SK, Walkenstein MD, et al: Bacteremic pneumococcal pneumonia: a community hospital experience. *Chest* 108:1608, 1995 [PMID 7497769]
8. Afessa B, Greaves WL, Frederick WR: Pneumococcal bacteremia in adults: a 14-year experience in an inner-city university hospital. *Clin Infect Dis* 21:345, 1995 [PMID 8562743]
9. Janoff EN, O'Brien J, Thompson P, et al: *Streptococcus pneumoniae* colonization, bacteremia, and immune response among persons with human immunodeficiency virus infection, *Infect Dis* 167:149, 1996
10. Frankel RE, Virata M, Hardalo C, et al: Invasive pneumococcal disease: clinical features, serotypes, and antimicrobial resistance patterns in cases involving patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 23:577, 1996 [PMID 8879783]
11. Collazos J, Fernandez A, Mayo J, et al: Pulmonary gangrene secondary to pneumococcal pneumonia in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 24:268, 1997 [PMID 9114161]
12. Rodriguez-Créixems M, Munoz P, Miranda E, et al: Recurrent pneumococcal bacteremia: a warning of immunodeficiency. *Arch Intern Med* 156:1429, 1996
13. Rose DN, Schechter CB, Sacks HS: Influenza and pneumococcal vaccination of HIV-infected patients: a policy analysis. *Am J Med* 92:160, 1993
14. Davies HD, McGeer A, Schwartz B, et al: Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. *N Engl J Med* 335:547, 1996
15. Patel M, Ahrens JC, Moyer DV, et al: Pneumococcal soft-tissue infections: a problem deserving more recognition. *Clin Infect Dis* 19:149, 1994 [PMID 7948518]
16. Murph RC, Matulis WS, Hernandez JE: Rapidly fatal pneumococcal sepsis in a healthy adult. *Clin Infect Dis* 22:375, 1996 [PMID 8838203]

17. Spataro V, Marone C: Rhabdomyolysis associated with bacteremia due to *Streptococcus pneumoniae*: case report and review. Clin Infect Dis 17:1063, 1993 [PMID 8110933]
18. Myers KA, Marrie TJ: Thrombotic microangiopathy associated with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia: case report and review. Clin Infect Dis 17:1037, 1993 [PMID 8110927]
19. Carratala J, Alcaide F, Fernandez-Sevilla A, et al: Bacteremia due to viridans streptococci that are highly resistant to penicillin: increase among neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 20:1169, 1995 [PMID 7619995]
20. Jacoby GA: Prevalence and resistance mechanisms of common bacterial respiratory pathogens. Clin Infect Dis 18:951, 1994
21. Breiman RF, Butler JC, Tenover FC, et al: Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States. JAMA 271:1831, 1994 [PMID 8196139]
22. Hofmann J, Cetron MS, Farley MM, et al: The prevalence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. N Engl J Med 333:481, 1995 [PMID 7623880]
23. Jernigan DB, Cetron MS, Breiman RF: Minimizing the impact of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* (DRSP): a strategy from the DRSP Working Group. JAMA 275:206, 1996 [PMID 8604173]
24. Friedland IR, McCracken GH Jr: Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med 331:377, 1994 [PMID 8028618]
25. Pacheco TR, Cooper CK, Hardy DJ, et al: Failure of cefotaxime treatment in an adult with *Streptococcus pneumoniae* meningitis. Am J Med 102:303, 1997 [PMID 9217602]
26. Butler JC, Hofmann J, Cetron MS, et al: The continued emergence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States: an update from the Centers for Disease Control and Prevention's Pneumococcal Sentinel Surveillance System. J Infect Dis 174:986, 1996
27. Sankilampi U, Honkanen PO, Bloigu A, et al: Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in the elderly. J Infect Dis 173:387, 1996 [PMID 8568300]
28. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 46:1, 1997
29. Pneumococcal and influenza vaccination levels among adults aged ³ 65 years-United States, 1995. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 46:913, 1997

30. Musher DM, Groover JE, Rowland JM, et al: Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*: prevalence, persistence, and response to revaccination. Clin Infect Dis 17:66, 1993 [PMID 8353248]
31. Fletcher TJ, Tunnicliffe WS, Hammond K, et al: Simultaneous immunisation with influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with chronic respiratory disease. BMJ 314:1663, 1997 [PMID 919329]
32. Schlievert PM: Role of superantigens in human disease. J Infect Dis 167:997, 1993
33. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, et al: Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: a practice guideline. Clin Infect Dis 25:574, 1997 [PMID 9314443]
34. Navarro VJ, Axelrod PI, Pinover W, et al: A comparison of *Streptococcus pyogenes* (group A streptococcal) bacteremia at an urban and suburban hospital: the importance of intravenous drug use. Arch Intern Med 153:2679, 1993 [PMID 8250663]
35. Moses AE, Mevorach D, Rahav G, et al: Group A streptococcus bacteremia at the Hadassah Medical Center in Jerusalem. Clin Infect Dis 20:1393, 1995 [PMID 7620031]
36. De Quiros JCLB, Moreno S, Cercenado E, et al: Group A streptococcal bacteremia: a 10-year prospective study. Medicine (Baltimore) 76:238, 1997
37. Baddour LM: Infective endocarditis caused by b-hemolytic streptococci. The Infectious Diseases Society of America's Emerging Infections Network. Clin Infect Dis 26:66, 1998
38. Bisno AL, Stevens DL: Streptococcal infections of skin and soft tissues. N Engl J Med 334:240, 1996 [PMID 8532002]
39. Eriksson B, Jorup-Ronstrom C, Karkkonen K, et al: Erysipelas: clinical bacteriologic spectrum and serological aspects. Clin Infect Dis 23:1091, 1996 [PMID 8922808]
40. Invasive group A streptococcal infections-United Kingdom, 1994. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 43:401, 1994
41. Chaussee MS, Liu J, Stevens DL, et al: Genetic and phenotypic diversity among isolates of *Streptococcus pyogenes* from invasive infections. J Infect Dis 173:901, 1996 [PMID 8603969]
42. Kaul R, McGeer A, Low DE, et al: Population-based surveillance for group A streptococcal necrotizing fasciitis: clinical features, prognostic indicators, and microbiologic analysis of seventy-seven cases. Am J Med 103:18, 1997 [PMID 9236481]

43. Wilson GJ, Talkington DF, Gruber W, et al: Group A streptococcal necrotizing fasciitis following varicella in children: case reports and review. Clin Infect Dis 20:1333, 1995
44. Perez CM, Kubak BM, Cryer HG, et al: Adjunctive treatment of streptococcal toxic shock syndrome using intravenous immunoglobulin: case report and review. Am J Med 102:111, 1997 [PMID 9209207]
45. Stollerman GH: Rheumatic fever. Lancet 349:935, 1997
46. Fujikawa J, Struewing JP, Hyams KC, et al: Oral erythromycin prophylaxis against *Streptococcus pyogenes* infection in penicillin-allergic military recruits: a randomized clinical trial. J Infect Dis 166:162, 1992 [PMID 1607691]
47. Berrios X, del Campo E, Guzman B, et al: Discontinuing rheumatic fever prophylaxis in selected adolescents and young adults: a prospective study. Ann Intern Med 118: 401, 1993 [PMID 8439112]
48. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, et al: The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. N Engl J Med 337:441, 1997
49. Wagner JG, Schlievert PM, Assimacopoulos AP, et al: Acute group G streptococcal myositis associated with streptococcal toxic shock syndrome: case report and review. Clin Infect Dis 23:1159, 1996 [PMID 8922817]
50. Hirose Y, Yagi K, Honda H, et al: Toxic shock-like syndrome caused by non-group A β -hemolytic streptococci. Arch Intern Med 157:1891, 1997 [PMID 9290550]
51. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 45:1, 1996
52. Decreasing incidence of perinatal group B streptococcal disease-United States, 1993-1995. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 46:473, 1997
53. Jackson LA, Hilsdon R, Farley MM, et al: Risk factors for group B streptococcal disease in adults. Ann Intern Med 123:415, 1995 [PMID 7639440]
54. Farley MM, Harvey RC, Stull T, et al: A population-based assessment of invasive disease due to group B *Streptococcus* in nonpregnant adults. N Engl J Med 328:1807, 1993 [PMID 8502269]
55. Munoz P, Llanaqueo A, Rodriguez-Cr  ixems M, et al: Group B streptococcus bacteremia in nonpregnant adults. Arch Intern Med 157:213, 1997 [PMID 9009979]

56. Domingo P, Barquet N, Alvarez M, et al: Group B streptococcal meningitis in adults: report of twelve cases and review. Clin Infect Dis 25:1180, 1997 [PMID 9402379]
57. Schlievert PM, Gocke JE, Deringer JR: Group B streptococcal toxic shock-like syndrome: report of a case and purification of an associated pyrogenic toxin. Clin Infect Dis 17:26, 1993
58. Cohen LF, Dunbar SH, Sirbasku DM, et al: *Streptococcus bovis* infection of the central nervous system: report of two cases and review. Clin Infect Dis 25:819, 1997 [PMID 9356795]
59. Bochud P-Y, Calandra T, Francioli P, et al: Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. Am J Med 97:256, 1994
60. Shinzato T, Saito A: The *Streptococcus milleri* group as a cause of pulmonary infections. Clin Infect Dis 21(suppl 3):S238, 1995
61. Enting RH, de Gans J, Blankevoort JP, et al: Meningitis due to viridans streptococci in adults. J Neurol 244:435, 1996
62. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, et al: Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. JAMA 274:1706, 1995 [PMID 7474277]
63. Patterson JE, Sweeney AH, Simms M, et al: An analysis of 110 serious enterococcal infections: epidemiology, antibiotic susceptibility, and outcome. Medicine (Baltimore) 74:191, 1995
64. Pallares R, Pujol M, Pena C, et al: Cephalosporins as risk factor for nosocomial *Enterococcus faecalis* bacteremia: a matched case-control study. Arch Intern Med 153:1581, 1993
65. Stevenson KB, Murray EW, Sarubbi FA: Enterococcal meningitis: report of four cases and review. Clin Infect Dis 18:233, 1994 [PMID 8161632]
66. Losonsky GA, Wolf A, Schwalbe RS, et al: Successful treatment of meningitis due to multiply resistant *Enterococcus faecium* with a combination of intrathecal teicoplanin and intravenous antimicrobial agents. Clin Infect Dis 19:163, 1994 [PMID 7948523]
67. Watanakunakorn C, Patel R: Comparison of patients with enterococcal bacteremia due to strains with and without high-level resistance to gentamicin. Clin Infect Dis 17:74, 1993
68. Murray BE: Vancomycin-resistant enterococci. Am J Med 101:284, 1997
69. Edmond MB, Ober JF, Dawson JD, et al: Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: natural history and attributable mortality. Clin Infect Dis 23:1234, 1996 [PMID 8953064]

70. Norris AH, Reilly JP, Edelstein PH, et al: Chloramphenicol for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal infections. Clin Infect Dis 20:1137, 1995 [PMID 7619989]
71. Linden PK, Pasculle AW, McDevitt D, et al: Effect of quinupristin/dalfopristin on the outcome of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteraemia: comparison with a control cohort. J Antimicrob Chemother 39:145, 1997 [PMID 9511079]
72. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 44:1, 1995
73. Quale J, Landman D, Saurina G, et al: Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. Clin Infect Dis 23:1020, 1996
74. Kluytmans JAJW, Mouton JW, Ijzerman EPF, et al: Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* as a major risk factor for wound infections after cardiac surgery. J Clin Infect Dis 171:216, 1995
75. Pujol M, Pena C, Pallares R, et al: Nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. Am J Med 100:509, 1996
76. Sheretz RJ, Reagan DR, Hampton KD, et al: A cloud adult: the *Staphylococcus aureus*-virus interaction revisited. Ann Intern Med 124:539, 1996 [PMID 8597316]
77. Raz R, Miron D, Colodner R, et al: A 1-year trial of nasal mupirocin in the prevention of recurrent staphylococcal nasal colonization and skin infection. Arch Intern Md 156:1109, 1996
78. Tabaqchali S: Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: Apocalypse now? Lancet 350:1644, 1997
79. Jensen AG, Espersen F, Skinhoj P, et al: Bacteremic *Staphylococcus aureus* spondylitis. Arch Intern Med 158:509, 1998 [PMID 9508229]
80. Launtenschlager S, Herzog C, Zimmerli W: Course and outcome of bacteremia due to *Staphylococcus aureus*: evaluation of different clinical case definitions. Clin Infect Dis 16:567, 1993
81. Wilson R, Hamburger M: Fifteen years' experience with staphylococcus septicemia in a large city hospital: analysis of fifty-five cases in the Cincinnati General Hospital, 1940 to 1954. Am J Med 22:437, 1957
82. Nolan CM, Beaty HN: *Staphylococcus aureus* bacteremia: current clinical patterns. Am J Med 60:495, 1976 [PMID 1274983]

83. Jernigan JA, Farr BM: Short-course therapy of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 119:304, 1993 [PMID 8328740]
84. Malanoski GJ, Samore MH, Pefanis A, et al: *Staphylococcus aureus* catheter-associated bacteremia: minimal effective therapy and unusual infectious complications associated with arterial sheath catheters. *Arch Intern Med* 155:1161, 1995 [PMID 7763121]
85. Ribera E, Gomez-Jimenez J, Cortes E, et al: Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 125:969, 1996 [PMID 8967707]
86. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, et al: Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med* 101:68, 1996 [PMID 8686718]
87. Kain KC, Schulzer M, Chow AW: Clinical spectrum of nonmenstrual toxic shock syndrome (TSS): comparison with menstrual TSS by multivariate discriminant analyses. *Clin Infect Dis* 16:100, 1993 [PMID 8448283]
88. Graham DR, O'Brien M, Hayes JM, et al: Postoperative toxic shock syndrome. *Clin Infect Dis* 20:895, 1995 [PMID 7795091]
89. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Standiford HC, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med* 94:313, 1993
90. Michel M, Gutmann L: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: therapeutic realities and possibilities. *Lancet* 349:1901, 1997
91. Boyce JM: Are the epidemiology and microbiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* changing? *JAMA* 279:623, 1998
92. Sanford MD, Widmer AF, Bale MJ, et al: Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 19:1123, 1994
93. Watanakunakorn C: Treatment of infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 97: 376, 1982
94. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, et al: Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 350:1 670, 1997

95. Edmond MB, Wenzel RP, Pasculle AW: Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: perspectives on measures needed for control. *Ann Intern Med* 124:329, 1996 [PMID 8554229]
96. Doebbeling BN, Breneman DL, Neu HC, et al: Elimination of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in health care workers: analysis of six clinical trials with calcium mupirocin ointment. *Clin Infect Dis* 17:466, 1993 [PMID 8218691]
97. Janssen DA, Zarins LT, Schaberg DR, et al: Detection and characterization of mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 37:2003, 1993
98. Rupp ME, Archer GL: Coagulase-negative staphylococci: pathogens associated with medical progress. *Clin Infect Dis* 19:231, 1994 [PMID 7986894]
99. Dahmash NS, Chowdhury MNH, Fayed DF: Coagulase-negative staphylococcal bacteraemia with special reference to septic shock: experience in an intensive care unit. *J Infect* 29:295, 1994 [PMID 7884223]
100. Shiro H, Muller E, Takeda S, et al: Protentiation of *Staphylococcus epidermidis* catheter-related bacteremia by lipid infusions. *J Infect Dis* 171:220, 1995 [PMID 7798668]
101. Vandenesch F, Etienne J, Reverdy ME, et al: Endocarditis due to *Staphylococcus lugdunensis* report of 11 cases and review. *Clin Infect Dis* 17:871, 1993 [PMID 8286628]