

Universidad de Los Andes.
Santiago, Chile.

Recibido el 15 de noviembre de
2014, aceptado el 23 de junio
de 2015.

Correspondencia a:
Dr. Gonzalo Guerrero Salvatierra
Av. Alcalde Fernando Castillo
Velasco 9100, La Reina.
gguerrero@miuandes.cl
fimarín09@gmail.com

Enfermedad invasora por *Streptococcus pyogenes* como coinfección en un paciente con influenza A H1N1

GONZALO GUERRERO S., FELIPE MARÍN S.

Invasive disease due to *Streptococcus pyogenes* in a patient with A H1N1 influenza infection. Report of one case

Bacterial superinfection is a known complication among patients affected by viral respiratory tract infections. Streptococcus pyogenes, a major bacterial agent involved in acute tonsillopharyngitis, skin and soft tissue infections, was reported as a co-infecting microorganism during the 2009 A H1N1 influenza pandemic. We report a 65-year-old male patient who evolved with multifocal pneumonia and multiple organ failure with a fatal outcome. Influenza A H1N1 was detected by a polymerase chain reaction-based technique from a tracheal aspirate sample. S. pyogenes was identified by a rapid test from a nasopharyngeal sample and isolated afterwards from a positive blood culture.

(Rev Med Chile 2015; 143: 1070-1075)

Key words: Coinfection; H1N1 Subtype; Influenza A Virus; Streptococcus pyogenes.

La sobreinfección bacteriana en infecciones respiratorias de origen viral es un hecho común y es una complicación conocida durante el curso evolutivo de estas enfermedades¹. En reportes previos de pandemias causadas por el virus de la influenza se ha descrito que gran parte de las muertes atribuibles a la infección por este virus ocurren como consecuencia del desarrollo de neumonías bacterianas². Se ha comunicado que las coinfecciones bacterianas en la última pandemia por influenza A H1N1 del año 2009 fueron diferentes a las descritas en otras influencias pandémicas³. La agencia *Centros para Control y Prevención de Enfermedades* (CDC), en los Estados Unidos de América, llevó a cabo un análisis de casos fatales durante la pandemia de 2009 en establecimientos de salud de distintas localidades de Estados Unidos de Norteamérica, encontrando que la coinfección bacteriana se presentaba en 29% de los casos, siendo en orden de prevalencia los siguientes agentes causales encontrados: *S.*

pneumoniae, *S. aureus*, *S. pyogenes* y *H. influenzae*⁴.

En Chile, se realiza vigilancia de laboratorio de la enfermedad invasora por *S. pyogenes* desde hace décadas. En la década de los 90', se registraron hasta 138 casos de enfermedad invasora anuales con una letalidad global que osciló entre 30 y 40%, llegando a 60% en los casos con *shock* séptico asociado⁵. Entre enero de 2009 y julio de 2012 se confirmaron 248 cepas de *S. pyogenes* provenientes de infecciones invasoras, observándose los mayores registros de cepas en el año 2012⁵.

Por otra parte, entre enero y diciembre del año 2013 se confirmaron 468 casos de infección respiratoria aguda grave (IRAG) causados por el virus de la influenza, constituyendo 14% del total de IRAG. De éstos, 411 casos fueron confirmados para virus influenza A, correspondiendo 83% de los casos subtipificados a influenza A H1N1, cifra superior a lo observado para igual período de los años 2011 y 2012⁶.

A continuación se describe un caso de enfer-

medad invasora por estreptococo beta-hemolítico grupo A, *S. pyogenes*, en un paciente sin comorbilidades que cursa con una infección por el virus influenza A H1N1.

Caso clínico

Hombre de 65 años, residente de la Región Metropolitana de Santiago, obeso (IMC 31 kg/m²), sin otros antecedentes mórbidos. No recibió la inmunización para influenza durante el año 2013. El paciente consultó por historia de una semana de evolución caracterizada por disnea de inicio insidioso y progresivo, sensación febril no cuantificada, compromiso del estado general y dolor en hemitórax derecho no especificado. Al ingreso se constataron los siguientes signos vitales: presión arterial 145/78 mmHg, frecuencia cardíaca 122 lpm, frecuencia respiratoria 28 rpm, saturación 87% a FiO₂ ambiente y temperatura de 39°C axilar. Al examen físico se encontraba clínicamente bien perfundido, con murmullo pulmonar disminuido globalmente y crépitos difusos bilaterales, sin otros hallazgos significativos.

Los exámenes de laboratorio iniciales se describen en la Tabla 1. La radiografía de tórax (Figura 1) reveló una opacidad en el tercio inferior del campo pulmonar derecho y otras opacidades pequeñas mal definidas en el campo pulmonar izquierdo.

El paciente evolucionó con compromiso hemodinámico y ventilatorio progresivo por lo que ingresó a la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de *shock séptico* secundario a posible foco pulmonar y falla orgánica múltiple, requiriendo soporte ventilatorio con ventilación mecánica invasiva, drogas vasoactivas e inicio de tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona, levofloxacina y clindamicina, asociado a oseltamivir.

En el estudio etiológico inicial destacó un test rápido positivo para detección de estreptococo beta-hemolítico grupo A de muestra nasofaríngea. La tinción de gram de muestra de secreción traqueal evidenció cocáceas gram positivas en cadenas y la tinción directa de muestra de la botella del hemocultivo automatizado (+) mostró cocáceas gram positivas. Ambos métodos confirmaron posteriormente el desarrollo de *S. pyogenes*. Se ajustó la terapia antibiótica quedando con un esquema de penicilina sódica y clindamicina, manteniéndose

el tratamiento con oseltamivir. Además recibió tratamiento con inmunoglobulina G intravenosa por 3 días. El resto de los exámenes del estudio etiológico se describen en la Tabla 2. Dentro de estos, se solicitó una prueba de reacción en cadena de polimerasa para influenza A y B que posteriormente resultó positiva para influenza A H1N1.

La tomografía computada de tórax (Figura 2) evidenció extensos focos de condensación bilaterales, especialmente en el lóbulo inferior derecho, presentando un área central sugerente de necrosis.

El paciente evolucionó con falla respiratoria catastrófica y disfunción orgánica progresiva que requirió soporte vital con oxigenación por membrana extracorpórea.

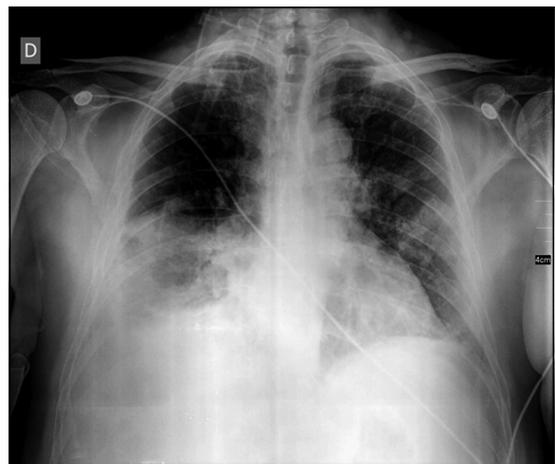


Figura 1. Radiografía de tórax al ingreso.

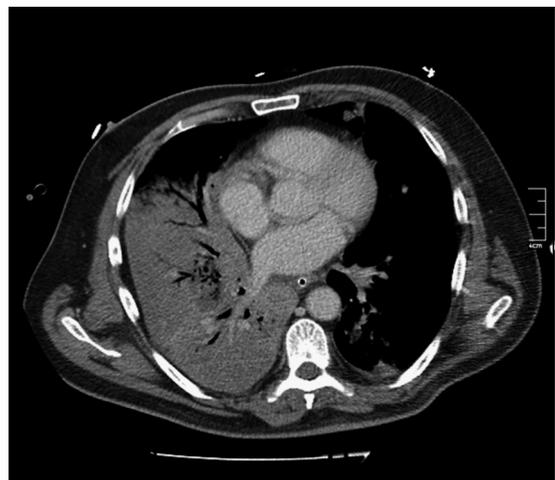


Figura 2. Tomografía computada de tórax.

Tabla 1. Exámenes al ingreso

Exámenes	Valores	Referencias
Gases arteriales		
• pH	7,42	7,34-7,45
• PaO ₂	67,4 mmHg	75-100 mmHg
• PaCO ₂	27,3 mmHg	32-45 mmHg
• Bicarbonato	17,7 mEq/L	21-25 mEq/L
Hemograma		
• Hemoglobina	14,7 g/dL	13,5-18,0 g/dL
• Leucocitos	1,65 x 10 ³ /mm ³	4,0-10,0 x 10 ³ /mm ³
- Segmentados	30%	50-70%
- Baciliformes	25%	2-5%
• Linfocitos	0,59 x 10 ³ /mm ³	1,0-3,5 x 10 ³ /mm ³
• Plaquetas	165 x 10 ³ /mm ³	140-440 x 10 ³ /mm ³
PCR	36,7 mg/dL	< 1,0 mg/dL
Ácido láctico	34,6 mg/dL	4,5-19,0 mg/dL
Perfil bioquímico		
• Albúmina	3,5 g/dL	3,8-5,0 g/dL
• Bilirrubina		
- Total	1,0 mg/dL	0,3-1,0 mg/dL
- Directa	0,4 mg/dL	< 0,3 mg/dL
• Creatinina plasmática	1,9 mg/dL	0,8-1,3 mg/dL
• Fosfatasa alcalina	45 UI/L	50-136 UI/L
• GGT	44 UI/L	8-61 UI/L
• Glucosa	113 mg/dL	55-105 mg/dL
• LDH	1461 UI/L	105-235 UI/L
• Nitrógeno ureico en sangre	25 mg/dL	7-18 mg/dL
• GOT	92 UI/L	15-37 UI/L
• GPT	33 UI/L	30-65 UI/L
Electrolitos plasmáticos		
• Sodio	137 mEq/L	135-145 mEq/L
• Potasio	2,7 mEq/L	3,5-5,0 mEq/L
• Cloro	99 mEq/L	95-105 mEq/L
Pruebas de coagulación		
• Tiempo de protrombina	17,1 seg	12-14 seg
• TTPK	40 seg	25-38 seg
• INR	1,66	1,0
Enzimas cardíacas		
• Creatinquinasa total	1119 UI/L	< 190 UI/L
• Creatinquinasa-MB	46 UI/L	< 25 UI/L
• Troponina I	0,025 ng/mL	< 0,01 ng/mL
NT-ProBNP	862 pg/mL	< 250 pg/mL

Tabla 2. Exámenes etiológicos

Exámenes	Resultados
Test pack (inmunofluorescencia o ELISA) <ul style="list-style-type: none"> • Influenza A • Influenza B • Virus respiratorio sincicial (VRS) • Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) 	Negativo Negativo Negativo Negativo
Antígenos urinarios <ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • <i>Legionella pneumophila</i> 	Negativo Negativo
Test rápido para detección de <i>S. pyogenes</i>	Positivo
ELISA para detección de Inmunoglobulina M (IgM) <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> • <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> 	Negativo Negativo
Pruebas de reacción en cadena de polimerasa (PCR) <ul style="list-style-type: none"> • Influenza A • Influenza B • <i>Mycobacterium tuberculosis</i> • <i>Pneumocystis jiroveci</i> 	Positivo: AH1N1 Negativo Negativo Negativo
Baciloscopía	Negativo
Cultivos <ul style="list-style-type: none"> • Hemocultivo I • Hemocultivo II • Cultivo corriente de secreción traqueal • Urocultivo 	Negativo Positivo: <i>S. pyogenes</i> <i>S. pyogenes</i> > 1x10 ⁶ UFC/ml Negativo

Finalmente, el paciente presentó una complicación hemorrágica intracerebral grave y falleció el mismo día.

Discusión

La infección por el virus de la influenza afecta las células epiteliales cilíndricas ciliadas mediante la disrupción de la producción de proteínas y apoptosis, contribuyendo a su disfunción y posterior muerte^{7,8}. En ocasiones, es capaz de afectar otras células del sistema respiratorio, como los macrófagos, células alveolares y de las glándulas. Al alterar estos mecanismos físicos de protección se produce la exposición de las capas celulares más profundas y de la membrana basal, favoreciendo la adherencia e invasión de otros microorganismos^{9,10}.

La coinfección bacteriana en pacientes con influenza pandémica A H1N1 de 2009, según

diferentes reportes, fluctúa entre 29% y 34%. Los principales factores de riesgo reconocidos para su desarrollo fueron: mayores de 65 años, niños menores de 5 años, embarazadas, obesos con IMC > 40 kg/m², enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardiovascular, renal, hepática, neurológica, metabólica o inmunosupresión⁵.

En Israel, reportes durante la pandemia de influenza A H1N1, demostraron que la coinfección en adultos fue más frecuente por *S. pyogenes* y *S. aureus* a diferencia de lo que ocurre con la influenza estacional¹¹.

En los últimos 5 años, desde la influenza pandémica, el sistema de vigilancia de laboratorio en Chile para enfermedad invasora por *S. pyogenes* ha comunicado un aumento en el número de casos respecto a años anteriores. Es de llamativa importancia que esto no ha sido observado solamente en esta región, sino que también se ha publicado en otros lugares como Inglaterra¹².

Streptococcus pyogenes es una bacteria co-

cácea Gram positiva, de 0,5-1,2 µm, catalasa y oxidasa negativo, que crece en pares o cadenas, es anaerobio facultativo, no forma esporas; beta-hemolítico del grupo A de la clasificación de Lancefield. Coloniza el tracto respiratorio superior, siendo el principal agente bacteriano aislado en la faringoamigdalitis aguda. También causa infecciones cutáneas (impétigo y erisipela) y de tejidos blandos (escarlatina y síndrome de *shock* estreptocócico). De forma excepcional produce neumonía y bacteriemia. Entre los componentes antigénicos de la pared celular se incluyen el polisacárido capsular (sustancia C) que tiene rol en la capacidad invasora, los peptidoglicanos y el ácido lipoteicoico (LTA), las proteínas R y T, y varias proteínas de superficie, en especial la proteína M, que es el mayor factor de virulencia y de la que se han reconocido más de cien serotipos. La subclasificación de la bacteria se hace en base a la tipificación de sus proteínas M y T. Dentro de las enfermedades invasoras, las cepas M1T1 y M3T3 son las que predominan¹³. Sumado a lo anterior, *S. pyogenes* tiene la particularidad de producir exotoxinas pirogénicas, identificándose en la mayoría de las cepas invasoras la exotoxina pirogénica A, que tiene la capacidad de actuar como superantígeno y se asocia al desarrollo de infecciones severas¹⁴. También, tiene la capacidad de elaborar una cápsula de polisacáridos, compuesta de ácido hialurónico, cuya estructura química es parecida al tejido conectivo, permitiendo que la bacteria no sea reconocida por el huésped como elemento patógeno, escapando a la fagocitosis por neutrófilos o macrófagos.

Las principales complicaciones respiratorias asociadas a la influenza son la neumonía primaria, neumonía bacteriana secundaria, neumonía por patógenos inusuales y exacerbaciones de enfermedad pulmonar crónica. Los estudios experimentales muestran que por el aumento de los mecanismos de unión e invasión bacteriana, de replicación viral y modificaciones en la respuesta inmune, las bacterias actúan sinérgicamente con el virus influenza¹⁵. Estudios en ratas sugieren que la infección por virus influenza produce la internalización de *S. pyogenes* en el epitelio alveolar, llevando a sepsis y enfermedad invasora¹⁶. Dentro de los factores de riesgo para desarrollo de *shock* y bacteriemia por *S. pyogenes* se incluye la presencia de neoplasias, diabetes y alcoholismo¹⁷.

Nuestro paciente desarrolló coinfección

inusual por *S. pyogenes* en el curso de influenza estacional A H1N1 con evolución a neumonía secundaria y posterior desarrollo de *shock* tóxico estreptocócico.

Es de suma importancia mantener la vigilancia activa de la posible aparición de estas complicaciones durante el curso de una IRAG viral, teniendo en consideración el desarrollo de neumonías secundarias por diversos patógenos que pueden agravar aún más la evolución clínica del paciente y aumentar la morbimortalidad. Conforme a lo anterior, es fundamental reconocer el aumento que ha presentado el desarrollo de enfermedad invasora por *S. pyogenes* en los últimos años y continuar el estudio de la asociación entre esta bacteria y el virus de la influenza, particularmente del tipo A que se relaciona con brotes más extensos y pandemias, ya que podrían orientar a la búsqueda de nuevos enfoques terapéuticos que impidan la génesis de estas complicaciones antes de que se establezcan interacciones potencialmente devastadoras.

Referencias

1. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. *JAMA* 2013; 309: 275-82.
2. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008; 198: 962-70.
3. Liderot K, Ahl M, Ozenci V. Secondary bacterial infections in patients with seasonal influenza A and pandemic H1N1. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 376219.
4. Louie J, Jean C, Chen TH, Park S, Ueki R, Harper T, et al. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 1071-4.
5. Boletín Instituto de Salud Pública de Chile. Vigilancia de laboratorio de enfermedad invasora por *Streptococcus pyogenes*, Chile 2009-2012. Boletín ISP, Vol. 2, N° 15, noviembre de 2012. Disponible en: http://www.ispch.cl/sites/default/files/boletin_Sp_24-12-2012.pdf. [Consultado el 08 de septiembre de 2014].
6. Ministerio de Salud, Departamento de epidemiología. Informe Situación Epidemiológica Influenza, semanas 1 a 52 de 2013. Disponible en: http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/reportes/Influenza/Influenza_SE522013.pdf [Consultado el 08 de septiembre de 2014].
7. Sanz-Ezquerro JJ, de la Luna S, Ortín J, Nieto A. Indi-

- vidual expression of influenza virus PA protein induces degradation of coexpressed proteins. *J Virol* 1995; 69: 2420-6.
8. Hinshaw VS, Olsen CW, Dybdahl-Sissoko N, Evans D. Apoptosis: a mechanism of cell killing by influenza A and B viruses. *J Virol* 1994; 68: 3667-73.
 9. Plotkowski MC, Puchelle E, Beck G, Jacquot J, Hannoun C. Adherence of type I *Streptococcus pneumoniae* to tracheal epithelium of mice infected with influenza A/PR8 virus. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1040-4.
 10. Avadhanula V, Rodríguez CA, De Vincenzo JP, Wang Y, Webby RJ, Ulett GC, et al. Respiratory viruses augment the adhesion of bacterial pathogens to respiratory epithelium in a viral species-and cell type-dependent manner. *J Virol* 2006; 80: 1629-36.
 11. Tasher D, Stein M, Simões EA, Shohat T, Bromberg M, Somekh E. Invasive bacterial infections in relation to influenza outbreaks, 2006-2010. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 1199-207.
 12. Scaber J, Saeed S, Ihekweazu C, Efstratiou A, McCarthy N, O'Moore É. Group A streptococcal infections during the seasonal influenza outbreak 2010/11 in South East England. *Euro Surveill* 2011; 16 (5): pii=19780. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19780> [Consultado el 08 de septiembre de 2014].
 13. Ulloa MT, Silva V, Piñones E, Porte L, Fica A, Pinto ME. Caracterización molecular de cepas de *Streptococcus pyogenes* aisladas de cuadros invasores basada en el polimorfismo del regulón vir. *Rev Chil Infectol* 2001; 18: 193-202.
 14. Hauser AR, Stevens DL, Kaplan EL, Schlievert PM. Molecular analysis of pyrogenic exotoxins from *Streptococcus pyogenes* isolates associated with toxic shock-like syndrome. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 1562-7.
 15. Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med* 2008; 121: 258-64.
 16. Okamoto S, Kawabata S, Nakagawa I, Okuno Y, Goto T, Sano K, et al. Influenza A virus-infected hosts boost an invasive type of *Streptococcus pyogenes* infection in mice. *J Virol* 2003; 77: 4104-12.
 17. Burkert T, Watanakunakorn C. Group A streptococcal bacteremia in a community teaching hospital 1980-1989. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 29-37.