Tortora • Funke • Case

SITIO WEB COMPLEMENTARIO

# Introducción a la Microbiología

12.ª EDICIÓN



EDITORIAL MEDICA panamericana

# Introducción a la
# Microbiología

# Introducción a la Microbiología

12.ª EDICIÓN

**Gerard J. Tortora**
Bergen Community College

**Berdell R. Funke**
North Dakota State University

**Christine L. Case**
Skyline College

EDITORIAL MEDICA panamericana

BUENOS AIRES - BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - PORTO ALEGRE
e-mail: info@medicapanamericana.com
**www.medicapanamericana.com**

Título del original en inglés
MICROBIOLOGY. AN INTRODUCTION. Twelfth edition
Authorized translation from the English language edition, entitled MICROBIOLOGY: AN INTRODUCTION, 12th Edition by GERARD TORTORA; BERDELL FUNKE; CHRISTINE CASE, published by Pearson Education, Inc, publishing as Benjamin Cummings, Copyright ©2016 Pearson Education, Inc.

All rights reserved. No part of this book may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording or by any information storage retrieval system, without permission from Pearson Education, Inc.

SPANISH language edition published by GESTORA DE DERECHOS AUTORALES, S.L., Copyright © 2017

Traducción autorizada de la edición en inglés titulada MICROBIOLOGY: AN INTRODUCTION, 12th Edition de GERARD TORTORA; BERDELL FUNKE; CHRISTINE CASE, publicada por Pearson Education, Inc, bajo el sello editorial Benjamin Cummings, Copyright ©2016 Pearson Education, Inc.

Todos los derechos reservados. No está autorizada la reproducción de esta obra en su totalidad o en partes, ni su divulgación en forma alguna o por ningún medio, electrónico o mecánico, incluyendo, fotocopias, grabaciones o sistema de recuperación de información almacenada de sin permiso de Pearson Education, Inc.

Edición en español publicada por GESTORA DE DERECHOS AUTORALES, S.L., Copyright © 2017

Traducción de
EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA, S.A.
Efectuada por las doctoras Adriana Morando y Silvia Rondinone

Los editores han hecho todos los esfuerzos para localizar a los poseedores del copyright del material fuente utilizado. Si inadvertidamente hubieran omitido alguno, con gusto harán los arreglos necesarios en la primera oportunidad que se les presente para tal fin.

**Gracias por comprar el original. Este libro es producto del esfuerzo de profesionales como usted, o de sus profesores, si usted es estudiante. Tenga en cuenta que fotocopiarlo es una falta de respeto hacia ellos y un robo de sus derechos intelectuales.**

Las ciencias de la salud están en permanente cambio. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplían nuestro conocimiento, se requieren modificaciones en las modalidades terapéuticas y en los tratamientos farmacológicos. Los autores de esta obra han verificado toda la información con fuentes confiables para asegurarse de que ésta sea completa y acorde con los estándares aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, en vista de la posibilidad de un error humano o de cambios en las ciencias de la salud, ni los autores, ni la editorial o cualquier otra persona implicada en la preparación o la publicación de este trabajo, garantizan que la totalidad de la información aquí contenida sea exacta o completa y no se responsabilizan por errores u omisiones o por los resultados obtenidos del uso de esta información. Se aconseja a los lectores confirmarla con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se recomienda a los lectores revisar el prospecto de cada fármaco que planean administrar para cerciorarse de que la información contenida en este libro sea correcta y que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia con relación a fármacos nuevos o de uso infrecuente.

Imagen de tapa: ©Staphylococcus, Sebastián Kaulitzki/Alamy

EDITORIAL MEDICA panamericana

Visite nuestra página web:
http://www.medicapanamericana.com

**ARGENTINA**
Marcelo T. de Alvear 2145
(C1122AAG) Buenos Aires, Argentina
Tel.: (54-11) 4821-5520 / 2066 / Fax (54-11) 4821-1214
e-mail: info@medicapanamericana.com

**COLOMBIA**
Carrera 7a A Nº 69-19 - Bogotá D.C., Colombia
Tel.: (57-1) 345-4508 / 314-5014 / Fax: (57-1) 314-5015 / 345-0019
e-mail: infomp@medicapanamericana.com.co

**ESPAÑA**
Calle Sauceda 10, 5a planta (28050) - Madrid, España
Tel.: (34-91) 1317800 / Fax: (34-91) 4570919
e-mail: info@medicapanamericana.es

**MÉXICO**
Av. Miguel de Cervantes y Saavedra Nº 233 piso 8, Oficina 801
Colonia Granada, Delegación Miguel Hidalgo - C.P. 11520 - México, Distrito Federal
Tel.: (52-55) 5250-0664 / 5262-9470 / Fax: (52-55) 2624-2827
e-mail: infomp@medicapanamericana.com.mx

**VENEZUELA**
Edificio Polar, Torre Oeste, Piso 6, Of. 6 C
Plaza Venezuela, Urbanización Los Caobos, Parroquia El Recreo, Municipio Libertador, Caracas
Depto. Capital, Venezuela
Tel.: (58-212) 793-2857 / 6906 / 5985 / 1666 Fax: (58-212) 793-5885
e-mail: info@medicapanamericana.com.ve

ISBN: 978-950-06-9540-4

IMPRESO EN HONG KONG

Tortora, Gerard J.
Introducción a la microbiología / Gerard J. Tortora; Berdell R. Funke; Christine L. Case. - 12.ª ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.: Médica Panamericana, 2017.
960 p.; 28 x 25 cm.

Traducción de: Silvia Rondinone; Adriana Morando.
ISBN 978-950-06-9540-4

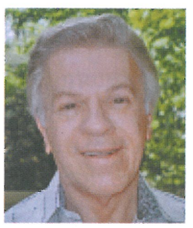
1. Microbiología. I. Funke, Berdell R. II. Case, Christine L. III. Rondinone, Silvia, trad. IV. Morando, Adriana, trad. V. Título.
CDD 611.018

RESPETE EL DERECHO DE EDICIÓN
ESTIMULE LA CREATIVIDAD

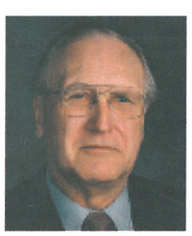
Todos los derechos reservados.
Este libro o cualquiera de sus partes
no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos o electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de Editorial Médica Panamericana

© 2017. EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA
Marcelo T. de Alvear 2145 (C1122AAG) Buenos Aires, Argentina

# Acerca de los autores



**Gerard J. Tortora** Jerry Tortora es profesor de biología y enseña microbiología, anatomía y fisiología humana en el Bergen Community College de Paramus, Nueva Jersey. Recibió su maestría en Biología en el Montclair State College en 1965. Pertenece a numerosas organizaciones de biología y microbiología, como la *American Society of Microbiology* (ASM), la *Human Anatomy and Physiology Society* (HAPS), la *American Association for the Advancement of Science* (AAAS), la *National Education Association* (NEA), la *New Jersey Educational Association* (NJEA) y la *Metropolitan Association of College and University Biologists* (MACUB). Es autor de varios libros de ciencias biológicas. En 1995, fue elegido como uno de los especialistas más brillantes del *Bergen Community College* y se lo declaró *Distinguished Faculty Scholar*. En 1996 recibió el premio a la excelencia del *National Institute for Staff and Organizational Development* (NISOD) de la *University of Texas* y fue seleccionado para representar al *Bergen Community College* en una campaña para generar consciencia a favor de las contribuciones de las universidades públicas a la educación superior.



**Berdell R. Funke** Bert Funke recibió su licenciatura, maestría y doctorado en Microbiología de la *Kansas State University*. Durante su actividad profesional, se desempeñó como profesor de microbiología en la *North Dakota State University*. Enseñó introducción a la microbiología, incluidas las áreas de laboratorio, microbiología general, microbiología de los alimentos, microbiología del suelo, parasitología clínica y microbiología de los patógenos. Como investigador de la *Experiment Station* del estado de Dakota del Norte, publicó numerosos trabajos sobre microbiología del suelo y los alimentos.



**Christine L. Case** Chris Case es microbióloga certificada y profesora de microbiología en el *Skyline College* de San Bruno, California, donde ha sido docente durante los últimos 44 años. Recibió su doctorado en Educación, desarrollo curricular e instrucción de la *Nova Southeaster University* y su maestría en Microbiología de la *San Francisco State University*. Fue Directora de la *Society of Industrial Microbiology (SIM)* y es miembro activo de la ASM y la *Northern California SIM*. Fue premiada como profesora honorífica de la ASM y de la *California Hayward*. En 2008, Chris recibió el SACNAS *Distinguished Community/Tribal College Award* por su compromiso con sus estudiantes, varios de los cuales se han presentado en conferencias de investigación de pregrado y han ganado premios. Además de su dedicación a la docencia, realiza de manera habitual aportes a la literatura profesional, desarrolla innovadoras metodologías educativas y mantiene un compromiso personal y profesional con la conservación del medioambiente y la importancia de la ciencia en la sociedad. Asimismo, es una fotógrafa entusiasta, y muchas de sus fotografías aparecen en este libro.

# Prefacio

Desde la publicación de la primera edición hace casi 30 años, más de 1 millón de estudiantes han usado *Introducción a la microbiología* en colegios y universidades de todo el mundo, lo que lo ha convertido en el texto más destacado de microbiología de pregrado. La duodécima edición continúa siendo un texto de iniciación completo que asume que el lector no cuenta con estudios previos de biología ni de química. El libro es adecuado para estudiantes de una amplia variedad de programas, incluidas ciencias relacionadas con la salud, ciencias biológicas, ciencia ambiental, ciencia animal, ingeniería forestal, agricultura, economía doméstica y artes liberales.

La duodécima edición ha conservado las características que volvieron tan popular a este libro:

- **Equilibrio adecuado entre fundamentos y aplicaciones microbiológicos, y entre aplicaciones médicas y otras áreas aplicadas de la microbiología.** Se hace más hincapié en los principios microbiológicos básicos, y se presentan aplicaciones relacionadas con la salud.
- **Presentación simple de temas complejos.** Cada sección del texto está redactada pensando en el estudiante.
- **Ilustraciones y fotos claras, exactas y eficaces desde el punto de vista pedagógico.** Los diagramas detallados por pasos, estrechamente coordinados con descripciones narrativas, ayudan al estudiante a comprender los conceptos.
- **Organización flexible.** Organizamos el libro de una manera que consideramos útil pero reconociendo a la vez que el material podría haberse presentado de otra manera. Para los instructores que deseen utilizar un orden diferente, elaboramos cada capítulo de la manera más independiente posible e incluimos numerosas referencias cruzadas.

## NOVEDADES DE LA DUODÉCIMA EDICIÓN

La duodécima edición se centra en el panorama general de conceptos y temas de microbiología y estimula a los estudiantes a visualizar y sintetizar los conceptos más difíciles, como metabolismo microbiano, inmunología y genética microbiana.

Esta edición satisface a todos los estudiantes en sus respectivos niveles de aptitud y conocimiento, y encara a la vez las mayores dificultades que enfrentan los instructores. Las actualizaciones de la duodécima edición resaltan la pedagogía y las explicaciones claras del libro. A continuación, se exponen algunos de los puntos destacados.

- **Integración de medios innovadores.** En el sitio web se ofrece a los instructores novedosos recursos de evaluación sin precedentes, así como herramientas para que los lectores estudien por sí mismos.
- **Ilustraciones destacadas: temas complejos.** Estas representaciones de dos páginas se centran en los temas más difíciles de dominar para los estudiantes estudien por si mismos: metabolismo (Capítulo 5), genética (Capítulo 8) e inmunología (Capítulo 16). Cada ilustración descompone estos conceptos importantes en pasos manejables y proporciona a los estudiantes un marco de aprendizaje claro para los capítulos relacionados.
- **Ilustraciones destacadas: Enfermedades.** Estas representaciones de dos páginas aparecen dentro de cada capítulo sobre enfermedades de órganos y sistemas (Capítulos 21-26), así como en el Capítulo 19 (Trastornos del sistema inmunitario). Cada una está dedicada a una enfermedad particular y se aplica a un desafío relacionado del mundo real, muchos de los cuales tratan problemas de salud pública.
- **Reelaboración de la sección sobre complemento del Capítulo 16 (Inmunidad innata: defensas inespecíficas del huésped).** Nuevas ilustraciones y discusiones más simples permiten que los estudiantes comprendan y retengan con mayor facilidad este material difícil y crítico.
- **Desde la clínica.** Este nuevo recurso complementario, que aparece al comienzo de cada capítulo, incluye preguntas de razonamiento cruciales que estimulan a los estudiantes a pensar como lo harían los profesionales sanitarios en diversas situaciones clínicas y despiertan su interés por el contenido del capítulo.
- **Pautas de la ASM.** La *American Society of Microbiology* ha publicado seis conceptos de base y 22 temas relacionados a fin de proporcionar un marco de trabajo para temas clave de la microbiología que se consideran de importancia duradera más allá del aula. La duodécima edición explica los temas y las competencias al principio del libro e incorpora llamadas cuando el contenido del capítulo coincide con uno de estos 22 temas. Al hacerlo, encara dos desafíos fundamentales: ayuda a los estudiantes y los instructores a centrarse en los principios perdurables del curso, y aporta otra herramienta pedagógica a los instructores para evaluar el conocimiento de los estudiantes y estimular el pensamiento crítico.

## REVISIONES DE CADA CAPÍTULO

Cada capítulo de esta edición fue completamente revisado, y se actualizaron los datos del texto, los cuadros y las figuras. A continuación, se resumen los cambios de cada capítulo.

### Capítulo 1

- Se agregaron nuevas secciones sobre síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, *Middle Orient respiratory syndrome*), coronavirus y síndrome respiratorio agudo grave (SARS, *severe acute respiratory syndrome*).
- Un nuevo cuadro, el **Cuadro 1.2**, trata sobre descubrimientos representativos de la edad de oro de la microbiología.

### Capítulo 2

- Se revisó la sección sobre energía de activación.

### Capítulo 3

- Se revisó la **Figura integradora 3.2**, Microscopios y aumento.

### Capítulo 4

- Se revisó el comentario sobre difusión facilitada.
- Se revisó la ilustración de la célula.

### Capítulo 5

- Se agregó una nueva **Ilustración destacada** sobre metabolismo.
- Se revisó el comentario sobre especificidad enzimática.
- Se revisó la **Figura 5.25**, que muestra la fotofosforilación.
- Se revisó el comentario sobre quimioheterótrofos.

### Capítulo 8

- Se agregó una nueva **Ilustración destacada** sobre genética.
- Se describe el dogma central de la genética.
- Ahora, se incluyen la mutación y las transferencias génicas en una nueva sección.

### Capítulo 9

- Se definen los vectores.

### Capítulo 10

- Se revisó la **Figura 10.9**, que muestra la prueba EnteroPluri-test.

### Capítulo 11

- Ahora, se incluye el orden Thiotrichales.
- Se agregó una discusión sobre el nuevo género *Cronobacter*.
- Se remplazaron varias de las figuras por mejores ilustraciones.
- Se revisaron y simplificaron los cuadros.
- Se actualizó la nomenclatura.

### Capítulo 12

- Se actualizó la discusión sobre taxonomía de algas y protozoos.

### Capítulo 13

- Se agregó una discusión sobre la utilización de virus oncolíticos para tratar el cáncer.
- Se revisó la discusión sobre enzimas virales.

### Capítulo 14

- Se actualizó el capítulo para reflejar el uso del término *infección intrahospitalaria*.

### Capítulo 16

- Se agregó una nueva Ilustración destacada relativa a la inmunidad.
- Se agregaron una nueva figura y un comentario sobre hematopoyesis.
- Se revisó la **Figura 16.14**.
- Se revisaron de manera exhaustiva los análisis sobre sistema del complemento e interferones.

### Capítulo 17

- Se revisó el material de introducción.
- Se revisaron varias figuras.

### Capítulo 18

- Se actualizaron los cuadros que muestran los calendarios de vacunación.
- Se agregó un comentario sobre vacunas de partículas similares a virus (VLP, *virus-like particles*).
- Se volvió a redactar y se actualizó el recuadro **Enfoque clínico**.
- Se actualizaron las discusiones sobre tecnologías de vacunación y anticuerpos monoclonales.

### Capítulo 19

- Se agregó una nueva **Ilustración destacada: Microbioma humano y enfermedad inflamatoria intestinal**.
- Se actualizó el análisis sobre HIV/sida con nuevos mapas informativos.
- Se revisó por completo la sección de quimioterapia del sida, que incluye nuevas figuras que ilustran la acción de los tratamientos contra el HIV.

### Capítulo 20

- Se actualizó el comentario sobre fármacos antivirales.
- Se amplió el análisis sobre antibióticos eficaces contra células latentes.

### Capítulo 21

- Se agregó una nueva **Ilustración destacada: Queratitis micótica**.
- Ahora se incluye un comentario sobre la enfermedad mano-pie-boca.

### Capítulo 22

- Se agregó una nueva **Ilustración destacada: Enfermedad, Enfermedades tropicales desatendidas**.
- Se actualizó el comentario sobre estudios complementarios para lepra.

### Capítulo 23

- Se agregó una nueva **Ilustración destacada: Cambio climático y enfermedad**.
- Se actualizaron varios mapas.
- Se revisó el análisis sobre shock y shock séptico.
- Se revisó el comentario sobre enfermedad de Lyme para incluir el tema de la inmunidad a la reinfección.
- Se agregó un análisis sobre síndrome de Kawasaki.
- Se actualizó el comentario sobre dengue y dengue grave.

### Capítulo 24

- Se agregó una nueva **Ilustración destacada: Tos ferina**.
- Se actualizó la discusión sobre melioidosis.

### Capítulo 25

- Se agregó una nueva **Ilustración destacada: Cólera después de desastres naturales**.

### Capítulo 26

- Se agregó una nueva **Ilustración destacada: Kits para pruebas domiciliarias de ITS**.

## SITIO WEB COMPLEMENTARIO

### Recursos para el estudiante

En nuestro sitio web el estudiante podrá encontrar:

- Los casos clínicos de **Desde la clínica**, que se encuentran al comienzo de cada capítulo, con sus respectivas respuestas correctas
- Las soluciones a los casos clínicos que se presentan en los recuadros **Enfoque en las enfermedades** de los **Capítulos 21** a **26**
- Ejercicios de autoevaluación:
  - Pretest, con preguntas de opción múltiple de cada capítulo para que el lector pueda evaluar sus conocimientos previos sobre el tema del capítulo
  - Evaluación durante la lectura con ejercicios para completar con una o varias palabras, enunciados para determinar si son verdaderos o falsos y preguntas de opción múltiple que permiten la revisión y el afianzamiento de los conceptos presentados
  - Postest, con preguntas adicionales de opción múltiple, completar o verdadero o falso, a modo de revisión final de los temas tratados en el capítulo
- Glosario

### Recursos para el docente

Para facilitar la tarea docente, además de los recursos para el estudiante, los docentes pueden acceder a todas las figuras del libro, a todos los cuadros y los recuadros del libro y a ejercicios de evaluación en formato Powerpoint.

# Agradecimientos

Al preparar este libro, nos hemos beneficiado con la guía y el asesoramiento de una gran cantidad de profesores de microbiología de todo el país. Estos revisores aportaron críticas constructivas y sugerencias valiosas en diversas etapas de la revisión, y queremos expresarles nuestro reconocimiento.

Payam Benyamini, *University of California, Los Angeles*
Shima Chaudhary, *South Texas College*
Jean Cremins, *Middlesex Community College*
Michael J. Dul, *Central Arizona College*
Axel Duwe, *Diablo Valley College-Pleasant Hill Campus*
Jennifer Freed, *Rio Salado College*
Ellen Fynan, *Worcester State University*
Kamal M. Gandhi, *United States University and National University*
Gina Holland, *Sacramento City College*
Suzanne Keller, *Indians Hills Community College*
Janette Gomos Klein, *Hunter College*
Peter Kourtev, *Central Michigan University*
Carol R. Lauzon, *California State University, East Bay*
Mark L. Liles, *Auburn University*
Mary G. Miller, *Baton Rouge Community College*
Paul Mink, *Lansing Community College*
Fernando P. Monroy, *Northern Arizona University*
Rita B. Moyes, *Texas A&M University*
Marcia Pierce, *Eastern Kentucky University*
Ben Rowley, *University of Central Arkansas*
Heather Seitz, *Johnson County Community College*
Karen Sellins, *Front Range Community College*
Elizabeth Sharpe-Aparicio, *Blinn College*
Henry Siu, *Miami Dade College-North Campus*
Michelle Stettner, *Meridian Community College*
Jennifer R. Walker, *University of Georgia*
Patricia G. Wilber, *Central New Mexico Community College*

Asimismo, deseamos agradecer al personal de Pearson Education por su dedicación para lograr la excelencia. Kelsey Churchman, director ejecutivo de adquisiciones, logró que nos mantuviéramos centrados en el objetivo de esta revisión. Jessica Picone, gerente de proyecto, manejó magistralmente el cronograma y el progreso del libro manteniendo abiertas las líneas de comunicación y garantizando la máxima calidad en cada etapa. Chriscelle Palaganas, directora del programa, proporcionó asistencia y apoyo general al equipo. La cuidadosa atención de Sally Peyrefitte a la continuidad y los detalles en su corrección del texto y las ilustraciones sirvió para mantener la claridad de los conceptos y la información en todo el libro. Los directores de desarrollo, Erin Strathman y Laura Cheu, fueron de gran ayuda durante todo el proyecto.

Michelle Mangelli trabajó estrechamente con la editorial durante las primeras etapas de la revisión y guió de manera magistral el libro a través del complejo proceso de producción, dirigiendo al equipo de producción. Karen Gulliver guió el texto con gran experiencia a través del proceso de producción y se encargó del flujo de trabajo cotidiano. Kelly Murphy y Erin Strathmann trabajaron juntos en el desarrollo de los nuevos recursos complementarios **Ilustraciones destacadas** y recibieron la invalorable ayuda e instrucciones de la Profesora Judy Meier Penn, *Shoreline Community College*; el doctor Mark Hollier, *Georgia Perimeter College*, Decatur; y el doctor Warner Bair, *Lone Star College*, CyFair. Sin sus aportes, quizá no se habrían concebido estos recursos complementarios informativos y precisos. El doctor Hollier también proporcionó retroalimentación especializada y revisiones sobre el sistema inmunitario para esta edición. Kelly Murphy dirigió las revisiones del programa de ilustraciones y fotografías, aportó desarrollo de conceptos y estilo, y trabajó estrechamente con el equipo para garantizar la exactitud del contenido y los estándares estéticos. El talentoso personal de *Precision Graphics* manejó dignamente el alto volumen de actualizaciones complejas de nuestro programa de ilustraciones y fotografías. Jean Lake coordinó las numerosas etapas complicadas del procesamiento de fotografías e ilustraciones. Nuestra investigadora de fotografía, Kristin Piljay, se aseguró de que contáramos con imágenes claras y destacadas en todo el libro. Gary Hespenheide creó el elegante diseño interior y la tapa del libro. El habilidoso equipo de *Cenveo Publisher Services* hizo avanzar este libro a través del proceso de composición. Sallie Steele preparó el índice, y Betsy Dietrich corrigió cuidadosamente todas las páginas. Stacey Weinberger guió el libro a través del proceso industrial.

Neena Bali y Lauren Harp, directores ejecutivos de comercialización de productos, y toda la fuerza de ventas de Pierce realizaron un trabajo excepcional presentando este libro a profesores y estudiantes, y garantizando su inamovible posición como el libro de microbiología más vendido.

Queremos agradecer a nuestros cónyuges y a nuestras familias por su invalorable apoyo durante todo el proceso de redacción.

Por último, nuestro imperecedero agradecimiento a nuestros estudiantes, cuyos comentarios y sugerencias nos proporcionan conocimiento y nos recuerdan sus necesidades. Este libro es para ellos.

***Gerard J. Tortora*** ***Berdell R. Funke*** ***Christine L. Case***

# Índice abreviado


## PARTE UNO Bases de la microbiología

1 El mundo microbiano y usted 1
2 Principios de química 24
3 Observación de los microorganismos a través del microscopio 51
4 Anatomía funcional de las células procariontes y eucariontes 72
5 Metabolismo microbiano 107
6 Crecimiento microbiano 149
7 Control del crecimiento microbiano 176
8 Genética microbiana 201
9 Biotecnología y tecnología de DNA 238

## PARTE DOS Estudio del mundo microbiano

10 Clasificación de los microorganismos 264
11 Procariontes: dominios Bacteria y Archaea 290
12 Eucariontes: hongos, algas, protozoos y helmintos 319
13 Virus, viroides y priones 358

## PARTE TRES Interacción entre el microorganismo y el huésped

14 Principios de enfermedad y epidemiología 389
15 Mecanismos microbianos de patogenicidad 417
16 Inmunidad innata: defensas inespecíficas del huésped 439
17 Inmunidad adaptativa: defensas específicas del huésped 468
18 Aplicaciones prácticas de la inmunología 492
19 Trastornos asociados con el sistema inmunitario 515
20 Fármacos antimicrobianos 548

## PARTE CUATRO Microorganismos y enfermedad humana

21 Enfermedades microbianas de la piel y de los ojos 579
22 Enfermedades microbianas del sistema nervioso 607
23 Enfermedades microbianas de los sistemas circulatorio y linfático 637
24 Enfermedades microbianas del aparato respiratorio 675
25 Enfermedades microbianas del aparato digestivo 707
26 Enfermedades microbianas de los aparatos urinario y reproductor 746

## PARTE CINCO Microbiología ambiental y aplicada

27 Microbiología ambiental 771
28 Microbiología aplicada e industrial 794

Respuestas a las preguntas de revisión RE-1
Apéndice A Exponentes, notación exponencial, logaritmos y tiempo de generación AP-1
Apéndice B Métodos para obtener muestras clínicas AP-3
Apéndice C Raíces de palabras utilizadas en microbiología AP-5
Apéndice D Clasificación de los procariontes según el Manual de Bergey AP-9
Apéndice E Guía taxonómica de enfermedades AP-11
Glosario G-1
Créditos C-1
Índice analítico I-1

# Índice


## PARTE UNO Bases de la microbiología

### 1 El mundo microbiano y usted 1

**Microbios en nuestras vidas 2**

**Denominación y clasificación de los microorganismos 2**
Nomenclatura • Tipos de microorganismos • Clasificación de los microorganismos

**Breve historia de la microbiología 6**
Las primeras observaciones • El debate sobre la generación espontánea • La edad de Oro de la Microbiología • El nacimiento de la farmacoterapia moderna: sueños de una "bala mágica" • Tendencias modernas en microbiología

**Microorganismos y bienestar humano 13**
Reciclado de elementos vitales • Tratamiento de aguas residuales: utilización de microbios para el reciclado del agua • Biorremediación: utilización de microbios para eliminar contaminantes • Control de plagas de insectos mediante microorganismos • Biotecnología y tecnología del DNA recombinante

**Microorganismos y enfermedades humanas 15**
Microflora normal • Biopelículas o *biofilms* • Enfermedades infecciosas • Enfermedades infecciosas emergentes

Reseña de estudio • **Cuestionario de estudio 20**

### 2 Principios de química 24

**Estructura de los átomos 25**
Elementos químicos • Configuraciones electrónicas

**Cómo los átomos forman moléculas: enlaces químicos 27**
Enlaces iónicos • Enlaces covalentes • Puentes de hidrógeno • Peso molecular y moles

**Reacciones químicas 30**
Energía en las reacciones químicas • Reacciones de síntesis • Reacciones de descomposición • Reacciones de intercambio • La reversibilidad de las reacciones químicas

MOLÉCULAS BIOLÓGICAS IMPORTANTES 31

**Compuestos inorgánicos 32**
Agua • Ácidos, bases y sales • Equilibrio ácido-base: el concepto de pH

**Compuestos orgánicos 34**
Estructura y composición química • Hidratos de carbono • Lípidos • Proteínas • Ácidos nucleicos • Adenosintrifosfato (ATP)

Reseña de estudio • **Cuestionario de estudio 46**

### 3 Observación de los microorganismos a través del microscopio 51

**Unidades de medición 52**

**Microcospia: los instrumentos 52**
Microscopio óptico • Microscopio de dos fotones • Microscopio acústico de barrido • Microscopio electrónico • Microscopio de sonda de barrido

**Preparación de muestras para microscopia óptica 62**
Preparación de frotis para la tinción • Tinciones simples • Tinciones diferenciales • Tinciones especiales

**Reseña de estudio • Cuestionario de estudio 69**

### 4 Anatomía funcional de las células procariontes y eucariontes 72

**Comparación entre células procariontes y eucariontes: generalidades 73**

LA CÉLULA PROCARIONTE 74

**Tamaño, forma y disposición de las células bacterianas 73**

**Estructuras externas respecto de la pared celular 75**
Glucocáliz • Flagelos • Filamentos axiales • Fimbrias y pili

**Pared celular 80**
Composición y características • Pared celular y mecanismo de la tinción con la técnica de Gram • Pared celular atípica • Daño de la pared celular

**Estructuras internas respecto de la pared celular 85**
Membrana plasmática (citoplasmática) • Movimiento de sustancias a través de la membrana • Citoplasma • Nucleoide • Ribosomas • Inclusiones • Endosporas

LA CÉLULA EUCARIONTE 94

**Flagelos y cilios 96**

**Pared celular y glucocáliz 96**

**Membrana plasmática (citoplasmática) 97**

**Citoplasma 98**

**Ribosomas 98**

**Orgánulos 98**
Núcleo • Retículo endoplasmático • Complejo de Golgi • Lisosomas • Vacuolas • Mitocondrias • Cloroplastos • Peroxisomas • Centrosomas

**Evolución de los eucariontes 102**

**Reseña de estudio • Cuestionario de estudio 103**

## 5 Metabolismo microbiano 107

**Reacciones catabólicas y anabólicas 110**

**Enzimas 111**
Teoría de la colisión • Enzimas y reacciones químicas • Especificidad y eficiencia de las enzimas • Denominación de las enzimas • Componentes de las enzimas • Factores que inciden en la actividad enzimática • Inhibición por retroalimentación • Ribozimas

**Producción de energía 117**
Reacciones de oxidación y reducción • Generación de ATP • Vías metabólicas de producción de energía

**Catabolismo de los hidratos de carbono 119**
Glucólisis • Otras vías de glucólisis alternativas • Respiración celular • Fermentación

**Catabolismo de los lípidos y las proteínas 131**

**Pruebas bioquímicas e identificación de las bacterias 131**

**Fotosíntesis 133**
Reacciones dependientes de la luz: fotofosforilación • Reacciones independientes de la luz: ciclo de Calvin-Benson

**Resumen de los mecanismos productores de energía 135**

**Diversidad metabólica entre los organismos 136**
Fotoautótrofos • Fotoheterótrofos • Quimioautótrofos • Quimioheterótrofos

**Vías metabólicas para la utilización de energía 140**
Biosíntesis de polisacáridos • Biosíntesis de lípidos • Biosíntesis de aminoácidos y proteínas • Biosíntesis de purinas y pirimidinas

**Integración del metabolismo 142**

**Reseña de estudio • Cuestionario de estudio 144**

## 6 Crecimiento microbiano 149

**Requerimientos para el crecimiento 150**
Requerimientos físicos • Requerimientos químicos

**Biopelículas 156**

**Medios de cultivo 157**
Medios de cultivo químicamente definidos • Medios complejos • Medios y métodos de crecimiento para anaerobios • Técnicas especiales de cultivo • Medios selectivos y diferenciales • Cultivo de enriquecimiento

**Obtención de cultivos puros 162**

**Conservación de cultivos bacterianos 163**

**Crecimiento de cultivos bacterianos 163**
División bacteriana • Tiempo de generación • Representación logarítmica de las poblaciones bacterianas • Fases de crecimiento • Medición directa del crecimiento bactieriano • Estimación del número de bacterias por métodos indirectos

**Reseña de estudio • Cuestionario de estudio 172**

## 7 Control del crecimiento microbiano 176

**Terminología del control microbiano 177**

**Tasa de muerte microbiana 178**

**Acciones de los agentes de control microbiano 178**
Alteración de la permeabilidad de la membrana • Daño de las proteínas y los ácidos nucleicos

**Métodos físicos de control microbiano 180**
Calor • Filtración • Bajas temperaturas • Alta presión • Desecación • Presión osmótica • Radiación

**Métodos químicos de control microbiano 185**
Principios de desinfección eficaz • Evaluación de un desinfectante • Tipos de desinfectantes

**Características microbianas y control microbiano 194**

**Reseña de estudio • Cuestionario de estudio 197**

## 8 Genética microbiana 201

**Estructura y función del material genético 204**
Genotipo y fenotipo • DNA y cromosomas • Flujo de la información genética • Replicación del DNA • RNA y síntesis de proteínas

**Regulación de la expresión de genes bacterianos 214**
Control pretranscripción • Control postranscripción

**Cambios del material genético 218**
Mutación • Tipos de mutaciónes • Mutágenos • Frecuencia de mutaciónes • Identificación de mutantes • Identificación de carcinógenos químicos

**Transferencia y recombinación genética 225**
Transformación bacteriana • Conjugación bacteriana • Transducción bacteriana • Plásmidos y transposones

**Genes y evolución 233**

**Reseña de estudio • Cuestionario de estudio 234**

## 9 Biotecnología y tecnología de DNA 238

**Introducción a la biotecnología 239**
Tecnología de DNA recombinante • Reseña de los procedimientos de DNA recombinante

**Herramientas de la biotecnología 241**
Selección • Mutación • Enzimas de restricción • Vectores • Reacción en cadena de la polimerasa

**Técnicas de modificación genética 244**
Inserción de DNA extraño en las células • Obtención de DNA • Selección de un clon • Formación de un producto génico

**Aplicaciones de la tecnología de DNA 250**
Aplicaciones terapéuticas • Proyectos de genomas • Aplicaciones científicas • Aplicaciones en la agricultura

**Temas de seguridad y ética en el uso de la tecnología de DNA 258**

**Reseña de estudio • Cuestionario de estudio 260**

## PARTE DOS Estudio del mundo microbiano

## 10 Clasificación de los microorganismos 264

**Estudio de las relaciones filogenéticas 265**
Los tres dominios • Árbol filogenético

**Clasificación de los organismos 269**
Nomenclatura científica • Jerarquía taxonómica • Clasificación de los procariontes • Clasificación de los eucariontes • Clasificación de los virus

**Métodos de clasificación e identificación de los microorganismos 272**
Características morfológicas • Tinción diferencial • Pruebas bioquímicas • Serología • Tipificación por fagos (fagotipia) • Perfiles de ácidos grasos • Citometría de flujo • Composición de bases del DNA • Huella o impronta del DNA (DNA *Fingerprinting*) • Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) • Hibridación de ácidos nucleicos • Reunión de los métodos de clasificación

**Reseña de estudio • Cuestionario de estudio 286**

## 11 Procariontes: dominios Bacteria y Archaea 290

**Grupos procariontes 291**

**DOMINIO BACTERIA 292**

**Bacterias gramnegativas 292**
Proteobacterias • Bacterias gramnegativas que no son proteobacterias

**Bacterias grampositivas 308**
Firmicutes (bacterias grampositivas con bajo contenido de G + C) • Actinobacterias (bacterias grampositivas con alto contenido de G + C)

**DOMINIO ARCHAEA 314**

**Diversidad dentro de Archaea 314**

**DIVERSIDAD MICROBIANA 315**

**Descubrimientos ilustrativos del espectro de diversidad 315**

**Reseña de estudio • Cuestionario de estudio 316**

## 12 Eucariontes: hongos, algas, protozoos y helmintos 319

**Hongos 320**
Características de los hongos • Hongos importantes en medicina • Enfermedades micóticas • Efectos económicos de los hongos

**Líquenes 331**

**Algas 332**
Características de las algas • Filos seleccionados de algas • Papel de las algas en la naturaleza

**Protozoos 337**
Características de los protozoos • Protozoos importantes en medicina

**Hongos mucosos 342**

**Helmintos 343**
Características de los helmintos • Platelmintos • Nematodos

**Artrópodos como vectores 351**

**Reseña de estudio • Cuestionario de estudio 353**

## 13 Virus, viroides y priones 358

**Características generales de los virus 359**
Espectro de huéspedes • Tamaño viral

**Estructura viral 360**
Ácido nucleico • Cápside y envoltura • Morfología general

**Taxonomía de los virus 362**

**Aislamiento, cultivo e identificación de virus 363**
Cultivo de bacteriófagos en el laboratorio • Cultivo de virus animales en el laboratorio • Identificación viral

**Multiplicación viral 369**

Multiplicación de bacteriófagos • Multiplicación de virus animales

**Virus y cáncer 380**
Transformación de células normales en células tumorales • Virus de DNA oncogénicos • Virus de RNA oncogénicos • Virus para el tratamiento del cáncer

**Infecciones virales latentes 382**

**Infecciones virales persistentes 382**

**Priones 383**

**Virus y viroides vegetales 383**

**Reseña de estudio • Cuestionario de estudio 385**

## PARTE TRES Interacción entre el microorganismo y el huésped

## 14 Principios de enfermedad y epidemiología 389

**Patología, infección y enfermedad 390**

**Microflora normal 390**
Relaciones entre la microflora normal y el huésped • Microorganismos oportunistas • Cooperación entre microorganismos

**Etiología de las enfermedades infecciosas 394**
Postulados de Koch • Excepciones a los postulados de Koch

**Clasificación de las enfermedades infecciosas 395**
Aparición de una enfermedad • Gravedad o duración de una enfermedad • Grado de compromiso del huésped

**Patrones de enfermedad 397**
Factores predisponentes • Evolución de la enfermedad

**Diseminación de la infección 398**
Reservorios de infección • Transmisión de la enfermedad

**Infecciones intrahospitalarias 402**
Microorganismos presentes en el hospital • Huésped comprometido • Cadena de transmisión • Control de infecciones intrahospitalarias

**Enfermedades infecciosas emergentes 405**

**Epidemiología 407**
Epidemiología descriptiva • Epidemiología analítica • Epidemiología experimental • Informe de casos • *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)

**Reseña de estudio • Cuestionario de estudio 412**

## 15 Mecanismos microbianos de patogenicidad 417

**Modo de entrada de los microorganismos en un huésped 418**
Puertas de entrada • Puerta de entrada preferida • Cantidad de microbios invasores • Adherencia

**Modo en que los patógenos bacterianos superan las defensas del huésped 421**
Cápsulas • Componentes de la pared celular • Enzimas • Variación antigénica • Penetración en el citoesqueleto de la célula huésped

**Modo en que los patógenos bacterianos dañan las células huésped 424**
Utilización de los nutrientes del huésped: sideróforos • Daño directo • Producción de toxinas • Plásmidos, lisogenia y patogenicidad

**Propiedades patógenas de los virus 430**
Mecanismos virales para evadir las defensas del huésped • Efectos citopáticos de los virus

**Propiedades patógenas de los hongos, los protozoos, los helmintos y las algas 432**
Hongos • Protozoos • Helmintos • Algas

**Puertas de salida 433**

**Reseña de estudio • Cuestionario de estudio 435**

## 16 Inmunidad innata: defensas inespecíficas del huésped 439

**Concepto de inmunidad 442**

**DEFENSAS DE PRIMERA LÍNEA: PIEL Y MUCOSAS 442**

**Factores físicos 442**

**Factores químicos 444**

**Microflora normal e inmunidad innata 445**

**SEGUNDA LÍNEA DE DEFENSA 446**

**Elementos formes de la sangre 446**

**Sistema linfático 448**

**Fagocitos 449**
Acciones de las células fagocíticas • Mecanismo de la fagocitosis • Evasión microbiana de la fagocitosis

**Inflamación 452**
Vasodilatación y aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos • Migración de fagocitos y fagocitosis • Reparación tisular

**Fiebre 455**

**Sustancias antimicrobianas 456**
Sistema del complemento • Interferones • Proteínas transportadoras de hierro • Péptidos antimicrobianos

**Reseña de estudio • Cuestionario de estudio 464**

## 17 Inmunidad adaptativa: defensas específicas del huésped 468

**Sistema inmunitario adaptativo 469**

**Naturaleza dual del sistema inmunitario adaptativo 469**
Generalidades de la inmunidad humoral • Generalidades de la inmunidad celular

**Citocinas: mensajeros químicos de las células inmunitarias 470**

**Antígenos y anticuerpos 471**
Antígenos • Anticuerpos

**Proceso de respuesta inmunitaria humoral 475**
Selección clonal de las células productoras de anticuerpos • Diversidad de los anticuerpos

**Unión antígeno-anticuerpo y sus resultados 477**

**Proceso de respuesta inmunitaria celular 479**
Células presentadoras de antígeno (CPA) • Clases de linfocitos T

**Muerte extracelular por el sistema inmunitario 484**

**Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos 484**

**Memoria inmunológica 485**

**Tipos de inmunidad adaptativa 486**

**Reseña de estudio • Cuestionario de estudio 489**

## 18 Aplicaciones prácticas de la inmunología 492

**Vacunas 493**
Principios y efectos de la vacunación • Tipos de vacunas y sus características • Desarrollo de nuevas vacunas • Tecnologías de vacunación • Adyuvantes • Seguridad de las vacunas

**Diagnóstico inmunológico 500**
Pruebas diagnósticas inmunológicas • Anticuerpos monoclonales • Reacciones de precipitación • Reacciones de aglutinación • Reacciones de neutralización • Reacciones de fijación de complemento • Técnicas de inmunofluorescencia • Ensayo inmunosorbente ligado a enzima (ELISA) • Western blot (inmunoelectrotransferencia) • Futuro de la inmunología en el diagnóstico y la terapéutica

**Reseña de estudio • Cuestionario de estudio 512**

## 19 Trastornos asociados con el sistema inmunitario 515

**Hipersensibilidad 516**
Alergias y microbioma • Reacciones de tipo I (anafilácticas) • Prevención de las reacciones anafilácticas • Reacciones de tipo II (citotóxicas) • Reacciones de tipo III (por inmunocomplejos) • Reacciones de tipo IV (retardadas, mediadas por células)

**Enfermedades autoinmunitarias 526**
Reacciones autoinmunitarias citotóxicas • Reacciones autoinmunitarias por inmunocomplejos • Reacciones autoinmunitarias mediadas por células

**Reacciones relacionadas con el complejo de antígenos leucocitarios humanos (HLA) 528**
Reacciones frente a trasplantes • Inmunosupresión

**Sistema inmunitario y cáncer 532**
Inmunoterapia contra el cáncer

**Inmunodeficiencias 533**
Inmunodeficiencias congénitas • Inmunodeficiencias adquiridas

**Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) 534**
Origen del sida • Infección por HIV • Métodos diagnósticos • Transmisión de HIV • Sida en el mundo • Prevención y tratamiento del sida • Epidemia de sida e importancia de la investigación científica

**Reseña de estudio • Cuestionario de estudio 544**

## 20 Fármacos antimicrobianos 548

**Historia de la farmacoterapia 549**
Uso y descubrimientos actuales de antibióticos en la actualidad

**Espectro de actividad antimicrobiana 550**

**Mecanismos de acción de los fármacos antimicrobianos 551**
Inhibición de la síntesis de la pared celular • Inhibición de la síntesis de proteínas • Alteración de la membrana plasmática • Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos • Inhibición de la síntesis de metabolitos esenciales

**Fármacos antimicrobianos usuales 554**
Antibióticos antibacterianos: inhibidores de la síntesis de la pared celular • Antibióticos antimicobacterianos • Inhibidores de la síntesis de proteínas • Alteración de la membrana plasmática • Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos • Inhibidores competitivos de la síntesis de metabolitos esenciales • Fármacos antimicóticos • Fármacos antivirales • Fármacos antiprotozoos y antihelmínticos

**Pruebas para guiar el tratamiento con antimicrobianos 567**
Antibiograma por difusión • Pruebas de dilución en caldo (Antibiograma por dilución)

**Resistencia a los agentes antimicrobianos 569**
Mecanismos de resistencia • Uso incorrecto de los antibióticos • Costes y prevención de la resistencia

**Seguridad de los antibióticos 574**

**Efectos de las combinaciones de fármacos 574**

**Futuro de los agentes antimicrobianos 574**

**Reseña de estudio • Cuestionario de estudio 576**

## PARTE CUATRO Microorganismos y enfermedades humanas

## 21 Enfermedades microbianas de la piel y de los ojos 579

**Estructura y función de la piel 580**
Mucosas

**Microflora normal de la piel 580**

**Enfermedades microbianas de la piel 581**
Enfermedades bacterianas de la piel • Enfermedades virales de la piel • Enfermedades micóticas de la piel y las uñas • Infestación parasitaria de la piel

**Enfermedades microbianas de los ojos 599**
Inflamación de las membranas oculares: conjuntivitis • Enfermedades bacterianas del ojo • Otras enfermedades infecciosas de los ojos

**Reseña de estudio • Cuestionario de estudio 603**

## 22 Enfermedades microbianas del sistema nervioso 607

**Estructura y función del sistema nervioso 608**

**Enfermedades bacterianas del sistema nervioso 609**
Meningitis bacteriana • Tétanos • Botulismo • Lepra

**Enfermedades virales del sistema nervioso 618**
Poliomielitis • Rabia • Encefalitis por arbovirus

**Micosis del sistema nervioso 626**
Meningitis por *Cryptococcus neoformans* (criptococosis)

**Enfermedades del sistema nervioso causadas por protozoos 627**
Tripanosomiasis africana • Meningoencefalitis amebiana

**Enfermedades del sistema nervioso causadas por priones 630**
Encefalopatía espongiforme bovina y variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

**Enfermedad causada por agentes no identificados 632**
Síndrome de fatiga crónica

**Reseña de estudio • Cuestionario de estudio 633**

## 23 Enfermedades microbianas de los sistemas circulatorio y linfático 637

**Estructura y función de los sistemas circulatorio y linfático 638**

**Enfermedades bacterianas de los sistemas circulatorio y linfático 639**
Sepsis y shock séptico • Infecciones bacterianas del corazón • Fiebre reumática • Tularemia • Brucelosis (fiebre ondulante) • Carbunco • Gangrena • Enfermedades sistémicas causadas por mordeduras y arañazos • Enfermedades transmitidas por vectores

**Enfermedades virales de los sistemas circulatorio y linfático 655**
Linfoma de Burkitt • Mononucleosis infecciosa • Otras enfermedades y virus Epstein-Barr • Infecciones por citomegalovirus • Fiebre chikungunya • Fiebres hemorrágicas virales clásicas • Fiebres hemorrágicas virales emergentes

**Enfermedades por protozoos de los sistemas circulatorio y linfático 661**
Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana) • Toxoplasmosis • Paludismo • Leishmaniasis • Babesiosis

**Enfermedades por helmintos de los sistemas circulatorio y linfático 668**
Esquistosomiasis

**Enfermedad de etiología desconocida 670**
Síndrome de Kawasaki

**Reseña del estudio • Cuestionario de estudio 671**

## 24 Enfermedades microbianas del aparato respiratorio 675

**Estructura y función del aparato respiratorio 676**

**Microflora normal del aparato respiratorio 677**

**ENFERMEDADES MICROBIANAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS ALTAS 677**

**Enfermedades bacterianas de las vías respiratorias altas 678**
Faringitis estreptocócica (angina estreptocícica) • Escarlatina • Difteria • Otitis media

**Enfermedades virales de las vías respiratorias altas 680**
Resfriado común

ENFERMEDAES BACTERIANAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS INFERIORES 681

**Enfermedades bacterianas de las vías respiratorias inferiores 681**
Pertussis (tos ferina) • Tuberculosis • Neumonías bacterianas • Melioidosis

**Enfermedades virales de las vías respiratorias inferiores 694**
Neumonía viral • Virus respiratorio sincicial • Gripe

**Micosis de las vías respiratorias inferiores 698**
Histoplasmosis • Coccidioidomicosis • Neumonía por *Pneumocystis* • Blastomicosis (blastomicosis norteamericana) • Otros hongos causantes de enfermedad respiratoria

**Reseña de estudio • Cuestionario de estudio 703**

25 Enfermedades microbianas del aparato digestivo 707

**Estructura y función del aparato digestivo 708**

**Microflora normal del aparato digestivo 708**

**Enfermedades bacterianas de la boca 709**
Caries dentales • Enfermedad periodontal

**Enfermedades bacterianas del aparato digestivo 712**
Intoxicación alimentaria estafilocócica (enterotoxicosis estafilocócica) • Shigelosis (disentería bacilar) • Salmonelosis (gastroenteritis por *Salmonella*) • Fiebre tifoidea • Cólera • Vibrios no *cholerae* • Gastroenteritis por *Escherichia coli* • Gastroenteritis por *Campylobacter* • Enfermedad ulcerosa péptica por *Helicobacter* • Gastroenteritis por *Yersinia* • Gastroenteritis por *Clostridium perfringens* • Diarrea asociada con *Clostridium difficile* • Gastroenteritis por *Bacillus cereus*

**Enfermedades virales del aparato digestivo 724**
Parotiditis epidémica (paperas) • Hepatitis • Gastroenteritis viral

**Micosis del aparato digestivo 732**

**Enfermedades del aparato digestivo causadas por protozoos 733**
Giardiasis • Criptosporidiasis • Infección diarreica por *Cyclospora* • Disentería amebiana (amebiasis)

**Enfermedades del aparato digestivo causadas por helmintos 735**
Tenias • Hidatidosis • Nematodos

**Reseña de estudio • Cuestionario de estudio 741**

26 Enfermedades microbianas de los aparatos urinario y reproductor 746

**Estructura y función del aparato urinario 747**

**Estructura y función del aparato reproductor 747**

**Microflora normal de los aparatos urinario y reproductor 748**

ENFERMEDADES DEL APARATO URINARIO 749

**Enfermedades bacterianas del aparato urinario 749**
Cistitis • Pielonefritis • Leptospirosis

ENFERMEDADES DEL APARATO REPRODUCTOR 751

**Enfermedades bacterianas del aparato reproductor 751**
Gonorrea • Uretritis no gonocócica (UNG) • Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) • Sífilis • Linfogranuloma venéreo (LGV) • Chancroide (chancro blando) • Vaginosis bacteriana

**Enfermedades virales del aparato reproductor 762**
Herpes genital • Condilomas acuminados • Sida

**Micosis del aparato reproductor 764**
Candidiasis

**Enfermedad del aparato reproductor causada por protozoos 765**
Tricomoniasis • Panel de pruebas TORCH

**Reseña de estudio • Cuestionario de estudio 767**

PARTE CINCO Microbiología ambiental y aplicada

27 Microbiología ambiental 771

**Diversidad y hábitats microbianos 772**
Simbiosis

**Microbiología del suelo y ciclos biogeoquímicos 772**
Ciclo del carbono • Ciclo del nitrógeno • Ciclo del azufre • Vida sin luz solar • Ciclo del fósforo • Degradación de productos químicos sintéticos en el suelo y el agua

**Microbiología acuática y tratamiento de las aguas residuales 780**
Microorganismos acuáticos • Papel de los microorganismos en la calidad del agua • Tratamiento del agua • Tratamiento de aguas residuales

**Reseña de estudio • Cuestionario de estudio 790**

## 28 Microbiología aplicada e industrial 794

**Microbiología de los alimentos 795**
Alimentos y enfermedad • Enlatado industrial de alimentos • Envasado aséptico • Radiación y conservación industrial de alimentos • Conservación de los alimentos por alta presión • Papel de los microorganismos en la producción de alimentos

**Microbiología industrial 801**
Tecnología de fermentación • Productos industriales • Fuentes de energía alternativas con utilización de microorganismos • Biocombustibles • La microbiología industrial y el futuro

**Reseña de estudio • Cuestionario de estudio 808**

**Respuestas a las Preguntas de revisión RE-1**

**Apéndice A** Exponentes, notación exponencial, logaritmos y tiempo de generación AP-1

**Apéndice B** Métodos para obtener muestras clínicas AP-3

**Apéndice C** Raíces de palabras utilizadas en microbiología AP-5

**Apéndice D** Clasificación de los procariontes según el Manual de BergeyAP-9

**Apéndice E** Guía taxonómica de enfermedades AP-11

**Glosario G-1**

**Créditos C-1**

**Índice I-1**

# Recursos complementarios

## ILUSTRACIONES DESTACADAS: TEMAS COMPLEJOS


Metabolismo 108-109
Genética 202-203
Inmunidad 440-441


## ILUSTRACIONES DESTACADAS: ENFERMEDADES


Microbioma humano y Enermedad Inflamatoria Intestinal 518-519
Queratitis micótica 600-601
Enfermedades tropicales desatendidas 622-623
Cambio climático y enfermedad 658-659
Tos ferina 682-683
Cólera después de desastres naturales 720-721
Kits para pruebas domiciliarios de ITS 752-753


## FIGURAS INTEGRADORAS


Figura 1.3 Experimiento que refuta la teoría de la generación espontánea 8
Figura 2.16 Estructura del DNA 44
Figura 3.2 Microscopios y aumento 55
Figura 4.6 Estructura de una célula procarionte 76
Figura 5.11 Esquema general de la respiración y la fermentación 120
Figura 6.15 Conocimiento de la curva de crecimiento bacteriano 166
Figura 7.1 Conocimiento de la curva de declinación microbiana 179
Figura 8.2 Flujo de información genética 206
Figura 9.1 Procedimiento típico de modificación genética 240
Figura 10.1 Sistema de tres dominios 266
Figura 12.1 Exploración de eucariontes patógenos 320
Figura 13.15 Replicación de un virus animal que contiene DNA 375
Figura 14.3 Postulados de Koch: comprensión de la enfermedad 395
Figura 15.4 Mecanismos de las exotoxinas y las endotoxinas 425
Figura 15.9 Mecanismos de patogenicidad microbianos 434
Figura 16.8 Fases de la fagocitosis 451
Figura 16.12 Resultados de la activación del complemento 459
Figura 17.20 Naturaleza dual del sistema inmunitario 488
Figura 18.2 Producción de anticuerpos monoclonales 502
Figura 19.16 Progresión de la infección por HIV 538
Figura 20.2 Principales mecanismos de acción de los fármacos antimicrobianos 551
Figura 20.20 Resistencia bacteriana a los antibióticos 570


## FIGURAS DEL CICLO VITAL


Figura 11.11 Myxococcales 302
Figura 11.15 Clamidias 305
Figura 12.7 Ciclo vital de *Rhizopus*, un cigomiceto 325
Figura 12.8 Ciclo vital de *Encephalitozoon*, un microsporidio 326
Figura 12.9 Ciclo vital de *Talaromyces*, un ascomiceto 327
Figura 12.10 Ciclo vital general de un basidiomiceto 328
Figura 12.13 Algas verdes 334
Figura 12.16 Oomicetos 336
Figura 12.20 Ciclo vital de *Plasmodium vivax* 341
Figura 12.22 Ciclo vital general de un hongo mucoso celular 344
Figura 12.23 Ciclo vital de un hongo mucoso plasmodial 345
Figura 12.26 Ciclo vital del trematodo pulmonar, especies de *Paragominus westermani* 346
Figura 12.28 Ciclo vital de la tenia, especies de *Echinococcus* 349
Figura 23.13 Ciclo vital de la garrapata vectora de la enfermedad de Lyme 652
Figura 23.16 Ciclo vital de la garrapata vectora (especies de *Dermatocentor*) de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas 654
Figura 23.23 Ciclo vital de *Toxoplasma gondii* 663
Figura 23.27 Esquistosomiasis 669
Figura 24.17 Ciclo vital de *Coccodioides immits* 699
Figura 24.19 Ciclo vital de *Pneumocystis jirovecii* 700
Figura 25.25 Ciclo vital de *Trichinella spiralis* 740


## ENFOQUE CLÍNICO


Tuberculosis humana: Dallas, Texas 139
Infección después de la inyección de anestesia 193
Rastreo del virus del Nilo occidental 215
Norovirus: ¿quién es responsable del brote? 259
La causa más frecuente de diarrea transmitida por agua destinada a recreación 347
Gripe: cruce de la barrera de especie 364
Infecciones intrahospitalarias 411

Un problema de salud mundial 498
Exantema Retardado 527
Antibióticos en los alimentos secos (piensos) para animales relacionados con la enfermedad humana 573
Infecciónes en el gimnasio 588
Una enfermedad neurológica 625
Un niño enfermo 645
Brote 694
Infección transmitida por los alimentos 717
Supervivencia del más apto 756

## APLICACIONES DE LA MICROBIOLOGÍA

Jeans de diseño: ¿hechos por microbios? 3
Biorremediación: bacterias que eliminan contaminantes 31
¿Qué es la capa mucilaginosa (*slime*)? 54
¿Por qué los microbiólogos estudian a las termitas? 94
Vida en ambientes extremos 153
Muertes masivas de mamíferos marinos estimulan la microbiología veterinaria 275
Bacterias y sexo de los insectos 297
*Streptococcus:* ¿perjudicial o útil? 422
Recolección de suero 462
Interleucina-12: ¿la próxima "bala mágica"? 471
Protección contra el bioterrorismo 648
Suministro de sangre segura 730
Biosensores: bacterias que detectan contaminantes y patógenos 783
De la enfermedad de las plantas al champú y el aderezo para ensaladas 801

## ENFOQUE EN LAS ENFERMEDADES

21.1 Erupciones maculosos 584
21.2 Erupciones vesiculosos y pustulosos 586
21.3 Placas rojizas y manifestaciones tipo granos 587
21.4 Enfermedades microbianas de los ojos 599
22.1 Meningitis y encefalitis 615
22.2 Tipos de encefalitis por arbovirus 628
22.3 Enfermedades microbianas con síntomas neurológicos o parálisis 632
23.1 Infecciones con reservorios humanos 643
23.2 Infecciones con reservorios animales, transmitidas por contacto directo 649
23.3 Infecciones transmitidas por vectores 650
23.4 Fiebres hemorrágicas virales 662
23.5 Infecciones transmitidas por el suelo y el agua 668
24.1 Enfermedades microbianas respiratorias de las vías respiratorias altas 681
24.2 Neumonías bacterianas frecuentes 691
24.3 Enfermedades microbianas de las vías respiratorias bajas 702
25.1 Enfermedades bacterianas de la boca 712
25.2 Enfermedades bacterianas del aparato digestivo bajo 726
25.3 Características de la hepatitis viral 728
25.4 Enfermedades virales del aparato digestivo 733
25.5 Enfermedades del aparato digestivo bajo, causadas por hongos, protozoos y helmintos 737
26.1 Enfermedades bacterianas del aparato urinario 750
26.2 Características de los tipos más frecuentes de vaginitis y vaginosis 764
26.3 Enfermedades microbianas del aparato reproductor 766

# Pautas curriculares recomendadas por la ASM para la microbiología de pregrado

La *American Society of Microbiology* (ASM) respalda un programa basado en conceptos para la introducción a la microbiología, con énfasis en las habilidades y los temas que siguen siendo importantes mucho después de que los estudiantes finalizan el curso. *Curriculum Guidelines for Undergraduate Microbiology Education* de la ASM ofrece un marco de trabajo para temas clave de la microbiología, con informes científicos de la *American Association for the Advancement of Science* y el Howard Hughes Medical Institute. Este libro hace referencia a la parte uno de las pautas en todos los capítulos. Cuando se analice uno de los conceptos, los lectores verán el ícono ASM, junto con un resumen de la declaración pertinente.




## CONCEPTOS Y DECLARACIONES DE LAS PAUTAS DE LA ASM

### Evolución:

- Las células, los orgánulos (p. ej., mitocondrias y cloroplastos) y todas las principales vías metabólicas se desarrollaron a partir de las primeras células procariontes.

- Las mutaciones y la transferencia génica horizontal, con la inmensa variedad de microambientes, seleccionaron una enorme diversidad de organismos.
- La repercusión humana sobre el ambiente influye en la evolución de los microorganismos (p. ej., enfermedades emergentes y selección de resistencia a antibióticos).
- El concepto tradicional de especie no puede aplicarse con facilidad a los microorganismos, debido a la reproducción asexual y a la frecuencia de transferencia génica horizontal.
- Los árboles filogenéticos son los que mejor reflejan la relación evolutiva de los organismos.

## Estructura y función celular:

- La microscopia (de campo claro, de contraste de fase, fluorescente y electrónica) reveló la estructura y función de los microorganismos.
- Las bacterias presentan estructuras celulares únicas que pueden ser dianas para antibióticos, inmunidad e infección por fagos.
- Bacterias y Archaea tienen estructuras especializadas (p. ej., flagelos, endosporas y pili) que, a menudo, confieren capacidades importantes.
- Si bien los eucariontes microscópicos (p. ej., hongos, protozoos y algas) llevan a cabo algunos de los mismos procesos que las bacterias, muchas de las propiedades celulares son fundamentalmente distintas.
- Los ciclos de replicación de los virus (lítico y lisogénico) difieren entre los virus y son determinados por sus estructuras y genomas exclusivos.

## Vías metabólicas:

- Bacterias y Archaea muestran extensa diversidad metabólica, a menudo singular (p. ej., fijación de nitrógeno, producción de metano, fotosíntesis anoxigénica).
- Las interacciones de los microorganismos entre sí y con su ambiente dependen de sus capacidades metabólicas (p. ej., detección de quorum, consumo de oxígeno, transformaciones del nitrógeno).
- La supervivencia y el crecimiento de cualquier microorganismo en un medio dado dependen de sus características metabólicas.
- El crecimiento de los microorganismos se puede controlar por medios físicos, químicos, mecánicos o biológicos.

## Flujo de información y genética:

- Las variaciones genéticas pueden incidir en las funciones microbianas (p. ej., en la formación de biopelículas, la patogenicidad y la resistencia a fármacos).
- Si bien el dogma central es universal en todas las células, los procesos de replicación, transcripción y traducción difieren en bacterias, Archaea y eucariontes.
- Indicios o señales moleculares externas e internas influyen en la regulación de la expresión génica.
- La síntesis de material genético y proteínas virales depende de las células huésped.
- Es posible manipular los genomas celulares para modificar la función de la célula.

## Sistemas microbianos:

- Los microorganismos son ubicuos y viven en ecosistemas diversos y dinámicos.
- En la naturaleza, la mayoría de las bacterias viven en comunidades de biopelículas.
- Los microorganismos y su ambiente interactúan y se modifican entre sí.
- Los microorganismos, celulares y virales, pueden interactuar con huéspedes tanto humanos como no humanos de maneras beneficiosas, neutras o deletéreas.

## Repercusión de los microorganismos:

- Los microorganismos son esenciales para la vida como la conocemos y para los procesos que mantienen la vida (p. ej., en ciclos biogeoquímicos y microflora de vegetales o animales).
- Los microorganismos ofrecen modelos esenciales que nos aportan conocimientos fundamentales sobre los procesos vitales.
- Los seres humanos utilizan y aprovechan los microorganismos y sus productos.
- Como se desconoce en gran medida la verdadera diversidad de la vida microbiana, no se han explorado totalmente sus efectos y posibles beneficios.



## Desde la clínica

Como enfermera practicante de un hospital rural, usted revisa un frotis microscópico de un raspado de piel de una niña de 12 años. El frotis revela la presencia de hifas nucleadas, entrelazadas y ramificadas. La niña tiene placas secas, descamativas y pruriginosas en los brazos. **¿Cuál es la causa de su problema cutáneo?**

*Pista: lea acerca de los tipos de microorganismos (páginas 3-5).*

W Nota: las respuestas de **Desde la clínica** se encuentran en el sitio web de este libro.

# 1 El mundo microbiano y usted

El tema general de este libro es la relación entre los microbios (organismos muy pequeños que deben ser observados con un microscopio) y nuestra vida. Esta relación no solo implica los efectos perjudiciales de ciertos microorganismos, como por ejemplo enfermedades y deterioro de los alimentos, sino también sus numerosos efectos beneficiosos. En este capítulo describiremos algunas de las diversas formas en que los microbios afectan nuestras vidas. Comenzaremos por analizar cómo se denominan y se clasifican los organismos, seguido por una breve historia de la microbiología que revela cuánto hemos aprendido en solo unos pocos cientos de años. Luego describiremos la increíble diversidad de los microorganismos y su importancia ecológica en el mantenimiento del equilibrio del ambiente por medio del reciclaje de elementos químicos como el carbono y el nitrógeno entre el suelo y la atmósfera. También examinaremos cómo se utilizan los microbios en aplicaciones comerciales e industriales para producir alimentos, sustancias químicas y fármacos (p. ej., la penicilina) y para el tratamiento de las aguas residuales, el control de las plagas y la limpieza de contaminantes. Por último, estudiaremos los microbios como causas de enfermedades, como la influenza aviar (aves), la encefalitis del oeste del Nilo, la enfermedad de la vaca loca, la diarrea, la fiebre hemorrágica y el sida y analizaremos el problema creciente de salud pública de las bacterias resistentes a los antibióticos.

ASM: los microorganismos proveen modelos esenciales que nos brindan el conocimiento fundamental acerca de los procesos vitales.

En la fotografía se observan bacterias *Staphylococcus aureus* sobre células del epitelio nasal de seres humanos. Estas bacterias viven sin causar daño sobre la piel o en el interior de la nariz. El uso incorrecto de antibióticos permite la supervivencia de bacterias con genes que confieren resistencia a los antibióticos, como *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM). Como se ilustró en el **Caso clínico**, una infección causada por estas bacterias es resistente al tratamiento antibiótico.

***Staphylococcus aureus* sobre células del epitelio nasal de seres humanos.**

# Microbios en nuestras vidas

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**1-1** Enumerar las diversas maneras en que los microbios afectan nuestras vidas.

Para muchas personas, las palabras *germen* y *microbio* aluden a un grupo de criaturas diminutas que no se corresponden bien con ninguna de las categorías de la vieja pregunta: "¿Es un animal, un vegetal o un mineral?". Los **microbios**, también denominados **microorganismos**, son seres vivos diminutos que individualmente suelen ser demasiado pequeños para ser observados a simple vista. El grupo incluye las bacterias, los hongos (levaduras y mohos [hongos filamentosos]), los protozoos y las algas microscópicas. También incluye los virus, entidades no celulares que a veces se consideran en el límite entre lo vivo y lo inerte (Capítulos 11, 12 y 13, respectivamente).

Existe una tendencia a asociar estos microorganismos solo con infecciones desagradables o inconveniencias frecuentes como el deterioro de los alimentos o con enfermedades importantes como el sida. Sin embargo, en su mayoría realizan contribuciones fundamentales al bienestar de los habitantes del mundo porque ayudan a mantener el equilibrio de los organismos vivos y las sustancias químicas en nuestro ambiente. Los microorganismos marinos y de agua dulce constituyen la base de la cadena alimentaria en los océanos, los lagos y los ríos. Los microbios del suelo ayudan a degradar los residuos e incorporan gas nitrógeno del aire a los compuestos orgánicos; por eso reciclan los elementos químicos en el suelo, el agua y el aire. Ciertos microbios cumplen funciones importantes en la *fotosíntesis*, un proceso que genera alimento y oxígeno y es fundamental para la vida en la Tierra. Los seres humanos y muchos otros animales dependen de los microbios presentes en su intestino para la digestión y la síntesis de algunas de las vitaminas que necesitan sus cuerpos, como ciertas vitaminas del complejo B para el metabolismo y la vitamina K para la coagulación de la sangre.

Los microorganismos también tienen muchas aplicaciones comerciales. Se utilizan en la síntesis de productos químicos como acetona, ácidos orgánicos, enzimas, alcoholes y muchos fármacos. Por ejemplo, se emplean para producir acetona y butanol, y las vitaminas $B_2$ (riboflavina) y $B_{12}$ (cobalamina) se elaboran por procedimientos bioquímicos. El proceso por el cual los microbios producen acetona y butanol fue descubierto en 1914 por Chaim Weizmann, un químico nacido en Rusia que trabajaba en Inglaterra. Cuando estalló la Primera Guerra Mundial, en agosto de ese año, la producción de acetona era muy importante para elaborar cordita (una forma de pólvora para municiones que no produce humo). El descubrimiento de Weizmann desempeñó un papel importante en el resultado de la guerra.

La industria alimentaria también emplea microbios en la producción de vinagre, chucrut, encurtidos, salsa de soja, queso, yogur, pan y bebidas alcohólicas. Además, en la actualidad es posible manipular enzimas provenientes de los microbios para que estos puedan producir sustancias que normalmente no sintetizan, como celulosa, sustancias digestivas y limpiadores de desagües, además de sustancias terapéuticas importantes como la insulina. Las enzimas microbianas pueden haber ayudado incluso a producir su par de jeans (véase el recuadro Aplicaciones de la microbiología).

Aunque solo unos pocos microorganismos son **patógenos** (productores de enfermedades), el conocimiento práctico de los microbios es necesario para la medicina y otras ciencias relacionadas con la salud. Por ejemplo, el personal hospitalario debe ser capaz de proteger a los pacientes de microorganismos comunes que en general son inocuos pero representan una amenaza para los enfermos y los heridos.

En la actualidad, sabemos que los microorganismos se encuentran casi en todas partes. Sin embargo, no hace mucho, antes de la invención del microscopio, los microbios eran desconocidos para los científicos. Miles de personas fallecían en epidemias devastadoras cuyas causas no se comprendían. Familias enteras morían porque no se disponía de vacunas ni de antibióticos para luchar contra las infecciones.

Podemos tener una idea del modo en que evolucionaron nuestros conceptos actuales sobre microbiología si consideramos algunos de los hitos históricos de la especialidad que cambiaron nuestras vidas. Sin embargo, antes de hacerlo revisaremos brevemente los grupos principales de microorganismos y el modo en que se los nombra y se los clasifica.

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

✓ Describa algunas de las acciones destructivas y benéficas de los microbios. **1-1***

# Denominación y clasificación de los microorganismos

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

**1-2** Reconocer el sistema de la nomenclatura científica que emplea dos nombres: un género y un epíteto específico.
**1-3** Diferenciar las características principales de cada grupo de microorganismos.
**1-4** Enumerar los tres dominios.

## Nomenclatura

El sistema de nomenclatura (denominación) de los organismos que se usa en la actualidad fue establecido por Carolus Linnaeus en 1735. Los nombres científicos son latinizados porque el latín era el idioma tradicionalmente utilizado por los estudiosos. La nomenclatura científica asigna dos nombres a cada organismo: el del **género** es el primer nombre y siempre se escribe con mayúscula; a continuación va el **epíteto específico** (nombre de la **especie**), que se escribe con minúscula. Para referirse al organismo se usan ambos nombres, el del género y el de la especie, y ambos se subrayan o se escriben en bastardilla. Por costumbre, después de haber mencionado un nombre científico por primera vez, es posible abreviarlo con la inicial del género seguida por el epíteto específico.

Entre otras cosas, los nombres científicos describen un organismo, honran a un investigador o identifican el hábitat de una especie. Por ejemplo, en el caso de *Staphylococcus aureus*, una bacteria que suele encontrarse en la piel humana. *Staphylo-* describe la disposición en racimos de las células, y *coccus* indica que tiene forma de esfera. El epíteto específico, *aureus*, significa dorado en latín, el color de muchas colonias de esta bacteria. El género de la bacteria *Escherichia coli* proviene del nombre de un científico, Theodor Escherich,

* Los números que siguen a las preguntas de Evalúe sus conocimientos se refieren a los Objetivos de aprendizaje correspondientes.

APLICACIONES DE LA MICROBIOLOGÍA

# Jeans de diseño: ¿hechos por microbios?

Las telas azules para los jeans (vaqueros) se hicieron cada vez más populares desde que Levi Strauss y Jacob Davis las fabricaron por primera vez para los mineros del oro de California en 1873. En la actualidad, las compañías que fabrican jeans están volviendo a la microbiología para desarrollar métodos de producción que consideran la protección del medioambiente y minimizan los desechos tóxicos y los costes asociados.

### Jeans suaves y desteñidos

Una tela más suave y desteñida se realiza con enzimas denominadas *celulasas,* provenientes del hongo *Trichoderma,* para digerir parte de la celulosa del algodón. A diferencia de muchas reacciones químicas, las enzimas suelen actuar a temperaturas y pH seguros. Además, las enzimas son proteínas que se degradan con facilidad y se eliminan fácilmente de las aguas residuales.

### Tela

La producción de algodón requiere grandes extensiones de terreno, pesticidas y fertilizantes, y el rendimiento de la cosecha depende de las características del tiempo. Sin embargo, las bacterias pueden producir algodón y poliéster con menos impacto ambiental. Las bacterias *Gluconacetobacter xylinus* forman celulosa mediante la adhesión de unidades de glucosa a cadenas simples en la membrana externa de la pared celular bacteriana. Las microfibrillas de celulosa extruden a través de los poros de la membrana externa y los haces de microfibrillas se retuercen en cintas.

### Blanqueado

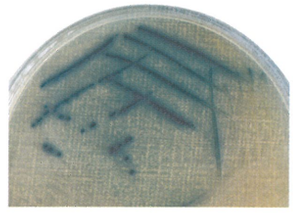
El peróxido es un agente decolorante más seguro que el cloro y puede eliminarse con facilidad por enzimas del tejido y de las aguas residuales. Los investigadores de Novo Nordisk Biotech clonaron el gen de la peroxidasa de un hongo en levaduras e hicieron que estas crecieran en las condiciones de las máquinas de lavado. Se seleccionaron las levaduras que sobrevivieron como productoras de peroxidasa.

### Índigo

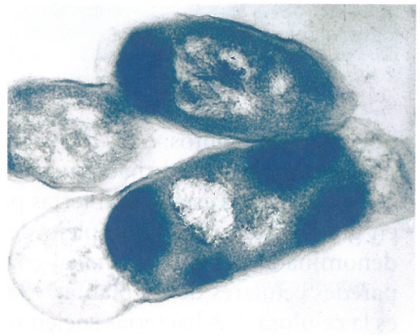
La síntesis química de índigo requiere un pH elevado y produce desechos que explotan en contacto con el aire. Sin embargo, una compañía de biotecnología de California, Genencor, desarrolló un método para producir índigo mediante el empleo de bacterias. Los investigadores identificaron un gen proveniente de la bacteria del suelo, *Pseudomonas putida,* que convierte el subproducto bacteriano indol en índigo. Este gen se colocó en la bacteria *Escherichia coli,* que entonces viró al azul.

### Bioplástico

Los microbios incluso pueden formar cierres plásticos y el material necesario para el envoltorio de los jeans. Más de 25 bacterias elaboran gránulos de inclusión de polihidroxialcanoato (PHA) como reserva de nutrientes. Los PHA son similares a los plásticos comunes y, como son formados por bacterias, estas los degradan con facilidad. Por esto, dichos productos proporcionan una alternativa biodegradable al plástico convencional, que se forma a partir del petróleo.



**Las bacterias *E. coli* producen índigo a partir del triptófano.**



**Bacterias *E. coli* productoras de índigo.**

0,3 μm

MET

mientras que su epíteto específico, *coli*, nos recuerda que *E. coli* vive en el colon o el intestino grueso. En el Cuadro 1.1 se muestran más ejemplos.

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

✓ Distinga un género de un epíteto específico. **1-2**

## Tipos de microorganismos

Se presenta una visión general de los principales tipos de microorganismos. (La clasificación y la identificación de los microorganismos se describen en el Capítulo 10).

### Bacterias

Las **bacterias** son microorganismos con una célula única (unicelulares), relativamente simples. Dado que su material genético no está encerrado por una membrana nuclear especial, las células bacterianas se denominan **procariontes**, de las palabras griegas que significan prenúcleo. Los procariontes incluyen a las bacterias y Archaea.

Las células bacterianas suelen presentar una de diversas formas. La forma de bastón de los *bacilos* ilustrados en la Figura 1.1a, la forma esférica u oval de los *cocos* y la forma de tirabuzón o curva de los *espirilos* son las más comunes, pero algunas bacterias presentan formas estrelladas o cuadradas (véanse Figs. 4.1 a 4.5, páginas 74-75). Las bacterias individuales pueden formar pares, cadenas, racimos u

### Caso clínico: ¿una simple mordedura de araña?

Andrea es una estudiante universitaria sana normal de 22 años que vive en una casa con su madre y su hermana menor (gimnasta en su escuela secundaria). Andrea intenta trabajar en un artículo para su clase de psicología, pero se distrae porque una herida eritematosa y edematizada en su muñeca derecha le dificulta el tipeo. "¿Por qué no cura esta picadura de araña?"-se pregunta. "¡Ha estado allí desde hace varios días!". Realiza una cita con su médico para poder mostrarle la lesión dolorosa. Aunque no tiene fiebre, presenta leucocitosis que indica una infección bacteriana. El doctor de Andrea sospecha que no es una picadura de araña, sino una infección estafilocócica. Le prescribe un antibiótico β-lactámico, una cefalosporina. Conozca más acerca de la evolución de la enfermedad de Andrea en las siguientes páginas.

**¿Qué es estafilococo? Siga leyendo para descubrirlo.**

## CUADRO 1.1 Familiarizarse con los nombres científicos

Utilice la guía de las raíces de las palabras para encontrar el significado de los nombres. El nombre no parecería tan extraño si usted lo traduce. Cuando halle un nombre nuevo, practique diciéndolo en voz alta (las guías para la pronunciación figuran en el **Apéndice D**). La pronunciación exacta no es tan importante como la familiaridad que usted puede conseguir.

A continuación hay algunos ejemplos de nombres microbianos que usted puede encontrar en la prensa popular así como en el laboratorio.

| | Origen del nombre del género | Origen del epíteto específico |
|---|---|---|
| *Salmonella enterica* (bacteria) | En honor al microbiólogo de salud pública Daniel Salmon | Encontrada en los intestinos (*entero-*) |
| *Streptococcus pyogenes* (bacteria) | Aspecto de células en cadenas (*estrepto-*) | Forma pus (pyo-) |
| *Saccharomyces cerevisiae* (levadura) | Hongo (*-myces*) que utiliza azúcar (*saccharo-*) | Forma cerveza (*cerevisia*) |
| *Penicillium chrysogenum* (hongo) | Aspecto microscópico de penacho o pincel (*saccharo-*) | Produce pigmento amarillo (*chryso-*) |
| *Trypanosoma cruzi* (protozoo) | Sacacorcho (*trypano-*, taladro; *soma-*, cuerpo) | En honor al epidemiólogo Osvaldo Cruz |

otros agrupamientos; estas formaciones suelen ser características de un género o especie de bacteria particular.

Las bacterias están recubiertas por paredes celulares constituidas en gran parte por un complejo de hidrato de carbono y proteína denominado *peptidoglucano*, al contrario de lo que sucede con las paredes celulares de las plantas y las algas, cuya sustancia principal es la celulosa. Las bacterias suelen reproducirse mediante la división en dos células iguales; este proceso se conoce como *fisión binaria*. Para la nutrición, casi todas las bacterias utilizan sustancias químicas orgánicas, que en la naturaleza pueden provenir de organismos muertos o vivos. Algunas bacterias pueden producir sus propios alimentos mediante la fotosíntesis y otras pueden nutrirse a partir de sustancias inorgánicas. Varias bacterias pueden "moverse" mediante apéndices denominados *flagelos*. (En el **Capítulo 11** puede hallarse una descripción detallada de las bacterias).

### Archaea

Como las bacterias, los miembros de **Archaea** están formados por células procariontes, pero, si tienen paredes celulares, estas carecen de peptidoglucano. Estos microorganismos, que en general se encuentran en ambientes extremos, se dividen en tres grupos principales. Los *metanógenos* producen metano como producto de desecho a partir de la respiración. Los *halófilos extremos* (*halo* = sal; *philia* = afinidad) viven en ambientes extremadamente salinos como el Gran Lago Salado y el Mar Muerto. Los *termófilos extremos* (*therm* = calor) viven en aguas cálidas y sulfurosas como las de las fuentes termales del Parque Nacional Yellowstone. Estos microorganismos no causan enfermedades conocidas en los seres humanos.

### Hongos

Los **hongos** son **eucariontes**, es decir, organismos cuyas células poseen un núcleo diferenciado que contiene el material genético (DNA) de la célula, rodeado por una cubierta especial denominada membrana nuclear. Los organismos del reino Fungi pueden ser uni- o multicelulares (véase **Capítulo 12**, página 320). Los hongos multicelulares grandes, como las setas (champiñones), pueden asemejarse a las plantas, pero a diferencia de estas, no tienen capacidad de fotosíntesis. Los hongos verdaderos tienen paredes celulares compuestas sobre todo por una sustancia denominada *quitina*. Las formas unicelulares de los hongos, las *levaduras*, son microorganismos ovales más grandes que las bacterias. Los más típicos son los *hongos filamentosos* (mohos) (**Fig. 1.1b**). Estos hongos forman una masa visible denominada *micelio*, compuesta por filamentos largos *(hifas)* que se ramifican y se entrelazan. Los crecimientos algodonosos que algunas veces se observan en el pan y la fruta son micelios de hongos filamentosos. Los hongos se reproducen de forma sexual o asexual. Obtienen su nutrición mediante la absorción de soluciones de materia orgánica de su entorno, sea del suelo, del agua salada, del agua dulce o de un huésped animal o vegetal. Los organismos denominados *mohos mucosos* tienen características de los hongos y de las amebas (véase **Capítulo 12**).

### Protozoos

Los **protozoos** son microorganismos eucariontes unicelulares (véase **Capítulo 12**, página 337) que se mueven por medio de seudópodos, flagelos o cilios. Las amebas (**Fig. 1.1c**) se desplazan por medio de extensiones de su citoplasma denominadas *seudópodos* (pies falsos). Otros protozoos poseen *flagelos* largos o numerosos apéndices más cortos para la locomoción conocidos como *cilios*. Se trata de organismos que presentan una diversidad de formas y viven como entidades libres o como *parásitos* (organismos que se alimentan de huéspedes vivos) que absorben o ingieren compuestos orgánicos de su ambiente. Algunos protozoos, como *Euglena*, son fotosintéticos; utilizan la luz como fuente de energía y el dióxido de carbono como su fuente principal para producir azúcares. Los protozoos pueden reproducirse de forma sexual o asexual.

### Algas

Las **algas** son eucariontes fotosintéticos con una amplia variedad de formas y reproducción sexual y asexual (**Fig. 1.1d**). Las algas de interés para los microbiólogos suelen ser las unicelulares (véase **Capítulo 12**, página 332). Las paredes celulares de muchas algas están compuestas por un hidrato de carbono denominado *celulosa*. Las algas abundan en aguas dulces y saladas, el suelo y en asociación con plantas. Como fotosintetizadoras, las algas necesitan luz, agua y dióxido de carbono para la producción de alimentos y para el cre-

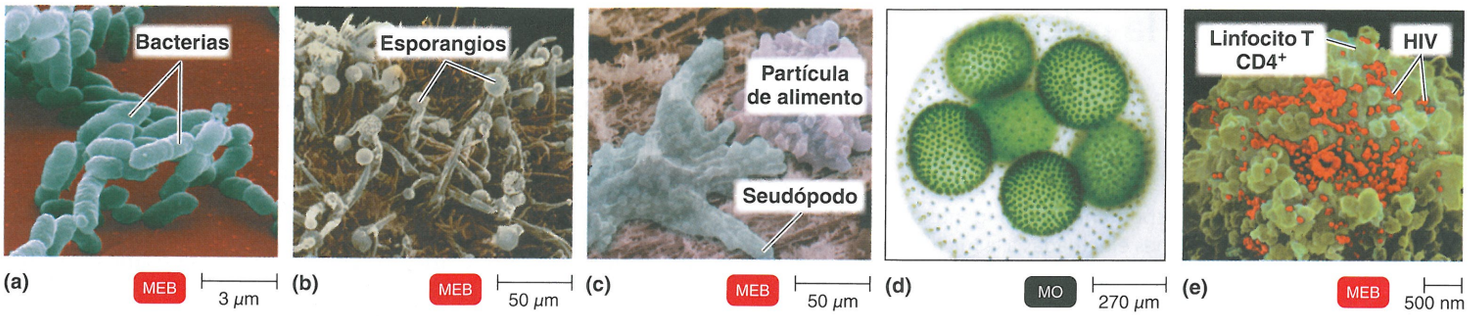



**Figura 1.1 Tipos de microorganismos.** (**a**) Bacteria con forma de bastón *Haemophilus influenzae*, una de las causas bacterianas de neumonía. (**b**) *Mucor*, un hongo filamentoso común del pan. Cuando se libera de los esporangios (estructuras redondas), las esporas que se depositan en una superficie favorable germinan en una red de hifas (filamentos) que absorben nutrientes. (**c**) Ameba, un protozoo, que se aproxima a una partícula de alimento. (**d**) Alga de laguna, *Volvox*. (**e**) Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), el agente causal del sida, cuando se evagina (brota) de un linfocito T CD4+.

? ¿Cómo se distinguen bacterias, archaea, hongos, protozoos, algas y virus sobre la base de sus estructuras celulares?

NOTA: a lo largo del libro, un ícono rojo debajo de una microfotografía indica que esta se ha coloreado en forma artificial. Las escalas del MEB (microscopio electrónico de barrido) y del MO (microscopio óptico) se describen en detalle en el **Capítulo 3**.

cimiento, pero por lo general no requieren compuestos orgánicos del ambiente. Como resultado de la fotosíntesis, las algas producen oxígeno e hidratos de carbono que luego son utilizados por otros organismos, incluidos los animales. Por lo tanto, desempeñan una función importante en el equilibrio de la naturaleza.

### Virus

Los **virus** (Fig. 1.1e) son muy distintos de los otros grupos de microorganismos mencionados aquí. Son tan pequeños que solo pueden visualizarse con un microscopio electrónico y son acelulares (carecen de estructura celular). La estructura de una partícula viral es muy simple, dado que consiste en un *core* (centro) formado por un solo tipo de ácido nucleico, DNA o RNA. Este *core* está rodeado por una cubierta proteica. Algunas veces la cubierta está revestida por una capa adicional, una membrana lipídica denominada envoltura. Todas las células vivas poseen RNA y DNA, pueden llevar a cabo reacciones químicas y reproducirse como unidades autosuficientes. Los virus solo pueden reproducirse si utilizan la maquinaria celular de otros organismos. Por lo tanto, se considera que son formas vivas cuando se multiplican dentro de las células que infectan. En este sentido, los virus son parásitos de otras formas de vida. Por otra parte, cuando los virus se encuentran fuera de los huéspedes vivos, son inertes. (Los virus se describen con más detalles en el Capítulo 13).

### Parásitos animales multicelulares

Aunque los parásitos animales multicelulares no son microorganismos en un sentido estricto, tienen importancia médica y, por consiguiente, se describen en este libro. Los parásitos animales son eucariontes. Los dos grupos principales de gusanos son los aplanados (cestodos y trematodos) y los redondos (nematodos), denominados en conjunto **helmintos** (véase Capítulo 12, página 343). Durante algunos estadios de su ciclo vital, los helmintos presentan tamaños microscópicos. La identificación de estos organismos en el laboratorio incluye varias técnicas que también se utilizan para la identificación de los microbios.

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Qué grupos de microbios son procariontes? ¿Cuáles son eucariontes? **1-3**

## Clasificación de los microorganismos

Antes de que se conociera la existencia de los microbios, todos los organismos se agrupaban en el reino animal o en el vegetal. Cuando se descubrieron los organismos microscópicos con características de animales o vegetales a fines del siglo XVII, fue necesario desarrollar un nuevo sistema de clasificación, pero los biólogos no pudieron ponerse de acuerdo sobre los criterios de clasificación de los organismos nuevos hasta fines de la década de 1970.

En 1978, Carl Woese creó un sistema de clasificación basado en la organización celular de los organismos. En ese sistema, todos los organismos se agrupan en tres dominios:

1. Bacterias (las paredes celulares contienen un complejo de proteína-hidrato de carbono denominado peptidoglucano).
2. Archaea (sus paredes celulares, si están presentes, carecen de peptidoglucano).
3. Eukarya, que incluye:
   - Protistas (mohos mucosos, protozoos y algas).
   - Hongos (levaduras unicelulares, mohos multicelulares y setas [champiñones]).
   - Vegetales (incluye musgos, helechos, coníferas y plantas con floración).
   - Animales (incluye esponjas, parásitos, insectos y vertebrados).

La clasificación se explicará con más detalle en los Capítulos 10 a 12.

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Cuáles son los tres dominios? **1-4**

# Breve historia de la microbiología

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

- **1-5** Explicar la importancia de las observaciones realizadas por Hooke y Van Leeuwenhoek.
- **1-6** Comparar la generación espontánea y la biogénesis.
- **1-7** Identificar las contribuciones efectuadas a la microbiología por Needham, Spallanzani, Virchow y Pasteur.
- **1-8** Explicar el modo en que la investigación de Pasteur influyó en Lister y Koch.
- **1-9** Identificar la importancia de los postulados de Koch.
- **1-10** Identificar la importancia de la investigación de Jenner.
- **1-11** Identificar las contribuciones de Ehrlich y Fleming a la microbiología.
- **1-12** Definir *bacteriología, micología, parasitología, inmunología* y *virología*.
- **1-13** Explicar la importancia de la genética microbiana y la biología molecular.

Los ancestros bacterianos fueron las primeras células vivas que aparecieron en la Tierra. Si bien se sabe relativamente poco acerca de lo que pensaban los antiguos sobre las causas, la transmisión y el tratamiento de las enfermedades, la historia de los últimos siglos se conoce mejor. A continuación revisaremos algunos descubrimientos clave en microbiología que han ayudado al progreso de esta disciplina hasta su estado de alta tecnología actual.

## Las primeras observaciones

En 1665, tras observar una rodaja delgada de corcho con un microscopio relativamente burdo, un inglés, Robert Hooke, informó al mundo que las unidades estructurales más pequeñas de la vida eran "celdillas pequeñas" o "células", como él las denominó. Mediante el empleo de su versión mejorada de un microscopio compuesto (con dos juegos de lentes), Hooke pudo observar las células individuales. Este descubrimiento marcó el comienzo de la **teoría celular**, que postula que *todos los seres vivos están compuestos por células.*

Si bien con su microscopio Hooke podía ver las células grandes, carecía de la resolución que le hubiera permitido ver los microbios con claridad. Es probable que el comerciante holandés y científico aficionado Anton van Leeuwenhoek haya sido el primero en observar realmente microorganismos vivos a través de las lentes de aumento con las que construyó más de 400 microscopios. Entre 1673 y 1723, Van Leeuwenhoek escribió acerca de los "animáculos", que vio a través de su microscopio simple, con una sola lente. Realizó dibujos detallados de los "animáculos" en agua de lluvia, heces y en material de raspado de dientes. Estos dibujos ya se han identificado como representaciones de bacterias y protozoos (Fig. 1.2).

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

✓ ¿Qué es la teoría celular? **1-5**

## El debate sobre la generación espontánea

Después del descubrimiento de Van Leeuwenhoek del mundo anteriormente "invisible" de los microorganismos, la comunidad científica de la época se interesó en los orígenes de estos seres vivos diminutos. Hasta la segunda mitad del siglo XIX, muchos científicos y filósofos creían que algunas formas de vida podían originarse de modo espontáneo a partir de la materia inerte, y denominaban a este proceso hipotético **generación espontánea**. No mucho más de 100 años atrás, las personas consideraban que los sapos, las serpientes y los ratones podían nacer del suelo húmedo, que las moscas podían emerger del estiércol y que los gusanos, las larvas de las moscas, podían originarse en los cadáveres en descomposición.

Un oponente firme de la generación espontánea, el médico italiano Francesco Redi, demostró en 1668 que los gusanos no surgían espontáneamente. Redi llenó dos frascos con carne en descomposición. El primero quedó abierto; las moscas depositaron sus huevos en la carne y estos se desarrollaron hasta convertirse en larvas. El segundo frasco quedó sellado, y como las moscas no podían depositar sus huevos en la carne, no aparecieron gusanos. Sin embargo, los oponentes de Redi no se convencieron y afirmaron que se necesitaba aire fresco para la generación espontánea. Por esto, Redi concibió un segundo experimento, en el que un frasco fue cubierto con una red fina en lugar de quedar sellado. En este frasco cubierto con gasa no aparecieron larvas a pesar de la presencia de aire.

Los resultados de los experimentos de Redi representaron un duro golpe para los que habían sostenido durante tanto tiempo que las formas complejas de vida podían originarse a partir de elementos inertes. Sin embargo, muchos científicos seguían creyendo que organismos pequeños como los "animáculos" de Van Leeuwenhoek eran lo bastante simples para generarse a partir de materiales inertes.

El caso de la generación espontánea de los microorganismos pareció fortalecerse en 1745, cuando el inglés John Needham descubrió que, aun después haber calentado líquidos nutritivos (caldo de pollo y caldo de cereales) antes de verterlos en frascos cubiertos, las soluciones enfriadas eran rápidamente invadidas por microorganismos. Needham afirmó que los microbios se desarrollaban espontáneamente de los líquidos. Veinte años después, Lazzaro Spallanzani sugirió la probabilidad de que los microorganismos del aire hubieran ingresado en las soluciones de Needham después de que fueran hervidas. Spallanzani demostró que en los líquidos nutritivos calentados *después* de haber sellado el frasco no se producía crecimiento microbiano alguno. Needham respondió que la "fuerza vital" necesaria para la generación espontánea había sido destruida por el calor y mantenida fuera de los frascos por el sellado.

Las observaciones de Spallanzani recibieron críticas basadas en que en los frascos sellados no había suficiente oxígeno como para favorecer la vida microbiana.

### La teoría de la biogénesis

En 1858, Rudolf Virchow desafió la generación espontánea con el concepto de **biogénesis**, la afirmación de que las células vivas solo podían surgir de células vivas preexistentes. Como no pudo ofrecer pruebas científicas, las polémicas acerca de la generación espontánea continuaron hasta 1861, cuando el problema fue resuelto por el científico francés Louis Pasteur.

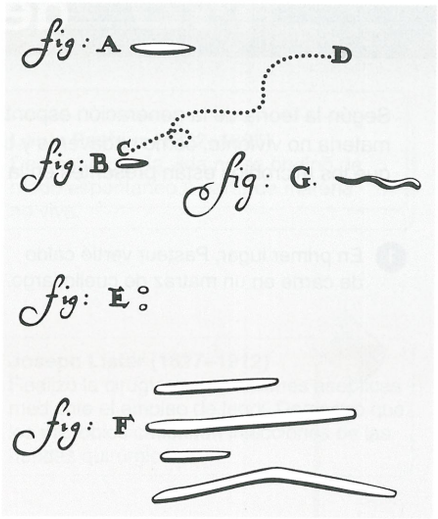
Con una serie de experimentos ingeniosos y persuasivos, Pasteur demostró que los microorganismos están presentes en el aire y pueden contaminar soluciones estériles, pero que el aire *per se* no crea los microbios. Pasteur llenó varios matraces de cuello corto con caldo de carne e hirvió su contenido. Luego, dejó algunos frascos abiertos y permitió que se enfriaran. En unos días se observó que estos frascos estaban contaminados con microorganismos. Los otros matraces, sellados después de hervirlos, no presentaban microorganismos. De estos resultados Pasteur dedujo que los mi-



**(a)** Van Leeuwenhoek utilizando su microscopio




**(b)** Réplica del microscopio




**(c)** Dibujos de bacterias

**Figura 1.2 Observaciones microscópicas de Anton van Leeuwenhoek. (a)** Sosteniendo el brazo del microscopio hacia una fuente de luz, Van Leeuwenhoek pudo observar organismos vivos demasiado pequeños para ser vistos a simple vista. **(b)** La muestra se colocaba en la punta de una aguja ajustable y se miraba desde el otro lado a través de una lente diminuta casi esférica. El aumento máximo posible con su microscopio era de casi 300 (veces). **(c)** Algunos de los dibujos de las bacterias de Van Leeuwenhoek, realizados en 1683. Las letras representan diversas formas de bacterias. C–D representa el camino del movimiento que observó.

? ¿Cuál fue el descubrimiento más importante de Van Leeuwenhoek?

crobios del aire eran los agentes causantes de la contaminación de materiales inertes.

A continuación, colocó caldo en matraces de cuello largo con el extremo abierto y los dobló en forma de S (Fig. 1.3). Luego hirvió el contenido de estos frascos y, una vez hervido, dejó que se enfriara. El caldo de los matraces no se contaminó ni mostró signos de vida incluso después de meses. Este diseño singular de Pasteur permitía que el aire ingresara en el matraz, pero el cuello curvo atrapaba todos los microorganismos transmitidos por el aire que pudieran contaminar el caldo. (Algunos de estos matraces originales aún están en exposición en el Instituto Pasteur de París. Si bien han sido sellados, como el frasco que se ve en la Figura 1.3, no muestran signos de contaminación más de 100 años después de su diseño).

Pasteur demostró que los microorganismos pueden estar presentes en la materia inerte, en sólidos, líquidos y en el aire. Además, demostró de modo concluyente que la vida microbiana puede ser destruida por el calor y que pueden idearse métodos para bloquear el acceso de microorganismos transmitidos por el aire a medios nutritivos. Estos descubrimientos constituyen la base de las **técnicas asépticas**, técnicas que impiden la contaminación por microorganismos no deseados y que en la actualidad representan el fundamento de la práctica habitual en el laboratorio y de muchos procedimientos médicos. Las técnicas asépticas modernas figuran entre los primeros y más importantes métodos que aprende un microbiólogo principiante.

La investigación de Pasteur proporcionó evidencias de que los microorganismos no pueden originarse a partir de fuerzas místicas en los materiales inertes. En cambio, toda aparición de vida "espontánea" en soluciones inertes puede atribuirse a microorganismos que ya estaban presentes en el aire o en los líquidos mismos. En la actualidad, los científicos consideran que es probable que haya existido una forma de generación espontánea en la Tierra primitiva cuando comenzó la vida, pero coinciden en que esto no sucede en las condiciones ambientales actuales.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Qué evidencia apoyó la generación espontánea? **1-6**
- ✓ ¿Cómo se probó que la generación espontánea no existe? **1-7**

## La Edad de Oro de la Microbiología

El período comprendido entre 1857 y 1914 se denominó correctamente la Edad de Oro de la Microbiología. Durante ese período se realizaron rápidos avances, encabezados sobre todo por Pasteur y Robert Koch, que condujeron al establecimiento de la microbiología como ciencia. Durante esos años, se descubrieron los agentes causales de muchas enfermedades y se estableció el papel de la inmunidad en la prevención y la curación de patologías. En ese período de intensa producción científica, los microbiólogos estudiaron las actividades químicas de los microorganismos, mejoraron las técnicas para la realización de estudios microscópicos y de cultivo de microorganismos y desarrollaron vacunas y técnicas quirúrgicas. En la Figura 1.4 se mencionan algunos de los principales acontecimientos que se produjeron en la Edad de Oro de la Microbiología.

FIGURA INTEGRADORA 1.3

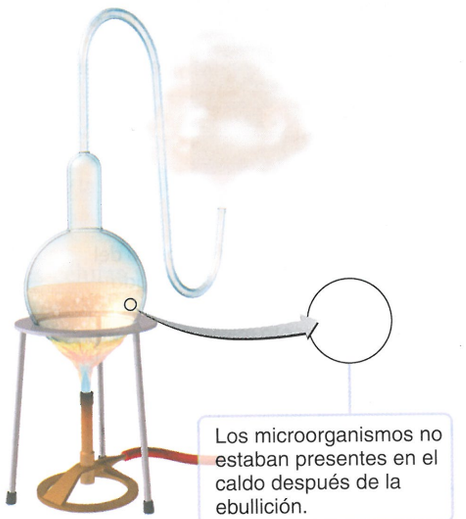
# Experimento que refuta la teoría de la generación espontánea

Según la teoría de la generación espontánea, la vida puede originarse en forma espontánea a partir de la materia no viviente, como cadáveres y tierra. El experimento de Pasteur, descrito a continuación, demostró que los microbios están presentes en la materia no viva, como aire, líquidos y sólidos.

**1** En primer lugar, Pasteur vertió caldo de carne en un matraz de cuello largo.




**2** A continuación, calentó el cuello del matraz y lo dobló en forma de S; entonces, hirvió el caldo durante varios minutos.




**3** En la solución enfriada no aparecían microorganismos, incluso después de períodos prolongados.




**CONCEPTOS CLAVE**

- Pasteur demostró que los microbios determinan el deterioro de los alimentos, lo que llevó a los investigadores a relacionar los microbios con la enfermedad.
- Sus experimentos y observaciones proporcionaron las bases de las técnicas asépticas, que son usadas para evitar la contaminación microbiana, como se muestra en la fotografía a la derecha.



Algunos de estos recipientes aún están expuestos en el Instituto Pasteur de París. Se han sellado para mostrar los signos de ausencia de contaminación desde hace más de 100 años.

## Fermentación y pasteurización

Uno de los hechos clave que estableció la relación entre los microorganismos y las enfermedades se produjo cuando un grupo de comerciantes franceses le solicitó a Pasteur que investigara la razón de la acidez del vino y de la cerveza. Estos comerciantes esperaban desarrollar un método que permitiera evitar el deterioro cuando esas bebidas se transportaban en barco durante largas distancias. En ese momento, muchos científicos consideraban que el aire convertía los azúcares de estos líquidos en alcohol. En cambio, Pasteur descubrió que los microorganismos denominados levaduras convertían los azúcares en alcohol en ausencia de aire. Este proceso, denominado **fermentación** (véase Capítulo 5, página 127), se utiliza para elaborar vino y cerveza. La acidez y el deterioro son causados por microorganismos diferentes denominados bacterias. En presencia de aire, las bacterias modifican el alcohol de las bebidas y lo convierten en vinagre (ácido acético).

La solución de Pasteur para el problema del deterioro consistió en someter la cerveza y el vino al calor durante el tiempo suficiente para destruir la mayor parte de las bacterias que causaban dicho deterioro; el proceso, denominado **pasteurización**, se utiliza con frecuencia en la actualidad para reducir el deterioro y destruir las bacterias potencialmente lesivas en la leche y en algunas bebidas alcohólicas.

## La teoría germinal de la enfermedad

Antes de la época de Pasteur, los tratamientos eficaces para muchas enfermedades se descubrían por medio del método de prueba y error, pero se desconocían las causas de las enfermedades. El reconocimiento de que las levaduras desempeñan un papel fundamental en la fermentación fue la primera conexión entre la actividad de un microorganismo y los cambios físicos y químicos de los materiales orgánicos. Este descubrimiento alertó a los científicos acerca de la posibilidad de que los microorganismos pudieran tener relaciones similares con los vegetales y los animales, específicamente, la posibilidad de que pudieran causar enfermedad. Esta idea se conoció como la **teoría germinal de la enfermedad**.

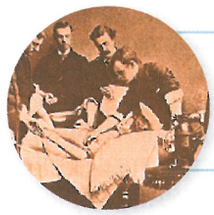
La teoría germinal era un concepto difícil de aceptar para muchas personas en ese momento porque durante siglos se había conside-

**Edad de Oro de la MICROBIOLOGÍA**

| | |
|---|---|
| 1857 | **Pasteur**—Fermentación |
| 1861 | **Pasteur**—Refutó la generación espontánea |
| 1864 | **Pasteur**—Pasteurización |
| 1867 | **Lister**—Cirugía aséptica |
| 1876 | **Koch***—Teoría germinal de la enfermedad |
| 1879 | **Neisser**—*Neisseria gonorrhoeae* |
| 1881 | **Koch***—Cultivos puros |
| | **Finlay**—Fiebre amarilla |
| 1882 | **Koch***—*Mycobacterium tuberculosis* |
| | **Hess**—Medio sólido (agar) |
| 1883 | **Koch***—*Vibrio cholerae* |
| 1884 | **Metchnikoff***—Fagocitosis |
| | **Gram**—Procedimiento de la coloración de Gram |
| | **Escherich**—*Escherichia coli* |
| 1887 | **Petri**—Placa de Petri |
| 1889 | **Kitasato**—*Clostridium tetani* |
| 1890 | **Von Bering***—Antitoxina diftérica |
| | **Ehrlich***—Teoría de la inmunidad |
| 1892 | **Winogradsky**—Ciclo del azufre |
| 1898 | **Shiga**—*Shigella dysenteriae* |
| 1908 | **Ehrlich***—Sífilis |
| 1910 | **Chagas**—*Trypanosoma cruzi* |
| 1911 | **Rous***—Virus productores de tumores. (Premio Nobel 1966) |



**Louis Pasteur (1822–1895)**
Demostró que la vida no se originó de modo espontáneo a partir de materia no viva.



**Joseph Lister (1827–1912)**
Realizó la cirugía en condiciones asépticas mediante el empleo de fenol. Demostró que los microbios causaban infecciones de las heridas quirúrgicas.



**Robert Koch (1843–1910)**
Estableció pasos experimentales para la relación directa de un microbio con una enfermedad específica.

**Figura 1.4 Hitos en la Edad de Oro de la Microbiología.** El asterisco (*) indica laureado con el premio Nobel.

**?** ¿Por qué considera que la Edad de Oro de la Microbiología ocurrió en ese momento?

rado que la enfermedad era un castigo por los crímenes y delitos cometidos por un individuo. Cuando los habitantes de un pueblo entero enfermaban, las personas a menudo culpaban a los demonios que aparecían como olores nauseabundos en las aguas residuales o como vapores venenosos en los pantanos. La mayoría de las personas contemporáneas de Pasteur no podían concebir que microbios "invisibles" pudieran viajar a través del aire para infectar vegetales y animales o permanecer en las ropas de vestir y de cama para ser transmitidas de una persona a otra. A pesar de estas dudas, los científicos acumularon gradualmente la información necesaria para apoyar la nueva teoría germinal.

En 1865, Pasteur fue invitado a colaborar en la lucha contra la enfermedad del gusano de seda, que estaba destruyendo la industria de la seda en Europa. Décadas antes, Agostino Bassi, un microscopista aficionado, había demostrado que otra enfermedad del gusano de seda era producida por un hongo. Con los datos aportados por Bassi, Pasteur comprobó que la infección más reciente se debía a un protozoo y desarrolló un método para reconocer las polillas del gusano de seda afectado.

En la década de 1860 Joseph Lister, un cirujano inglés, aplicó la teoría germinal a los procedimientos médicos. Lister sabía que en la década de 1840 el médico húngaro Ignaz Semmelweis había demostrado que sus colegas, quienes en esa época no desinfectaban sus manos, habitualmente transmitían infecciones (fiebre puerperal) de una paciente obstétrica a otra. Lister también había oído hablar de las investigaciones de Pasteur que relacionaban los microbios con enfermedades de los animales. En ese entonces no se empleaban desinfectantes, pero Lister sabía que el fenol (ácido carbólico) destruía las bacterias, de modo que comenzó a tratar las heridas quirúrgicas con una solución de fenol. Esta práctica redujo tanto la incidencia de infecciones y muertes que otros cirujanos la adoptaron de inmediato. Sus hallazgos demostraron que los microorganismos causan infecciones de las heridas quirúrgicas.

La primera prueba de que las bacterias realmente causan enfermedades fue proporcionada por Robert Koch en 1876. Koch, un físico alemán, fue un joven competidor de Pasteur en la carrera por descubrir la causa del carbunco, una enfermedad que estaba destruyendo al ganado bovino y ovino en Europa. Koch descubrió las bacterias con forma de bastón que ahora se conocen como *Bacillus anthracis* en la sangre de los animales muertos por carbunco. Las cultivó en medios nutritivos y luego inoculó muestras de los cultivos en animales sanos. Cuando estos animales enfermaron y murieron, Koch aisló las bacterias de su sangre y las comparó con las aisladas originalmente, lo que le permitió comprobar que los dos conjuntos de hemocultivos contenían las mismas bacterias.

Así, Koch estableció una secuencia de pasos experimentales, conocidos como **postulados de Koch**, para relacionar directamente un microbio específico con una enfermedad específica (véase Fig. 14.3, página 395). Durante los últimos 100 años, estos mismos criterios han sido invalorables en las investigaciones que demostraron que microorganismos específicos causan muchas enfermedades. Los postulados de Koch, sus limitaciones y su aplicación a las enfermedades se describirán con mayor detalle en el Capítulo 14.

### Vacunación

Es frecuente que un tratamiento o procedimiento preventivo surja antes de que los científicos conozcan el mecanismo por el que actúa. Un ejemplo de ello es la vacuna contra la viruela (antivariólica). Casi 70 años antes de que Koch estableciera que un microorganismo específico causaba el carbunco, el joven físico inglés Edward Jenner emprendió un experimento para hallar una manera de proteger a las personas de la viruela. Esta enfermedad, que asolaba periódicamente a Europa, causó la muerte de miles de personas, y cuando los colonos europeos llevaron la infección al Nuevo Mundo, exterminó al 90% de los aborígenes americanos de la costa este.

Cuando una joven ordeñadora le informó a Jenner que no contraería la viruela porque ya había sufrido la enfermedad causada por el virus de la vacuna (viruela vacuna o *cowpox*), una enfermedad mucho más leve, él decidió comprobar la veracidad del relato. En primer lugar, Jenner recogió raspados de las ampollas de las lesiones producidas por la viruela vacuna. Luego, inoculó este material en un voluntario sano de 8 años mediante la escarificación del brazo con una aguja contaminada por el virus. La escarificación se convirtió en una protuberancia y en unos días el voluntario desarrolló una enfermedad leve, pero se recuperó y nunca más contrajo la viruela vacuna ni la viruela. La protección contra la enfermedad proporcionada por la vacunación (o por la recuperación de la enfermedad en sí) se denomina **inmunidad**. En el Capítulo 17 describiremos sus mecanismos.

Años después del experimento de Jenner, Pasteur descubrió el modo en que actúan las vacunas. Descubrió que la bacteria que produce el cólera aviario perdía su capacidad de causar enfermedad (pérdida de su *virulencia* o conversión en *avirulenta*) después de ser cultivada en el laboratorio durante períodos prolongados. Sin embargo, este microorganismo (así como otros con disminución de la virulencia) podía inducir inmunidad contra infecciones ulteriores por cepas virulentas. El descubrimiento de este fenómeno condujo al exitoso experimento de Jenner con el virus de la viruela vacuna. Ambas enfermedades, viruela vacuna y viruela, son producidas por virus. Aun cuando el virus de la vacuna no es un derivado del virus de la viruela producido en el laboratorio, está tan estrechamente relacionado con él que puede inducir inmunidad contra ambos. Pasteur utilizó el término *vacuna* para designar los cultivos de microorganismos avirulentos utilizados para prevenir la enfermedad. (La palabra latina *vacca* significa vaca; así, se utilizó el término *vacuna* en honor al trabajo inicial de inoculación de la viruela vacuna de Jenner).

El experimento de Jenner representó la primera vez que en la cultura occidental se utilizó un agente viral vivo, el virus de la vacuna, para producir inmunidad. En China, a comienzos de 1500, los médicos habían inmunizado a pacientes con el siguiente método: obtenían costras de pústulas secas de una persona que presentaba un caso leve de viruela, las molían hasta convertirlas en un polvo de grano fino e insertaban el polvo en la nariz de la persona que querían proteger.

Algunas vacunas todavía se producen a partir de cepas microbianas avirulentas que estimulan la inmunidad contra una cepa virulenta relacionada. Otras vacunas se elaboran a partir de microorganismos virulentos muertos, de componentes aislados de microorganismos virulentos o por técnicas de ingeniería genética.

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ Resuma con sus propias palabras la teoría germinal de la enfermedad. **1-8**
- ✓ ¿Cuál es la importancia de los postulados de Koch? **1-9**
- ✓ ¿Cuál es la importancia del descubrimiento de Jenner? **1-10**

## El nacimiento de la farmacoterapia moderna: sueños de una "bala mágica"

Después de establecer la relación entre microorganismos y enfermedad, los microbiólogos médicos se dedicaron a la búsqueda de sustancias con capacidad de destruir microorganismos patógenos sin dañar al animal ni al ser humano infectado. El tratamiento de las enfermedades mediante el empleo de sustancias químicas se denomina **farmacoterapia** o **quimioterapia**. (Con frecuencia, el término quimioterapia se refiere al tratamiento con sustancias químicas de enfermedades no infecciosas, como el cáncer). Las sustancias químicas producidas de forma natural por bacterias y hongos para actuar contra otros microorganismos se denominan **antibióticos**. Los agentes quimioterápicos preparados en el laboratorio a partir de sustancias químicas se denominan **fármacos sintéticos**. El éxito de la farmacoterapia se basa en el hecho de que algunos fármacos son más tóxicos para los microorganismos que para los huéspedes infectados por ellos. La terapéutica antimicrobiana se describirá con más detalle en el Capítulo 20.

### Los primeros fármacos sintéticos

Paul Ehrlich fue el pensador imaginativo que inició la revolución de la quimioterapia. Cuando era estudiante de medicina, Ehrlich especulaba sobre una "bala mágica" que pudiera alcanzar y destruir a un patógeno sin dañar al huésped infectado. En 1910, después de evaluar centenares de sustancias, halló un agente quimioterápico denominado *salvarsán,* un derivado arsenical eficaz contra la sífilis. El agente se denominó *salvarsán* porque se consideraba que ofrecía la salvación de la sífilis y contenía arsénico. Antes de este descubrimiento, la única sustancia química conocida en el arsenal médico europeo era un extracto de la corteza de un árbol sudamericano denominado *quinina* que había sido utilizado por los conquistadores españoles para tratar el paludismo.

A fines de la década de 1930, los investigadores habían desarrollado varios otros fármacos sintéticos que podían destruir microorganismos. La mayoría de estos fármacos eran derivados de colorantes, porque los colorantes sintetizados y elaborados para las telas eran evaluados de modo sistemático en cuanto a sus cualidades antimicrobianas por los microbiólogos que buscaban una "bala mágica". Además, en esa época se descubrieron las *sulfamidas.*

### Un accidente afortunado: los antibióticos

El primer antibiótico se descubrió de forma accidental. Alexander Fleming, un médico y bacteriólogo escocés, estuvo a punto de tirar algunas placas de cultivo que habían sido contaminadas por un hongo filamentoso. Afortunadamente, Fleming echó un segundo

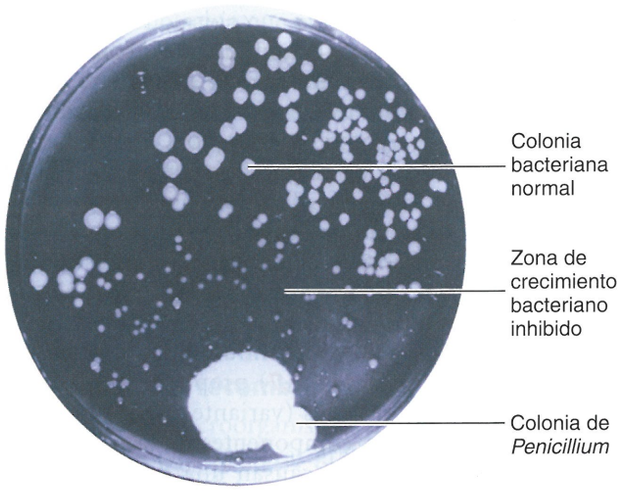



**Figura 1.5 Descubrimiento de la penicilina.** Alexander Fleming tomó esta fotografía en 1928. La colonia del hongo *Penicillium* contaminó de modo accidental la placa e inhibió el crecimiento bacteriano en su vecindad.

**?** ¿Por qué considera que la penicilina ya no es tan eficaz como lo fue en otra época?

vistazo a la curiosa forma de crecimiento que aparecía en las placas contaminadas: alrededor del hongo había una zona clara, en la que el crecimiento bacteriano estaba inhibido (Fig. 1.5). Fleming había encontrado un hongo capaz de inhibir el crecimiento de una bacteria. Este hongo fue identificado más tarde como *Penicillium chrysogenum,* y el inhibidor activo del hongo se denominó *penicilina.* Por lo tanto, la penicilina es un antibiótico producido por un hongo. Su enorme utilidad no se evidenció hasta la década de 1940, cuando por fin fue evaluada en ensayos clínicos y producida en forma masiva.

Desde entonces se han descubierto millares de antibióticos nuevos. Lamentablemente, los antibióticos y otros fármacos quimioterápicos no carecen de inconvenientes. Muchos de ellos son demasiado tóxicos para los seres humanos y, por consiguiente, no pueden ser utilizados en la práctica; destruyen a los microbios patógenos, pero también producen efectos perjudiciales en el huésped infectado. Por razones que describiremos más adelante, la toxicidad para los seres humanos es un problema de importancia particular en el desarrollo de fármacos antivirales. El crecimiento de los virus depende de procesos vitales de las células huéspedes normales. En consecuencia, hay muy pocos fármacos antivirales exitosos porque un fármaco que interfiera en la reproducción del virus probablemente afectará a las células no infectadas del cuerpo.

En el transcurso de los años, cada vez más microorganismos han desarrollado resistencia a los antibióticos que en algún momento fueron eficaces contra ellos. La resistencia a los fármacos es resultado de cambios genéticos en los microbios que les permite tolerar cierta cantidad de un antibiótico que normalmente los inhibiría (véase el recuadro en el Capítulo 26, página 756). Por ejemplo, un microorganismo podría producir enzimas que inactivarían al antibiótico o podría sufrir cambios en su superficie que impedirían la adherencia del antibiótico a él y la imposibilidad de ingresar en su interior.

La reciente aparición de *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis* resistentes a la vancomicina ha alarmado a los profesionales de la salud porque indica que, en el futuro cercano, algunas infecciones bacterianas antes tratables pueden transformarse en imposibles de tratar con antibióticos.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Qué fue la "bala mágica" de Ehrlich? **1-11**

## Tendencias modernas en microbiología

Para resolver la resistencia a los fármacos, identificar los virus y desarrollar vacunas, se requieren técnicas de investigación sofisticadas y estudios correlacionados que nunca se soñaron en la época de Koch y Pasteur.

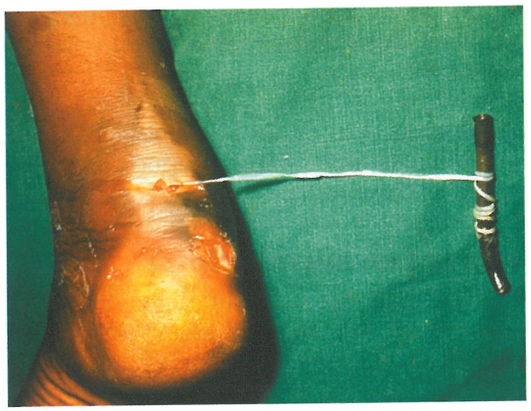
El conjunto de trabajos desarrollados en la Edad de Oro de la Microbiología fue la base de los impresionantes logros alcanzados en los años siguientes (Cuadro 1.2). Se desarrollaron nuevas ramas de la microbiología, como la inmunología y la virología. Más recientemente, el desarrollo de un conjunto de nuevos métodos conocidos como *tecnología del DNA recombinante* revolucionó la investigación y las aplicaciones prácticas en todas las áreas de la microbiología.

### Bacteriología, micología y parasitología

La **bacteriología**, el estudio de las bacterias, comenzó con la primera observación de Van Leeuwenhoek de los raspados de dientes. Desde entonces se siguen descubriendo regularmente nuevas bacterias patógenas. Muchos bacteriólogos, como su predecesor Pasteur, investigan la actividad de las bacterias en los alimentos y el ambiente. Un descubrimiento interesante fue el de 1997, cuando Heide Schulz

CUADRO **1.2** **Premios Nobel ganados por los descubrimientos en microbiología**

| Década | Descubrimientos |
|---|---|
| 1950 | Estreptomicina<br>Pasos químicos del ciclo de Krebs<br>Cultivo del poliovirus en cultivos celulares<br>Control genético de las reacciones bioquímicas |
| 1960 | Tolerancia inmunitaria adquirida |
| 1980 | Técnica para la producción de anticuerpos monoclonales (anticuerpos puros únicos)<br>Genética de la producción de anticuerpos<br>Genes que causan cáncer (oncogenes) |
| 1990 | Primeros trasplantes exitosos usando fármacos inmunosupresores<br>Enzimas que regulan el crecimiento celular<br>Separación de genes en diferentes segmentos de DNA<br>Reacción en cadena de la polimerasa para amplificar (formar copias múltiples) el DNA<br>Modo en que las células T citotóxicas reconocen las células infectadas por virus antes de su destrucción |
| 2000 | Canales de agua e iónicos en las membranas plasmáticas<br>*Helicobacter pylori* como la causa de úlceras pépticas<br>Mecanismo de la interferencia por RNA (RNAi) o del silenciamiento génico por RNA |
| 2010 | Estructura y función detalladas de los ribosomas |



**(a)** Un médico extrae un gusano de Guinea (*Dracunculus medinensis*) del tejido subcutáneo de un paciente enroscándolo en un palillo. Este procedimiento puede haberse usado para diseñar el símbolo de la parte B.



**(b)** Vara de Esculapio, el símbolo de la profesión médica.

**Figura 1.6 Parasitología: el estudio de protozoos y gusanos.**

? Según su opinión, ¿cómo sobreviven los gusanos fuera del huésped humano?

descubrió una bacteria lo suficientemente grande como para ser observada a simple vista (0,2 mm de ancho). Esta bacteria, que Schulz denominó *Thiomargarita namibiensis*, vive en el lodo de las costas africanas. *Thiomargarita* es inusual debido a su tamaño y a su nicho ecológico. La bacteria consume sulfuro de hidrógeno, que podría ser tóxico para los animales que residen en el lodo (Fig. 11.28, página 315).

La **micología**, el estudio de los hongos, comprende ramas médicas, agrícolas y ecológicas. Las tasas de infecciones micóticas han aumentado durante la última década y explican el 10% de las infecciones intrahospitalarias. Se considera que los cambios ambientales y climáticos (sequedad intensa) son las causas del aumento de diez veces en las infecciones por *Coccidioides immitis* en California. En la actualidad, se están investigando nuevas técnicas para diagnosticar y tratar las infecciones micóticas.

La **parasitología** es el estudio de los protozoos y los gusanos. Como muchos helmintos son lo bastante grandes como para ser observados a simple vista, se los conoce desde hace miles de años. Una hipótesis postula que la insignia médica, la vara de Esculapio (caduceo), representa la eliminación de los gusanos de Guinea (Fig. 1.6). Esculapio fue un médico griego que ejerció alrededor de 1200 a.C. y fue deificado como el dios de la medicina.

Se están descubriendo nuevas enfermedades parasitarias en los seres humanos a medida que los trabajadores se exponen mientras abren la selva tropical. También se están encontrando enfermedades parasitarias desconocidas con anterioridad en pacientes cuyos sistemas inmunitarios han sido suprimidos por trasplantes de órganos, quimioterapia antineoplásica y sida.

En la actualidad, la bacteriología, la micología y la parasitología se encuentran en una "era de oro" de la clasificación. Los recientes adelantos en la **genómica**, el estudio de todos los genes de un organismo, permitieron que los científicos clasificaran las bacterias y los hongos de acuerdo con sus relaciones genéticas con otras bacterias, hongos y protozoos. Antes, estos microorganismos se clasificaban según un número limitado de características visibles.

## Inmunología

La **inmunología** es el estudio de la inmunidad. El conocimiento del sistema inmunitario ha ido acumulándose de manera uniforme y se ha expandido con rapidez. Ahora se dispone de vacunas contra numerosas enfermedades, como el sarampión, la rubéola, la parotiditis endémica, la varicela, la neumonía neumocócica, el tétanos, la tuberculosis, la gripe, la tos ferina, la poliomielitis y la hepatitis B. La vacuna antivariólica resultó tan eficaz que la enfermedad ha sido erradicada. Los funcionarios de salud pública estiman que la poliomielitis será erradicada en el transcurso de algunos años gracias al empleo de la vacuna antipoliomielítica.

Un adelanto fundamental en la inmunología sucedió en 1933, cuando Rebecca Lancefield (Fig. 1.7) propuso la clasificación de los estreptococos según serotipos (variantes dentro de una especie) sobre la base de ciertos componentes de la pared celular de las bacterias. Los estreptococos causan una diversidad de enfermedades, como angina (angina roja), shock tóxico estreptocócico y septicemia.

En 1960 se descubrieron los interferones, sustancias producidas por el sistema inmunitario de nuestro cuerpo. Los interferones inhiben la replicación de los virus y han motivado considerables investigaciones relacionadas con el tratamiento de las enfermedades virales y el cáncer. Uno de los mayores desafíos de los inmunólogos de este siglo es averiguar el modo en que puede estimularse el sistema inmunitario para eliminar el virus que causa el sida, una enfermedad que destruye el sistema inmunitario.

## Virología

El estudio de los virus, la **virología**, surgió durante la Edad de Oro de la Microbiología. En 1892, Dimitri Iwanowski informó que el microorganismo causante de la enfermedad del mosaico del tabaco era tan diminuto que atravesaba filtros con poros lo bastante pequeños como para impedir el paso de todas las bacterias conocidas. En esa



**Figura 1.7 Rebecca Lancefield (1895-1981), quien descubrió diferencias en la composición química de un polisacárido en las paredes celulares de muchos estreptococos patógenos.** Pruebas rápidas de laboratorio que utilizan técnicas inmunológicas ahora permiten identificar y clasificar a los estreptococos en los grupos de Lancefield sobre la base de este hidrato de carbono.

? ¿Por qué es importante identificar los estreptococos con rapidez?

época, Iwanowski no sabía que el microorganismo en cuestión era un virus en el sentido que le damos hoy al término. En 1935, Wendell Stanley demostró que ese microorganismo, denominado virus del mosaico del tabaco, presentaba características muy diferentes de las de otros microbios y era tan simple y homogéneo que podía ser cristalizado como si fuera un compuesto químico. El trabajo de Stanley facilitó el estudio de la estructura y la composición química de los virus. Desde el desarrollo del microscopio electrónico, en la década de 1940, los microbiólogos han podido observar con detalle la estructura de los virus y hoy se sabe mucho acerca de su estructura y su actividad.

### Tecnología del DNA recombinante

En la actualidad, los microorganismos pueden ser manipulados por ingeniería genética para elaborar grandes cantidades de hormonas humanas y otras sustancias médicas que se necesitan con urgencia. A fines de la década de 1960, Paul Berg demostró que los fragmentos de DNA humano o animal (genes), que codifican proteínas importantes, pueden adherirse al DNA bacteriano. El híbrido resultante fue el primer ejemplo de **DNA recombinante**. La **tecnología del DNA recombinante** permite insertar DNA en bacterias (u otros microorganismos) y elaborar grandes cantidades de una proteína deseada. Esta especialidad combina elementos de otras dos áreas de estudio, como la **genética microbiana**, que estudia los mecanismos por los cuales los microorganismos heredan rasgos, y la **biología molecular**, que estudia el modo en que la información genética es transportada en las moléculas de DNA y cómo el DNA dirige la síntesis de proteínas.

Aunque la biología molecular abarca todos los organismos, gran parte de lo que se sabe acerca de la forma en que los genes codifican rasgos específicos ha sido aprendido a través de experimentos con bacterias. Los organismos unicelulares, sobre todo las bacterias, presentan varias ventajas para la investigación genética y bioquímica. En primer lugar las bacterias son menos complejas que las plantas y los animales. En segundo lugar, los ciclos vitales de muchas bacterias duran menos de una hora, de modo que los científicos pueden cultivar cantidades muy grandes de células individuales para su estudio en un tiempo relativamente breve.

Una vez que la ciencia se centró en el estudio de la vida unicelular, se alcanzó con rapidez un gran desarrollo en la genética. En la década de 1940, George W. Beadle y Edward L. Tatum demostraron la relación entre genes y enzimas; Oswald Avery, Colin MacLeod y Maclyn McCarty establecieron que el DNA era el material genético, y Joshua Lederberg y Edward L. Tatum descubrieron que el material genético podía transferirse de una bacteria a otra mediante un proceso denominado conjugación. Más tarde, en la década de 1950, James Watson y Francis Crick propusieron un modelo de la estructura y la replicación del DNA. A comienzos de la década de 1960 se produjo una nueva explosión de descubrimientos relacionados con el modo en que el DNA controla la síntesis de proteínas. François Jacob y Jacques Monod descubrieron el RNA mensajero (ácido ribonucleico), una sustancia química implicada en la síntesis proteica, y con posterioridad realizaron las primeras observaciones importantes sobre la regulación del funcionamiento de los genes en las bacterias. Durante el mismo período, los científicos lograron descifrar el código genético y, en consecuencia, comprender el modo en que la información para la síntesis de proteínas en el RNA mensajero se traduce en la secuencia de aminoácidos para sintetizar las proteínas.

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

- ✓ Defina *bacteriología, micología, parasitología, inmunología* y *virología*. **1-12**
- ✓ Indique las diferencias entre genética microbiana y biología molecular. **1-13**

## Microorganismos y bienestar humano

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

- **1-14** Mencionar al menos cuatro actividades beneficiosas de los microorganismos.
- **1-15** Mencionar dos ejemplos de biotecnología basada en la utilización de la tecnología del DNA recombinante y dos ejemplos en los que no se la emplee.

Como se mencionó antes, solo una minoría de los microorganismos son patógenos. También representan una minoría los microbios que causan deterioro de los alimentos, como las manchas blancas en las frutas y los vegetales, la putrefacción de las carnes y la rancidez de las grasas y los aceites. La enorme mayoría de los microbios beneficia de muchas maneras a los seres humanos, a otros animales y a las plantas. Por ejemplo, los microbios producen metano y etanol, que pueden utilizarse como combustibles alternativos para generar electricidad y propulsar vehículos. Las compañías de biotecnología utilizan enzimas bacterianas para degradar la celulosa vegetal de modo que las levaduras puedan metabolizar los azúcares simples resultantes y producir etanol. En las secciones siguientes, se describirán algunas de estas actividades beneficiosas, que se tratarán con mayor detalle en capítulos posteriores.

ASM: como sabemos, los microorganismos son esenciales para la vida y para los procesos que la sostienen.

ASM: los seres humanos utilizan los microorganismos y sus productos.

### Reciclado de elementos vitales

Los descubrimientos realizados por dos microbiólogos en la década de 1880 constituyen la base del conocimiento actual de los ciclos bioquímicos que mantienen la vida sobre la Tierra. Martinus Beijerinck y Sergei Winogradsky fueron los primeros en demostrar que las bacterias contribuyen al reciclado de elementos vitales entre el suelo y la atmósfera. La **ecología microbiana**, el estudio de las relaciones entre los microorganismos y su ambiente, nació con la investigación de estos científicos. Hoy, la ecología microbiana se ha ramificado e incluye el estudio de las interacciones de las poblaciones microbianas con plantas y animales en distintos ambientes. Entre las preocupaciones de los ecólogos microbianos, figuran la contaminación de las aguas y la presencia de sustancias químicas tóxicas en el medioambiente.

Los elementos químicos carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo son esenciales para la vida y están disponibles en cantidades abundantes, pero no siempre en las formas en que los microorganismos pueden utilizarlos. Son fundamentalmente los microorganismos los que convierten estos elementos en formas que pueden

ser utilizadas por las plantas y los animales. Los microorganismos, sobre todo las bacterias y los hongos, cumplen una función clave en la devolución del dióxido de carbono a la atmósfera cuando descomponen desechos orgánicos y plantas y animales muertos. Las algas, las cianobacterias y las plantas superiores utilizan el dióxido de carbono durante la fotosíntesis para producir hidratos de carbono para los animales, los hongos y las bacterias. El nitrógeno abunda en la atmósfera, pero debe ser convertido en una forma utilizable por las bacterias a fin de que esté disponible para las plantas y los animales. Solo las bacterias pueden lograr esta conversión de forma natural.

## Tratamiento de aguas residuales: utilización de microbios para el reciclado del agua

Con el aumento del conocimiento acerca de la necesidad de preservar el medioambiente, las personas se han vuelto más conscientes de la responsabilidad de reciclar la preciada agua y evitar la contaminación de los ríos y los océanos. Entre los principales contaminantes figuran las aguas residuales, que contienen excrementos humanos, agua de desecho, residuos industriales y aguas superficiales de arrastre. Las aguas residuales contienen un 99,9% de agua con unas centésimas de 1% de sólidos en suspensión; el resto está formado por una diversidad de materiales disueltos.

Las plantas de tratamiento de aguas residuales eliminan los materiales indeseables y los microorganismos perjudiciales. Los tratamientos combinan varios procesos físicos y químicos con la utilización de microbios beneficiosos. Se eliminan los sólidos grandes, como el papel, la madera, el vidrio, la grava y el plástico; queda el líquido con materiales orgánicos que las bacterias convierten en subproductos como dióxido de carbono, nitratos, fosfatos, sulfatos, amoníaco, sulfuro de hidrógeno y metano. (El tratamiento de las aguas residuales se describirá en detalle en el Capítulo 27).

## Biorremediación: utilización de microbios para eliminar contaminantes

En 1988, los científicos comenzaron a utilizar microbios para eliminar contaminantes y desechos tóxicos producidos por diversos procesos industriales. Por ejemplo, algunas bacterias pueden usar realmente contaminantes como fuentes de energía; otras producen enzimas que degradan toxinas en sustancias menos dañinas. Mediante el empleo de bacterias de estas maneras, un proceso conocido como **biorremediación**, las toxinas pueden ser eliminadas de los pozos subterráneos, de los derrames de sustancias químicas, de los sitios de desechos tóxicos y de derrames de aceite, como en el derrame masivo de la plataforma de perforación petrolífera de British Petroleum en el Golfo de México en 2010 (véase Aplicaciones de la microbiología en el Capítulo 2, página 31). Además, las enzimas bacterianas se utilizan en la limpieza de desagües para eliminar obstrucciones sin el agregado de sustancias químicas perjudiciales para el medioambiente. En algunos casos, se utilizan microorganismos autóctonos del ambiente; en otros, se emplean microbios genéticamente modificados. Entre los microbios empleados con mayor frecuencia en la biorremediación figuran ciertas especies de bacterias de los géneros *Pseudomonas* y *Bacillus*. Las enzimas de *Bacillus* también se emplean en los detergentes utilizados en el hogar para eliminar manchas de la ropa.

## Control de plagas de insectos mediante microorganismos

Además de la diseminación de enfermedades, los insectos pueden causar daños devastadores en las cosechas. Por consiguiente, el control de las plagas de insectos es importante para la agricultura, así como para la prevención de las enfermedades humanas.

La bacteria *Bacillus thuringiensis* fue ampliamente utilizada en los Estados Unidos para controlar plagas como el gusano de la alfalfa, el gusano alambre (gusano cogollero), el taladrado del maíz, las orugas blancas de la col, el gusano del tabaco y las larvas de las orugas de los frutales. La bacteria se incorpora al polvo para fumigar que se aplica sobre los cultivos de los que se alimentan estos insectos. Las bacterias producen cristales de proteínas que son tóxicos para el aparato digestivo de los insectos. El gen de la toxina se ha insertado en algunas plantas para convertirlas en resistentes al insecto.

Mediante el empleo del control de insectos por métodos microbianos en lugar de químicos, los granjeros pueden evitar daños al medioambiente. Muchos insecticidas químicos, como el DDT, permanecen en el suelo como contaminantes tóxicos y, por último, se incorporan a la cadena de alimentos.

## Biotecnología moderna y tecnología del DNA recombinante

Al comienzo de este capítulo, se mencionó el uso comercial de microorganismos para producir varios alimentos y compuestos químicos comunes. Estas aplicaciones prácticas de la microbiología se denominan **biotecnología**. Si bien esta práctica ha sido utilizada de algún modo durante siglos, las técnicas se han tornado mucho más sofisticadas en las últimas décadas. En los últimos años, la biotecnología ha sufrido una revolución a través del advenimiento de la tecnología del DNA recombinante para expandir el potencial de las bacterias, los virus y las levaduras y otros hongos como fábricas bioquímicas en miniatura. También se utilizan cultivos de células vegetales y animales, así como plantas y animales intactos como células y organismos recombinantes.

Las aplicaciones de la tecnología del DNA recombinante aumentan con cada año que pasa. Dichas técnicas se utilizan desde hace mucho para producir ciertas proteínas naturales, vacunas y enzimas. Estas sustancias tienen un gran potencial de uso en medicina; algunas de ellas se describen en el Cuadro 9.1 de la página 242.

Un resultado muy fascinante e importante de las técnicas de DNA recombinante es la **terapia génica**, es decir, la inserción de un gen faltante o la sustitución de uno defectuoso en células humanas. Esta técnica se basa en el uso de un virus inocuo para transportar el gen faltante o nuevo en ciertas células huésped, donde el gen se selecciona y se inserta en el cromosoma apropiado. Desde 1990, la terapia génica se utiliza para tratar a pacientes con deficiencia de adenosina desaminasa (ADA) (una causa de inmunodeficiencia combinada grave en la que las células del sistema inmunitario están inactivas o faltan), la distrofia muscular de Duchenne (una enfermedad que destruye los músculos), la fibrosis quística (una enfermedad de las porciones secretoras de las vías respiratorias, el páncreas, las glándulas salivales y las glándulas sudoríparas) y la deficiencia de receptores LDL (una alteración en la cual los receptores de las lipoproteínas de baja densidad [LDL] son defectuosos y las LDL no pueden ingresar en las células). La LDL permanece en la sangre en concentraciones

elevadas y aumenta el riesgo de aterosclerosis y enfermedad coronaria debido a que conduce a la formación de placas grasas en los vasos sanguíneos. Aún se están evaluando los resultados de la terapia génica. En el futuro, también podrán tratarse con terapia génica ciertas enfermedades genéticas como la hemofilia (una incapacidad de coagular normalmente la sangre), la diabetes (concentraciones elevadas de azúcar en sangre) y la drepanocitosis (una enfermedad con clases anormales de hemoglobina).

Más allá de las aplicaciones médicas, las técnicas de DNA recombinante también se aplican a la agricultura. Por ejemplo, se han desarrollado cepas de bacterias genéticamente alteradas para proteger las frutas del daño por heladas y también se han modificado bacterias para el control de insectos que dañan los cultivos. Las bacterias también se han utilizado para mejorar el aspecto, el sabor y el tiempo que pueden conservarse las frutas y los vegetales sin que se deterioren. Los usos potenciales del DNA recombinante en la agricultura incluyen la resistencia a las sequías, a los insectos y a las enfermedades microbianas, y la mayor tolerancia a la temperatura de los cultivos.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ Mencione dos usos benéficos de las bacterias. **1-14**
- ✓ Indique las diferencias entre la biotecnología y la tecnología del DNA recombinante. **1-15**

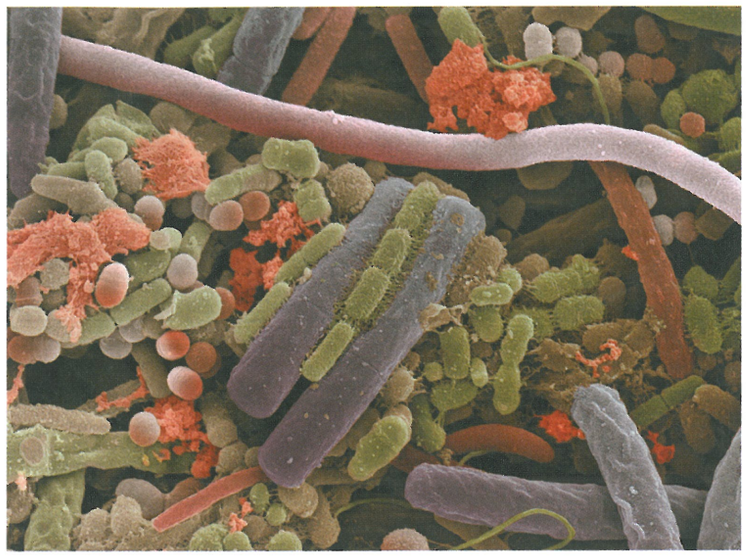



**Figura 1.8 Varios tipos de bacterias halladas como parte de la microflora normal en la superficie la lengua humana.**

? ¿Cómo nos beneficiamos de la producción de vitamina K por los microbios?

# Microorganismos y enfermedades humanas

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**1-16** Definir *microflora normal* y *resistencia.*
**1-17** Definir *biopelícula* o *biofilm.*
**1-18** Definir *enfermedades infecciosas emergentes.*

## Microflora normal

Los seres humanos viven en un mundo repleto de microbios desde el nacimiento hasta la muerte y todos tienen una variedad de microorganismos sobre la superficie corporal y en el interior del cuerpo. Estos microorganismos constituyen la **microflora normal** o *flora** (Fig. 1.8). La microflora normal no solo no nos perjudica, sino que además en algunos casos en realidad nos beneficia. Por ejemplo, la microflora normal de algunos sitios nos protege de ciertas enfermedades porque impide el sobrecrecimiento de microbios perjudiciales, mientras que la de otros sitios produce sustancias útiles como vitamina K y algunas vitaminas del grupo B. Lamentablemente, en algunas circunstancias la microflora normal puede producir enfermedad o infectar a algunas personas que están en contacto con nosotros. Por ejemplo, cuando ciertas bacterias de la microflora normal abandonan su hábitat, pueden causar enfermedad.

¿Cuándo contribuye un microorganismo a la salud humana y cuándo es un precursor de enfermedades? La distinción entre salud y enfermedad es en gran parte un equilibrio entre las defensas naturales del cuerpo y la capacidad de producir enfermedad de los microorganismos. El hecho de que nuestro cuerpo venza las tácticas ofensivas de un microorganismo particular depende de nuestra **resistencia**, es decir, de la capacidad de detener las enfermedades. Una resistencia natural importante es la proporcionada por la piel, las mucosas, los cilios, el ácido del estómago y las sustancias químicas antimicrobianas, como los interferones. Los microbios pueden ser destruidos por los glóbulos blancos, la respuesta inflamatoria, la fiebre y por respuestas específicas de nuestro sistema inmunitario. A veces, nuestras defensas naturales no son lo bastante poderosas para vencer al invasor y deben ser complementadas con antibióticos u otros fármacos.

### Caso clínico

Estafilococo es el nombre común de las bacterias *Staphylococcus aureus*, que habitan en la piel de cerca del 30% de la población humana. Si bien Andrea cumple con la toma del antibiótico según lo indicado, no parece mejorar. Después de 3 días, la lesión sobre su muñeca se ha agrandado y ahora drena pus de color amarillo. También presenta fiebre. Su madre insiste en comunicarse con su médico para informarle acerca de estas últimas novedades.

**¿Por qué la infección de Andrea persiste después del tratamiento?**

3 15 17 18 19

* Alguna vez se consideró que las bacterias y los hongos eran plantas y por eso se utilizó el término flora.

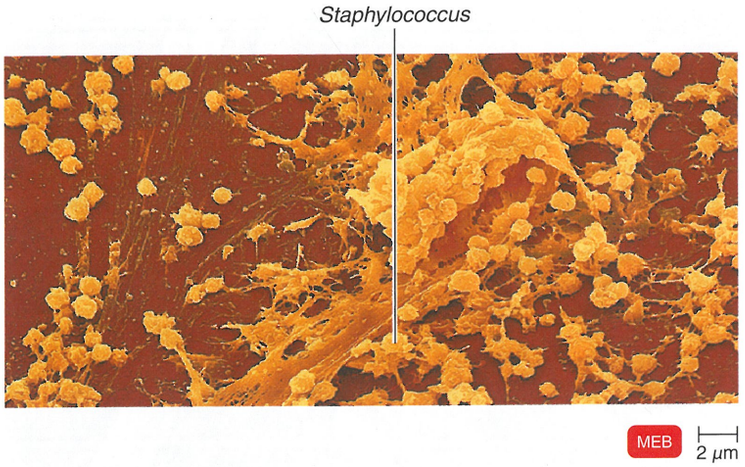



**Figura 1.9 Biopelícula o *biofilm* sobre un catéter.** La bacteria *Staphylococcus* se adhiere a las superficies sólidas para formar una capa viscosa. Las bacterias que se desprenden de esta biopelícula pueden causar infecciones.

**?** ¿Cómo la barrera protectora de las biopelículas determina la resistencia a los antibióticos.

## Biopelículas o *biofilms*

En la naturaleza, los microorganismos pueden existir como células individuales que flotan de modo independiente en un líquido o adherirse entre sí o con una superficie sólida. Este último modo de comportamiento se denomina **biopelícula** o ***biofilm***, una agregación compleja de microbios. La capa viscosa que recubre una roca en un lago es una biopelícula. Use su lengua para sentir la biopelícula sobre sus dientes. Estas películas pueden ser beneficiosas; protegen las mucosas de los microbios perjudiciales y, en los lagos, son un alimento para los animales acuáticos. También pueden ser nocivas. Pueden obstruir las cañerías de agua y en los implantes médicos, como las prótesis articulares y los catéteres (Fig. 1.9), pueden causar infecciones, como endocarditis (inflamación del endocardio). Las bacterias en las biopelículas suelen ser resistentes a los antibióticos porque brindan una barrera protectora. Véase el recuadro en el Capítulo 3, página 54. Las biopelículas se describen en el Capítulo 6.

## Enfermedades infecciosas

Una **enfermedad infecciosa** es aquella en la que los patógenos invaden a un huésped susceptible, como por ejemplo un ser humano o un animal. En el proceso, el patógeno lleva a cabo al menos parte de su ciclo vital dentro del huésped y con frecuencia se produce la enfermedad. A fines de la Segunda Guerra Mundial, muchas personas creyeron que las enfermedades infecciosas estaban bajo control. Pensaban que el paludismo sería erradicado si se utilizaba el insecticida DDT para matar a los mosquitos, que una vacuna prevendría la difteria y que las mejores medidas de higiene ayudarían a prevenir la transmisión del cólera. El paludismo está lejos de ser eliminado. Desde 1986 se han identificado brotes locales en Nueva Jersey, California, Florida, Nueva York y Texas, y la enfermedad infecta a 300 millones de personas de todo el mundo. En 1994, aparecieron en los Estados Unidos casos de difteria, introducidos por viajeros de los estados recién independizados de la exUnión Soviética que estaban experimentando una epidemia de difteria masiva. La epidemia pudo ser controlada en 1998. Todavía se producen brotes de cólera en países menos desarrollados del mundo.

## Enfermedades infecciosas emergentes

Estos brotes recientes señalan el hecho de que las enfermedades infecciosas no solo no están desapareciendo, sino que además parecen estar resurgiendo y aumentando. Por otra parte, en los últimos años han surgido varias enfermedades nuevas, las denominadas **enfermedades infecciosas emergentes (EIE)**. Estas enfermedades son nuevas o cambiantes y están aumentando o tienen el potencial de aumentar su incidencia en el futuro cercano. Algunos de los factores que han contribuido al surgimiento de las EIE son los cambios evolutivos de los microorganismos existentes (p. ej., *Vibrio cholerae*), la diseminación de enfermedades conocidas a nuevas regiones geográficas o a poblaciones nuevas por los medios de transporte modernos (p. ej., virus del oeste del Nilo) y el aumento de la exposición humana a nuevos agentes infecciosos inusuales en regiones que están sufriendo cambios ecológicos, como la deforestación y la construcción (p. ej., virus hemorrágico venezolano). Las EIE también aparecen como consecuencia de la resistencia a los antimicrobianos (p. ej., *S. aureus* resistente a la vancomicina). Un número creciente de incidentes en los últimos años resalta la magnitud del problema.

Entre abril de 2012 y junio de 2014 se informaron 339 casos confirmados y 100 muertes en seres humanos a causa de un virus nuevo que produce el llamado *síndrome respiratorio de Oriente Medio por coronavirus* (*MERS-CoV*, por *Middle East Respiratory Syndrome coronavirus*). El virus pertenece a la misma familia que causa desde el resfrío común hasta el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, *Severe Acute Respiratory Syndrome*), que se describe brevemente. Dado que todos los casos informados están relacionados con el Oriente Medio, esta última enfermedad infecciosa emergente se denomina **síndrome respiratorio de Oriente Medio** (**MERS**, por *Middle East Respiratory Syndrome*).

El **síndrome respiratorio agudo grave (SARS)** es una enfermedad infecciosa emergente que apareció por primera vez en China en 2002. Es una infección viral causada por el *coronavirus asociado a SARS (SARS-CoV)*.

La **influenza H1N1 (gripe)**, también conocida como gripe porcina, es un tipo de influenza causada por un virus nuevo denominado *influenza H1N1*. Este virus se detectó en los Estados Unidos en 2009, y ese mismo año la Organización Mundial de la Salud declaró a la gripe H1N1 como una enfermedad pandémica (una enfermedad que afecta grandes cantidades de individuos en un breve período y sucede en todo el mundo).

La **influenza A aviar (H5N1)** o **gripe aviar** llamó la atención del público en 2003 cuando produjo la muerte de millones de pollos y de 24 personas en ocho países del sudeste de Asia. Los virus de la influenza aviar afectan a las aves de todo el mundo. En 2013, una influenza aviar diferente, H7N9, enfermó a 131 personas en China.

Los virus de la influenza A se encuentran en varios tipos de animales, entre ellos patos, pollos, cerdos, ballenas, caballos y focas. Por lo general, cada subtipo del virus es específico de una especie determinada, pero el virus de la influenza A habitual en una especie a veces produce un entrecruzamiento y causa la enfermedad en otra especie, y todos los subtipos del virus de la influenza A pueden infectar a los cerdos. Aunque no es usual que las personas contraigan infecciones por este virus directamente de los animales, se

han informado infecciones humanas esporádicas y brotes causados por ciertos virus de la influenza A aviar así como por los virus de la influenza porcina. Desde 2008, la influenza aviar enfermó a 242 personas y cerca de la mitad falleció. Por fortuna, el virus aún no ha evolucionado como para transmitirse con éxito entre los seres humanos.

Las infecciones humanas por el virus de la influenza aviar detectadas desde 1997 no derivaron en una transmisión interhumana sostenida. Sin embargo, como los virus influenza tienen la posibilidad de cambiar y obtener la capacidad de diseminarse con facilidad entre las personas, es importante controlar la infección humana y la transmisión interpersonal (véase **Enfoque clínico** del **Capítulo 13**, página 364).

Los antibióticos son fundamentales para tratar las infecciones. Sin embargo, años de uso excesivo o erróneo de estos fármacos han creado circunstancias que permitieron a las bacterias resistentes a los antibióticos prosperar. Las mutaciones aleatorias de los genes bacterianos pueden determinar la resistencia a un antibiótico. En presencia de este antibiótico, esta bacteria tiene ventaja sobre otras bacterias susceptibles y capaces de proliferar. Las bacterias resistentes se han convertido en una crisis sanitaria global.

*Staphylococcus aureus* causa una amplia variedad de infecciones humanas, desde granos y forúnculos hasta neumonía, intoxicación por alimentos e infecciones de las heridas quirúrgicas, y es una causa importante de infecciones hospitalarias. Tras el éxito inicial de la penicilina para tratar la infección por *S. aureus*, la aparición de *S. aureus* resistente a la penicilina se convirtió en una amenaza muy importante en los hospitales en la década de 1950 y requirió el uso de meticilina. En la década de 1980, apareció y se convirtió en endémico en muchos hospitales ***S. aureus* resistente a la meticilina**, denominado **SARM**, lo que llevó al uso cada vez mayor de vancomicina. A fines de la década de 1990, se informaron infecciones que eran menos sensibles a este antibiótico (***S. aureus* intermedio a la vancomicina,** o **SAIV**). En 2002, se comunicó la primera infección causada por ***S. aureus* resistente a la vancomicina** en un paciente en los Estados Unidos.

En 2010, la Organización Mundial de la Salud (OMS) notificó que en algunas partes del mundo (como en el noroeste de Rusia) cerca del 28% de todos los individuos con tuberculosis (TB) tenía la forma resistente a múltiples fármacos. Esta forma clínica de TB es causada por bacterias que son resistentes al menos a los antibióticos isoniazida y rifampicina, los fármacos más eficaces contra la tuberculosis.

Las sustancias antibacterianas agregadas a diversos productos de limpieza del hogar son, en muchos aspectos, similares a los antibióticos. Cuando se utilizan de manera correcta, inhiben el crecimiento bacteriano. Sin embargo, al limpiar las superficies con estos agentes antibacterianos se crea un entorno en el que sobreviven las bacterias resistentes. Lamentablemente, cuando es necesario desinfectar sus hogares y manos (p. ej., cuando un miembro de la familia vuelve al hogar desde un hospital y es aún vulnerable a la infección), es posible encontrar principalmente bacterias resistentes.

Es necesario realizar en forma sistemática la limpieza del hogar y el lavado de las manos, si bien es suficiente para estas tareas el uso de jabones y detergentes estándares (sin el agregado de antibacterianos). Además, la evaporación rápida de sustancias químicas, como lejía, alcohol, amoníaco y agua oxigenada, elimina las bacterias potencialmente patógenas pero no deja residuos que estimulen el crecimiento de bacterias resistentes.

## Caso clínico

La bacteria *S. aureus* causante de la infección de Andrea es resistente al antibiótico β-lactámico recetado por su médico. Preocupado por lo que su paciente le dice, el médico llama al hospital local a fin de avisar que deriva a una paciente a la sala de Urgencias. Una enfermera toma un hisopado de la herida de Andrea y lo envía al laboratorio del hospital para el cultivo, que revela que la infección de Andrea estaba causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM). El SARM produce β-lactamasa, una enzima que destruye los antibióticos β-lactámicos. El médico de cabecera drena quirúrgicamente el pus de la lesión de la muñeca de Andrea.

**¿Cómo se desarrolla la resistencia antibiótica?**

3 15 17 18 19

La **encefalitis del oeste del Nilo** (o encefalitis del Nilo occidental) es una enfermedad causada por el virus del oeste del Nilo (véase **Enfoque clínico** en la página 215). Esta enfermedad se diagnosticó por primera vez en la región occidental del Nilo en Uganda en 1937. El virus apareció por primera vez en seres humanos en Estados Unidos, en la ciudad de Nueva York, en 1999. En 2007, infectó a más de 3 600 personas en 43 estados y en la actualidad está establecido en aves no migratorias en 48 estados. El virus, que es transportado por las aves, se transmite entre ellas y es transmitido a los caballos y los seres humanos por mosquitos. Es posible que este virus haya ingresado en los Estados Unidos con un viajero infectado o por aves migratorias.

En 1996, los países de todo el mundo se rehusaron a importar carne del Reino Unido, donde cientos de miles de vacas nacidas después de 1988 habían muerto debido a una epidemia de **encefalopatía espongiforme bovina**, también denominada **enfermedad de la vaca loca**. En 1986, los microbiólogos prestaron atención a este trastorno como una de las pocas enfermedades producidas por una proteína infecciosa denominada *prion*. Los estudios sugieren que la fuente de la enfermedad sería el alimento del ganado preparado a partir de ovejas infectadas con su propia versión de la enfermedad. El ganado es herbívoro (se alimenta de vegetales), pero su crecimiento y estado de salud mejoran con el agregado de proteínas a su alimento. La **enfermedad de Creutzfeldt-Jakob** también es una enfermedad humana producida por un prion. La incidencia de esta enfermedad en el Reino Unido es similar a aquella observada en otros países. Sin embargo, en 2005 el Reino Unido informó 154 casos humanos causados por una nueva variante relacionada con la enfermedad bovina (véase **Capítulo 22**).

*Escherichia coli* es un habitante normal del intestino grueso de los vertebrados, incluidos los seres humanos, y su presencia es beneficiosa porque ayuda a producir ciertas vitaminas y degrada comestibles que de otro modo no podrían digerirse (véase **Capítulo 25**). Sin embargo, una cepa denominada ***E. coli* O157:H7** causa diarrea sanguinolenta cuando se desarrolla en el intestino. Esta cepa se reconoció por primera vez en 1982, y desde entonces se ha convertido en un problema de salud pública. En la actualidad, es una de las causas principales de diarrea en todo el mundo. En 1996, alrededor de 9 000

personas enfermaron en Japón y 7 fallecieron como resultado de la infección por *E. coli* O157:H7. En los Estados Unidos, los brotes recientes por esta cepa, asociados con la contaminación de carne cocida de modo deficiente y bebidas no pasteurizadas, determinaron que los funcionarios de salud pública tomaran conciencia de que deben desarrollarse nuevos métodos para evaluar la posible presencia de bacterias en los alimentos.

En 2004, se comunicó la emergencia de una cepa epidémica nueva de *Clostridium difficile*. Esta cepa epidémica produce más toxinas que otras y es más resistente a los antibióticos. En los Estados Unidos, las infecciones por *C. difficile* matan casi 14 000 personas por año. Casi todas las infecciones de este tipo aparecen en el entorno de atención sanitaria, donde con frecuencia la infección se transmite entre pacientes por el personal que los atiende cuyas manos se contaminan con los pacientes infectados o su entorno circundante.

En 1995, un técnico de un laboratorio hospitalario de la República Democrática del Congo (Zaire) que presentaba fiebre y diarrea sanguinolenta fue sometido a una intervención quirúrgica porque se sospechaba perforación intestinal. Tras la cirugía, el paciente comenzó con hemorragias y su sangre empezó a coagular dentro de los vasos sanguíneos. Días más tarde, los trabajadores de la salud del hospital donde se hallaba este paciente desarrollaron síntomas similares. Uno de ellos fue trasladado a un hospital de otra ciudad; el personal del segundo hospital que atendía a este paciente también presentó síntomas. Para el momento en que la epidemia ya se había establecido, 315 personas habían contraído la **fiebre hemorrágica del Ébola** y más del 75% de ellas había muerto. La epidemia se controló cuando los microbiólogos instituyeron la capacitación sobre el uso de equipos protectores y medidas instructivas en la comunidad. La transmisión interhumana se produce cuando hay un contacto personal estrecho con sangre, otros líquidos corporales o tejidos infectados (véase Capítulo 23).

Los microbiólogos aislaron por primera vez el virus del Ébola de seres humanos durante los brotes ocurridos en el Congo en 1976. (El virus se llama como el río Ébola del Congo). En 2014, la Organización Mundial de la Salud declaró un brote del virus del Ébola en el oeste de África. En 1989 y 1996, los brotes entre monos importados a Estados Unidos desde Filipinas estuvieron causados por otro virus del Ébola, pero no se asociaron con enfermedad humana.

Los casos registrados de infección por **virus Marburg**, otro virus que causa fiebre hemorrágica, son raros. Los primeros se observaron en Europa y afectaron a personal de laboratorio que trabajaba con monos verdes africanos procedentes de Uganda. En África entre 1975 y 1998 se identificaron cuatro brotes, que afectaron a entre 2 y 154 personas, con una mortalidad del 56%. En 2004, otro brote produjo la muerte de 227 personas. Los murciélagos de la fruta africanos son el reservorio natural (fuente) de los virus del Ébola y Marburg, y los microbiólogos sospechan que los murciélagos son los reservorios de la fiebre hemorrágica del Ébola.

En 1993, un brote de **criptosporidiosis** transmitida a través de los suministros de agua pública en Milwaukee, Wisconsin, produjo enfermedad diarreica en alrededor de 403 000 personas. El microorganismo causal de este brote fue el protozoo *Cryptosporidium*, que se informó por primera vez como causa de enfermedad humana en 1976 y provoca hasta un 30% de los casos de enfermedad diarreica en países en vías de desarrollo. En los Estados Unidos, la transmisión se ha producido a través del agua para beber, piscinas y suministros hospitalarios contaminados.

El **sida (síndrome de inmunodeficiencia adquirida)** llamó la atención del público por primera vez en 1981 con informes provenientes de Los Ángeles en los que se comunicaba que algunos varones homosexuales jóvenes habían muerto por un tipo de neumonía, rara hasta ese momento, conocida como neumonía por *Pneumocystis*. Estos hombres habían experimentado un grave deterioro del sistema inmunitario, sistema que en condiciones normales se ocupa de luchar contra las enfermedades infecciosas. Muy pronto, estos casos se correlacionaron con una cantidad inusual de apariciones de una forma rara de cáncer, el sarcoma de Kaposi, entre varones homosexuales jóvenes. Se observaron aumentos similares de estas enfermedades raras entre los hemofílicos y los drogadictos por vía intravenosa.

Los investigadores descubrieron con rapidez que la causa del sida era un virus desconocido hasta entonces (véase Fig. 1.1e). El virus, que hoy se conoce como **virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)**, destruye los linfocitos T $CD4^+$, un tipo de leucocitos importantes para las defensas del sistema inmunitario. La enfermedad y la muerte se producen como consecuencia de microorganismos o células cancerosas que de otro modo podrían haber sido eliminados por las defensas naturales del cuerpo. Antes, la enfermedad era inevitablemente fatal una vez desarrollados los síntomas.

Al estudiar los patrones de la enfermedad, los investigadores descubrieron que el HIV podía diseminarse a través de las relaciones sexuales, las agujas contaminadas, las madres infectadas a sus recién nacidos si los amamantaban y las transfusiones de sangre; en síntesis, por la transmisión de líquidos corporales de una persona a otra. Desde 1985, la sangre utilizada para transfusiones ha sido cuidadosamente controlada para determinar la presencia de HIV, y en la actualidad es muy improbable que el virus pueda contagiarse por este medio.

A fines de 2013 se había diagnosticado en los Estados Unidos más de un millón de casos de sida. Cerca de 50 000 estadounidenses estaban infectados y cada año fallecían alrededor de 18 000. Desde 2011, los funcionarios de salud estimaron que 1,8 millones de estadounidenses tenían infección por HIV. En 2013, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que más de 35 millones de personas en todo el mundo vivían con la infección por HIV/sida y que cada día aparecen 6 000 infecciones nuevas.

## Caso clínico

Las mutaciones aparecen en forma aleatoria en las bacterias; algunas son letales, algunas no tienen efectos y otras pueden ser beneficiosas. Una vez que aparecen las mutaciones, la descendencia de la célula parental mutada también porta la misma mutación. Como tienen ventaja en presencia del antibiótico, las bacterias que son resistentes enseguida superan numéricamente a las que son sensibles a la antibioticoterapia. El uso tan generalizado de antibióticos permite que, en forma selectiva, crezcan las bacterias resistentes mientras se destruyen las bacterias sensibles. Al final, casi toda la población de bacterias es resistente. La médica de la sala de guardia indica un antibiótico distinto, vancomicina, que destruirá a SARM de la muñeca de Andrea. También le explica a Andrea qué significa SARM y por qué es importante dilucidar dónde Andrea adquirió las bacterias potencialmente letales.

**¿Qué le puede decir el médico de guardia a Andrea respecto de SARM?**

Desde 1994, nuevos tratamientos han prolongado la vida de las personas con sida. Casi todos los individuos con esta enfermedad pertenecen al grupo etario sexualmente activo, y como las parejas heterosexuales de los enfermos de sida corren un alto riesgo de infección, a los funcionarios de salud pública les preocupa la posibilidad de que aún más mujeres y niños contraigan la enfermedad. En 1997, los diagnósticos de infección por HIV comenzaron a aumentar entre las mujeres y los niños. Entre los casos de sida comunicados en 2009, el 26% correspondía a mujeres y el 49%, a estadounidenses de raza negra.

En los meses y los años venideros se seguirán aplicando técnicas microbiológicas para ayudar a los científicos a conocer mejor la estructura del HIV, la forma en que se transmite, el modo en que se desarrolla en las células y causa enfermedad, cómo pueden dirigirse los fármacos contra él y si es posible elaborar una vacuna eficaz. Los funcionarios de salud pública también se han concentrado en la prevención a través de la educación.

El sida plantea una de las amenazas más formidables de este siglo, pero no es la primera epidemia grave de una enfermedad de transmisión sexual. Alguna vez la sífilis también fue una enfermedad epidémica mortal. Tan poco tiempo atrás, como en 1941, se estimó que la sífilis causaba 14 000 muertes por año en los Estados Unidos. Con escasos fármacos disponibles para el tratamiento y ninguna vacuna para prevenir la enfermedad, los esfuerzos destinados a controlarla se centraron sobre todo en la modificación de la conducta sexual y el uso de condones. Por último, la aparición de fármacos para tratar la sífilis contribuyó de modo significativo a evitar el contagio de la enfermedad. Según los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, Centros de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos), los casos informados de sífilis disminuyeron desde un registro elevado de 575 000 casos en 1943 a 5 979 casos en 2004.

Del mismo modo que las técnicas microbiológicas ayudaron a los investigadores en la lucha contra la sífilis y la viruela, también podrán ayudar a los científicos a descubrir las causas de nuevas enfermedades infecciosas emergentes en el siglo XXI. Sin dudas, habrá enfermedades nuevas. El virus del Ébola y el virus influenza son ejemplos de virus que pueden estar modificando sus capacidades de infectar especies diferentes de huéspedes. Las enfermedades infecciosas emergentes se tratarán con más detalles en el **Capítulo 14**, página 405.

Las enfermedades infecciosas pueden volver a aparecer debido al desarrollo de resistencia a los antibióticos (véase el recuadro Enfoque clínico en **Capítulo 26**, página 756) y por el empleo de microorganismos como armas biológicas. (Véase **Enfoque clínico** en el **Capítulo 23**, página 645). La interrupción de las medidas de salud pública para enfermedades que ya habían sido controladas produjo casos inesperados de tuberculosis, tos ferina y difteria (véase **Capítulo 24**).

## EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ Establezca las diferencias entre microflora normal y enfermedad infecciosa. **1-16**
- ✓ ¿Por qué son importantes las biopelículas? **1-17**
- ✓ ¿Qué factores contribuyen a la aparición de una enfermedad infecciosa? **1-18**

***

Las enfermedades que hemos mencionado son causadas por virus, bacterias, protozoos y priones, es decir, por distintos tipos de microorganismos. Este libro le presenta al lector una enorme variedad de organismos microscópicos. Le describe la forma en que los microbiólogos utilizan técnicas y procedimientos específicos para estudiar los microbios que causan enfermedades como el sida y la diarrea, y enfermedades que aún no se han descubierto. Además, el lector conocerá las respuestas del cuerpo contra la infección microbiana y los modos en que ciertos fármacos combaten las enfermedades infecciosas. Por último, conocerá las numerosas funciones beneficiosas que desempeñan los microbios en el mundo que nos rodea.

## Caso clínico resuelto

El primer SARM fue el asociado con la atención sanitaria, transmitido entre el personal y los pacientes en el ámbito de la atención sanitaria. En la década de 1990, las infecciones por una cepa genéticamente diferente, SARM asociado a la comunidad (SARM-AC), surgió como una causa principal de enfermedad cutánea en los Estados Unidos.

SARM-AC ingresa por abrasiones de la piel proveniente de superficies ambientales o de otras personas. Hasta ahora, Andrea nunca ha estado internada, de modo que se descarta el hospital como fuente de la infección. Sus cursos universitarios fueron todos en línea, de modo que no pudo contraer SARM en la universidad. El departamento de salud local envió personal a su casa para que tomara muestras de hisopado de distintas superficies del hogar a fin de determinar qué bacterias había allí.

Se aisló SARM del sofá de la sala de estar de la casa de Andrea, pero ¿cómo ha llegado allí? Un representante del departamento de salud, con el conocimiento de que habían aparecido infecciones entre deportistas, sugirió que se tomaran muestras de hisopados de las colchonetas usadas por los gimnastas en la escuela a la que asistía la hermana de Andrea. Los cultivos resultaron positivos para SARM. La hermana de Andrea, si bien no estaba infectada, transfirió la bacteria desde su piel al sofá, donde Andrea apoya su brazo. (Una persona puede transportar SARM sobre la piel sin infectarse). Las bacterias ingresaron a través de un rasguño en la muñeca de Andrea.

3 15 17 18 19

# Reseña de estudio

Visite el área de estudio en el sitio web para explorar la microbiología interactiva. Evalúe sus conocimientos con las preguntas de cada capítulo.

## Microbios en nuestra vida (p. 2)

1. Se denomina microorganismos a los seres vivos demasiado pequeños para ser observados a simple vista.
2. Los microorganismos son importantes para el mantenimiento del equilibrio ecológico de la Tierra.
3. Algunos microorganismos viven en los seres humanos y otros animales, y son necesarios para mantener la salud.
4. Algunos microorganismos se utilizan para producir alimentos y sustancias químicas.
5. Algunos microorganismos producen enfermedades.

## Denominación y clasificación de los microorganismos (pp. 2-5)

### Nomenclatura (pp. 2-3)

1. En un sistema de nomenclatura ideado por Carolus Linnaeus (1735), a cada organismo vivo se le asignan dos nombres.
2. Los dos nombres consisten en un género y un epíteto específico (especie), los que se escriben subrayados o en bastardilla.

### Tipos de microorganismos (pp. 3-5)

3. Las bacterias son organismos unicelulares. Dado que no poseen núcleo, las células se describen como procariontes.
4. La mayoría de las bacterias poseen una pared celular con peptidoglucano; se dividen por fisión binaria y pueden tener flagelos.
5. Las bacterias pueden utilizar una amplia variedad de sustancias químicas para su nutrición.
6. Archaea son células procariontes; carecen de peptidoglucano en sus paredes celulares.
7. Archaea incluye metanógenos, halófilos extremos y termófilos extremos.
8. Los hongos (setas o champiñones, mohos y levaduras) están constituidos por células eucariontes (con un núcleo verdadero). Casi todos los hongos son multicelulares.
9. Los hongos obtienen nutrientes mediante la absorción de material orgánico de su ambiente.
10. Los protozoos son eucariontes unicelulares.
11. Los protozoos obtienen nutrientes por absorción o ingestión a través de estructuras especializadas.
12. Las algas son eucariontes unicelulares o multicelulares que obtienen su nutrición por fotosíntesis.
13. Las algas producen oxígeno e hidratos de carbono que son utilizados por otros organismos.
14. Los virus son entidades acelulares que parasitan las células.
15. Los virus están compuestos por un centro de ácido nucleico (DNA o RNA) rodeado por una cubierta proteica. Esta cubierta puede estar rodeada por una envoltura.
16. Los grupos principales de parásitos animales multicelulares son los gusanos planos y los gusanos redondos, denominados en conjunto helmintos.
17. Los estadios microscópicos del ciclo vital de los helmintos se identifican mediante procedimientos microbiológicos tradicionales.

### Clasificación de los microorganismos (p. 5)

18. Todos los microorganismos se clasifican como bacterias, Archaea y Eukarya. Eukarya incluye protistas, hongos, plantas y animales.

## Breve historia de la microbiología (pp. 6-13)

### Las primeras observaciones (p. 6)

1. Las observaciones de Hooke fueron las bases del desarrollo de la teoría celular, el concepto de que todos los seres vivos están compuestos por células.
2. Anton Van Leeuwenhoek, mediante el empleo de un microscopio simple, fue el primero en observar los microorganismos (1673).

### El debate sobre la generación espontánea (pp. 6-7)

3. Hasta mediados de la década de 1880, muchos creían en la generación espontánea, es decir, en que los organismos vivos podían surgir de la materia inerte.
4. Francesco Redi demostró que en la carne en descomposición aparecen gusanos solo cuando las moscas pueden depositar sus huevos sobre ella (1668).
5. John Needham sostenía que los microorganismos podían surgir en forma espontánea de un caldo nutritivo calentado (1745).
6. Lazzaro Spallanzani repitió los experimentos de Needham y sugirió que los resultados se debían al ingreso de los microorganismos del aire en el caldo (1765).
7. Rudolf Virchow introdujo el concepto de biogénesis: las células vivas solo pueden originarse a partir de células preexistentes (1858).
8. Louis Pasteur demostró que los microorganismos se encuentran en cualquier parte en el aire y proporcionó pruebas de la biogénesis (1861).
9. Los descubrimientos de Pasteur condujeron al desarrollo de las técnicas asépticas que se utilizan en el laboratorio y en los procedimientos médicos para prevenir la contaminación por microorganismos.

### La Edad de Oro de la Microbiología (pp. 7-10)

10. Entre 1857 y 1914 se realizaron avances rápidos en la ciencia de la microbiología.
11. Pasteur descubrió que las levaduras fermentan los azúcares a alcohol y las bacterias pueden oxidar el alcohol a ácido acético.
12. Para destruir las bacterias de algunas bebidas alcohólicas y de la leche se utiliza un proceso de calentamiento denominado pasteurización.
13. Agostino Bassi (1835) y Pasteur (1865) demostraron una relación causal entre los microorganismos y la enfermedad.
14. Joseph Lister introdujo el empleo de un desinfectante para el lavado de las heridas quirúrgicas con el fin de controlar las infecciones en los seres humanos (década de 1860).
15. Robert Koch comprobó que los microorganismos producen enfermedades. Para ello utilizó una secuencia de procedimientos, denominada ahora postulados de Koch (1876), que se utilizan para comprobar que un microorganismo dado produce una enfermedad particular.
16. En 1798 Edward Jenner demostró que la inoculación de material procedente de la viruela vacuna (virus de la vacuna o *cowpox*) proporciona inmunidad a los seres humanos contra la viruela.
17. Alrededor de 1880, Pasteur descubrió que podían utilizarse bacterias avirulentas como vacuna contra el cólera aviario.
18. Las vacunas modernas se preparan con microorganismos vivos avirulentos o con patógenos muertos, con componentes aislados de los patógenos y por técnicas de DNA recombinante.

### El nacimiento de la farmacoterapia moderna: sueños de una "bala mágica" (pp. 10-11)

19. La farmacoterapia es el tratamiento de una enfermedad con fármacos.
20. Dos tipos de agentes terapéuticos son los fármacos sintéticos (preparados de forma química en el laboratorio) y los antibióticos (sustancias producidas naturalmente por bacterias y hongos que inhiben el crecimiento de otros microorganismos).
21. Paul Ehrlich introdujo una sustancia química con arsénico denominada salvarsán para el tratamiento de la sífilis (1910).
22. Alexander Fleming observó que el hongo *Penicillium* inhibía el crecimiento de un cultivo bacteriano y llamó penicilina al componente activo (1928).
23. Los investigadores enfrentan el problema de la resistencia microbiana a los fármacos.

### Tendencias modernas en microbiología (pp. 11-13)

24. La bacteriología es el estudio de las bacterias, la micología es el estudio de los hongos y la parasitología es el estudio de los parásitos (protozoos y gusanos).
25. Los microbiólogos utilizan la genómica, es decir, el estudio de todos los genes de un organismo, para clasificar las bacterias, los hongos y los protozoos.
26. El estudio del sida, el análisis de la acción de los interferones y el desarrollo de nuevas vacunas figuran entre los temas de investigación actuales en inmunología.
27. Las nuevas técnicas de biología molecular y microscopia electrónica han aportado herramientas para el avance de nuestros conocimientos de virología.
28. El desarrollo de la tecnología del DNA recombinante contribuyó al adelanto de todas las áreas de la microbiología.

## Microorganismos y bienestar humano (pp. 13–15)

1. Los microorganismos degradan plantas y animales muertos y reciclan los elementos químicos para que puedan ser utilizados por plantas y animales vivos.
2. Las bacterias se utilizan para descomponer la materia orgánica de las aguas residuales.
3. El proceso de biorremediación se basa en el empleo de bacterias para eliminar desechos tóxicos.
4. Las bacterias que causan enfermedades en los insectos están siendo usadas para el control biológico de algunas plagas. Los controles biológicos son específicos de la plaga y no alteran el medioambiente.
5. El empleo de microbios para la elaboración de productos como alimentos y sustancias químicas se denomina biotecnología.
6. Mediante el empleo de técnicas de DNA recombinante, las bacterias pueden producir sustancias importantes como proteínas, vacunas y enzimas.
7. En terapia génica, se utilizan virus para introducir sustitutos de genes defectuosos o genes faltantes en las células humanas.
8. Las bacterias modificadas genéticamente se utilizan en la agricultura para proteger a las plantas de las heladas y de los insectos y aumentar la duración de los productos.

## Microorganismos y enfermedades humanas (pp. 15-19)

1. Los microorganismos están presentes en la superficie y en el interior del cuerpo de todas las personas y constituyen la microflora normal o flora.
2. La capacidad de producir enfermedad de una especie microbiana y la resistencia del huésped son factores importantes para determinar si una persona contraerá una enfermedad.
3. Las comunidades bacterianas que forman capas viscosas sobre las superficies se denominan biopelículas o *biofilms*.
4. Una enfermedad infecciosa es aquella en la que los patógenos invaden a un huésped susceptible.
4. Una enfermedad infecciosa emergente (EIE) es una enfermedad nueva o cambiante que ha mostrado un aumento de la incidencia en el pasado reciente o que podría aumentar en el futuro cercano.

# Cuestionario de estudio

Al final del libro pueden consultarse las respuestas de las Preguntas de revisión, opciones múltiples, de razonamiento y de aplicación clínica.

## Conocimientos y comprensión

### Preguntas de revisión

1. ¿Cómo surgió la idea de la generación espontánea?
2. Describa brevemente el papel desempeñado por los microorganismos en cada una de las siguientes situaciones:
   **a.** control biológico de las plagas
   **b.** reciclado de elementos
   **c.** microflora normal
   **d.** tratamiento de aguas residuales
   **e.** producción de insulina humana
   **f.** producción de vacunas
   **g.** películas biológicas
3. ¿En qué campo de la microbiología se desempeñarían mejor los científicos dedicados a las actividades que se mencionan a continuación?

| Investigador que | Campo |
|---|---|
| — **a.** Estudia la biodegradación de los desechos tóxicos | **1.** Biotecnología |
| — **b.** Estudia el virus del Ébola, agente causal de la fiebre hemorrágica homónima | **2.** Inmunología |
| — **c.** Estudia la producción de proteínas humanas por las bacterias | **3.** Ecología microbiana |
| — **d.** Estudia los síntomas del sida | **4.** Genética microbiana |
| — **e.** Estudia la producción de toxina por *E. coli* | **5.** Fisiología microbiana |
| — **f.** Estudia el ciclo vital de *Cryptosporidium* | **6.** Biología molecular |
| — **g.** Desarrolla la terapia génica para una enfermedad | **7.** Micología |
| — **h.** Estudia el hongo *Candida albicans* | **8.** Virología |

4. Correlacione los siguientes microorganismos con sus descripciones.

| Columna A | Columna B |
|---|---|
| — **a.** Archaea | 1. No están compuestos por células |
| — **b.** Algas | 2. La pared celular está compuesta por quitina |
| — **c.** Bacterias | 3. La pared celular está compuesta por peptidoglucano |
| — **d.** Hongos | 4. La pared celular está compuesta por celulosa; fotosintéticos |
| — **e.** Helmintos | 5. Unicelulares, estructura celular compleja que carece de pared celular |
| — **f.** Protozoos | 6. Animales multicelulares |
| — **g.** Virus | 7. Procarionte sin peptidoglucano en la pared celular |

5. Correlacione a las siguientes personas con su contribución al avance de la microbiología.

| Columna A | Columna B |
|---|---|
| — **a.** Avery, MacLeod y McCarty | 1. Desarrolló la vacuna contra la viruela |
| — **b.** Beadle y Tatum Berg | 2. Descubrió la forma en que el DNA controla la síntesis de proteínas en una célula |
| — **c.** Berg | 3. Descubrió la penicilina |
| — **d.** Ehrlich | 4. Descubrió que el DNA puede ser transferido de una bacteria a otra |
| — **e.** Fleming | 5. Rebatió la generación espontánea |
| — **f.** Hooke | 6. Fue el primero en caracterizar un virus |
| — **g.** Iwanowski | 7. Fue el primero en utilizar desinfectantes en los procedimientos quirúrgicos |
| — **h.** Jacob y Monod Jenner | 8. Fue el primero en observar las bacterias |
| — **i.** Jenner | 9. Fue el primero en observar células en material vegetal y en darles nombre |
| — **j.** Koch | 10. Observó que los virus son filtrables |
| — **k.** Lancefield | 11. Probó que el DNA es el material hereditario |
| — **l.** Lederberg y Tatum | 12. Probó que los microorganismos pueden causar enfermedad |
| — **m.** Lister | 13. Sostenía que las células vivas se originan en células vivas preexistentes |
| — **n.** Pasteur | 14. Demostró que los genes codifican enzimas |
| — **o.** Stanley | 15. Cortó y empalmó DNA animal con DNA bacteriano |
| — **p.** Van Leeuwenhoek | 16. Utilizó bacterias para producir acetona |
| — **q.** Virchow | 17. Utilizó el primer agente quimioterápico sintético |
| — **r.** Weizmann | 18. Propuso una clasificación sistemática de los estreptococos basada en los antígenos de sus paredes celulares |

6. Es posible comprar los microorganismos siguientes en un comercio. Mencione una razón para comprar cada uno.
   **a.** *Bacillus thuringiensis*
   **b.** *Saccharomyces*

7. NÓMBRELO ¿Qué tipo de microorganismo tiene una pared celular de peptidoglucano, DNA que no está contenido en un núcleo y flagelos?



8. DIBÚJELO Muestre dónde se detuvieron los microbios transportados por el aire en el experimento de Pasteur.

## Preguntas de opciones múltiples

1. ¿Cuál de los siguientes es un nombre científico?
   **a.** *Mycobacterium tuberculosis*
   **b.** Bacilo tuberculoso
2. ¿Cuál de las siguientes *no* es una característica de las bacterias?
   **a.** Son procariontes
   **b.** Tienen peptidoglucano en las paredes celulares
   **c.** Tienen la misma forma
   **d.** Crecen por fisión binaria
   **e.** Pueden moverse
3. ¿Cuál de los elementos que siguen es el más importante en la teoría germinal de la enfermedad de Koch? El animal muestra síntomas de enfermedad cuando
   **a.** ha estado en contacto con otro animal enfermo.
   **b.** tiene una resistencia disminuida.
   **c.** el microorganismo se observa en él.
   **d.** el microorganismo se inocula en él.
   **e.** los microorganismos pueden cultivarse a partir de él.
4. El DNA recombinante es
   **a.** DNA en bacterias.
   **b.** el estudio de cómo funcionan los genes.
   **c.** el DNA resultante de la mezcla de los genes de dos organismos diferentes.
   **d.** el uso de bacterias en la producción de alimentos.
   **e.** la producción de proteínas por la acción de los genes.
5. ¿Cuál de los siguientes enunciados es la mejor definición de *biogénesis*?
   **a.** Materia inerte que da origen a organismos vivos.
   **b.** Las células vivas solo pueden originarse en células preexistentes.
   **c.** Para la vida es necesaria una fuerza vital.
   **d.** El aire es necesario para los organismos vivos.
   **e.** Los microorganismos pueden ser generados por materia inerte.
6. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones se refiere a una actividad beneficiosa de los microorganismos?
   **a.** Algunos microorganismos se utilizan en la alimentación de los seres humanos.

**b.** Algunos microorganismos utilizan dióxido de carbono.
**c.** Algunos microorganismos proporcionan nitrógeno para el crecimiento de las plantas.
**d.** Algunos microorganismos se utilizan en los procesos de tratamiento de aguas residuales.
**e.** Todas las anteriores.

7. Se ha dicho que las bacterias son esenciales para la existencia de la vida en la Tierra. ¿Cuál de las siguientes sería la función esencial desempeñada por las bacterias?
   **a.** Controlan las poblaciones de insectos.
   **b.** Proveen directamente alimentos para los seres humanos.
   **c.** Descomponen material orgánico y reciclan elementos.
   **d.** Causan enfermedad.
   **e.** Producen hormonas humanas como la insulina.
8. ¿Cuál de los siguientes es un ejemplo de biorremediación?
   **a.** Aplicación de bacterias que degradan aceites a un derrame de aceite.
   **b.** Aplicación de bacterias a cultivos para evitar el daño por heladas.
   **c.** Fijación de nitrógeno gaseoso en nitrógeno utilizable.
   **d.** Producción por bacterias de una proteína humana como el interferón.
   **e.** Todas las anteriores.
9. La conclusión de Spallanzani acerca de la generación espontánea fue cuestionada porque Lavoisier había mostrado que el oxígeno era el componente vital del aire. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta?
   **a.** Todas las formas de vida requieren aire.
   **b.** Solo los microorganismos que causan enfermedad requieren aire.
   **c.** Algunos microbios no requieren aire.
   **d.** Pasteur no permitió la entrada de aire en sus experimentos de biogénesis.
   **e.** Lavoisier estaba equivocado.
10. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones acerca de *E. coli no* es cierta?
    **a.** *E. coli* fue la primera bacteria causante de enfermedad identificada por Koch.
    **b.** *E. coli* es parte de la microflora normal de los seres humanos.
    **c.** *E. coli* es beneficiosa en el intestino de los seres humanos.
    **d.** Una cepa de *E. coli* productora de enfermedad causa diarrea sanguinolenta.
    **e.** Ninguna de las anteriores.

## Preguntas de razonamiento

1. ¿Cómo la teoría de la biogénesis condujo a postular la teoría germinal de la enfermedad?
2. Aun cuando la teoría germinal de la enfermedad no se demostró hasta 1876, ¿por qué Semmelweis (1840) y Lister (1867) defendieron la utilización de las técnicas asépticas?
3. El nombre del género de una bacteria es "erwinia" y el epíteto específico es "amylovora". Escriba correctamente el nombre científico de este microorganismo. Con este nombre como ejemplo, explique cómo se eligen los nombres científicos.
4. Mencione al menos tres productos de supermercado elaborados por microorganismos. (*Pista:* el rótulo indica el nombre científico del microorganismo o incluye las palabras *cultivado o fermentado*).
5. La gente consideraba que todas las enfermedades microbianas estarían controladas para el siglo XXI. Mencione una enfermedad infecciosa emergente. Enumere tres razones por las que estamos identificando enfermedades nuevas ahora.

## Preguntas de aplicación clínica

1. La prevalencia de artritis en los Estados Unidos es de 1 cada 100 000 niños. Sin embargo, en Lyme, Connecticut, 1 cada 10 niños desarrolló artritis entre junio y septiembre en 1973. Allen Steere, un reumatólogo de la *Yale University*, investigó los casos de Lyme y encontró que el 25% de los pacientes recordaba haber tenido una erupción cutánea durante su episodio artrítico y que la enfermedad había sido tratada con penicilina. Steere decidió que esta era una enfermedad infecciosa nueva y no tenía una causa ambiental, genética ni inmunitaria.
   **a.** ¿Cuál fue el factor que determinó que Steere arribara a esta conclusión?
   **b.** ¿Cuál es la enfermedad?
   **c.** ¿Por qué la enfermedad fue más prevalente entre junio y septiembre?
2. En 1864, Lister observó que los pacientes se recuperaban por completo de las fracturas simples, pero las compuestas tenían "consecuencias desastrosas". Sabía que la aplicación de fenol (ácido carbólico) en los campos de Carlisle evitaba la enfermedad del ganado. En 1864, Lister trató las fracturas compuestas con fenol y sus pacientes se recuperaron sin complicaciones. ¿Cómo influyeron las investigaciones de Pasteur en Lister? ¿Por qué todavía era necesario el trabajo de Koch?



## Desde la clínica

Como enfermera asesora sanitaria en una compañía de servicios sanitarios, usted recibe un llamado de un hombre preocupado porque en su supermercado no hay azúcar orgánica y dice que él solo come alimentos orgánicos. **¿Qué le respondería al hombre?**

*Pista: lea acerca de las moléculas biológicamente importantes en las páginas 31-46 de este capítulo.*

W Nota: las respuestas de **Desde la clínica** se encuentran en el sitio web de este libro.

# 2 Principios de química

Como todos los organismos, los microorganismos utilizan nutrientes para producir los elementos químicos que intervienen en el crecimiento y en otras funciones esenciales para la vida. En la mayoría de los microorganismos, la síntesis de estos elementos constitutivos requiere la descomposición de las sustancias nutritivas y la utilización de la energía liberada en la construcción de sustancias nuevas a partir de los fragmentos de las moléculas resultantes.

De manera sistemática, observamos en el mundo evidencias de estas reacciones químicas microbianas, desde un árbol caído en descomposición en el suelo del bosque hasta la leche que se deteriora en el refrigerador. Aunque la mayoría de la gente piensa poco en las causas que determinan estos fenómenos, la química de los microbios es una de las áreas de interés más importantes de los microbiólogos. El conocimiento de la química es esencial para comprender las funciones que desempeñan los microorganismos en la naturaleza, el modo en que causan enfermedades, la manera en que se desarrollan los métodos para el diagnóstico de las enfermedades, el modo en que las defensas del cuerpo combaten las infecciones y la forma en que se producen los antibióticos y las vacunas para combatir los efectos perjudiciales de los microbios.

La bacteria *Bacillus anthracis*, que se muestra en la fotografía, forma una cápsula que no es digerida con facilidad por las células animales. Como se describe en el **Caso clínico**, estas bacterias pueden crecer en los mamíferos al vencer las defensas del huésped. Los investigadores analizan maneras de identificar sustancias químicas únicas elaboradas por *B. anthracis* y otras posibles armas biológicas en orden de detectar bioterrorismo. Para comprender los cambios que se producen en los microorganismos y los cambios que ellos producen en el mundo que nos rodea, es necesario conocer la manera en que se forman las moléculas y el modo en que interactúan.

**Bacterias *Bacillus anthracis* (se muestran en rojo).**

# Estructura de los átomos

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**2-1** Describir la estructura de un átomo y su relación con las propiedades químicas de los elementos.

Toda la materia –sea aire, roca o un organismo vivo– está constituida por unidades pequeñas llamadas átomos. El **átomo** es el componente más pequeño de una sustancia y puede subdividirse en sustancias más pequeñas sin perder sus propiedades. Los átomos se combinan para formar **moléculas**. Las células vivas están formadas por moléculas, algunas de las cuales son muy complejas. La ciencia que estudia la interacción entre los átomos y las moléculas se denomina **química**.

Los átomos son las unidades más pequeñas de materia que intervienen en las reacciones químicas. Cada átomo tiene en su centro un **núcleo** y partículas con carga negativa (–) denominadas **electrones** que se mueven alrededor del núcleo de acuerdo con patrones conocidos como *orbitales de electrones* (Fig. 2.1). El núcleo está formado por partículas con carga positiva (+) llamadas **protones** y partículas sin carga (neutras) conocidas como **neutrones**. Por lo tanto, el núcleo tiene una carga neta positiva. Todos los átomos contienen un número igual de electrones y de protones. Como la carga positiva total del núcleo es igual a la carga negativa total de los electrones, la carga eléctrica de cada átomo es neutra.

Los núcleos de la mayoría de los átomos son estables –es decir, no cambian de manera espontánea– y no participan en las reacciones químicas. La cantidad de protones dentro del núcleo de un átomo varía desde uno (en un átomo de hidrógeno) hasta más de 100 (en los átomos más grandes conocidos). Los átomos suelen ordenarse en una lista según su **número atómico**, es decir, el número de protones dentro de su núcleo. Los protones y los neutrones tienen un peso más o menos similar, que equivale a alrededor de unas 1 840 veces el de un electrón. El número total de protones y neutrones dentro de un átomo constituye su **peso atómico** aproximado.

## Elementos químicos

Todos los átomos con la misma cantidad de protones se comportan químicamente de la misma manera y se clasifican como pertenecientes al mismo **elemento químico**. Cada elemento tiene su nombre propio y un símbolo de una o dos letras que en general deriva del nombre del elemento en inglés o en latín. Por ejemplo, el símbolo del elemento hidrógeno es H y el símbolo del carbono es C. El símbolo del sodio es Na –las dos primeras letras de su nombre en latín, *natrium*– para distinguirlo del nitrógeno (N) y del azufre (S, *sulfur*). En la naturaleza, hay 92 elementos. Sin embargo, solo unos 26 suelen formar parte de los seres vivos. En el Cuadro 2.1 se muestran algunos de los elementos químicos que se encuentran en los organismos vivos.

La mayoría de los elementos tienen varios **isótopos**, es decir, átomos con diferentes cantidades de neutrones dentro de sus núcleos. Todos los isótopos de un elemento tienen la misma cantidad de protones dentro de sus núcleos, pero sus pesos atómicos difieren porque cuentan con cantidades distintas de neutrones. Por ejemplo, en una muestra natural de oxígeno todos los átomos contienen ocho protones. Sin embargo, el 99,76% de los átomos tiene ocho neutrones, el 0,04% nueve neutrones y el 0,2% restante, diez. Por lo tanto, los tres isótopos que componen una muestra natural de oxígeno tendrán pesos atómicos de 16, 17 y 18, aunque a todos les corresponda el número atómico 8. Los números atómicos se escriben como subíndice a la izquierda del símbolo químico del elemento. El peso atómico se escribe como un superíndice encima del número atómico. Por ejemplo, los isótopos naturales del oxígeno se representan como $^{16}_{8}O$, $^{17}_{8}O$ y $^{18}_{8}O$. Los isótopos de ciertos elementos son muy útiles en la investigación biológica, el diagnóstico médico, el tratamiento de algunos trastornos y en algunos métodos de esterilización.

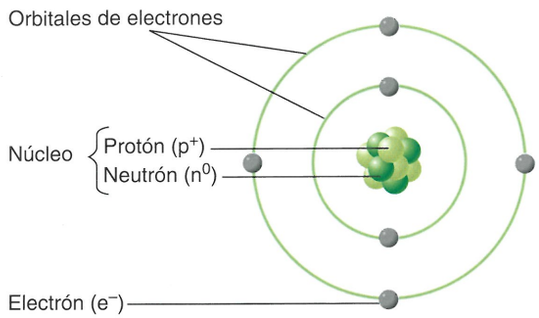



**Figura 2.1 Estructura de un átomo.** En este diagrama simplificado de un átomo de carbono, nótese la ubicación central del núcleo. Este contiene seis neutrones y seis protones, aunque no todos están visibles en esta imagen. Los seis electrones se mueven alrededor del núcleo en las regiones denominadas orbitales o capas de electrones, que se muestran como círculos.

**?** ¿Cuál es el número atómico de este átomo?

## Configuraciones electrónicas

En un átomo los electrones están organizados en **orbitales de electrones**, que son las regiones que se corresponden con los diferentes **niveles de energía**. Esta disposición se denomina **configuración**

## Caso clínico: movilizando el polvo

Jonathan, un baterista de 52 años, está haciendo lo posible por ignorar el sudor frío que corre por todo su cuerpo. Él y sus compañeros de banda están actuando en un club nocturno de Filadelfia y están a punto de terminar la segunda actuación de la noche. Jonathan no se ha sentido bien durante un tiempo; de hecho, se ha sentido débil y con disnea en los últimos 3 días más o menos. Toca hasta el final de la canción, pero siente el ruido de los aplausos y los vítores de la audiencia como si vinieran de lejos. Se pone de pie para saludar y, al inclinarse, se desploma. Jonathan ingresa en una sala de urgencias con febrícula y temblores intensos. Le puede decir a la enfermera que lo recibe que en los últimos días también tuvo tos seca. El médico que lo asiste indica una radiografía de tórax y un cultivo de esputo. A Jonathan se le diagnostica neumonía bilateral causada por *Bacillus anthracis*. El médico está asombrado por este diagnóstico.

**¿Por qué Jonathan se infectó por *B. anthracis*? Siga leyendo para descubrirlo.**

25 40 42 46

CUADRO **2.1** **Los elementos de la vida***

| Elemento | Símbolo | Número atómico | Peso atómico aproximado |
|---|---|---|---|
| Hidrógeno | H | 1 | 1 |
| Carbono | C | 6 | 12 |
| Nitrógeno | N | 7 | 14 |
| Oxígeno | O | 8 | 16 |
| Sodio | Na | 11 | 23 |
| Magnesio | Mg | 12 | 24 |
| Fósforo | P | 15 | 31 |
| Azufre | S | 16 | 32 |
| Cloro | Cl | 17 | 35 |
| Potasio | K | 19 | 39 |
| Calcio | Ca | 20 | 40 |
| Hierro | Fe | 26 | 56 |
| Yodo | I | 53 | 127 |

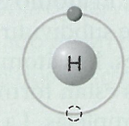
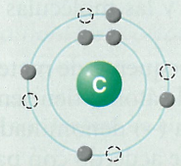
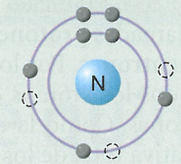
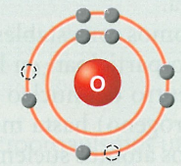
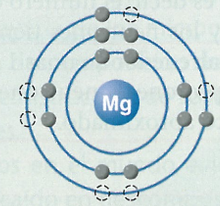
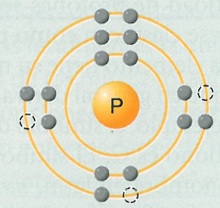
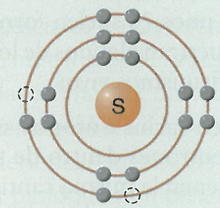
*Los elementos químicos más abundantes en los seres vivos son el hidrógeno, el carbono, el nitrógeno y el oxígeno.

**electrónica**. Los orbitales se disponen en capas que rodean el núcleo, y cada orbital puede tener una cantidad máxima de electrones característica: dos electrones en el orbital más cercano al núcleo (cuyo nivel de energía es el menor de todos), ocho electrones en el segundo orbital y ocho electrones en el tercer orbital, en caso de que sea el orbital de electrones más alejado del núcleo del átomo (valencia). Los orbitales electrónicos cuarto, quinto y sexto pueden contener 18 electrones cada uno, aunque existen algunas excepciones respecto de esta generalización. En el **Cuadro 2.2** se muestran las configuraciones electrónicas de los átomos de algunos elementos presentes en los organismos vivos.

Existe una tendencia a que el orbital más alejado del núcleo se complete con el número máximo de electrones. Para completar este orbital, un átomo puede ceder, aceptar o compartir electrones con otros átomos. Las propiedades químicas de los átomos dependen en gran parte de la cantidad de electrones en su orbital más externo. Cuando el nivel más externo está completo, el átomo es estable o inerte desde el punto de vista químico: tiende a no reaccionar con otros átomos. El helio (número atómico 2) y el neón (número atómico 10) son ejemplos de átomos de gases inertes que tienen completos sus orbitales externos.

Cuando el orbital más alejado del núcleo de un átomo está completo solo de manera parcial, el átomo es químicamente inestable. Un átomo con esta característica reacciona con otros átomos y esta reacción depende, en parte, del grado en que se completen los niveles externos de energía. El número de electrones en los niveles de energía externos de los átomos se muestra en el **Cuadro 2.2**. Luego veremos el modo en que el número se correlaciona con la reactividad química de los elementos.

CUADRO **2.2** **Configuraciones electrónicas para los átomos de algunos elementos encontrados en los organismos vivos**

| Elemento | Diagrama | Número de valencia (del electrones del orbital más externo) | Número de espacios no completos | Número máximo de enlaces formados |
|---|---|---|---|---|
| Hidrógeno |  | 1 | 1 | 1 |
| Carbono |  | 4 | 4 | 4 |
| Nitrógeno |  | 5 | 3 | 5 |
| Oxígeno |  | 6 | 2 | 2 |
| Magnesio |  | 2 | 6 | 2 |
| Fósforo |  | 5 | 3 | 5 |
| Azufre |  | 6 | 2 | 6 |

## EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿En qué difiere el $^{14}_{6}C$ del $^{12}_{6}C$? ¿Cuál es el número atómico de cada átomo de carbono? ¿y el peso atómico? **2-1**

# Cómo los átomos forman moléculas: enlaces químicos

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**2-2** Definir *enlace iónico, enlace covalente, puente de hidrógeno, peso molecular* y *mol.*

Cuando el nivel de energía más lejano del núcleo de un átomo no está totalmente ocupado por electrones, puede pensarse que tiene espacios incompletos o electrones extra en ese nivel de energía, según sea más fácil para el átomo ganar o perder electrones. Por ejemplo, un átomo de oxígeno, con dos electrones en el primer orbital de energía y seis en el segundo, tiene dos espacios incompletos en el segundo orbital de electrones; un átomo de magnesio tiene dos electrones extra en su orbital externo. La configuración química más estable para cualquier átomo consiste en que su orbital externo esté completo, como en el caso de los gases inertes. Por lo tanto, para que estos dos átomos alcancen ese estado, el oxígeno debe ganar dos electrones y el magnesio debe perder dos. Todos los átomos tienden a combinarse de manera que los electrones sobrantes en el orbital exterior de un átomo ocupen los espacios dentro del orbital exterior del otro átomo; por ejemplo, el oxígeno y el magnesio se combinan de manera que el orbital exterior de cada átomo tenga la dotación completa de ocho electrones.

La **valencia,** o capacidad de combinación de un átomo, es la cantidad de electrones que sobran o faltan en el orbital de electrones más alejado del núcleo. Por ejemplo, el hidrógeno tiene una valencia de 1 (un espacio sin completar, o un electrón extra), el oxígeno tiene una valencia de 2 (dos espacios sin completar), el carbono tiene una valencia de 4 (cuatro espacios sin completar, o cuatro electrones extra) y el magnesio tiene una valencia de 2 (dos electrones extra).

En esencia, los átomos alcanzan la dotación completa de electrones en sus orbitales de energía más alejados del núcleo cuando se combinan para formar moléculas a partir de átomos de uno o más elementos. Se denomina **compuesto** a toda molécula que contenga al menos dos tipos diferentes de átomos, como en el caso del $H_2O$ (la molécula del agua). En $H_2O$ el subíndice 2 indica la presencia de dos átomos de hidrógeno; la ausencia de un subíndice para el "O" indica que solo existe un átomo de oxígeno. Las moléculas se mantienen juntas porque los electrones de valencia de los átomos que se combinan originan fuerzas de atracción, a las que se denomina **enlaces químicos**, entre los núcleos de los átomos. Por lo tanto, la valencia también puede considerarse como la capacidad de establecer enlaces de un elemento. Dado que para la formación de un enlace químico se requiere energía, cada enlace químico posee cierta cantidad de energía química potencial.

En general, los átomos forman enlaces de dos maneras: cuando ganan o pierden electrones de los niveles externos de electrones o cuando comparten los electrones de los niveles externos. Cuando los átomos ganan o pierden electrones, el enlace químico se denomina *enlace iónico*. Cuando se comparten los electrones externos, el enlace se denomina *enlace covalente*. Aunque estudiaremos por separado los enlaces iónicos y covalentes, los tipos de enlace que en realidad se dan entre las moléculas no pertenecen exclusivamente a una de las categorías mencionadas. Por el contrario, los enlaces varían desde los altamente iónicos hasta los altamente covalentes.

## Enlaces iónicos

Los átomos tienen carga eléctrica neutra cuando la cantidad de cargas positivas (protones) es igual a la cantidad de cargas negativas (electrones). Sin embargo, cuando un átomo aislado gana o pierde electrones, ese equilibrio se rompe. Si el átomo gana electrones, adquiere una carga global negativa; si los pierde, adquiere una carga total positiva. Este átomo (o grupo de átomos) con carga positiva o negativa se denomina **ion.**

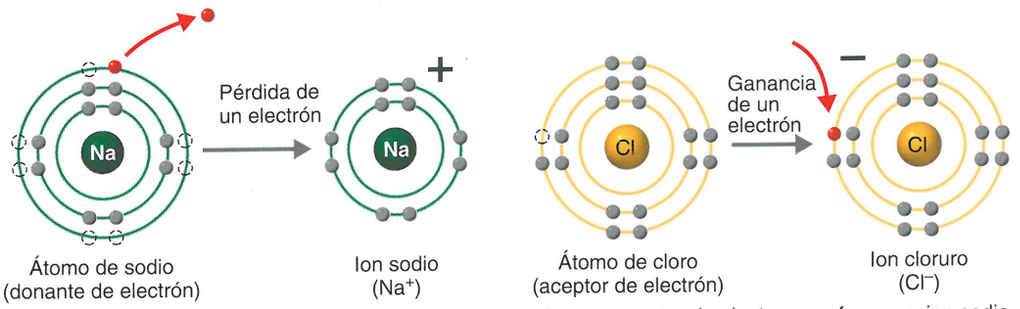
Considérense los ejemplos siguientes. El sodio (Na) tiene 11 protones y 11 electrones, uno de los cuales se ubica en el nivel de electrones más alejado del núcleo. El sodio tiende a perder el electrón solitario en su capa más externa; es un *donador de electrones* (Fig. 2.2a). Cuando el sodio le cede uno de sus electrones a otro átomo, se queda con 11 protones y solo 10 electrones, de modo que posee una carga total de +1. Este átomo de sodio con carga positiva se denomina ion sodio y se representa como $Na^+$. El cloro (Cl) tiene un total de 17 electrones, 7 de ellos en el nivel de electrones más alejado del núcleo. Dado que este nivel externo puede albergar 8 electrones, el cloro tiende a capturar un electrón que haya perdido otro átomo; es un *aceptor de electrones* (véase Fig. 2.2a). Al aceptar un electrón, el cloro llega al total de 18 electrones. Sin embargo, todavía tiene solo 17 protones en su núcleo. Por lo tanto, el ion cloruro tiene una carga de –1 y se representa como $Cl^-$.

Las cargas opuestas del ion de sodio ($Na^+$) y del ion cloruro ($Cl^-$) se atraen entre sí. La atracción, un enlace iónico, mantiene unidos a los átomos, por lo que se forma una molécula (Fig. 2.2b). La formación de esta molécula, denominada cloruro de sodio (NaCl) o sal común, es un típico ejemplo de enlace iónico. Así, un **enlace iónico** es una atracción entre iones de carga opuesta que los mantiene unidos para que se forme una molécula estable. Dicho de otro modo, un enlace iónico es aquella atracción entre átomos en la que uno de ellos pierde electrones y el otro los gana. Los enlaces iónicos fuertes, como los que mantienen unidos a los iones $Na^+$ y $Cl^-$ en los cristales de sal, tienen una importancia limitada en las células vivas. En cambio, los enlaces iónicos más débiles que se forman en soluciones acuosas (en presencia de agua) son importantes en las reacciones bioquímicas en microbios y otros organismos. Por ejemplo, los enlaces iónicos más débiles desempeñan un papel en algunas reacciones antígeno-anticuerpo, es decir, reacciones en las que las moléculas que produce el sistema inmunitario (anticuerpos) se combinan con las sustancias extrañas (antígenos) para combatir la infección.

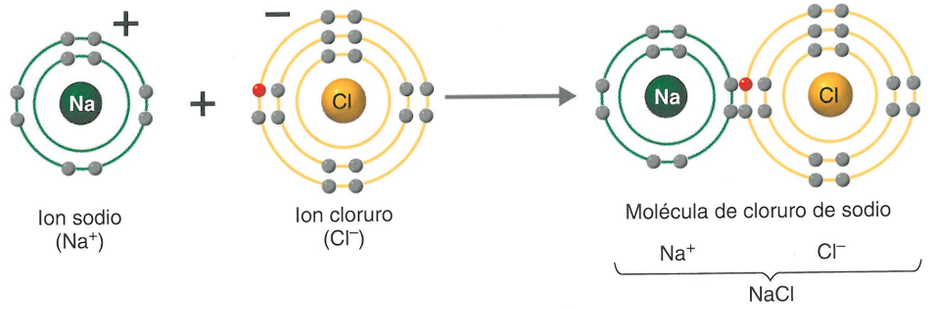
En general, un átomo cuyo nivel más externo de electrones tiene menos de la mitad de su capacidad total perderá electrones y formará iones con carga positiva, llamados **cationes.** Algunos ejemplos de cationes son el ion potasio ($K^+$), el ion calcio ($Ca^{2+}$) y el ion sodio ($Na^+$). Cuando el nivel de electrones más externo de un átomo está completo por encima de la mitad, el átomo ganará electrones y formará iones con carga negativa, a los que se denominará **aniones.** Algunos ejemplos son el ion yoduro ($I^-$), el ion cloruro ($Cl^-$) y el ion sulfuro ($S^{2-}$).

## Enlaces covalentes

Un **enlace covalente** es un enlace químico formado por dos átomos que comparten uno o más pares de electrones. Los enlaces covalentes son más fuertes y mucho más comunes en los organismos que los enlace iónicos verdaderos. En la molécula de hidrógeno, $H_2$, dos átomos de hidrógeno comparten un par de electrones. Cada átomo de hidrógeno tiene su propio electrón además de un electrón del otro átomo (Fig. 2.3a). En realidad, el par de electrones que se comparte




**(a)** Un átomo de sodio (Na), a la izquierda, cede un electrón a un aceptor de electrones y forma un ion sodio ($Na^+$). Un átomo de cloro (Cl), a la derecha, acepta un electrón proveniente de un donante de electrones para convertirse en un ion cloruro ($Cl^-$)




**(b)** Los iones sodio y cloruro se atraen debido a sus cargas opuestas y se mantienen unidos mediante un enlace iónico para formar una molécula de cloruro de sodio

**Figura 2.2 Formación de un enlace iónico.**

**?** ¿Qué es un enlace iónico?

describe una órbita alrededor de los núcleos de ambos átomos. Por lo tanto, el nivel de electrones más alejado del núcleo de ambos átomos está completo. Cuando los átomos comparten un solo par de electrones, se forma un *enlace covalente simple*. Para simplificar, un enlace covalente simple se expresa con una sola línea entre los átomos (H–H). Cuando los átomos comparten dos pares de electrones, se forma un *enlace covalente doble*, que se expresa con dos líneas simples (=). Un *enlace covalente triple* se expresa como tres líneas simples (≡) e indica que se comparten tres pares de electrones.

Los principios de la formación de enlaces covalentes que se aplican a los átomos del mismo elemento también se aplican a los átomos de elementos diferentes. El metano ($CH_4$) es un ejemplo de enlace covalente entre átomos de elementos distintos (Fig. 2.3b). El nivel de electrones más alejado del núcleo del átomo de carbono puede alojar ocho electrones, pero solo tiene cuatro; cada átomo de hidrógeno puede albergar dos electrones, pero solo tiene uno. En consecuencia, en la molécula de metano el átomo de carbono gana cuatro electrones del hidrógeno para completar su orbital externo y cada átomo de hidrógeno completa su par al compartir un electrón del átomo de carbono. Cada uno de los electrones externos del átomo de carbono describe una órbita tanto alrededor del núcleo del carbono como del núcleo del hidrógeno. Cada electrón del hidrógeno describe una órbita alrededor de su propio núcleo y del núcleo del carbono.

Los elementos, como el hidrógeno y el carbono, cuyo nivel de electrones externo está completo hasta la mitad, formarán enlaces covalentes con bastante facilidad. De hecho, en los organismos vivos el carbono casi siempre forma enlaces covalentes y casi nunca se convierte en un ion. *Recuérdese:* los enlaces covalentes se forman cuando los átomos *comparten* electrones. Los enlaces iónicos se forman por medio de la *atracción* entre átomos que perdieron o ganaron electrones y que, por lo tanto, tienen una carga positiva o negativa.

## Puentes de hidrógeno

Otro enlace químico de importancia especial para todos los organismos es el **puente de hidrógeno**, en el cual un átomo de hidrógeno que está unido en forma covalente a un átomo de oxígeno o de nitrógeno es atraído por otro átomo de oxígeno o de nitrógeno. Estos enlaces son débiles y no unen átomos para formar moléculas. Sin embargo, sirven como puentes entre las diferentes moléculas o entre varias partes de la misma molécula.

Cuando el hidrógeno se combina con átomos de oxígeno o de nitrógeno, el núcleo relativamente mayor de estos átomos más grandes atrae el electrón del hidrógeno con mayor fuerza que el núcleo más pequeño del hidrógeno. De esta manera, en una molécula de agua ($H_2O$) todos los electrones tienden a acercarse más al núcleo del oxígeno que a los núcleos del hidrógeno. Por consiguiente, la parte de oxígeno de la molécula tiene una carga negativa leve y la parte de hidrógeno de la molécula tiene una carga levemente positiva (Fig. 2.4a). Cuando el extremo con carga positiva de una molécula es atraído hacia el extremo con carga negativa de otra molécula, se forma un puente de hidrógeno (Fig. 2.4b). Esta atracción también

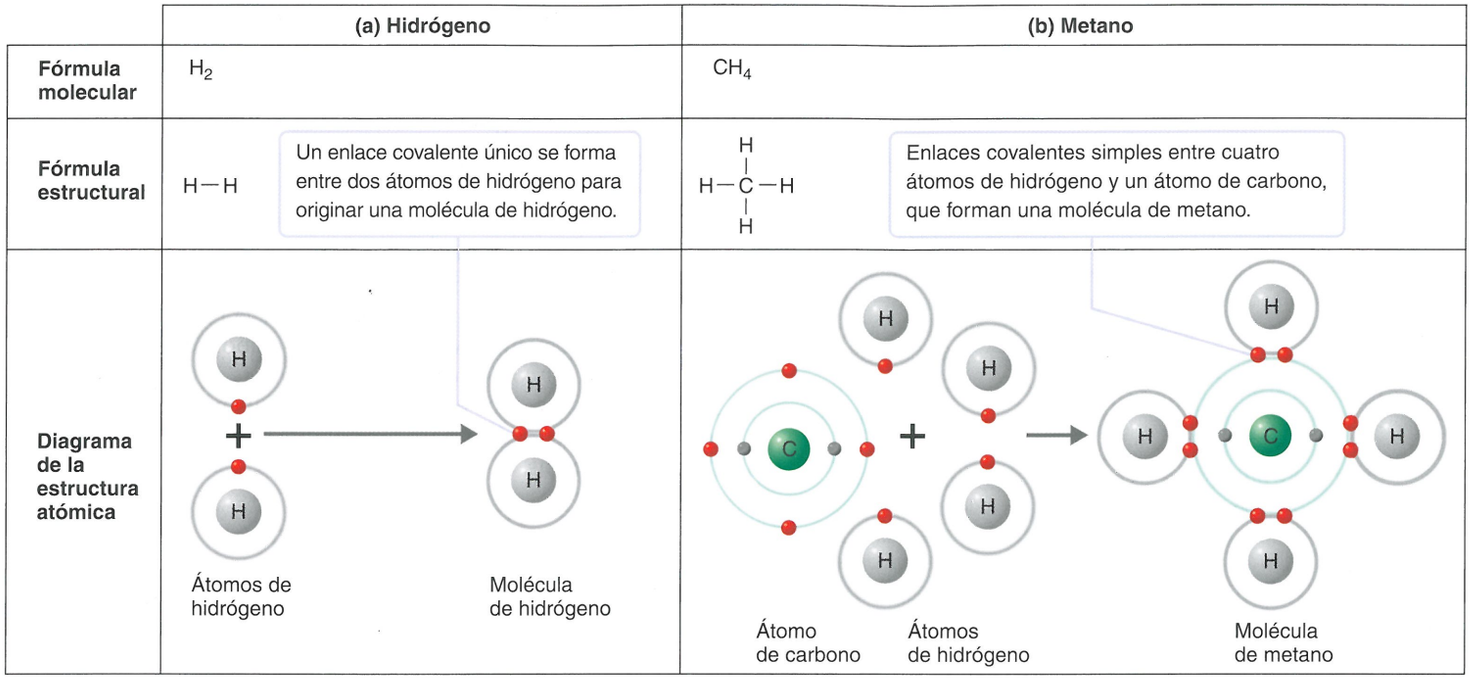



**Figura 2.3 Formación de un enlace covalente.** La fórmula molecular muestra el número y los tipos de átomos en cada molécula. En las fórmulas estructurales, el número de átomos en cada molécula se escribe con subíndices.

**?** ¿Qué es un enlace covalente?

puede suceder entre el hidrógeno y otros átomos de la misma molécula, sobre todo en las moléculas grandes. El oxígeno y el nitrógeno son los elementos que con mayor frecuencia forman puentes de hidrógeno.

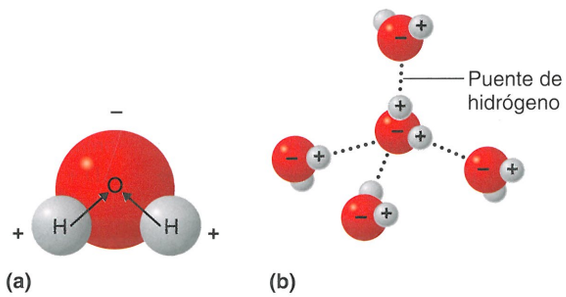



**Figura 2.4 Formación de un puente de hidrógeno en el agua. (a)** En una molécula de agua, los electrones de los átomos de hidrógeno están fuertemente atraídos por el átomo de oxígeno. En consecuencia, la parte de la molécula de agua que contiene el átomo de oxígeno tiene una carga levemente negativa y la parte que contiene átomos de hidrógeno tiene una carga levemente positiva. **(b)** En un puente de hidrógeno entre moléculas de agua, el hidrógeno de una molécula de agua es atraído al oxígeno de otra molécula de agua. Muchas moléculas de agua pueden estar atraídas entre sí por puentes de hidrógeno (puntos negros).

**?** ¿Qué elementos químicos suelen estar involucrados en la formación de puentes de hidrógeno?

Los puentes de hidrógeno son mucho más débiles que los enlaces iónicos o los covalentes; tienen solo cerca del 5% de la fuerza de los enlaces covalentes. En consecuencia, los puentes de hidrógeno se forman y se rompen con relativa facilidad. Esta propiedad explica los enlaces temporarios que se producen entre algunos átomos de moléculas grandes y complejas, como las proteínas y los ácidos nucleicos. Pese a que los puentes de hidrógeno son relativamente débiles, las moléculas grandes que contienen varios cientos de estos enlaces tienen una fuerza y una estabilidad considerables. En el **Cuadro 2.3** se observa un resumen de los enlaces iónicos, covalentes y de hidrógeno.

## Peso molecular y moles

Ya hemos visto que la formación de enlaces desemboca en la creación de moléculas. Las moléculas suelen considerarse en términos de unidades de medida denominadas peso molecular y mol. El **peso molecular** de una molécula es la suma de los pesos atómicos de todos sus átomos. Para relacionar el nivel molecular con el nivel del laboratorio, se utiliza una unidad denominada mol. Un **mol** de una sustancia es su peso molecular expresado en gramos. Por ejemplo, 1 mol de agua pesa 18 gramos porque el peso molecular del $H_2O$ es 18, o $[(2 \times 1) + 16]$.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Diferenciar un enlace iónico de uno covalente. **2-2**

**CUADRO 2.3 Comparación entre enlaces iónicos, covalentes y de hidrógeno**

| Tipo de enlace | Definición e importancia |
|---|---|
| Iónico | *Atracción* entre iones de carga opuesta que los mantiene juntos para formar una molécula estable. Los enlaces iónicos más débiles son importantes en reacciones bioquímicas, como en las reacciones antígeno-anticuerpo. |
| Covalente | Un enlace formado por dos átomos que *comparten* uno o más pares de electrones. Los enlaces covalentes son el tipo más común de enlace químico en organismos y son los que mantienen juntos a los átomos de la mayoría de las moléculas en los organismos. |
| Hidrógeno | Un enlace relativamente débil en el que el átomo de hidrógeno que está unido en forma covalente a un átomo de oxígeno o de nitrógeno es atraído a otro átomo de oxígeno o de nitrógeno. Los enlaces de hidrógeno no unen átomos dentro de las moléculas, pero actúan como *puentes entre diferentes moléculas* o diferentes porciones de la misma molécula, por ejemplo, dentro de las proteínas y de los ácidos nucleicos. |

# Reacciones químicas

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**2-3** Diagramar tres tipos básicos de reacciones químicas.

Como ya se mencionó, las **reacciones químicas** implican la formación o la destrucción de los enlaces entre los átomos. Después de una reacción química, la cantidad total de átomos se mantiene igual, pero existen moléculas nuevas con propiedades nuevas a causa del reordenamiento de los átomos.

## Energía en las reacciones químicas

Todos los enlaces químicos requieren energía para formarse o para romperse. Es importante señalar que, al inicio, la *energía de activación* es necesaria para romper un enlace (véase página 111). En las reacciones químicas del metabolismo, la energía se libera cuando se forman nuevos enlaces después de que se rompen los enlaces originales; esta es la energía que usan las células para funcionar. Una reacción química que absorbe más energía de la que libera se denomina **reacción endergónica** (*endo* = dentro), lo que significa que la energía se dirige hacia adentro. Una reacción química que libera más energía de la que absorbe se denomina **reacción exergónica** (*exo* = afuera), lo que significa que la energía se dirige hacia afuera.

En esta sección consideraremos los tres tipos básicos de reacciones químicas comunes a todas las células vivas. Cuando el lector se familiarice con ellas, podrá entender las reacciones químicas específicas que analizaremos luego (sobre todo en el Capítulo 5).

## Reacciones de síntesis

Cuando dos o más átomos, iones o moléculas se combinan para formar moléculas nuevas o más grandes, la reacción se denomina **reacción de síntesis**. Sintetizar significa componer o producir, y una reacción de síntesis *forma enlaces nuevos*. Las reacciones de síntesis pueden expresarse como se muestra a continuación:

| *reactantes* | | | *se combinan para formar* | *producto* |
|---|---|---|---|---|
| A | + | B | ⟶ | AB |
| Átomo, ion o molécula A | | Átomo, ion o molécula B | | Molécula nueva AB |

Las sustancias que se combinan, A y B, se denominan *reactantes*; la sustancia que se forma por la combinación, AB, es el *producto*. La flecha indica la dirección en la que sucede la reacción.

En los organismos vivos, las vías metabólicas se denominan en forma colectiva como reacciones anabólicas, o de manera más simple, **anabolismo**. Dos ejemplos de anabolismo son la combinación de moléculas de azúcar para formar almidón y de aminoácidos para formar proteínas.

## Reacciones de descomposición

La inversa de la reacción de síntesis es la **reacción de descomposición**. Descomponer significa degradar en partes más pequeñas, y en una reacción de descomposición *los enlaces se rompen*. En general, las reacciones de descomposición dividen a las moléculas grandes en moléculas más pequeñas, iones o átomos. Una reacción de descomposición sucede de la manera siguiente:

| *reactante* | *se degrada en* | | *producto* | |
|---|---|---|---|---|
| AB | ⟶ | A | + | B |
| Molécula AB | | Átomo, ion o molécula A | | Átomo, ion o molécula B |

En conjunto, las reacciones de descomposición que se producen en los organismos vivos se denominan reacciones catabólicas o simplemente **catabolismo**. Un ejemplo de catabolismo es la degradación de la sacarosa (azúcar de mesa) en azúcares más simples, glucosa y fructosa, durante la digestión. La descomposición bacteriana del petróleo se describe en el recuadro Aplicaciones de la microbiología.

## Reacciones de intercambio

Todas las reacciones químicas se basan en la síntesis y la descomposición, y muchas de ellas –como las **reacciones de intercambio**– en realidad son en parte síntesis y en parte descomposición. Una reacción de intercambio funciona de la siguiente manera:

| *reactantes* | *se recombinan para formar* | *productos* |
|---|---|---|
| AB + CD | ⟶ | AD + BC |

En primer lugar, se rompen los enlaces entre A y B y entre C y D en un proceso de descomposición. Se forman enlaces nuevos entre A y D y entre B y C en un proceso de síntesis. Por ejemplo, se producen reacciones de intercambio cuando el hidróxido de sodio (NaOH) reacciona con el ácido clorhídrico (HCl) para formar sal común (NaCl) y agua ($H_2O$) de esta manera:

$$NaOH + HCl \longrightarrow NaCl + H_2O$$

## La reversibilidad de las reacciones químicas

En teoría, todas las reacciones químicas son reversibles, es decir que pueden producirse en cualquier dirección. Sin embargo, en la práctica, algunas reacciones cumplen este principio con mayor facilidad que otras. Una reacción química que es fácilmente reversible (cuan-

APLICACIONES DE LA MICROBIOLOGÍA

# Biorremediación: bacterias que eliminan contaminantes

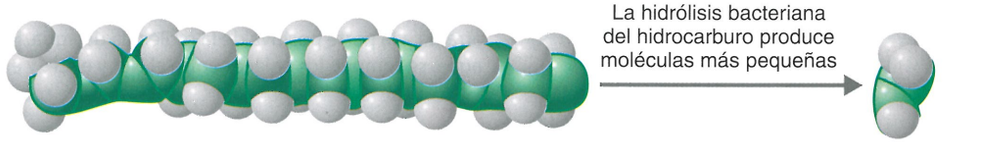
Aunque muchas bacterias tienen requerimientos dietéticos similares a los nuestros –y por eso causan el deterioro de los alimentos–, otras metabolizan (o procesan químicamente) las sustancias que son tóxicas para la mayoría de las plantas y los animales: metales pesados, azufre, petróleo y mercurio.

El petróleo en el medioambiente puede provenir del petróleo natural que filtra de depósitos y también de derrames. Si bien hay bacterias que degradan el petróleo en el suelo y los sedimentos, estas bacterias se encuentran en cantidades tan pequeñas que no pueden hacer frente de manera eficaz con la contaminación a gran escala. En la actualidad, los científicos trabajan para mejorar la eficacia de los agentes descontaminantes naturales; su utilización para degradar contaminantes se denomina *biorremediación*.

Uno de los hechos más promisorios de la biorremediación sucedió en una playa de Alaska después del derrame de petróleo del *Exxon Valdez* en 1989. Muchas bacterias presentes de manera natural del género *Pseudomonas* son capaces de degradar el petróleo para satisfacer sus necesidades de carbono y de energía. En presencia de aire, eliminan dos átomos de carbono por vez de una molécula grande de petróleo (véase la figura).

Las bacterias degradan el petróleo con demasiada lentitud para eliminar un derrame. Sin embargo, los científicos lograron una manera muy simple de acelerar el proceso: se limitaron a volcar fertilizantes para plantas comunes con base de nitrógeno y fósforo (reforzadores biológicos) sobre la playa. La cantidad de bacterias degradantes de petróleo aumentó en comparación con las playas control en las que no se utilizaron fertilizantes y el petróleo se eliminó con rapidez de la playa de prueba.

Esta técnica actúa sobre la tierra, pero no se ha estudiado en mar abierto. Es necesario resolver varios interrogantes. ¿Permanecerá el fertilizante cerca del petróleo? ¿Los fertilizantes estimularán las algas tóxicas?




do el producto final puede volver a formar las moléculas originales) se denomina **reacción reversible** y se indica con dos flechas, como se muestra aquí:

$$\underset{\text{reactantes}}{\text{A + B}} \quad \underset{\text{se combinan para formar}}{\rightleftharpoons} \quad \underset{\text{producto}}{\text{AB}}$$

se descompone en

Algunas reacciones reversibles suceden porque ni los reactivos ni los productos finales son muy estables. Otras reacciones serán reversibles solo en condiciones especiales:

$$\underset{\text{reactantes}}{\text{A + B}} \quad \underset{\text{agua}}{\overset{\text{calor}}{\rightleftharpoons}} \quad \underset{\text{producto}}{\text{AB}}$$

Independientemente de si se escribe arriba o abajo de las flechas, indica la condición especial de la reacción y la dirección en la que se produce. En este caso, A y B reaccionan para producir AB solo cuando se aplica calor, y AB se descompone en A y B solo en presencia de agua. En la **Figura 2.8** de la página 36 puede hallarse otro ejemplo.

En el **Capítulo 5** analizaremos los diversos factores que inciden en las reacciones químicas.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ La reacción química que figura a continuación se utiliza para eliminar el cloro del agua. ¿Qué tipo de reacción es? **2-3**

$$HClO + Na_2SO_3 \longrightarrow Na_2SO_4 + HCl$$

## Moléculas importantes en biología

Los biólogos y los químicos dividen los compuestos en dos tipos principales: inorgánicos y orgánicos. Los **compuestos inorgánicos** se definen como moléculas, en general pequeñas y de estructura simple, que de manera típica carecen de carbono y en las que los enlaces iónicos pueden desempeñar una función importante. Los compuestos inorgánicos son el agua, el oxígeno, el dióxido de carbono y muchas sales, ácidos y bases.

Los **compuestos orgánicos** siempre contienen carbono e hidrógeno y suelen tener una estructura compleja. El carbono es un elemento único porque tiene cuatro electrones en su nivel externo y cuatro espacios vacíos. Puede combinarse con una variedad de átomos, incluidos otros átomos de carbono, para formar cadenas rectas o ramificadas y anillos. Las cadenas de carbono forman la base de muchos compuestos orgánicos de las células vivas, como los azúcares, los aminoácidos y las vitaminas. Los compuestos orgánicos se mantienen unidos de manera predominante o única por medio de enlaces covalentes. Algunas moléculas orgánicas, como los polisacáridos, las proteínas y los ácidos nucleicos, son de gran tamaño y suelen contener miles de átomos. Estas moléculas gigantes se denominan *macromoléculas*. En la sección siguiente se analizarán los compuestos inorgánicos y orgánicos que son esenciales para las células.

# Compuestos inorgánicos

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

**2-4** Enumerar varias propiedades del agua que son importantes para los sistemas vivos.
**2-5** Definir *ácido*, *base*, *sal* y *pH*.

## Agua

Todos los organismos vivos necesitan una amplia variedad de compuestos inorgánicos para su crecimiento, reparación, mantenimiento y reproducción. El agua es uno de los compuestos más importantes, así como uno de los más abundantes, y tiene una importancia particular para la vida de los microorganismos. Fuera de la célula, los nutrientes están disueltos en el agua, lo que facilita su paso a través de las membranas celulares. Dentro de la célula, el agua es el medio en el que se producen casi todas las reacciones químicas. De hecho, el agua es el componente más abundante de casi todas las células vivas; constituye un promedio de entre 65 y 75%. Dicho de manera simple, ningún organismo puede sobrevivir sin este elemento.

El agua tiene propiedades estructurales y químicas que la tornan particularmente adecuada para desempeñar su función en las células vivas. Como se mencionó, la carga total de una molécula de agua es neutra, pero la región del oxígeno de la molécula tiene una carga levemente negativa y la región del hidrógeno tiene una carga levemente positiva (véase Fig. 2.4a). Toda molécula con una distribución de cargas tan desigual recibe el nombre de **molécula polar**. La naturaleza polar del agua le confiere cuatro características que la convierten en un medio útil para las células vivas.

En primer lugar, cada molécula de agua es capaz de formar cuatro puentes de hidrógeno con las moléculas de agua cercanas (véase Fig. 2.4b). Esta propiedad produce una fuerte atracción entre las moléculas de agua y determinan que esta sea un excelente amortiguador de la temperatura. Dada esta atracción fuerte, se necesita una gran cantidad de calor para separar las moléculas de agua unas de otras y formar vapor de agua; por consiguiente, el agua tiene un punto de ebullición relativamente alto (100 °C, 212 °F). Como el agua tiene un punto de ebullición tan alto, se la encuentra en estado líquido en la mayor parte de la superficie terrestre. A la inversa, las temperaturas del agua deben disminuir de manera importante para congelarse.

En segundo lugar, la formación de puentes de hidrógeno entre las moléculas de agua afecta la densidad del agua, según estén en estado sólido o líquido. Por ejemplo, los puentes de hidrógeno de la estructura cristalina del agua (hielo) determinan que en estado sólido ocupe más lugar. En consecuencia, el hielo tiene menos moléculas que un volumen igual de agua en estado líquido. Esto provoca que la estructura cristalina del hielo sea menos densa que la del agua líquida. Por este motivo, el hielo flota y puede servir como capa aislante sobre las superficies de los lagos y los arroyos que albergan organismos vivos.

En tercer lugar, la polaridad del agua la convierte en un excelente medio de disolución, o **solvente**. Muchas sustancias polares sufren **disociación**, o separación, en moléculas individuales de agua, es decir, se disuelven porque la parte negativa de las moléculas de agua es atraída por la parte positiva de las moléculas del **soluto**, o sustancia en disolución, y la parte positiva de las moléculas de agua es atraída hacia la parte negativa de las moléculas del soluto. Las sustancias que están compuestas por átomos o grupos de átomos (como las sales) unidos entre sí por enlaces iónicos en el agua tienden a disociarse en cationes y aniones separados. En consecuencia, la polaridad del agua permite que las moléculas de muchas sustancias diferentes se separen y queden rodeadas por moléculas de agua (Fig. 2.5).

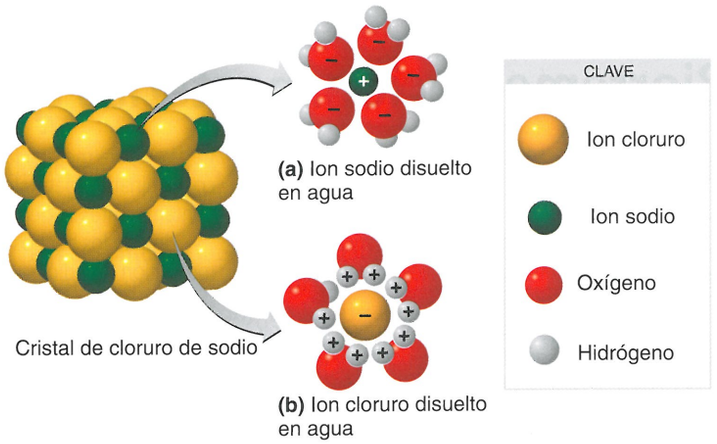



**Figura 2.5 Modo en que actúa el agua como solvente para el cloruro de sodio (NaCl). (a)** El ion sodio ($Na^+$) con carga positiva es atraído hacia la parte negativa de la molécula de agua. **(b)** El ion cloruro ($Cl^-$) con carga negativa es atraído a la parte positiva de la molécula de agua. En presencia de moléculas de agua, se rompen los enlaces entre el $Na^+$ y el $Cl^-$, y el NaCl se disuelve en el agua.

? ¿Qué sucede durante la ionización?

En cuarto lugar, la polaridad determina la función característica del agua como reactante o producto de muchas reacciones químicas. Su polaridad facilita la división y la reunión de los iones de hidrógeno ($H^+$) y de los iones hidróxido ($OH^-$). El agua es un reactante clave en los procesos digestivos de los organismos, por los que las moléculas más grandes se descomponen en otras más pequeñas. Las moléculas de agua también intervienen en las reacciones sintéticas; el agua es una fuente importante de hidrógeno y de oxígeno que se incorpora a los numerosos compuestos orgánicos de las células vivas.

## Ácidos, bases y sales

Como se muestra en la Figura 2.5, cuando las sales inorgánicas como el cloruro de sodio (NaCl) se disuelven en agua, sufren **ionización** o *disociación*, es decir, se separan en iones. Las sustancias conocidas como ácidos y bases tienen un comportamiento similar.

Un **ácido** puede definirse como una sustancia que se disocia en uno o más iones de hidrógeno ($H^+$) y en uno o más iones negativos (aniones). Así, un ácido también puede definirse como un donador de protones ($H^+$). Una **base** se disocia en uno o más iones hidróxido con carga negativa ($OH^-$) que pueden aceptar o combinarse con protones y uno o más iones positivos (cationes). En consecuencia, el hidróxido de sodio (NaOH) es una base porque al disociarse libera $OH^-$, que posee una fuerte atracción por los protones y se encuentra entre los aceptores de protones más importantes. Una **sal** es una sustancia que en el agua se disocia en cationes y aniones, ninguno de los cuales es $H^+$ ni $OH^-$. En la Figura 2.6 se muestran ejemplos comunes de cada tipo de compuesto y el modo en que se disocian en el agua.

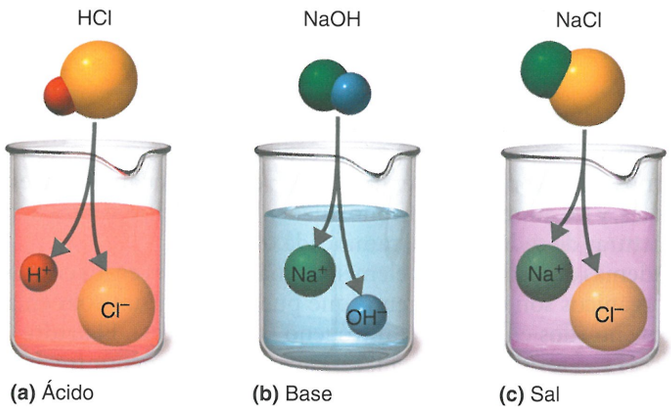



**Figura 2.6 Ácidos, bases y sales. (a)** En agua, el ácido clorhídrico (HCl) se disocia en $H^+$ y $Cl^-$. **(b)** El hidróxido de sodio (NaOH), una base, se disocia en $OH^-$ y $Na^+$ en agua. **(c)** La sal común (NaCl) se disocia en el agua en iones positivos ($Na^+$) y negativos ($Cl^-$), ninguno de los cuales es $H^+$ ni $OH^-$.

**?** ¿En qué difieren los ácidos y las bases?

## Equilibrio ácido-base: el concepto de pH

Un organismo debe mantener un equilibrio bastante constante de ácidos y bases para permanecer saludable. Por ejemplo, si la concentración de un ácido o una base en particular es demasiado alta o demasiado baja, las enzimas cambian de forma y dejan de funcionar de manera eficiente como promotoras de las reacciones químicas de la célula. En el ambiente acuoso del interior de los organismos, los ácidos se disocian en iones de hidrógeno ($H^+$) y aniones. Por el contrario, las bases se disocian en iones hidróxido ($OH^-$) y cationes. Cuanto mayor sea la cantidad de iones de hidrógeno que se encuentren libres en una solución, más ácida será la solución. A la inversa, cuanto más iones hidróxido se encuentren libres en una solución, más básica o alcalina será esa solución.

Las reacciones bioquímicas, es decir, las reacciones químicas que se producen en el interior de los sistemas vivos, son extremadamente sensibles incluso a los cambios pequeños de la acidez y la alcalinidad de los ambientes en los que suceden. De hecho, los iones de $H^+$ y $OH^-$ participan en casi todos los procesos bioquímicos, y las funciones de una célula sufren grandes modificaciones ante cualquier desviación de su banda estrecha de concentraciones normales de $H^+$ y $OH^-$. Por este motivo, los ácidos y las bases que se forman de modo continuo dentro de un organismo deben mantenerse en equilibrio.

Es conveniente expresar la cantidad de $H^+$ en una solución por medio de la escala logarítmica de **pH**, que varía entre 0 y 14 (Fig. 2.7). El término *pH* significa potencial de hidrógeno. En una escala logarítmica, un cambio en un número entero representa un cambio de *diez veces* respecto de la concentración anterior. Así, una solución de pH 1 tiene diez veces más iones de hidrógeno que una solución de pH 2 y tiene 100 veces más iones de hidrógeno que una solución de pH 3.

El pH de una solución se calcula como $-\log_{10}[H^+]$, el logaritmo negativo en base 10 de la concentración de iones de hidrógeno (indicada por corchetes), determinada en moles por litro $[H^+]$. Por ejemplo, si la concentración de $H^+$ de una solución es $1 \times 10^{-4}$ moles/litro, o $10^{-4}$, su pH es igual a $-\log_{10}10^{-4} = -(-4) = 4$, que es un valor de pH equivalente al del vino (véase Apéndice B). En la Figura 2.7 se muestran los valores de pH de algunos líquidos corporales humanos y de otras sustancias comunes. En el laboratorio, el pH de una solución puede determinarse por medio de un pHímetro o con tiras de papel reactivo para pH.

Las soluciones ácidas contienen más $H^+$ que $OH^-$ y tienen un pH inferior a 7. Si una solución tiene más $OH^-$ que $H^+$, es básica o alcalina. En el agua pura, un porcentaje pequeño de las moléculas se disocia en $H^+$ y $OH^-$, de modo que su pH es de 7. Dado que las concentraciones de $H^+$ y de $OH^-$ son iguales, se dice que este pH es el de una solución neutra.

Téngase en cuenta que es posible cambiar el pH de una solución. Se puede aumentar su acidez por medio del agregado de sustancias

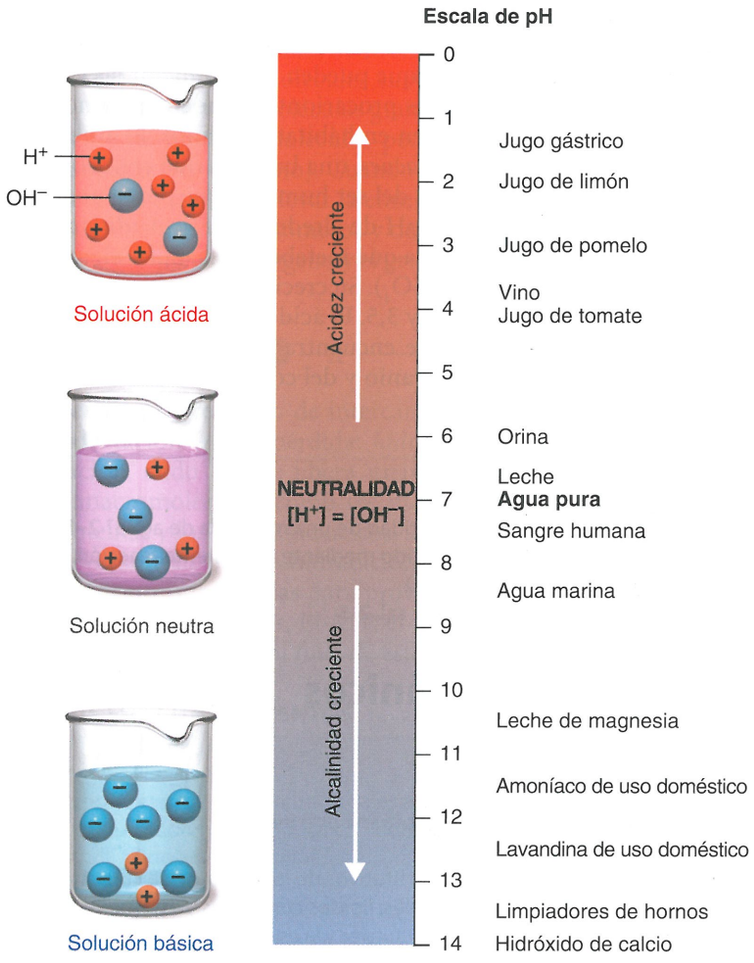



**Figura 2.7 Escala de pH.** Cuando los valores de pH disminuyen de 14 a 0, la concentración de $H^+$ aumenta. Por lo tanto, cuanto más bajo es el pH, más ácida es la solución; cuanto más alto es el pH, más básica es la solución. Si el valor de pH de una solución es menor de 7, la solución es ácida; si el pH está por encima de 7, la solución es básica (alcalina). En la escala de pH, se muestran los valores aproximados de algunos líquidos corporales y sustancias comunes.

**?** ¿En qué pH se igualan la concentración de $H^+$ y la de $OH^-$?

que incrementen la concentración de iones de hidrógeno. A medida que un organismo vivo asimila nutrientes, lleva a cabo reacciones químicas y excreta residuos, su equilibrio de ácidos y bases tiende a cambiar, con lo que el pH fluctúa. Afortunadamente, los organismos poseen **tampones** o ***buffers*** naturales del pH, que son compuestos que contribuyen a evitar que el pH cambie de manera drástica. Sin embargo, el pH del agua y del suelo de nuestro ambiente puede ser alterado por productos de desecho de los organismos, contaminantes industriales o fertilizantes que se utilizan en la agricultura o la jardinería. Cuando las bacterias crecen en un medio de laboratorio, excretan productos de desecho como los ácidos, que pueden alterar el pH del medio. Si este efecto continuara, el medio podría alcanzar una acidez suficiente para inhibir las enzimas de esas bacterias y causarles la muerte. Para evitar este problema, se agregan tampones o *buffers* de pH al medio de cultivo. Un *buffer* de pH muy eficaz para algunos medios de cultivo utiliza una mezcla de $K_2HPO_4$ y $KH_2PO_4$ (véase **Cuadro 6.3**, página 158).

Distintos microbios viven en forma óptima dentro de rangos de pH diferentes, pero la mayoría de los organismos crecen mejor en ambientes con un valor de pH de entre 6,5 y 8,5. Entre los microbios, los hongos son los que pueden tolerar mejor las condiciones ácidas, mientras que los procariontes conocidos como cianobacterias tienden a vivir bien en hábitats alcalinos. El ambiente natural de *Propionibacterium acnes*, una bacteria que contribuye a la aparición del acné, es la piel del ser humano, que posee una leve tendencia a la acidez, con un pH de alrededor de 4. *Acidithiobacillus ferrooxidans* es una bacteria que metaboliza el azufre elemental y produce ácido sulfúrico ($H_2SO_4$). Su crecimiento óptimo se da en medios cuyo pH varía entre 1 y 3,5. El ácido sulfúrico que produce esta bacteria en el agua que se encuentra en las minas es importante para la disolución del uranio y del cobre del mineral de baja calidad (véase **Capítulo 28**).

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Por qué es importante la polaridad de una molécula de agua? **2-4**
- ✓ Los antiácidos neutralizan el ácido mediante la siguiente reacción.
  $Mg(OH)_2 + 2HCl \rightarrow MgCl_2 + H_2O$
- ✓ Identifique el ácido, la base y la sal. **2-5**

# Compuestos orgánicos

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**2-6** Distinguir entre compuestos orgánicos e inorgánicos.
**2-7** Definir *grupo funcional*.
**2-8** Identificar los elementos constitutivos de los hidratos de carbono.
**2-9** Diferenciar entre lípidos simples, lípidos complejos y esteroides.
**2-10** Identificar los elementos constitutivos y la estructura de las proteínas.
**2-11** Identificar los elementos constitutivos de los ácidos nucleicos.
**2-12** Describir la función del ATP en las actividades celulares.

Los compuestos inorgánicos, excluida el agua, constituyen alrededor del 1 al 1,5% de las células vivas. Las células no pueden utilizar estos componentes relativamente simples, cuyas moléculas tienen solo algunos pocos átomos, para realizar funciones biológicas complicadas. Las moléculas orgánicas, cuyos átomos de carbono pueden combinarse en una variedad enorme de formas con otros átomos de carbono y con átomos de otros elementos, son relativamente complejas y, por lo tanto, capaces de funciones biológicas más complicadas.

## Estructura y composición química

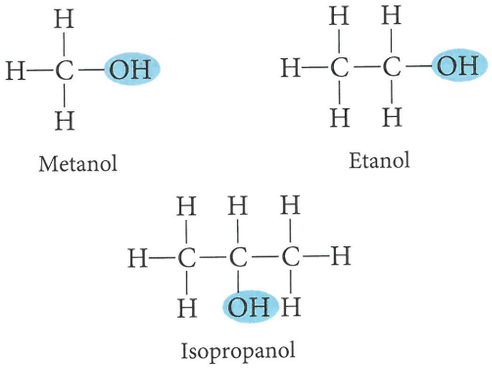
En la formación de las moléculas orgánicas, los cuatro electrones externos del carbono pueden participar en hasta cuatro enlaces covalentes, y los átomos de carbono pueden unirse entre sí para formar estructuras de cadena recta, ramificada o anular.

Además del carbono, los elementos más comunes en los compuestos orgánicos son el hidrógeno (que puede formar un solo enlace), el oxígeno (dos enlaces) y el nitrógeno (tres enlaces). El azufre (dos enlaces) y el fósforo (cinco enlaces) aparecen con menor frecuencia. También se encuentran otros elementos, pero solo en una cantidad relativamente escasa de compuestos orgánicos. Los elementos más abundantes en los organismos vivos son los mismos que los que más abundan en los compuestos orgánicos (véase **Cuadro 2.1**).

La cadena de átomos de carbono de una molécula orgánica se denomina **esqueleto de carbono**; para su formación, es posible una enorme cantidad de combinaciones. La mayor parte de estos carbonos se unen a átomos de hidrógeno. La unión de otros elementos con carbono e hidrógeno forma **grupos funcionales** característicos, es decir, grupos específicos de átomos que son los que con mayor frecuencia intervienen en las reacciones químicas y los que determinan la mayor parte de las propiedades químicas características y muchas de las propiedades físicas de un compuesto orgánico en particular (**Cuadro 2.4**).

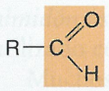
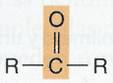
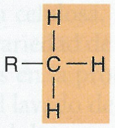
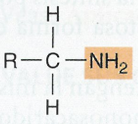
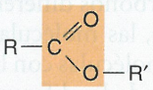
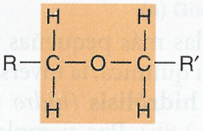
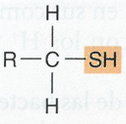
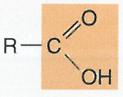
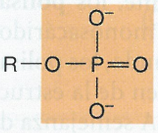
Los diferentes grupos funcionales confieren propiedades distintas a las moléculas orgánicas. Por ejemplo, el grupo hidroxilo de los alcoholes es hidrófilo (con afinidad por el agua) y por lo tanto atrae moléculas de agua hacia él. Esta atracción contribuye a la disolución de las moléculas orgánicas que contienen grupos hidroxilo. Dado que el grupo carboxilo es una fuente de iones de hidrógeno, las moléculas que lo contienen presentan propiedades ácidas. Por el contrario, los grupos amino actúan como bases porque aceptan con facilidad los iones de hidrógeno. El grupo sulfhidrilo contribuye a estabilizar la intrincada estructura de muchas proteínas.

Los grupos funcionales nos ayudan a clasificar los compuestos orgánicos. Por ejemplo, el grupo –OH se encuentra en cada una de las siguientes moléculas:




Debido a que la reactividad característica de estas moléculas se basa en el grupo –OH, se las agrupa en una clase denominada alcoholes. El grupo –OH se denomina *grupo hidroxilo* y no debe confundirse con el *ion hidróxido* ($OH^-$) de las bases. El grupo hidroxilo de

**CUADRO 2.4 Grupos funcionales representativos y compuestos en los que se encuentran**

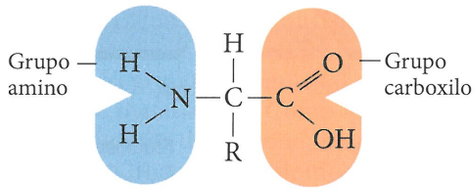
| Estructura | Nombre del grupo | Importancia biológica |
|---|---|---|
| R—O—H | Alcohol | Lípidos, hidratos de carbono |
|  | Aldehído* | Azúcares reductores, como glucosa; polisacáridos |
|  | Cetona* | Intermediarios metabólicos |
|  | Metilo | DNA; metabolismo energético |
|  | Amino | Proteínas |
|  | Éster | Membranas plasmáticas bacterianas y de eucariontes |
|  | Éter | Membranas plasmáticas de Archaea |
|  | Sulfhidrilo | Metabolismo energético; estructura de proteínas |
|  | Carboxilo | Ácidos orgánicos, lípidos, proteínas. |
|  | Fosfato | ATP, DNA |

*En un aldehído, un grupo C=O está en el extremo de una molécula; por el contrario, en una cetona el grupo C=O es interno.

los alcoholes no se ioniza a un pH neutro; está unido por un enlace covalente con un átomo de carbono.

Cuando una clase de compuestos se caracteriza por cierto grupo funcional, puede utilizarse la letra *R* para indicar el resto de la molécula. Por ejemplo, los alcoholes en general pueden expresarse como R—OH.

Con frecuencia, se halla más de un grupo funcional dentro de una sola molécula. Por ejemplo, una molécula de aminoácido contiene grupos amino y carboxilo. El aminoácido glicina tiene la siguiente estructura:




La mayoría de los compuestos orgánicos que se encuentran en los organismos vivos son bastante complejos; varios átomos de carbono forman el esqueleto y se le unen muchos grupos funcionales. En las moléculas orgánicas, es importante que cada uno de los cuatro enlaces del carbono esté completo (unido a otro átomo) y que cada uno de los átomos de la unión tenga su número característico de enlaces ocupados. Debido a ello, estas moléculas son químicamente estables.

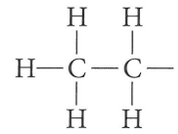
Las moléculas orgánicas pequeñas pueden combinarse para formar moléculas muy grandes denominadas **macromoléculas** (*macro* = grande). Las macromoléculas suelen ser **polímeros** (*poli* = muchos; *meros* = partes), moléculas grandes que se forman por la unión covalente de muchas moléculas pequeñas repetidas denominadas **monómeros** (*mono* = uno). Cuando dos monómeros se unen entre sí, la reacción suele conllevar la eliminación de un átomo de hidrógeno de uno de los monómeros y de un grupo hidroxilo del otro; a su vez, el átomo de hidrógeno y el grupo hidroxilo se combinan para producir agua:



Este tipo de reacción de intercambio se denomina **síntesis por deshidratación** (*des* = pérdida; *hidro* = agua), o **reacción de condensación**, dado que se libera una molécula de agua (Fig. 2.8a). Estas macromoléculas, como los hidratos de carbono, los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos, se ensamblan en la célula, sobre todo por síntesis por deshidratación. Sin embargo, también deben participar otras moléculas para proveer la energía necesaria para la formación de los enlaces. El ATP, el principal proveedor de energía de la célula, se describe al final de este capítulo.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ Defina *orgánico*. **2-6**
- ✓ Agregue el o los grupos funcionales adecuados al grupo etilo que figura a continuación para producir cada uno de los siguientes compuestos: etanol, ácido acético, acetaldehído, etanolamina, dietil éter. **2-7**



## Hidratos de carbono

Los **hidratos de carbono** conforman un grupo grande y diverso de compuestos orgánicos que incluye azúcares y almidones. Los hidratos de carbono desempeñan numerosas funciones importantes en

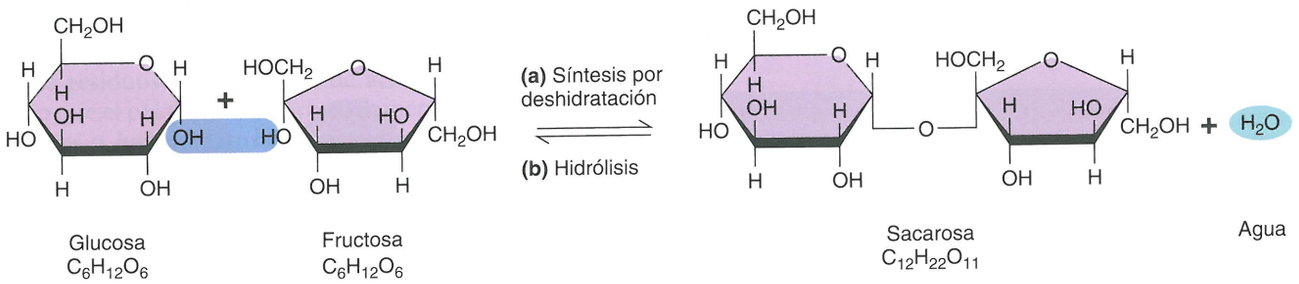



**Figura 2.8 Síntesis por deshidratación e hidrólisis.** **(a)** En la síntesis por deshidratación (de izquierda a derecha), los monosacáridos glucosa y fructosa se combinan para formar una molécula del disacárido sacarosa. En la reacción se libera una molécula de agua. **(b)** En la hidrólisis (derecha a izquierda), la molécula de sacarosa se descompone en moléculas más pequeñas de glucosa y fructosa. Para que se produzca la reacción de hidrólisis, debe agregarse agua a la sacarosa.

**?** ¿Cuál es la diferencia entre un polímero y un monómero?

los sistemas vivientes. Por ejemplo, un tipo de azúcar (desoxirribosa) es uno de los elementos constitutivos del ácido desoxirribonucleico (DNA), la molécula que porta la información hereditaria. Otros azúcares son necesarios para las paredes celulares. Los hidratos de carbono simples se utilizan en la síntesis de aminoácidos y de grasas o de sustancias similares a las grasas, que se usan para formar las membranas celulares y otras estructuras. Los hidratos de carbono macromoleculares actúan como reservas de alimento. Sin embargo, su función principal es proveer una fuente de energía disponible para las actividades de la célula.

Los hidratos de carbono están constituidos por átomos de carbono, hidrógeno y oxígeno. En los hidratos de carbono simples, la proporción de átomos de hidrógeno respecto de los de oxígeno siempre es de 2:1. Esta proporción puede observarse en las fórmulas de los hidratos de carbono ribosa ($C_5H_{10}O_5$), glucosa ($C_6H_{12}O_6$) y sacarosa ($C_{12}H_{22}O_{11}$). Aunque hay excepciones, la fórmula general de los hidratos de carbono es $(CH_2O)_n$, en donde *n* indica la presencia de tres o más unidades de $CH_2O$. Los hidratos de carbono pueden clasificarse en tres grupos principales de acuerdo con su tamaño: monosacáridos, disacáridos y polisacáridos.

## Monosacáridos

Los azúcares simples se denominan **monosacáridos** (*sacchar* = azúcar); cada molécula contiene de tres a siete átomos de carbono. La cantidad de átomos de carbono en una molécula de azúcar simple se indica por medio del prefijo en su nombre. Por ejemplo, los azúcares simples con tres carbonos se denominan triosas. También existen tetrosas (azúcares con cuatro carbonos), pentosas (azúcares con cinco carbonos), hexosas (azúcares con seis carbonos) y heptosas (azúcares con siete carbonos). Las pentosas y las hexosas tienen una importancia fundamental para los organismos vivos. La desoxirribosa es una pentosa que se halla en el DNA. La glucosa, una hexosa muy común, es la molécula que suministra la principal fuente de energía de las células vivas.

## Disacáridos

**Los disacáridos** (*di* = dos) se forman cuando dos monosacáridos se unen en una reacción de síntesis por deshidratación.* Por ejemplo, las moléculas de dos monosacáridos, glucosa y fructosa, se combinan para formar una molécula del disacárido sacarosa (azúcar de mesa) y una molécula de agua (Fig. 2.8a). De manera similar, la síntesis por deshidratación de los monosacáridos glucosa y galactosa forma el disacárido lactosa (azúcar de la leche).

Puede parecer extraño que la glucosa y la fructosa tengan la misma fórmula química (véase Fig. 2.8) aunque sean monosacáridos diferentes. Las posiciones de los oxígenos y de los carbonos difieren en estas dos moléculas distintas y, por consiguiente, las moléculas tienen propiedades físicas y químicas distintas. Dos moléculas con la misma fórmula química pero con estructuras y propiedades diferentes reciben el nombre de **isómeros** (*iso* = igual).

Los disacáridos pueden dividirse en moléculas más pequeñas y más simples cuando se agrega agua. Esta reacción química, la inversa de la síntesis por deshidratación, se denomina **hidrólisis** (*hidro* = agua; *lisis* = disolución o descomposición) (Fig. 2.8b). Por ejemplo, una molécula de sacarosa puede hidrolizarse (digerirse) en sus componentes de glucosa y fructosa mediante la reacción con los $H^+$ y $OH^-$ del agua.

Como se verá en el Capítulo 4, las paredes celulares de las bacterias están compuestas por disacáridos y proteínas (que en conjunto se denominan peptidoglucano).

## Polisacáridos

Los hidratos de carbono del tercer grupo importante, los **polisacáridos**, están formados por decenas o centenas de monosacáridos unidos a través de síntesis por deshidratación. A menudo, los polisacáridos poseen cadenas laterales ramificadas que salen de la estructura principal y se clasifican como macromoléculas. A semejanza de los disacáridos, pueden separase en sus azúcares constitutivos por medio de la hidrólisis. Sin embargo, a diferencia de los monosacáridos y de los disacáridos, por lo general carecen de la dulzura característica de los azúcares como la fructosa y la sacarosa, y suelen ser insolubles en agua.

Un polisacárido importante es el *glucógeno*, compuesto por subunidades de glucosa y sintetizado como un material de reserva por los animales y algunas bacterias. La *celulosa*, otro polímero importante

*Los hidratos de carbono compuestos por 2 hasta alrededor de 20 monosacáridos se denominan **oligosacáridos** (*oligo* = poco). Los disacáridos son los oligosacáridos más comunes.

de la glucosa, es el componente principal de las paredes celulares de las plantas y de la mayoría de las algas. Si bien la celulosa es el hidrato de carbono más abundante en la Tierra, solo puede ser digerida por algunos organismos que tienen la enzima apropiada. El polisacárido *dextrán*, producido como un mucílago por ciertas bacterias, se usa como sustituto del plasma sanguíneo. La *quitina* es un polisacárido que forma parte de la pared celular de la mayoría de los hongos y los exoesqueletos de las langostas, los cangrejos y los insectos. El *almidón* es un polímero de la glucosa producido por las plantas y utilizado como alimento por los seres humanos.

Muchos animales, incluidos los seres humanos, producen enzimas denominadas *amilasas* que pueden romper los enlaces entre las moléculas de glucosa en el glucógeno. Sin embargo, estas enzimas no pueden romper los enlaces en la celulosa. Las bacterias y los hongos que producen las enzimas conocidas como *celulasas* pueden digerir la celulosa. Las celulasas del hongo *Trichoderma* se utilizan para una variedad de propósitos industriales. Uno de los usos menos habituales es en la producción de tela de vaqueros lavada a la piedra. Dado que el lavado de los tejidos con piedras dañaría las máquinas de lavado, la celulasa se utiliza para digerir y por consiguiente ablandar el algodón. (Véase **Aplicaciones de la microbiología** del **Capítulo 1**, página 3).

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Dé un ejemplo de un monosacárido, un disacárido y un polisacárido. **2-8**

## Lípidos

Si los lípidos desaparecieran repentinamente de la Tierra, todas las células vivas colapsarían en una masa de líquido, porque los lípidos son esenciales para la estructura y la función de las membranas que separan las células vivas de su ambiente. Los **lípidos** (*lip* = grasa) constituyen el segundo grupo fundamental de compuestos orgánicos encontrados en la materia viva. Como los hidratos de carbono, son compuestos de átomos de carbono, hidrógeno y oxígeno pero carecen de la relación 2:1 entre los átomos de hidrógeno y oxígeno. Aun cuando constituyen un grupo muy diverso de compuestos, comparten una característica común: son moléculas *no polares* de modo que, a diferencia del agua, no tienen un extremo positivo y uno negativo (polo). Por consiguiente, casi todos los lípidos son insolubles en agua pero se disuelven con facilidad en solventes no polares, como el éter y el cloroformo. Los lípidos proporcionan la estructura de las membranas y de algunas paredes celulares y participan en la reserva de energía.

### Lípidos simples

Los *lípidos simples*, denominados *grasas* o *triglicéridos*, contienen un alcohol denominado *glicerol* y un grupo de compuestos conocidos como *ácidos grasos*. Las moléculas de glicerol tienen tres átomos de carbono a los cuales se unen tres grupos hidroxilo (—OH) (**Fig. 2.9a**). Los ácidos grasos consisten en cadenas largas de hidrocarburos (compuestas

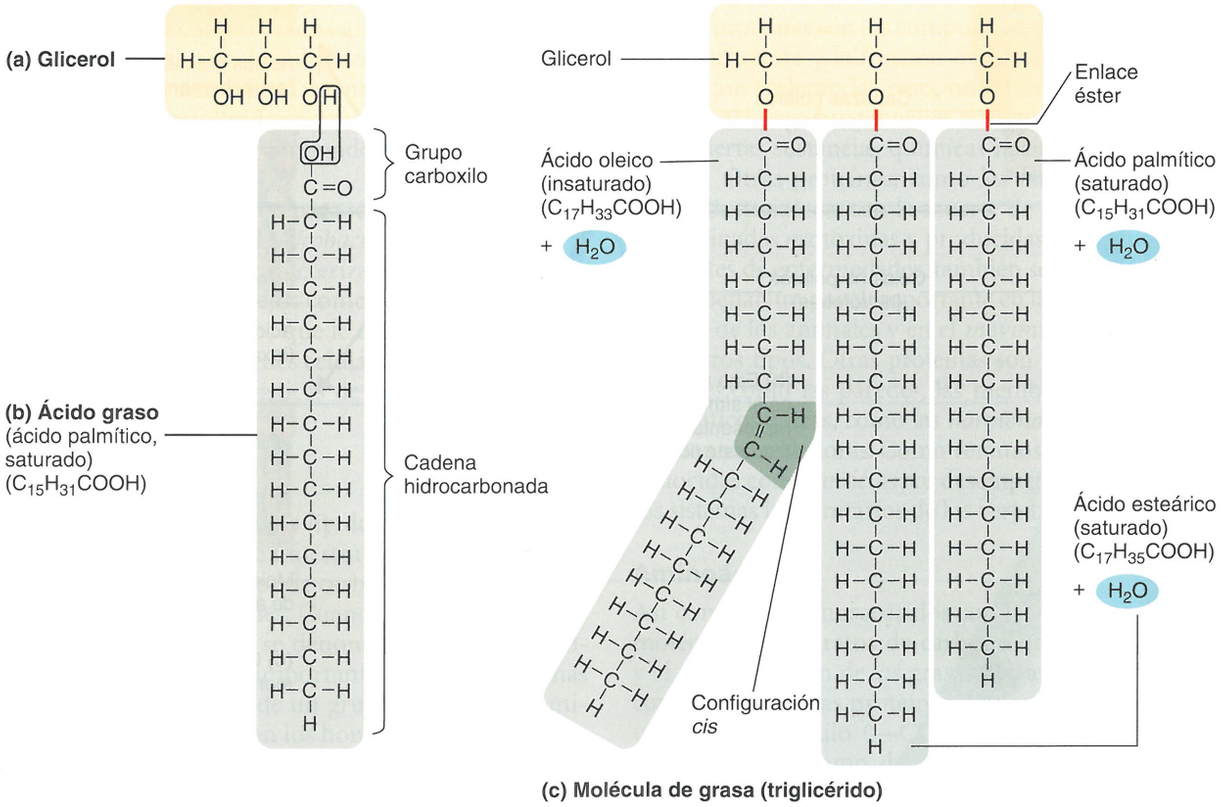



**Figura 2.9 Fórmulas estructurales de los lípidos simples. (a)** Glicerol. **(b)** Ácido palmítico, un ácido graso. **(c)** La combinación química de una molécula de glicerol y tres moléculas de ácidos grasos (palmítico, esteárico y oleico en este ejemplo) forma una molécula de grasa (triglicérido) y tres moléculas de agua en una reacción de síntesis por deshidratación. El ácido oleico es un ácido graso *cis*. El enlace entre glicerol y cada ácido graso se denomina enlace éster. El agregado de tres moléculas de agua a una grasa forma glicerol y tres moléculas de ácidos grasos en una reacción de hidrólisis.

? ¿En qué difiere un ácido graso saturado de uno no saturado?

solo por átomos de carbono y de hidrógeno) que terminan en un grupo carboxilo (—COOH, ácido orgánico) (Fig. 2.9b). Casi todos los ácidos grasos comunes contienen un número par de átomos de carbono.

Una molécula de grasa se forma cuando una molécula de glicerol se combina con una a tres moléculas de ácidos grasos para formar un monoglicérido, un diglicérido o un triglicérido (Fig. 2.9c). En la reacción se forman de una a tres moléculas de agua (deshidratación), lo que depende del número de moléculas de ácido graso que reaccionen. El enlace químico formado donde se elimina la molécula de agua se denomina *unión éster*. En la reacción inversa, la hidrólisis, una molécula de grasa se degrada en sus moléculas componentes de ácidos grasos y glicerol.

Dado que los ácidos grasos que forman los lípidos tienen estructuras diferentes, hay una amplia variedad de lípidos. Por ejemplo, tres moléculas del ácido graso A podrían combinarse con una molécula de glicerol. O una molécula de cada uno de los ácidos grasos A, B y C podría unirse con una molécula de glicerol (véase Fig. 2.9c).

La función principal de los lípidos es la formación de las membranas citoplasmáticas que encierran las células. La membrana citoplasmática sostiene a la célula y permite que los nutrientes y los desechos ingresen en ella y salgan; por consiguiente, los lípidos deben mantener la misma viscosidad, independientemente de la temperatura que los circunda. La membrana debe ser tan viscosa como el aceite de oliva, sin tornarse demasiado líquida cuando se calienta ni demasiado espesa cuando se enfría. Como saben todos los que hayan cocinado alguna vez una comida, las grasas animales (como la manteca) suelen ser sólidas a temperatura ambiente, mientras que los aceites vegetales suelen hallarse en estado líquido a la temperatura ambiente. La diferencia en sus puntos de fusión respectivos está determinada por los grados de saturación de las cadenas del ácido graso. Se dice que un ácido graso es *saturado* cuando no tiene ningún enlace doble; entonces, el esqueleto carbonado contiene el número máximo de átomos de hidrógeno (véanse Figs. 2.9c y 2.10a). Las cadenas saturadas se tornan sólidas con más facilidad porque son relativamente rectas y, por lo tanto, pueden compactarse más

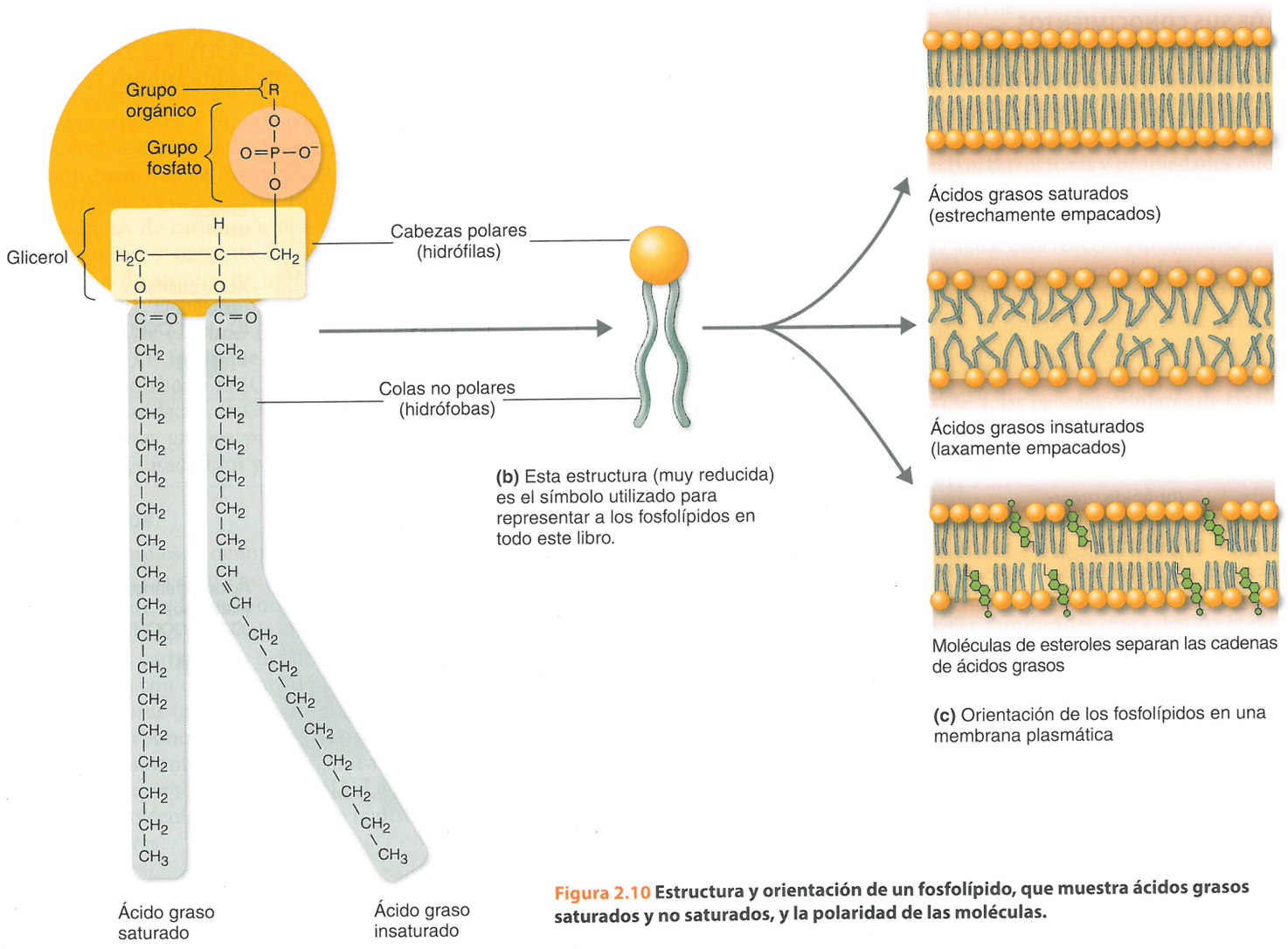



**Figura 2.10 Estructura y orientación de un fosfolípido, que muestra ácidos grasos saturados y no saturados, y la polaridad de las moléculas.**

? ¿Dónde se encuentran los fosfolípidos en las células?

estrechamente que las cadenas insaturadas. Los enlaces dobles de las cadenas *insaturadas* crean curvaturas en la cadena y esas curvaturas mantienen las cadenas separadas entre sí (Fig. 2.10b). Nótese en la Figura 2.9c que los átomos de H a cada lado del enlace doble del ácido graso insaturado se denomina ácido graso *cis*. En cambio, si los átomos de H se ubican en lados opuestos del enlace doble, el ácido graso insaturado se denomina ácido graso *trans*.

### Lípidos complejos

Los *lípidos complejos* contienen elementos como fósforo, nitrógeno y azufre, además del carbono, el hidrógeno y el oxígeno que se encuentran en los lípidos simples. Los lípidos complejos denominados *fosfolípidos* están formados por glicerol, dos ácidos grasos y, en lugar de un tercer ácido graso, un grupo fosfato unido a uno de los diversos grupos orgánicos (véase Fig. 2.10a). Los fosfolípidos son los lípidos que forman las membranas, resultan esenciales para la supervivencia de una célula y poseen regiones polares y no polares (Fig. 2.10a y b; véase también Fig. 4.14, página 86). Cuando se las coloca en agua, las moléculas de fosfolípidos se tuercen de tal modo que las porciones polares (hidrófilas) se orientan hacia las moléculas polares del agua, con las que forman puentes de hidrógeno. (Recuérdese que *hidrófilo* significa con afinidad por el agua). Esto forma la estructura básica de una membrana plasmática (Fig. 2.10c). Las porciones polares constan de un grupo fosfato y glicerol. Al contrario de lo que sucede con las regiones polares, todas las partes no polares (hidrófobas) del fosfolípido solo entran en contacto con las porciones no polares de las moléculas vecinas (*hidrófobo* significa que rechaza el agua). Las porciones no polares están formadas por ácidos grasos. Este comportamiento característico convierte a los fosfolípidos en particularmente adecuados para ser un componente fundamental de las membranas que rodean a las células. Los fosfolípidos permiten que la membrana actúe como una barrera que separa el contenido de la célula del ambiente acuoso en el que vive.

Algunos lípidos complejos son útiles para identificar ciertas bacterias. Por ejemplo, la pared celular de *Mycobacterium tuberculosis*, la bacteria que causa la tuberculosis, se caracteriza por su alto contenido de lípidos; contiene lípidos complejos como ceras y glucolípidos (lípidos unidos a hidratos de carbono) que le confieren las características distintivas de tinción. Las paredes celulares con alto contenido de lípidos complejos son características de todos los miembros del género *Mycobacterium*.

### Esteroides

Los esteroides son muy diferentes de los lípidos desde el punto de vista estructural. En la Figura 2.11 se muestra la estructura del esteroide colesterol, con los cuatro anillos de carbono interconectados que son característicos de los esteroides. Cuando un grupo –OH se une a uno de los anillos, el esteroide se denomina *esterol* (un alcohol). Los esteroles son constituyentes importantes de las membranas plasmáticas de las células animales y de un grupo de bacterias (micoplasmas) y también se encuentran en los hongos y las plantas. Los esteroles separan las cadenas de ácido graso y, por lo tanto, evitan la compactación que endurecería la membrana plasmática a bajas temperaturas (véase Fig. 2.10c).

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿En qué difieren los lípidos simples de los complejos? **2-9**

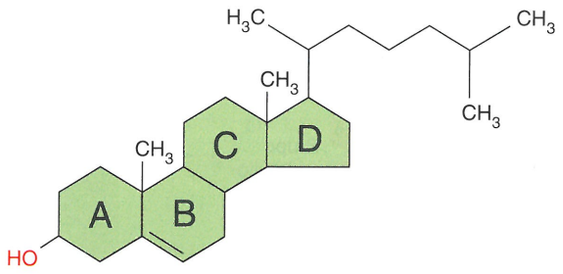



**Figura 2.11 Colesterol, un esteroide.** Nótense los cuatro anillos de carbono "fusionados" (marcados A–D), que son característicos de las moléculas de esteroides. Se omitieron los átomos de hidrógeno que se adhieren a los carbonos en las esquinas. El grupo –OH (en rojo) convierte esta molécula en un esterol.

? ¿Dónde se encuentran los esteroles en las células?

## Proteínas

Las **proteínas** son moléculas orgánicas que contienen carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno. Algunas también contienen azufre. Si se separaran y pesaran todos los grupos de compuestos orgánicos de una célula viva, las proteínas serían las de mayor peso. En una sola célula pueden encontrarse centenares de proteínas diferentes que, en conjunto, constituyen el 50% o más del peso seco de la célula.

Las proteínas son los componentes esenciales en todos los aspectos de la estructura y la función de las células. Las *enzimas* son las proteínas que aceleran las reacciones bioquímicas, pero también tienen otras funciones. Las *proteínas transportadoras* ayudan en el transporte de ciertas sustancias químicas hacia el interior y el exterior de las células. Otras proteínas, como las *bacteriocinas* producidas por diversas bacterias, causan la muerte de otras bacterias. Ciertas *toxinas*, denominadas exotoxinas y producidas por algunos microorganismos causantes de enfermedades, también son proteínas. Algunas proteínas desempeñan un papel importante en la *contracción* de las células musculares de los animales y en el *movimiento* de las células microbianas y de otros tipos. Otras proteínas son partes integrales de *estructuras celulares* como las paredes, las membranas y los componentes citoplasmáticos. Otras, como las *hormonas* de ciertos organismos, tienen funciones reguladoras. Como veremos en el Capítulo 17, las proteínas conocidas como *anticuerpos* desempeñan una función importante en los sistemas inmunitarios de los vertebrados.

### Aminoácidos

Así como los monosacáridos son los elementos constitutivos de las moléculas de hidratos de carbono más grandes y los ácidos grasos y el glicerol lo son de las grasas, los **aminoácidos** son los elementos constitutivos de las proteínas. Los aminoácidos contienen al menos un grupo carboxilo (—COOH) y un grupo amino ($—NH_2$) unidos al mismo átomo de carbono, denominado carbono alfa ($C_\alpha$) (Fig. 2.12a). Estos aminoácidos se conocen como $\alpha$-*aminoácidos*. También unido al carbono alfa hay un grupo lateral (grupo R), que es el rasgo característico del aminoácido. El grupo lateral puede ser un átomo de hidrógeno, una cadena de átomos ramificada o no ramificada o una estructura anular que puede ser cíclica (todos carbonos) o heterocíclica (cuando en el anillo se incluye un átomo distinto del de carbono). En la Figura 2.12b se muestra la fórmula

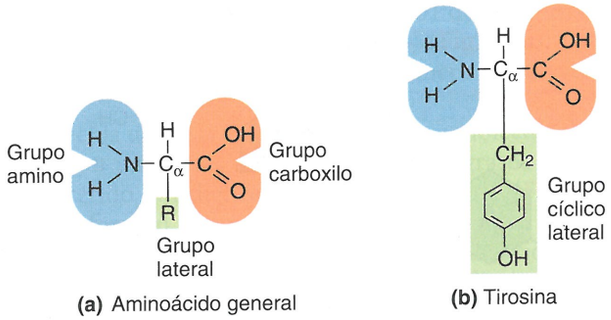



**Figura 2.12 Estructura de un aminoácido. (a)** Fórmula estructural general de un aminoácido. En el centro se observa el carbono alfa ($C_\alpha$). Los aminoácidos diferentes tienen grupos R distintos, denominados también grupos laterales. **(b)** Fórmula estructural del aminoácido tirosina, que tiene un grupo lateral cíclico.

? ¿Qué diferencia un aminoácido de otro?

estructural de la tirosina, un aminoácido que tiene un grupo lateral cíclico. El grupo lateral puede contener grupos funcionales, como el grupo sulfhidrilo (—SH), el grupo hidroxilo (—OH) o grupos carboxilo o amino adicionales. Estos grupos laterales y los grupos carboxilo y alfa-amino afectan la estructura total de una proteína, como se describirá más adelante. En el **Cuadro 2.5** se muestran las estructuras y las abreviaturas estándares de los 20 aminoácidos hallados en las proteínas.

Casi todos los aminoácidos existen en una de dos configuraciones denominadas **estereoisómeros**, que se designan con las letras D y L. Estas configuraciones son imágenes especulares que corresponden a las formas tridimensionales "dextrógiro" (D) y "levógiro" (L) (**Fig. 2.13**). Los aminoácidos hallados en las proteínas siempre son L-isómeros (salvo la glicina, el aminoácido más simple, que no tiene estereoisómeros). En cambio, los D-aminoácidos a veces aparecen en la naturaleza, por ejemplo, en ciertas paredes celulares bacterianas y en antibióticos. (Muchos otros tipos de moléculas orgánicas también pueden existir en las formas D y L. Un ejemplo es el azúcar glucosa, que aparece en la naturaleza como D-glucosa).

Aunque solo 20 aminoácidos diferentes aparecen naturalmente en las proteínas, una simple molécula de proteína pueden contener de 50 a cientos de moléculas de aminoácidos que pueden estar dispuestos de una cantidad casi infinita de maneras para formar proteínas de longitudes, composiciones y estructuras diferentes. El número de proteínas es prácticamente interminable y cada célula viva produce muchas proteínas distintas.

## Enlaces peptídicos

Los aminoácidos se unen entre el átomo de carbono del grupo carboxilo (—COOH) de un aminoácido y el átomo de nitrógeno del grupo amino ($—NH_2$) de otro (**Fig. 2.14**). Las uniones entre los aminoácidos se denominan **enlaces peptídicos**. Para la formación de cada enlace peptídico entre dos aminoácidos se libera una molécula de agua; por ende, la formación del enlace peptídico se produce

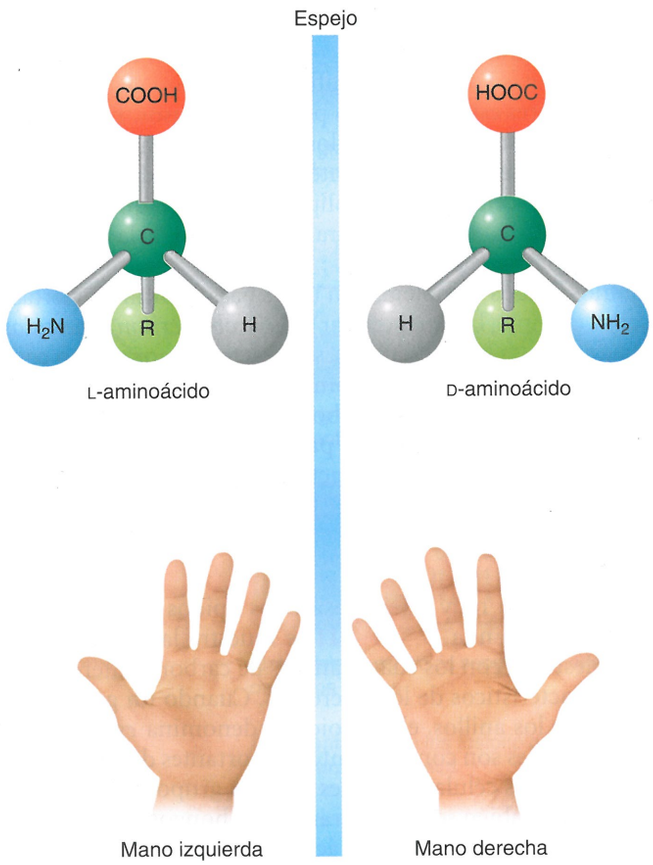



**Figura 2.13 Isómeros L y D de un aminoácido, mostrados como modelos de esfera y varilla.** Los dos isómeros, como las manos izquierda y derecha, son imágenes especulares y no pueden superponerse entre sí. (¡Inténtelo!).

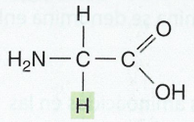
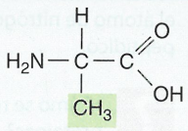
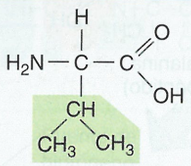
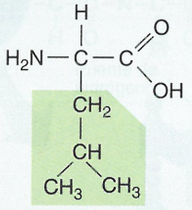
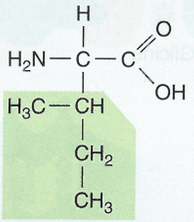
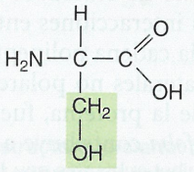
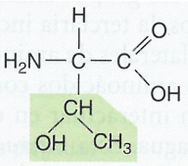
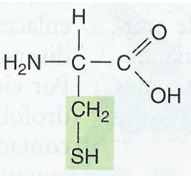
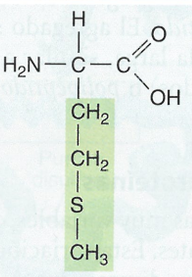
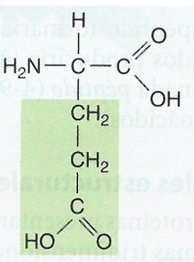
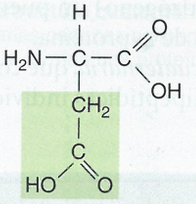
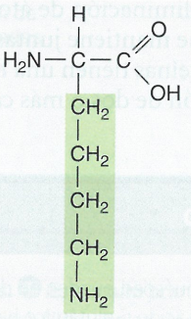
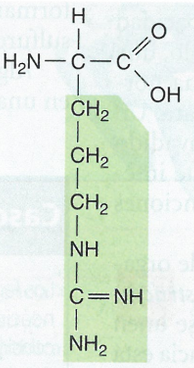
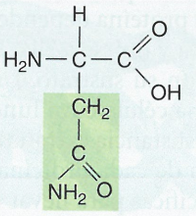
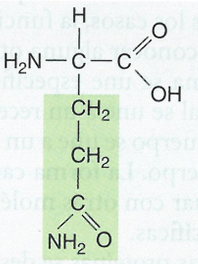
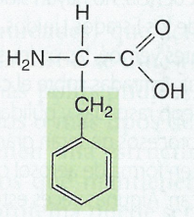
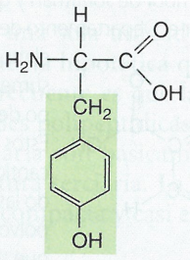
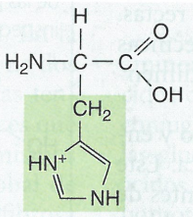
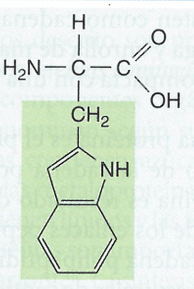
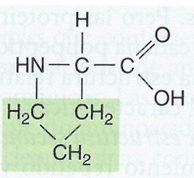
? ¿Qué isómeros se encuentran siempre en las proteínas?

## Caso clínico

Mientras Jonathan se encuentra en cuidados intensivos, su esposa, DeeAnn, y su hija adulta hablan con el médico y con un investigador de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, Centros de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos) para hallar la fuente de la infección por *B. anthracis* de Jonathan. Las investigaciones ambientales revelan *B. anthracis* en la casa de Jonathan, en su camioneta y en su lugar de trabajo, pero ni su mujer ni sus hijos muestran signos de infección. También se les realizaron pruebas a sus compañeros de banda, pero fueron negativos para *B. anthracis*. El investigador de los CDC le explica a la familia de Jonathan que *B. anthracis* forma endosporas que pueden sobrevivir en el suelo hasta 60 años. Es raro encontrarla en seres humanos; sin embargo, los animales de pastoreo y las personas que manipulan sus pieles u otros derivados pueden infectarse. Las células de *B. anthracis* tienen cápsulas que están compuestas por ácido poli-D-glutámico.

**¿Por qué las cápsulas son resistentes a la digestión por los fagocitos? (Los fagocitos son glóbulos blancos que engloban y destruyen las bacterias).**

## CUADRO **2.5** Los 20 aminoácidos encontrados en las proteínas

| Glicina (Gly) | Alanina (Ala) | Valina (Val) | Leucina (Leu) | Isoleucina (Ile) |
|---|---|---|---|---|
|  |  |  |  |  |
| Átomo de hidrógeno | Cadena no ramificada | Cadena ramificada | Cadena ramificada | Cadena ramificada |
| **Serina (Ser)** | **Treonina (Thr)** | **Cisteína (Cys)** | **Metionina (Met)** | **Ácido glutámico (Glu)** |
|  |  |  |  |  |
| Grupo hidroxilo (—OH) | Grupo hidroxilo (—OH) | Grupo que contiene azufre (—SH) | Grupo tioéter (SC) | Grupo carboxilo adicional (—COOH), ácido |
| **Ácido aspártico (Asp)** | **Lisina (Lys)** | **Arginina (Arg)** | **Asparagina (Asn)** | **Glutamina (Gln)** |
|  |  |  |  |  |
| Grupo carboxilo adicional (—COOH), ácido | Grupo amino adicional ($—NH_2$), básico | Grupo amino adicional ($—NH_2$), básico | Grupo amino adicional ($—NH_2$), básico | Grupo amino adicional ($—NH_2$), básico |
| **Fenilalanina (Phe)** | **Tirosina (Tyr)** | **Histidina (His)** | **Triptófano (Trp)** | **Prolina (Pro)** |
|  |  |  |  |  |
| Cíclico | Cíclico | Heterocíclico | Heterocíclico | Heterocíclico |

*Se muestran los nombres de los aminoácidos, con la abreviatura de tres letras entre paréntesis (arriba), sus fórmulas estructurales (centro) y su grupo R característico (abajo). Nótese que la cisteína y la metionina son los únicos aminoácidos que contienen azufre.

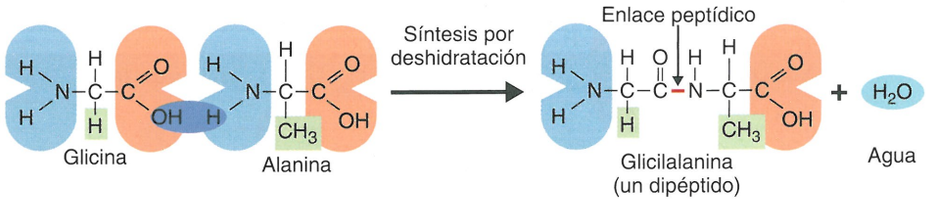



**Figura 2.14 Formación de un enlace peptídico mediante la síntesis por deshidratación.** Los aminoácidos glicina y alanina se combinan para formar un dipéptido. El enlace recién formado entre el átomo de carbono de la glicina y el átomo de nitrógeno de la alanina se denomina enlace peptídico.

? ¿Cómo se relacionan los aminoácidos en las proteínas?

por síntesis por deshidratación. En la Figura 2.14, el compuesto resultante se denomina *dipéptido* porque consiste en dos aminoácidos unidos por un enlace peptídico. El agregado de otro aminoácido a un dipéptido formaría un *tripéptido*. El agregado sucesivo de aminoácidos produciría una molécula larga, similar a una cadena, denominada *péptido* (4-9 aminoácidos) o *polipéptido* (10-2 000 o más aminoácidos).

## Niveles estructurales de las proteínas

Las proteínas presentan estructuras muy variables, con arquitecturas y formas tridimensionales diferentes. Esta variación en la estructura guarda una relación directa con sus diversas funciones.

Cuando una célula sintetiza una proteína, las cadenas polipeptídicas se pliegan espontáneamente para adoptar una forma determinada. Una razón del plegamiento del polipéptido es que algunas partes de la proteína son atraídas por el agua y otras partes son rechazadas. En casi todos los casos, la función de una proteína depende de su capacidad de reconocer alguna otra molécula y unirse a ella. Por ejemplo, una enzima se une específicamente con su sustrato. Una proteína hormonal se une a un receptor en una célula cuya función alterará. Un anticuerpo se une a un antígeno (sustancia extraña) que ha invadido el cuerpo. La forma característica de cada proteína le permite interactuar con otras moléculas específicas para llevar a cabo funciones específicas.

Las proteínas se describen en términos de cuatro niveles de organización: primario, secundario, terciario y cuaternario. La *estructura primaria* es la única secuencia en la que los aminoácidos se unen para formar una cadena polipeptídica (Fig. 2.15a). Esta secuencia está determinada genéticamente. Las alteraciones de la secuencia pueden tener intensos efectos sobre el metabolismo. Por ejemplo, un solo aminoácido incorrecto en una proteína de la sangre puede producir la molécula de hemoglobina alterada característica de la drepanocitosis. Pero las proteínas no existen como cadenas largas y rectas. Cada cadena polipeptídica se pliega y enrolla de maneras específicas en una estructura relativamente compacta con una forma tridimensional característica.

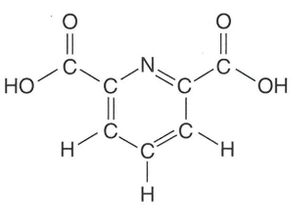
La *estructura secundaria* de una proteína es el plegamiento y enrollamiento repetido y localizado de la cadena polipeptídica. Este aspecto de la forma de una proteína es resultado de los puentes de hidrógeno que unen los átomos de los enlaces peptídicos en ubicaciones diferentes a lo largo de la cadena polipeptídica. Los dos tipos de estructuras secundarias son las espirales de sentido horario denominadas *hélices* y las hojas plegadas, que forman las porciones casi paralelas de la cadena (Fig. 2.15b). Ambas estructuras están unidas por puentes de hidrógeno entre los átomos de oxígeno o de nitrógeno que son parte del esqueleto del polipéptido.

La *estructura terciaria* es la estructura tridimensional global de una cadena polipeptídica (Fig. 2.15c). El plegamiento no es repetitivo ni predecible, como en la estructura secundaria. Mientras que la estructura secundaria implica la formación de enlaces de hidrógeno entre átomos de los grupos amino y carboxilo involucrados en los enlaces peptídicos, la terciaria incluye varias interacciones entre los diversos grupos laterales de aminoácido en la cadena polipeptídica. Por ejemplo, los aminoácidos con grupos laterales no polares (hidrófobos) suelen interactuar en el centro de la proteína, fuera del contacto con el agua. Esta *interacción hidrófoba* contribuye a la estructura terciaria. Los puentes de hidrógeno entre los grupos laterales y los enlaces iónicos entre los grupos laterales con cargas opuestas también contribuyen a la estructura terciaria. Las proteínas que contienen el aminoácido cisteína forman enlaces covalentes fuertes denominados *puentes disulfuro*. Estos puentes se forman cuando se reúnen dos moléculas de cisteína mediante el plegamiento de la proteína. Las moléculas de cisteína contienen grupos sulfhidrilo (—SH) y el azufre de una molécula de cisteína se une al azufre de otra para formar (por la eliminación de átomos de hidrógeno) un puente disulfuro (S–S) que mantiene juntas las partes de la proteína.

Algunas proteínas tienen una *estructura cuaternaria*, que consiste en una agregación de dos o más cadenas polipeptídicas individuales

## Caso clínico

Los fagocitos del huésped pueden no digerir con facilidad las formas D de aminoácidos, como el ácido D-glutámico hallado en las cápsulas de *B. anthracis*. Por consiguiente, puede desarrollarse la infección. La mención por parte del investigador de los CDC de las pieles de animales le da a DeeAnn una idea. Jonathan toca tambores llamados *djembe* (yembé), que se construyen con pieles de cabra desecadas importadas del oeste de África. Si bien la mayoría de estas pieles se importa en forma legal, algunas no lo son. Es posible que este haya sido el caso de las pieles del tambor de Jonathan y que, en consecuencia, no hayan sido inspeccionadas por el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos. Para elaborar los tambores yembé, las pieles son sumergidas en agua, estiradas sobre el cuerpo del tambor y luego raspadas y pulidas. Estos dos últimos procesos generan gran cantidad de polvo en forma de aerosol cuando las pieles se secan. Algunas veces estos polvos contienen endosporas de *B. anthracis*, que tienen ácido dipicolínico.



**¿Cuál es el grupo funcional en el ácido dipicolínico? Véase la figura anterior.**

25 40 42 46

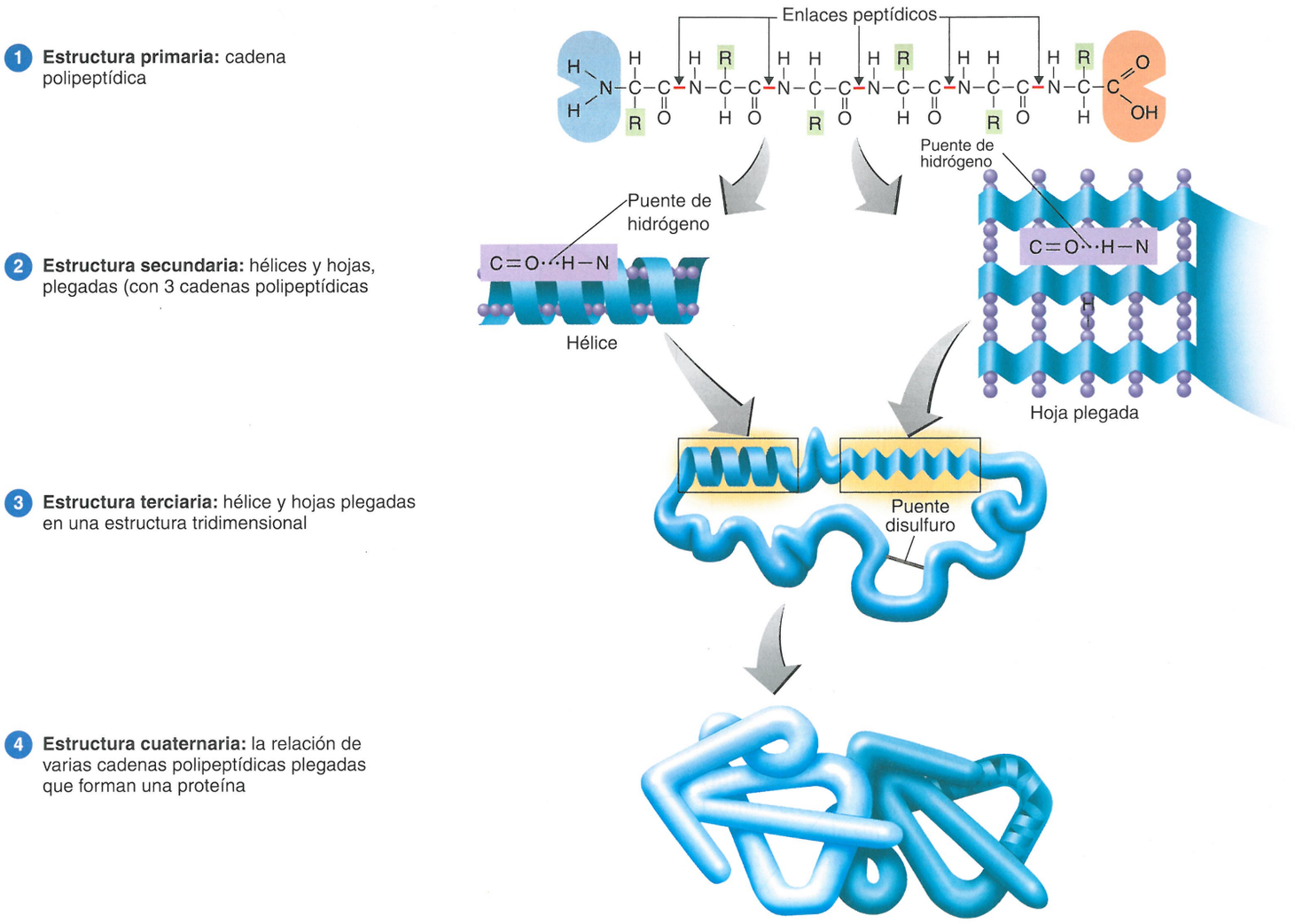



**Figura 2.15 Estructura de las proteínas.** 1 Estructura primaria, la secuencia de aminoácidos. 2 Estructura secundaria: hélice y hojas plegadas. 3 Estructura terciaria, el pegamiento tridimensional global de una cadena polipeptídica. 4 Estructura cuaternaria, la relación entre varias cadenas polipeptídicas para formar una proteína. Aquí se muestra la estructura cuaternaria de una proteína hipotética compuesta por cadenas polipeptídicas.

? ¿Cuál es la propiedad de una proteína que le permite llevar a cabo las funciones específicas?

(subunidades) que actúan como una sola unidad funcional. En la Figura 2.15d se muestra una proteína hipotética que consta de dos cadenas polipeptídicas. Lo más frecuente es que las proteínas tengan dos o más tipos de subunidades polipeptídicas. Los enlaces que sostienen una estructura cuaternaria son básicamente los mismos que los que mantienen la estructura terciaria. La forma global de una proteína puede ser globular (compacta y casi esférica) o fibrosa (similar a una hebra).

Si una proteína encuentra un ambiente hostil en lo que se refiere a la temperatura, el pH o las concentraciones salinas puede desenrollarse y perder su forma característica. Este proceso se denomina **desnaturalización** (véase Fig. 5.6, página 115). Como resultado de la desnaturalización, la proteína deja de ser funcional. Este proceso se describirá con más detalle en el Capítulo 5, respecto de la desnaturalización de las enzimas.

Las que hemos descrito son proteínas *simples* que contienen solo aminoácidos. Las *proteínas conjugadas* son combinaciones de aminoácidos con otros componentes orgánicos o inorgánicos. Las proteínas conjugadas se denominan según su componente no aminoácido. Así, las glucoproteínas contienen azúcares, las nucleoproteínas contienen ácidos nucleicos, las metaloproteínas contienen átomos de metal, las lipoproteínas contienen lípidos y las fosfoproteínas contienen grupos fosfato. Las fosfoproteínas son importantes en la regulación de la actividad de las células eucariontes. La síntesis bacteriana de fosfoproteínas puede ser importante para la supervivencia de bacterias como *Legionella pneumophila* que se desarrollan dentro de las células del huésped.

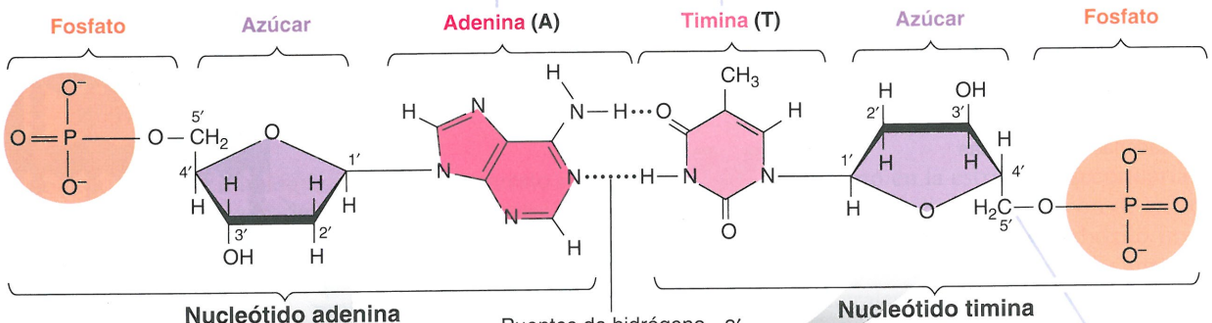
## EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Qué dos grupos funcionales están en todos los aminoácidos? **2-10**

FIGURA INTEGRADORA 2.16

# Estructura del DNA

Adenina y timina (así como citosina y guanina, no mostradas aquí) son bases nitrogenadas o nucleobases.



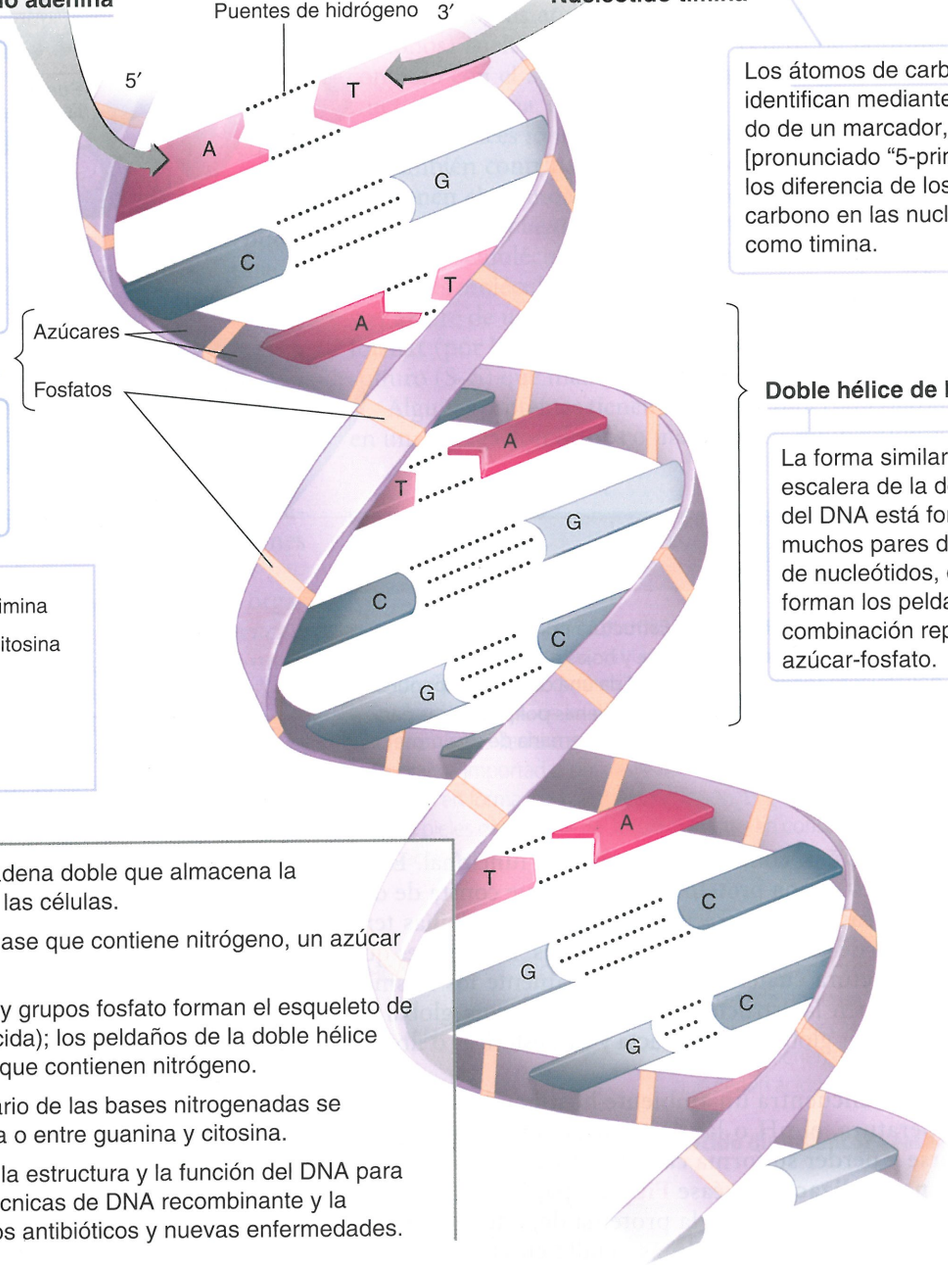

**Nucleótido adenina**

**Nucleótido timina**

Puentes de hidrógeno

Los nucleótidos de DNA individuales están compuestos por una molécula del azúcar desoxirribosa unida en forma covalente a un grupo fosfato en el carbono 5′ y a una base que contiene nitrógeno en el carbono 1′. Los dos nucleótidos mostrados aquí están unidos por puentes de hidrógeno.

Los átomos de carbono se identifican mediante el agregado de un marcador, ′ (p. ej., 5′ [pronunciado "5-prima"]). Esto los diferencia de los átomos de carbono en las nucleobases, como timina.




**Esqueleto azúcar-fosfato**

El esqueleto azúcar-fosfato es antiparalelo en una cadena en relación con el esqueleto de la otra.

**Doble hélice de DNA**

La forma similar a una escalera de la doble hélice del DNA está formada por muchos pares de bases de nucleótidos, que forman los peldaños, y la combinación repetitiva de azúcar-fosfato.

**Clave**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Adenina | A | T | Timina |
| Guanina | G | C | Citosina |
| Azúcar desoxirribosa | | | |
| Fosfato | | | |
| Puente de hidrógeno | | | |

## CONCEPTOS CLAVE

- El DNA es una molécula de cadena doble que almacena la información genética en todas las células.
- Un nucleótido consta de una base que contiene nitrógeno, un azúcar pentosa y un grupo fosfato.
- La alternancia entre azúcares y grupos fosfato forman el esqueleto de la doble hélice (escalera retorcida); los peldaños de la doble hélice están formados por las bases que contienen nitrógeno.
- El apareamiento complementario de las bases nitrogenadas se produce entre adenina y timina o entre guanina y citosina.
- Es esencial familiarizarse con la estructura y la función del DNA para comprender la genética, las técnicas de DNA recombinante y la emergencia de resistencia a los antibióticos y nuevas enfermedades.

## Ácidos nucleicos

En 1944 tres microbiólogos estadounidenses –Oswald Avery, Colin MacLeod y Maclyn McCarty– descubrieron que una sustancia denominada **ácido desoxirribonucleico (DNA)** es la sustancia por la que están compuestos los genes. Nueve años más tarde James Watson y Francis Crick, mientras trabajaban con modelos moleculares y con la información obtenida por difracción de rayos X proporcionada por Maurice Wilkins y Rosalind Franklin, identificaron la estructura física del DNA. Además, Crick sugirió un mecanismo de replicación del DNA y la forma en que actuaría como material hereditario. El DNA y otra sustancia denominada **ácido ribonucleico (RNA)** se conocen en conjunto como **ácidos nucleicos** porque fueron descubiertos en los núcleos de las células. Como los aminoácidos son las unidades estructurales de las proteínas, los nucleótidos son las unidades estructurales de los ácidos nucleicos.

Cada **nucleótido** tiene tres partes: una base nitrogenada, un azúcar pentosa (con cinco carbonos; **desoxirribosa** o **ribosa**) y un grupo fosfato (ácido fosfórico). Las bases nitrogenadas son compuestos cíclicos formados por átomos de carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno. Las bases se denominan adenina (A), timina (T), citosina (C), guanina (G) y uracilo (U). A y G son las estructuras con doble anillo y se conocen como **purinas**, mientras que T, C y U son estructuras con un solo anillo y se denominan **pirimidinas**.

Los nucleótidos se denominan según su base nitrogenada. Por ende, un nucleótido que contiene timina es un *nucleótido timina*, uno que contiene adenina es un *nucleótido adenina* y así sucesivamente. El término **nucleósido** se refiere a la combinación de una purina o una pirimidina más un azúcar pentosa; no contiene un grupo fosfato.

### DNA

Según el modelo propuesto por Watson y Crick, una molécula de DNA consta de dos cadenas que se enrollan entre sí para formar una **doble hélice** (Fig. 2.16) que se asemeja a una escalera retorcida; cada cadena está compuesta por muchos nucleótidos.

Cada cadena de DNA que compone la doble hélice tiene un "esqueleto" que consiste en desoxirribosa y grupos fosfato alternados. La desoxirribosa de un nucleótido se une al grupo fosfato del siguiente (véase Fig. 8.3, página 207, puede verse cómo se unen los nucleótidos). Las bases nitrogenadas constituyen los peldaños de la escalera. Nótese que la purina A siempre se aparea con la pirimidina T y que la purina G siempre se aparea con la pirimidina C. Las bases se unen por medio de puentes de hidrógeno; A y T están unidas por dos puentes de hidrógeno y G y C, por tres. El DNA no contiene uracilo (U).

El orden en el que se aparean las bases nitrogenadas a lo largo del esqueleto es sumamente específico y, de hecho, contiene las instrucciones genéticas para el organismo. Los nucleótidos forman los genes, y una sola molécula de DNA puede contener miles de genes. Los genes determinan todos los rasgos hereditarios y controlan todas las actividades que tienen lugar dentro de las células.

Una consecuencia muy importante del apareamiento de bases nitrogenadas es que, si se conoce la secuencia de bases de una cadena, también se conoce la secuencia de la otra cadena. Por ejemplo, si una cadena tiene la secuencia ... ATGC..., la otra cadena tiene la secuencia ... TACG... Dado que la secuencia de bases de una cadena está determinada por la secuencia de bases de la otra, se dice que las bases son *complementarias*. La transferencia real de información se torna posible por la estructura única del DNA y se describirá con más detalle en el Capítulo 8.

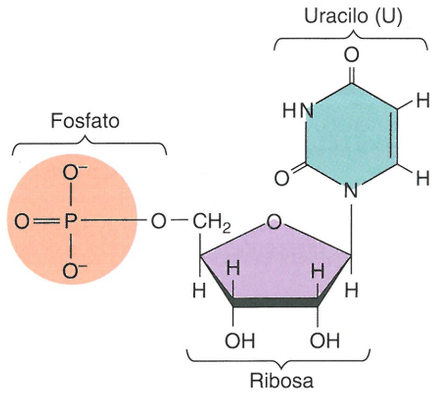



**Figura 2.17 Nucleótido uracilo del RNA.**

**?** ¿En qué se asemejan las estructuras del DNA y del RNA?

### RNA

El RNA, la segunda clase principal de ácido nucleico, difiere del DNA en varios aspectos. Mientras que el DNA posee doble cadena, el RNA suele ser de cadena única (monocatenario). El azúcar de cinco carbonos en el nucleótido del RNA es la ribosa, que tiene un átomo de oxígeno más que la desoxirribosa. Asimismo, una de las bases del RNA es uracilo (U) en lugar de timina (Fig. 2.17). Las otras tres bases (A, G, C) son las mismas que en el DNA. En las células se han identificado tres clases principales de RNA, a saber, **RNA mensajero (mRNA)**, **RNA ribosómico (rRNA)** y **RNA de transferencia (tRNA)**. Como veremos en el Capítulo 8, cada tipo de RNA cumple un papel específico en la síntesis de proteínas.

En el Cuadro 2.6 se presenta una comparación entre el DNA y el RNA.

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿En qué difiere el DNA del RNA? **2-11**

## Adenosintrifosfato (ATP)

El ATP (**adenosintrifosfato**), la principal molécula transportadora de energía de todas las células y una sustancia indispensable para que estas vivan, almacena la energía liberada por algunas reacciones químicas y proporciona la energía necesaria para las reacciones que la requieran. El ATP está formado por una unidad de adenosina, compuesta por adenina y ribosa, con tres grupos fosfato (abreviado Ⓟ) adheridos (Fig. 2.18). En otras palabras, es un nucleótido de adenina (también llamado adenosinmonofosfato o AMP) con dos grupos fosfato adicionales. El ATP se conoce como molécula con alta energía porque libera una gran cantidad de energía utilizable cuando se hidroliza el tercer grupo fosfato para convertirse en **adenosindifosfato (ADP)**. Esta reacción puede representarse como sigue:

$$\text{Adenosina}\text{—}\textcircled{P}\text{—}\textcircled{P}\text{—}\textcircled{P} + H_2O \rightleftharpoons$$

Adenosintrifosfato — Agua

$$\text{Adenosina}\text{—}\textcircled{P}\text{—}\textcircled{P} + \textcircled{P}_i + \text{Energía}$$

Adenosindifosfato — Fosfato inorgánico

CUADRO **2.6 Comparación entre DNA y RNA**

| Estructura | DNA | RNA |
|---|---|---|
| **Hebras** | Bicatenario en las células y la mayoría de los virus con DNA para formar una doble hélice; monocatenario en algunos virus (parvovirus). | Monocatenario en las células y la mayoría de los virus con RNA; bicatenario en algunos virus (reovirus). |
| **Composición** | El azúcar es desoxirribosa.<br>Las bases que contienen nitrógeno son citosina (C), guanina (G), adenina (A) y timina (T). | El azúcar es ribosa.<br>Las bases que contienen nitrógeno son citosina (C), guanina (G), adenina (A) y uracilo (U). |
| **Función** | Determina todos los rasgos hereditarios. | Síntesis de proteínas. |

El aporte de ATP de una célula en un momento particular es limitado. Cuando se reponen las necesidades de aporte, la reacción se produce en la dirección inversa; el agregado de un grupo fosfato al ADP y el ingreso de energía produce más ATP. La energía necesaria para adherir el grupo fosfato terminal al ADP es provista por varias reacciones de oxidación de la célula, en particular la oxidación de la glucosa. Todas las células pueden almacenar ATP, donde su energía potencial no se libera hasta que sea necesaria.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Cuál puede proporcionar más energía a una célula y por qué: ATP o ADP? **2-12**

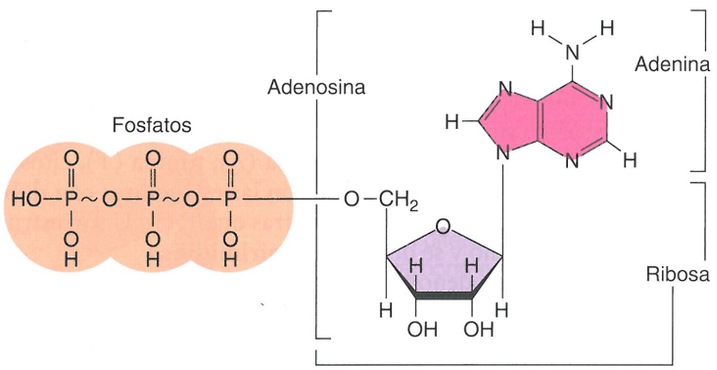



**Figura 2.18 Estructura del ATP.** Los enlaces de fosfato de alta energía se indican por líneas onduladas. Cuando el ATP se hidroliza a ADP y fosfato inorgánico, se libera una gran cantidad de energía química que se utiliza en otras reacciones químicas.

? ¿En qué se asemeja un ATP a un nucleótido en el RNA? ¿Y en el DNA?

## Caso clínico resuelto

El grupo funcional en el ácido dipicolínico es el carboxilo. La infección por *B. anthracis* se contrae por contacto, ingestión o inhalación de las endosporas. En el caso de Jonathan, el proceso de estiramiento, raspado y pulido de las pieles de cabra había creado polvo que se asentó en la piel de tambor y en cualquier grieta circundante. Las endosporas de *B. anthracis* se transmitieron por el aire, o formaron aerosoles, cuando Jonathan tocaba el tambor. Tuvo una recuperación completa y a partir de ahora se asegura que todas las partes del tambor que compra hayan sido importadas en forma legal.

25 40 42 46

# Reseña de estudio

W Visite el área de estudio en el sitio web para explorar la microbiología interactiva. Evalúe sus conocimientos con las preguntas de cada capítulo.

### Introducción (p. 24)

1. La ciencia de la interacción entre los átomos y las moléculas se denomina química.
2. Las actividades metabólicas de los microorganismos implican reacciones químicas complejas.
3. Los microbios degradan los nutrientes para obtener energía y formar nuevas células.

### Estructura de los átomos (pp. 25-26)

1. El átomo es la unidad más pequeña de un elemento químico que muestra las propiedades de ese elemento.
2. Los átomos constan de un núcleo que contiene protones y neutrones, y electrones que se mueven alrededor del núcleo.

3. El número atómico es el número de protones que hay en el núcleo; el número total de protones y neutrones es el peso atómico.

### Elementos químicos (p. 25)

4. Los átomos con el mismo número de protones y el mismo comportamiento químico se clasifican como el mismo elemento químico.
5. Los elementos químicos se designan con abreviaturas denominadas símbolos químicos.
6. En las células vivas suelen encontrarse alrededor de 26 elementos.
7. Los átomos que tienen el mismo número atómico (son del mismo elemento), pero los pesos atómicos diferentes se denominan isótopos.

### Configuraciones electrónicas (pp. 25-26)

8. En un átomo, los electrones se disponen alrededor del núcleo en los niveles de electrones.
9. Cada nivel de electrones puede mantener un número máximo característico de electrones.
10. Las propiedades químicas de un átomo se deben en gran medida al número de electrones presentes en su nivel de electrones más alejado del núcleo.

## Cómo los átomos forman moléculas: enlaces químicos (pp. 27-30)

1. Las moléculas están formadas por dos o más átomos; las moléculas que constan de al menos dos tipos diferentes de átomos se denominan compuestos.
2. Los átomos forman moléculas para completar sus niveles de electrones más alejados del núcleo.
3. Las fuerzas de atracción que mantienen unidos los núcleos de dos átomos se denominan enlaces químicos.
4. La capacidad de combinación de un átomo –el número de enlaces químicos que el átomo puede formar con otros átomos– es su valencia.

### Enlaces iónicos (p. 27)

5. Un átomo o grupo de átomos con carga positiva o negativa se denomina ion.
6. Una atracción química entre los iones de carga opuesta se llama enlace iónico.
7. Para formar un enlace iónico, un ion es un donador de electrones y el otro ion es un aceptor de electrones.

### Enlaces covalentes (pp. 27-28)

8. En un enlace covalente, los átomos comparten pares de electrones.
9. Los enlaces covalentes son más fuertes que los iónicos y mucho más frecuentes en los organismos.

### Puentes de hidrógeno (pp. 28-29)

10. Un puente de hidrógeno existe cuando un átomo de hidrógeno unido en forma covalente a un átomo de oxígeno o de nitrógeno atrae a otro átomo de oxígeno o de nitrógeno.
11. Los puentes de hidrógeno forman uniones débiles entre moléculas diferentes o entre partes de la misma molécula grande.

### Peso molecular y moles (p. 29)

12. El peso molecular es la suma de los pesos atómicos de todos los átomos de una molécula.
13. Un mol de un átomo, un ion o una molécula es igual a su peso atómico o molecular expresado en gramos.

## Reacciones químicas (pp. 30-31)

1. Las reacciones químicas consisten en la formación o la desintegración de enlaces químicos entre los átomos.
2. Durante las reacciones químicas, se produce un cambio de energía.
3. Las reacciones endergónicas requieren más energía; las reacciones exergónicas liberan más energía.
4. En una reacción de síntesis se combinan átomos, iones o moléculas para formar una molécula más grande.
5. En una reacción de descomposición, una molécula más grande se separa en las moléculas, iones o átomos que la componen.
6. En una reacción de intercambio, dos moléculas se descomponen y sus subunidades se utilizan para sintetizar dos moléculas nuevas.
7. Los productos de las reacciones reversibles pueden revertir con facilidad para formar los reactantes originales.

# Moléculas importantes en biología (pp. 31-46)

## Compuestos inorgánicos (pp. 32-34)

1. Los compuestos inorgánicos suelen ser moléculas pequeñas unidas por enlaces iónicos.

### Agua (p. 32)

2. El agua es la sustancia más abundante en las células.
3. Como el agua es una molécula polar, es un solvente excelente.
4. El agua es un reactante en muchas de las reacciones de descomposición de digestión.
5. El agua es un *buffer* o tampón de temperatura excelente.

### Ácidos, bases y sales (pp. 32-33)

6. Un ácido se disocia en $H^+$ y aniones.
7. Una base se disocia en $OH^-$ y cationes.
8. Una sal se disocia en iones negativos y positivos ninguno de los cuales es $H^+$ u $OH^-$.

### Equilibrio ácido-base: el concepto de pH (pp. 33-34)

9. El término *pH* se refiere a la concentración de $H^+$ en una solución.
10. Una solución de pH 7 es neutra; un valor de pH por debajo de 7 indica acidez; un pH por encima de 7 indica alcalinidad.
11. El pH del interior de una célula y de los medios de cultivo se estabiliza con un *buffer* o tampón.

## Compuestos orgánicos (p. 34-46)

1. Los compuestos orgánicos siempre contienen carbono e hidrógeno.
2. Los átomos de carbono forman hasta cuatro enlaces con otros átomos.
3. Los compuestos orgánicos están en su mayoría o por completo unidos de modo covalente.

### Estructura y composición química (pp. 34-35)

4. Una cadena de átomos de carbono forma un esqueleto de carbono.
5. Los grupos funcionales de átomos determinan la mayoría de las propiedades de las moléculas orgánicas.
6. La letra *R* se emplea para indicar el resto de una molécula orgánica.
7. Las clases de moléculas encontradas con frecuencia son R—OH (alcoholes) y R—COOH (ácidos orgánicos).
8. Las moléculas orgánicas pequeñas pueden combinarse en moléculas muy grandes denominadas macromoléculas.
9. Los monómeros suelen unirse mediante síntesis por deshidratación, o reacciones de la condensación, que forman agua y un polímero.
10. Las moléculas orgánicas pueden separarse por hidrólisis, una reacción que implica la disociación de moléculas de agua.

### Hidratos de carbono (pp. 35-37)

11. Los hidratos de carbono son compuestos formados por átomos de carbono, hidrógeno y oxígeno, con el hidrógeno y el oxígeno en una relación 2:1.

12. Los monosacáridos contienen de tres a siete átomos de carbono.
13. Los isómeros son dos moléculas con la misma fórmula química, pero con estructuras y propiedades diferentes, por ejemplo, glucosa ($C_6H_{12}O_6$) y fructosa ($C_6H_{12}O_6$).
14. Los monosacáridos pueden formar disacáridos y polisacáridos por síntesis por deshidratación.

### **Lípidos** (pp. 37-39)

15. Los lípidos conforman un grupo diverso de compuestos que se caracterizan por su insolubilidad en el agua.
16. Los lípidos simples (grasas) están formados por una molécula de glicerol y tres moléculas de ácidos grasos.
17. Un lípido saturado no tiene ningún enlace doble entre los átomos de carbono en los ácidos grasos; un lípido no saturado tiene uno o más enlaces dobles. Los lípidos saturados tienen puntos de fusión superiores a los de los lípidos no saturados.
18. Los fosfolípidos son lípidos complejos compuestos por glicerol, dos ácidos grasos y un grupo fosfato.
19. Los esteroides tienen estructuras de anillos de carbono; los esteroles tienen un grupo hidroxilo funcional.

### **Proteínas** (pp. 39-44)

20. Los aminoácidos son los elementos constitutivos de las proteínas.
21. Los aminoácidos consisten en carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno y a veces azufre.
22. Veinte aminoácidos aparecen naturalmente en las proteínas.
23. Mediante la unión de los aminoácidos, los enlaces peptídicos (formados por síntesis por deshidratación) permiten la formación de cadenas polipeptídicas.
24. Las proteínas tienen cuatro niveles estructurales: primario (secuencia de aminoácidos), secundario (hélices o plegamientos), terciario (estructura tridimensional global de un polipéptido) y cuaternario (dos o más cadenas polipeptídicas).
25. Las proteínas conjugadas consisten en aminoácidos combinados con otros compuestos orgánicos o inorgánicos.

### **Ácidos nucleicos** (p. 45)

26. Los ácidos nucleicos, DNA y RNA, son macromoléculas compuestas por repeticiones de nucleótidos.
27. Un nucleótido está compuesto por una pentosa, un grupo fosfato y una base que contiene nitrógeno. Un nucleósido está compuesto por una pentosa y una base que contiene nitrógeno.
28. Un nucleótido de DNA consiste en desoxirribosa (una pentosa) y una de las siguientes bases nitrogenadas: timina o citosina (pirimidinas) o adenina o guanina (purinas).
29. El DNA está formado por dos cadenas de nucleótidos enrolladas en una doble hélice. Las cadenas se mantienen unidas por puentes de hidrógeno entre nucleótidos de purina y pirimidina: AT y GC.
30. Los genes consisten en secuencias de nucleótidos.
31. Un nucleótido de RNA está formado por ribosa (una pentosa) y una de las siguientes bases nitrogenadas: citosina, guanina, adenina o uracilo.

### **Adenosintrifosfato (ATP)** (pp. 45-46)

32. El ATP almacena la energía química para diversas actividades celulares.
33. Cuando se hidroliza un enlace del grupo fosfato terminal del ATP, se libera energía.
34. La energía proveniente de las reacciones de oxidación se utiliza para regenerar ATP a partir del ADP y del fosfato inorgánico.

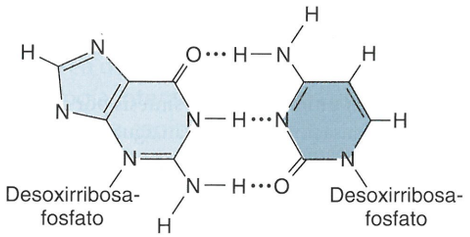
# Cuestionario de estudio

Al final del libro pueden consultarse las respuestas de las Preguntas de revisión, opciones múltiples, de razonamiento y de aplicación clínica.

## Conocimientos y comprensión

### Preguntas de revisión

1. ¿Qué es un elemento químico?
2. DIBÚJELO Dibuje la configuración electrónica de un átomo de carbono.
3. ¿Qué tipo de enlace mantiene unidos los siguientes átomos?
   **a.** $Li^+$ y $Cl^-$ en LiCl
   **b.** Átomos de carbono y oxígeno en metanol
   **c.** Átomos de oxígeno en el $O_2$
   **d.** Un átomo de hidrógeno de un nucleótido a un átomo de nitrógeno u oxígeno de otro nucleótido en:




Guanina Citosina

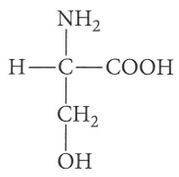
4. Clasifique los siguientes tipos de reacciones químicas.
   **a.** Glucosa + fructosa + sacarosa + $H_2O$
   **b.** Lactosa → glucosa + galactosa
   **c.** $NH_4Cl + H_2O \rightarrow NH_4OH + HCl$
   **d.** ATP $\rightleftharpoons$ ADP + $P_i$
5. Las bacterias utilizan la enzima ureasa para obtener nitrógeno a partir de la urea, de manera que ellas puedan utilizarlo, como se muestra en la siguiente reacción:

$$\underset{\text{Urea}}{CO(NH_2)_2} + H_2O \rightarrow \underset{\text{Amoníaco}}{2NH_3} + \underset{\text{Dióxido de carbono}}{CO_2}$$

¿Qué función tiene la enzima en esta reacción? ¿Qué tipo de reacción es esta?

6. Clasifique los siguientes compuestos como subunidades de hidratos de carbono, lípidos, proteínas o ácidos nucleicos.
   **a.** $CH_3–(CH_2)_7–CH=CH–(CH_2)_7–COOH$
   Ácido oleico

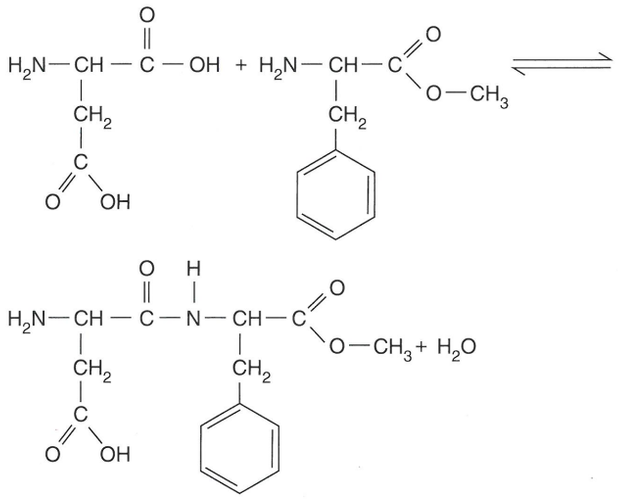
   **b.**



Serina

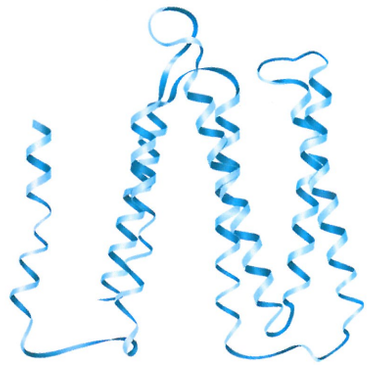
**c.** $C_6H_{12}O_6$
**d.** Nucleótido timina

7. DIBÚJELO El edulcorante artificial aspartamo, o NutraSweet, está formado por la unión de ácido aspártico con fenilalanina metilada, como se muestra a continuación.



**a.** ¿Qué tipos de moléculas son el ácido aspártico y la fenilalanina?
**b.** ¿Cuál es la dirección de la reacción de hidrólisis (izquierda a derecha o derecha a izquierda)?
**c.** ¿Cuál es la dirección de la reacción de síntesis por deshidratación?
**d.** Marque con un círculo los átomos que participan en la formación del agua.
**e.** Identifique el enlace peptídico.

8. DIBÚJELO El siguiente diagrama muestra una proteína bacteriorrodopsina. Indique las regiones de la estructura primaria, secundaria y terciaria. ¿Esta proteína tiene estructura cuaternaria?



9. DIBÚJELO Dibuje un lípido simple y muestre cómo podría modificarse para dar un fosfolípido.
10. NÓMBRELO ¿Qué tipo de microorganismo tienen una pared celular de quitina, un DNA que está contenido en un núcleo y ergosterol en su membrana citoplasmática?

## Preguntas de opciones múltiples

Los radioisótopos se utilizan con frecuencia para marcar moléculas en una célula; después de la marcación, es posible seguir el destino de los átomos y las moléculas en la célula. Este proceso es la base de las preguntas 1-3.

1. Suponga que *E. coli* se desarrolla en un medio nutritivo que contiene el radioisótopo $^{16}N$. ¿En qué componente de *E. coli* sería más probable hallar el $^{16}N$ después de un período de incubación de 48 horas?
   **a.** Hidratos de carbono
   **b.** Lípidos
   **c.** Proteínas
   **d.** Agua
   **e.** Ninguno de los anteriores
2. Si se agregara citosina marcada en forma radiactiva a un cultivo de *Pseudomonas,* ¿en qué componentes de las células sería más probable hallar esta citosina después de un período de incubación de 24 horas?
   **a.** Hidratos de carbono
   **b.** DNA
   **c.** Lípidos
   **d.** Agua
   **e.** Proteínas
3. Si *E. coli* se cultivara en un medio que contuviera el isótopo radiactivo $^{32}P$, este isótopo se hallaría en todas las moléculas de la célula que se mencionan a continuación *excepto*
   **a.** ATP
   **b.** Hidratos de carbono
   **c.** DNA
   **d.** Membrana citoplasmática
   **e.** Ninguna de las anteriores
4. El pH óptimo de las bacterias *Acidithiobacillus* (pH 3) es_____ veces más ácido que la sangre (pH 7).
   **a.** 4
   **b.** 10
   **c.** 100
   **d.** 1 000
   **e.** 10 000
5. La mejor definición de ATP es que es:
   **a.** una molécula almacenada para ser utilizada con fines nutricionales.
   **b.** una molécula que aporta energía para realizar trabajo.
   **c.** una molécula almacenada para después de una reserva de energía.
   **d.** una molécula utilizada como fuente de fosfato.
6. ¿Cuál de las siguientes es una molécula orgánica?
   a. $H_2O$ (agua)
   b. $O_2$ (oxígeno)
   **c.** $C_{18}H_{29}SO_3$ (Styrofoam)
   **d.** FeO (óxido de hierro)
   **e.** $F_2C{=}CF_2$ (Teflon)

Clasifique cada una de las moléculas de la izquierda como ácido, base o sal. Para ayudarlo, le mostramos los productos de disociación de las moléculas.

7. $HNO_3 \rightarrow H^+ + NO_3^-$
8. $H_2SO_4 \rightarrow 2\ H^+ + SO_4^{2-}$
9. $NaOH \rightarrow Na^+ + OH^-$
10. $MgSO_4 \rightarrow Mg^{2+} + SO_4^{2-}$

**a.** Ácido
**b.** Base
**c.** Sal

## Preguntas de razonamiento

1. Cuando se forman burbujas en un vaso de agua, tienen lugar las siguientes reacciones:

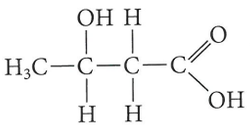
$$H_2O + CO_2 \xrightarrow{A} H_2CO_3 \xrightarrow{B} H^+ + HCO_3^-$$

   **a.** ¿Qué tipo de reacción es *A*?
   **b.** ¿Qué le indica la reacción *B* acerca del tipo de molécula que es $H_2CO_3$?
2. ¿Cuáles son las características estructurales comunes de las moléculas de ATP y DNA?
3. ¿Qué sucede con la cantidad relativa de lípidos insaturados en la membrana plasmática cuando *E. coli* crece a 25 °C y luego a 37 °C?

4. Las jirafas, las termitas y los koalas comen solo materia vegetal. Dado que estos animales no pueden digerir la celulosa, explique cómo obtienen los nutrientes que necesitan a partir de las hojas y la madera que comen.

## Preguntas de aplicación clínica

1. La bacteria *Ralstonia* sintetiza poli-β-hidroxibutirato (PHB), que se utiliza para elaborar un plástico biodegradable. El PHB consta de muchos de los monómeros que se muestran a continuación. ¿Qué tipo de molécula es el PHB? ¿Cuál es la razón más probable de que una célula almacene esta molécula?



2. *Acidithiobacillus ferrooxidans* provocó la destrucción de distintos edificios en la región central de los Estados Unidos porque causó cambios en el suelo. Las rocas originales, que contenían cal ($CaCO_3$) y pirita ($FeS_2$), se dilataron cuando el metabolismo bacteriano produjo la formación de cristales de yeso ($CaSO_4$). ¿Cómo produjo *A. ferrooxidans* el cambio de cal a yeso?
3. En los recién nacidos se realiza la prueba de fenilcetonuria (PKU), una enfermedad hereditaria. A los individuos con esta enfermedad les falta una enzima para convertir la fenilalanina (phe) en tirosina; la acumulación resultante de phe puede causar retraso mental, daño cerebral y convulsiones. La prueba de Guthrie para PKU implica el cultivo de *Bacillus subtillis*, que requiere phe para crecer. Las bacterias crecen en los medios con una gota de la sangre del recién nacido.
   a. ¿Qué tipo de sustancia química es fenilalanina?
   b. ¿Qué significa "sin crecimiento" en la prueba de Guthrie?
   c. ¿Por qué los individuos con PKU deben evitar el uso del endulzante aspartamo?
4. El antibiótico anfotericina B produce filtraciones en las células porque se combina con los esteroles de la membrana plasmática. ¿Utilizaría usted anfotericina B contra una infección bacteriana? ¿Y contra una infección micótica? Mencione una razón por la cual la anfotericina B presenta efectos colaterales graves en los seres humanos.
5. Cuando se hierven huevos, se siente olor a azufre. ¿Qué aminoácidos pueden hallarse en el huevo?



## Desde la clínica

Mike es uno de sus pacientes usuales en la clínica para personas sin hogar donde usted es enfermera voluntaria. Presenta tos intensa y es bastante delgado. La semana pasada usted envió una muestra de esputo al laboratorio y le solicitó una tinción de Gram y otra para ácido-alcohol resistencia. Los resultados de la tinción están ahora anotados en su historia clínica y dice "ácido-alcohol resistencia +". **¿Qué infección tiene Mike?**

*Pista: lea la sección sobre tinción para ácido-alcohol resistencia en la página 66.*

W Nota: las respuestas de **Desde la clínica** se encuentran en el sitio web de este libro.

# 3 Observación de los microorganismos a través del microscopio

Los microorganismos son demasiado pequeños para ser observados a simple vista, por lo cual debe utilizarse un microscopio. La palabra *microscopio* deriva del vocablo latino *micro*, que significa pequeño, y del vocablo griego *skopos*, que significa mirar. Los microbiólogos modernos utilizan microscopios que producen aumentos de diez a miles de veces mayores que los de las lentes simples de Van Leeuwenhoek (véase **Fig. 1.2b** en la página 7). En este capítulo se describe el modo en que funcionan los diferentes tipos de microscopios y se explica por qué a veces se prefiere un tipo en lugar de otro. *Helicobacter pylori* (véase la fotografía) es una bacteria con forma de espiral que se observó por primera vez en estómagos de cadáveres en 1886. La bacteria fue en gran medida ignorada hasta que se mejoró la capacidad de resolución de los microscopios. El examen microscópico de estas bacterias se describe en el **Caso clínico**.

Algunos microbios se visualizan con mayor facilidad que otros debido a su mayor tamaño o a que presentan características más simples de observar. En cambio, muchos otros deben ser sometidos a diversos procedimientos de tinción para que sus paredes celulares, sus cápsulas y otras estructuras pierdan su estado natural incoloro. En la última parte de este capítulo, se explicarán algunos de los métodos utilizados con mayor frecuencia para la preparación de las muestras que se van a examinar con el microscopio óptico.

El lector se preguntará cómo se clasifican, se cuentan y se miden las muestras que se desea estudiar. Para responder estos interrogantes, este capítulo comienza con una descripción de la forma en que se utiliza el sistema métrico para la medición de los microbios.

***Helicobacter pylori*, una bacteria que causa úlceras en seres humanos.**

# Unidades de medición

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**3-1** Enumerar las unidades que se utilizan para medir los microorganismos.

Cuando se miden los microorganismos, se utiliza el sistema métrico. Una ventaja importante de este sistema es que las unidades se relacionan entre sí por factores de 10. Por lo tanto, 1 metro (m) es igual a 10 decímetros (dm) o 100 centímetros (cm) o 1 000 milímetros (mm). Las unidades del sistema estadounidense de medición no tienen la ventaja de la fácil conversión por un simple factor de 10. Por ejemplo, se utilizan 3 pies o 36 pulgadas, lo que equivale a 1 yarda.

Los microorganismos se miden en unidades aún más pequeñas, como los micrómetros y los nanómetros. Un **micrómetro (μm)** es igual a 0,000001 m ($10^{-6}$ m). El prefijo *micro* indica que la unidad siguiente debe dividirse por 1 millón, o $10^6$ (véase "Notación exponencial" en el Apéndice B). Un **nanómetro (nm)** es igual a 0,000000001 m ($10^{-9}$ m). El Angstrom (Å), una medida utilizada antes, equivale a $10^{-10}$ m, o 0,1 nm.

En el Cuadro 3.1 se presentan las unidades métricas básicas de longitud y algunas de sus equivalencias estadounidenses.

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

✓ ¿Cuántos nanómetros son 10 μm? **3-1**

## Caso clínico: caos microscópico



5 μm

Mariana, una ejecutiva de mercadotecnia de 42 años, experimentó dolor recurrente de estómago, que parece empeorar. Bromea con su marido y le dice que debe comprar acciones en Pepto-Bismol, porque ella compra gran cantidad de ese producto. A instancias de su marido, solicita una consulta con su médico de atención primaria. Después de escuchar que Mariana se siente mejor inmediatamente después de tomar Pepto-Bismol, el médico sospecha que tiene una úlcera péptica asociada con *Helicobacter pylori*.

**¿Qué es *Helicobacter pylori*? siga leyendo para descubrirlo.**

52 61 66 67

# Microscopia: los instrumentos

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

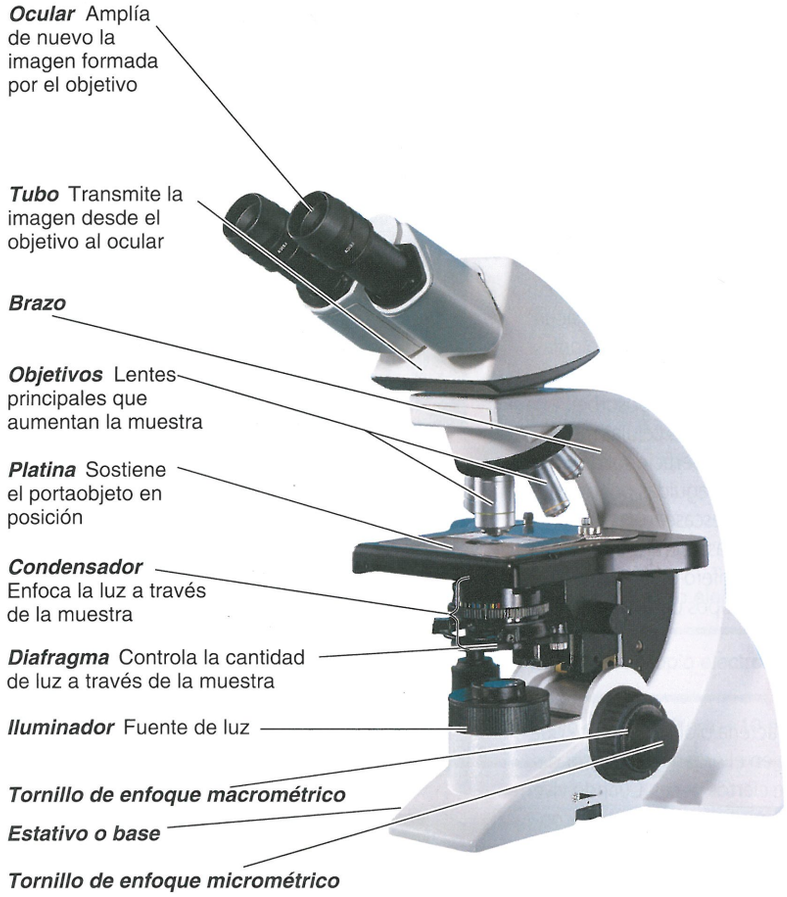
- **3-2** Diagramar el camino de la luz a través de un microscopio compuesto.
- **3-3** Definir el *aumento total* y la *resolución*.
- **3-4** Identificar una aplicación del microscopio de campo oscuro, de contraste de fase, de contraste por interferencia diferencial (MCID), de fluorescencia, confocal y acústico de barrido, y comparar cada uno con la iluminación con campo claro.
- **3-5** Explicar las diferencias entre la microscopia electrónica y la microscopia óptica.
- **3-6** Identificar un uso del microscopio electrónico de transmisión (MET), del microscopio electrónico de barrido (MEB) y del microscopio con sonda de barrido.

El microscopio simple utilizado por Anton van Leeuwenhoek en el siglo XVII tenía una sola lente y era similar a una lupa, pero Van Leeuwenhoek era el mejor tallador de lentes del mundo de su tiempo. Tallaba sus lentes con tanta precisión que una lente sola podía aumentar un microbio 300×, y gracias a sus microscopios simples fue la primera persona que pudo ver las bacterias (véase Fig. 1.2, página 7).

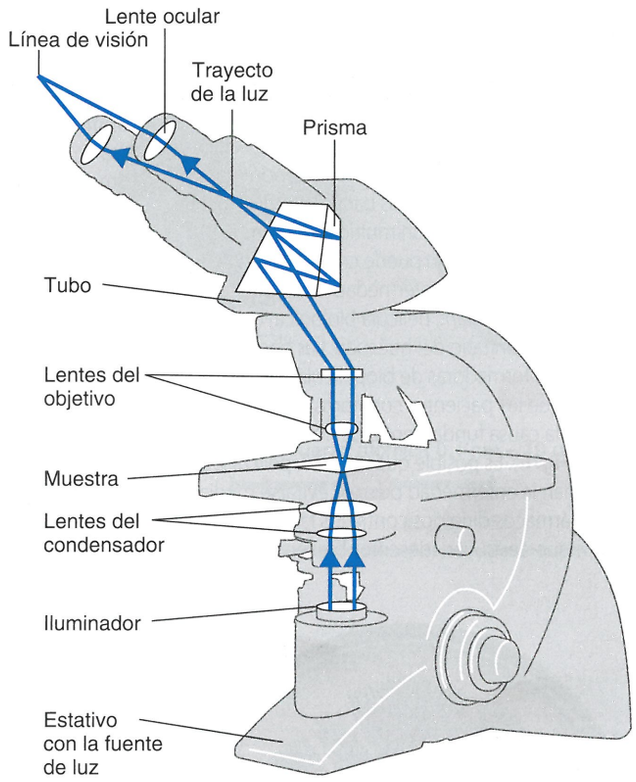
Los contemporáneos de Van Leeuwenhoek, como Kobert Hooke, construyeron microscopios compuestos, con múltiples lentes. De hecho, se le adjudica al óptico holandés Zacharias Janssen la construcción del primer microscopio compuesto, alrededor de 1600. Sin embargo, estos primeros microscopios compuestos eran de baja calidad y no podían utilizarse para observar bacterias. Recién en 1830, Joseph Jackson Lister (el padre de Joseph Lister) construyó un microscopio de una calidad mucho mayor. Varias mejoras del microscopio de Lister dieron como resultado el desarrollo del microscopio compuesto moderno, que es el tipo utilizado en la actualidad en los laboratorios de microbiología. Los estudios microscópicos de muestras de materia viva han revelado interacciones espectacula-

CUADRO **3.1** **Unidades métricas de longitud y sus equivalencias estadounidenses**

| Unidad métrica | Significado del prefijo | Equivalente métrico | Equivalente estadounidense |
|---|---|---|---|
| **1 kilómetro (km)** | *kilo* = 1 000 | 1 000 m = $10^3$ m | 3 280,84 pies o 0,62 millas; 1 milla = 1,61 km |
| **1 metro (m)** | | Unidad estándar de longitud | 39,37 pulgadas o 3,28 pies o 1,09 yardas |
| **1 decímetro (dm)** | *deci* = 1/10 | 0,1 m = $10^{-1}$ m | 3,94 pulgadas |
| **1 centímetro (cm)** | *centi* = 1/100 | 0,01 m = $10^{-2}$ m | 0,394 pulgadas; 1 pulgada = 2,54 cm |
| **1 milímetro (mm)** | *mili* = 1/1 000 | 0,001 m = $10^{-3}$ m | |
| **1 micrómetro (μm)** | *micro* = 1/1 000 000 | 0,000001 m = $10^{-6}$ m | |
| **1 nanómetro (nm)** | *nano* = 1/1 000 000 000 | 0,000000001 m = $10^{-9}$ m | |
| **1 picómetro (pm)** | *pico* = 1/1 000 000 000 000 | 0,000000000001 m = $10^{-12}$ m | |




**(a)** Partes principales y funciones




**(b)** Trayecto de la luz (desde abajo hacia arriba)

**Figura 3.1 Microscopio óptico compuesto.**

**?** ¿Cuál es el aumento total de un microscopio óptico compuesto con lente objetivo 40× y lente ocular 10×?

res entre los microbios (véase **Aplicaciones de la microbiología**, página 54.)

## Microscopio óptico

El término **microscopia óptica** se refiere al empleo de cualquier clase de microscopio que utilice luz visible para observar las muestras. Aquí examinaremos diversos tipos de microscopia óptica.

### Microscopio óptico compuesto

Un **microscopio óptico compuesto** (MO) moderno tiene una serie de lentes y utiliza luz visible como fuente de iluminación (**Fig. 3.1a**). Con el microscopio óptico compuesto, es posible examinar muestras muy pequeñas, además de algunos de sus detalles más delicados. Un conjunto de lentes finamente talladas (**Fig. 3.1b**) forma una imagen focal definida cuyo tamaño es muchas veces mayor que el de la muestra en sí. Este aumento se logra cuando los rayos luminosos procedentes del **iluminador** pasan a través de un **condensador**, que tiene lentes que dirigen los rayos de luz a través de la muestra. Desde aquí, los rayos pasan al interior de las lentes **objetivos**, las más próximas a la muestra. La imagen de la muestra vuelve a ser ampliada por el **ocular**.

ASM: la estructura y la función de los microorganismos se revelaron mediante el uso del microscopio (que incluye el microscopio óptico de campo claro, el de contraste de fase, el de fluorescencia y el microscopio electrónico).

El **aumento total** de la muestra se calcula mediante la multiplicación del aumento (potencia) del objetivo por el aumento (potencia) del ocular. Casi todos los microscopios utilizados en microbiología poseen varias lentes objetivo, que incluyen 10× (bajo aumento), 40× (alto aumento) y 100× (de inmersión en aceite). Casi todos los oculares amplían las muestras 10 veces. Al multiplicar el aumento de un objetivo específico por el del ocular, se observa que el aumento total puede ser de 100× con bajo aumento, de 400× con gran aumento y de 1 000× con inmersión en aceite. Algunos microscopios ópticos compuestos pueden conseguir un aumento de 2 000× con el objetivo de inmersión.

# ¿Qué es la capa mucilaginosa (*slime*)?

Cuando las bacterias crecen, a menudo permanecen juntas en grupos denominados biopelículas *(biofilms)*. Esto puede producir películas viscosas sobre rocas, alimentos, dentro de tuberías y sobre dispositivos médicos implantados. Las células bacterianas interactúan y exhiben una organización multicelular (**Fig. A**). *Pseudomonas aeruginosa* puede crecer dentro de un ser humano sin causar enfermedad hasta que se forma una biopelícula *(biofilm,* película biológica) que excede el sistema inmunitario del huésped. Las bacterias *P. aeruginosa* formadoras de biopelículas colonizan los pulmones de los pacientes con fibrosis quística y constituyen una causa fundamental de muerte en esos pacientes (**Fig. B**). Es posible que estas biopelículas que determinan la enfermedad puedan evitarse mediante nuevos fármacos dirigidos contra los factores inductores a los que destruyen (descritos brevemente).



**Figura A *Paenibacillus*. Cuando una colonia pequeña se separa de la colonia madre, otros grupos de células la siguen. Muy pronto, todas las bacterias remanentes se trasladan en conjunto para formar esta colonia espiralada.**

## Mixobacterias

Las mixobacterias se encuentran en la materia orgánica en descomposición y en el agua dulce de todo el mundo. Aunque son bacterias, muchas de ellas nunca existen como células individuales. *Myxococcus xanthus* parece "cazar" en grupos. En su hábitat acuoso natural, las células de *M. xanthus* forman colonias esféricas que rodean a las bacterias para atraparlas y luego segregan enzimas digestivas y absorben los nutrientes. En sustratos sólidos, otras células mixobacterianas se deslizan sobre una superficie sólida y dejan huellas mucilaginosas que son seguidas por otras células. Cuando los nutrientes escasean, las células se congregan para formar una masa dentro de la cual se diferencian en un cuerpo fructífero que consta de un pedúnculo mucilaginoso y grupos de esporas, como se muestra en la **Figura C**.

## *Vibrio*

*Aliivibrio fischeri* es una bacteria bioluminiscente que vive como un simbionte en el órgano productor de luz de los calamares y de ciertos peces. Cuando viven en libertad, las bacterias se encuentran en baja concentración y no emiten luz. En cambio, cuando crecen en su huésped, están muy concentradas y cada célula es inducida a producir la enzima luciferasa, que se utiliza en las vías químicas de la bioluminiscencia.

## Cómo es el comportamiento del grupo bacteriano

La densidad celular altera la expresión génica de las células bacterianas en un proceso conocido como *quorum sensing* o autoinducción. En el ámbito legal, un quorum es el número mínimo de miembros necesarios para definir diversos asuntos. Detección de quorum o autoinducción se refiere a la capacidad de las bacterias para comunicarse y coordinar el comportamiento. Las bacterias que emplean esta comunicación interbacteriana producen y segregan una sustancia química de señalización denominada *inductor*. A medida que el inductor difunde en el medio circundante, otras células bacterianas se desplazan hacia la fuente y comienzan a producir inductor. La concentración del inductor aumenta a medida que se incrementa la cantidad de células. A su vez, esto atrae más células e inicia la síntesis de más inductor.

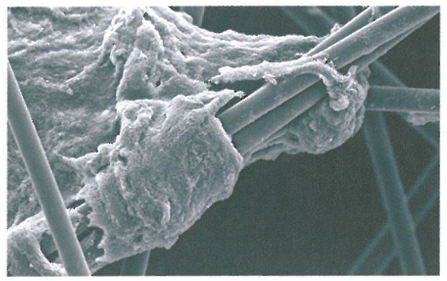



**Figura B Biopelícula de *Pseudomonas aeruginosa*.**

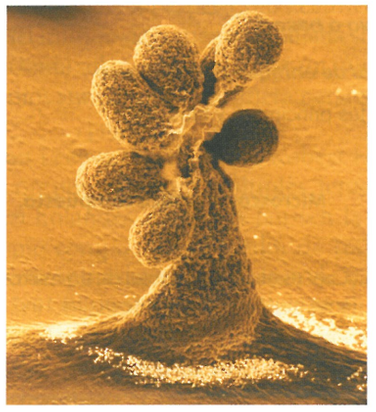


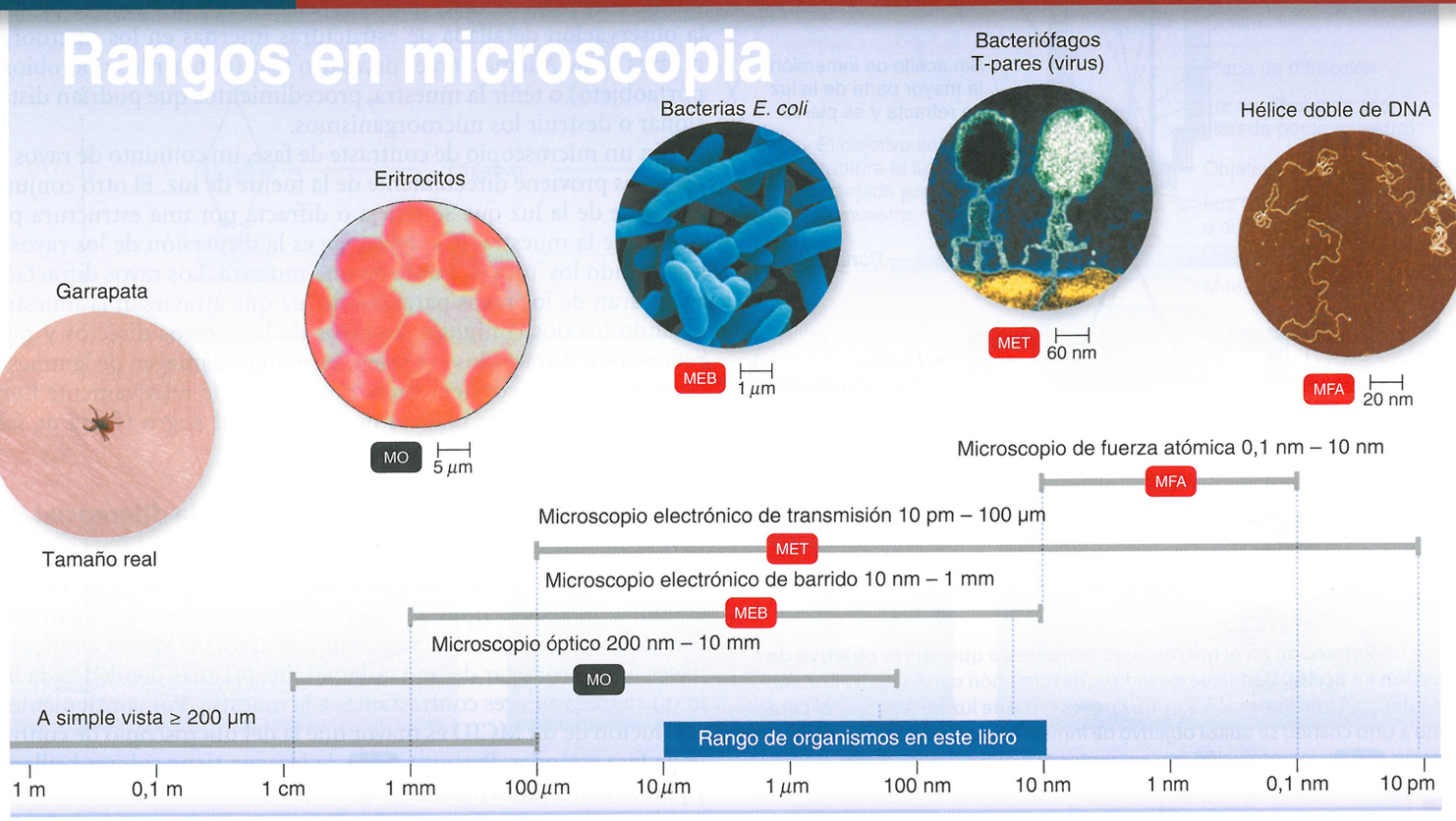

**Figura C Cuerpo fructífero de una mixobacteria.**

La **resolución** (también llamada *poder de resolución*) es la capacidad de las lentes de distinguir detalles finos o, más específicamente, la capacidad de distinguir una distancia separada determinada entre dos puntos. Por ejemplo, si un microscopio tiene un poder de resolución de 0,4 nm, es capaz de distinguir dos puntos como objetos separados si están al menos a 0,4 nm de distancia. Un principio general de la microscopia es que cuanto más corta sea la longitud de onda de la luz utilizada en el instrumento mayor será la resolución. La luz blanca utilizada en el microscopio óptico compuesto posee una longitud de onda relativamente grande y no puede resolver estructuras de menos de 0,2 μm. Este hecho y otras consideraciones prácticas limitan el aumento logrado por los mejores microscopios ópticos compuestos a casi 2 000×. Con fines comparativos, los microscopios de Van Leeuwenhoek tenían una resolución de 1 μm. En la Figura 3.2 se indican diversos elementos que pueden discriminarse con la resolución del ojo humano y los microscopios.

Para obtener una imagen clara con detalles precisos en el microscopio óptico compuesto, las muestras deben teñirse para que contrasten nítidamente con el *medio* que las rodea, es decir, con la sustancia en la cual están suspendidas. Para lograr ese contraste, es necesario cambiar el índice de refracción de la muestra con respecto al del medio. El **índice de refracción** es una medida de la capacidad

FIGURA INTEGRADORA 3.2

# Microscopios y aumento




## CONCEPTOS CLAVE

- Los microscopios se utilizan para aumentar el tamaño de los objetos pequeños.
- Dado que los microscopios tienen diferentes rangos de resoluciones, el tamaño de una muestra determina qué microscopios pueden utilizarse para ver la muestra de modo eficaz.
- Casi todas las microfotografías mostradas en este libro (como las que se observan arriba) tienen barras de tamaño y símbolos para ayudar a identificar el tamaño real de la muestra y el tipo de microscopio usado para esa imagen.
- El ícono rojo indica que la microfotografía fue coloreada de modo artificial.
- La resolución aumenta a medida que disminuye la longitud de onda.

Si una bacteria mide 1 micrómetro de longitud y su dedo índice mide 6,5 cm, ¿cuántas bacterias puede colocar a lo largo de su dedo?
Respuesta: 32 500.

de un medio de producir deflexión de la luz. Es posible cambiar el índice de refracción de las muestras al teñirlas, procedimiento que se analizará más adelante. Los rayos de luz atraviesan en línea recta un medio simple. Tras la tinción, cuando los rayos de luz atraviesan dos materiales (la muestra y el medio que la rodea) con distintos índices de refracción, los rayos cambian la dirección (se refractan) de un trayecto recto mediante la deflexión o el cambio de un ángulo en el límite entre los materiales. Esto aumenta el contraste de la imagen entre la muestra y el medio. Cuando los rayos de luz se alejan de la muestra, se dispersan y entran en las lentes oculares; por consiguiente, aumenta el tamaño de la imagen.

Para lograr un gran aumento (1 000×) con buena resolución, el objetivo debe ser pequeño. Aunque es deseable que la luz que atraviesa la muestra y el medio se refracte de forma diferente, no deben perderse rayos de luz que hayan atravesado la muestra teñida. Para conservar la dirección de los rayos de luz en el máximo aumento, se utiliza aceite de inmersión entre el portaobjetos y la lente del objetivo de inmersión (Fig. 3.3). El aceite de inmersión tiene el mismo índice de refracción que el vidrio, de modo que el aceite se convierte en parte de la óptica del microscopio. A menos que se utilice aceite de inmersión, los rayos de luz se refractan cuando ingresan desde la muestra hasta el aire y el objetivo deberá tener mayor diámetro para capturar la mayoría de ellos. El aceite tiene el mismo efecto que un aumento del diámetro del objetivo; por consiguiente, mejora el poder de resolución de las lentes. Si no se utiliza aceite de inmersión con un objetivo de inmersión, la imagen se torna borrosa, con mala resolución.

En las condiciones habituales de trabajo, el campo de visión de un microscopio óptico está iluminado de forma brillante. Cuando se enfoca la luz, el condensador produce una **iluminación brillante (campo claro)** (Fig. 3.4a).

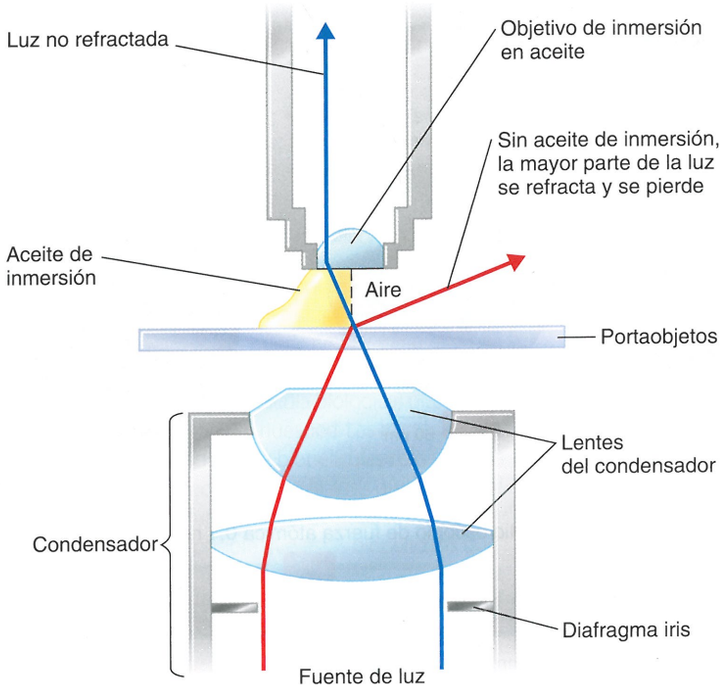



**Figura 3.3 Refracción en el microscopio compuesto que utiliza objetivo de inmersión en aceite.** Dado que los índices de refracción del vidrio del portaobjetos y del aceite de inmersión son iguales, los rayos de luz no refractan al pasar de uno a otro cuando se utiliza objetivo de inmersión. Este método produce imágenes con mejor resolución con aumentos mayores de 900×.

? ¿Por qué es necesaria la inmersión en aceite con 1 000× pero no con los objetivos de menor aumento?

No siempre es deseable teñir una muestra. Sin embargo, una célula no teñida tiene poco contraste con su entorno y, por consiguiente, es difícil de visualizar. Las células no teñidas se observan con más facilidad mediante los microscopios compuestos modificados que se describirán en la sección siguiente.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ En un microscopio compuesto, ¿a través de qué lentes pasa la luz? **3-2**
- ✓ ¿Qué significa que un microscopio tiene una resolución de 0,2 nm? **3-3**

## Microscopio de campo oscuro

El **microscopio de campo oscuro** se utiliza para examinar microorganismos vivos que no son visibles con el microscopio óptico común, no pueden teñirse con los métodos estándares o resultan tan distorsionados por la tinción que sus características no pueden identificarse. En lugar del condensador normal, el microscopio de campo oscuro tiene un condensador especial que incluye un disco opaco. El disco bloquea la luz que llegaría directamente al objetivo, en el que solo ingresa la luz reflejada (desviada hacia afuera) por la muestra. Como no hay una luz de fondo directa, la muestra aparece iluminada contra un fondo negro, es decir, el campo oscuro (Fig. 3.4b). Esta técnica se utiliza con frecuencia para examinar microorganismos no teñidos suspendidos en un líquido, por ejemplo, espiroquetas muy delgadas como *Treponema pallidum*, el agente causal de la sífilis.

## Microscopio de contraste de fase

Los microorganismos también pueden observarse con un **microscopio de contraste de fase**, que es especialmente útil porque permite la observación detallada de estructuras internas en los microorganismos *vivos*. Además, no es necesario fijar (adherir los microbios al portaobjeto) o teñir la muestra, procedimientos que podrían distorsionar o destruir los microorganismos.

En un microscopio de contraste de fase, un conjunto de rayos luminosos proviene directamente de la fuente de luz. El otro conjunto proviene de la luz que se refleja o difracta por una estructura particular de la muestra. (La *difracción* es la dispersión de los rayos de luz cuando los "toca" el borde de una muestra. Los rayos difractados se separan de los rayos paralelos de luz que atraviesan la muestra). Cuando los dos conjuntos de rayos de luz –rayos directos y rayos reflejados o difractados– se unen, forman una imagen de la muestra en el ocular, que contiene áreas que van desde relativamente luminosas (en fase) hasta matices de gris hasta el negro (fuera de fase; Fig. 3.4c).

## Microscopio de contraste por interferencia diferencial (MCID)

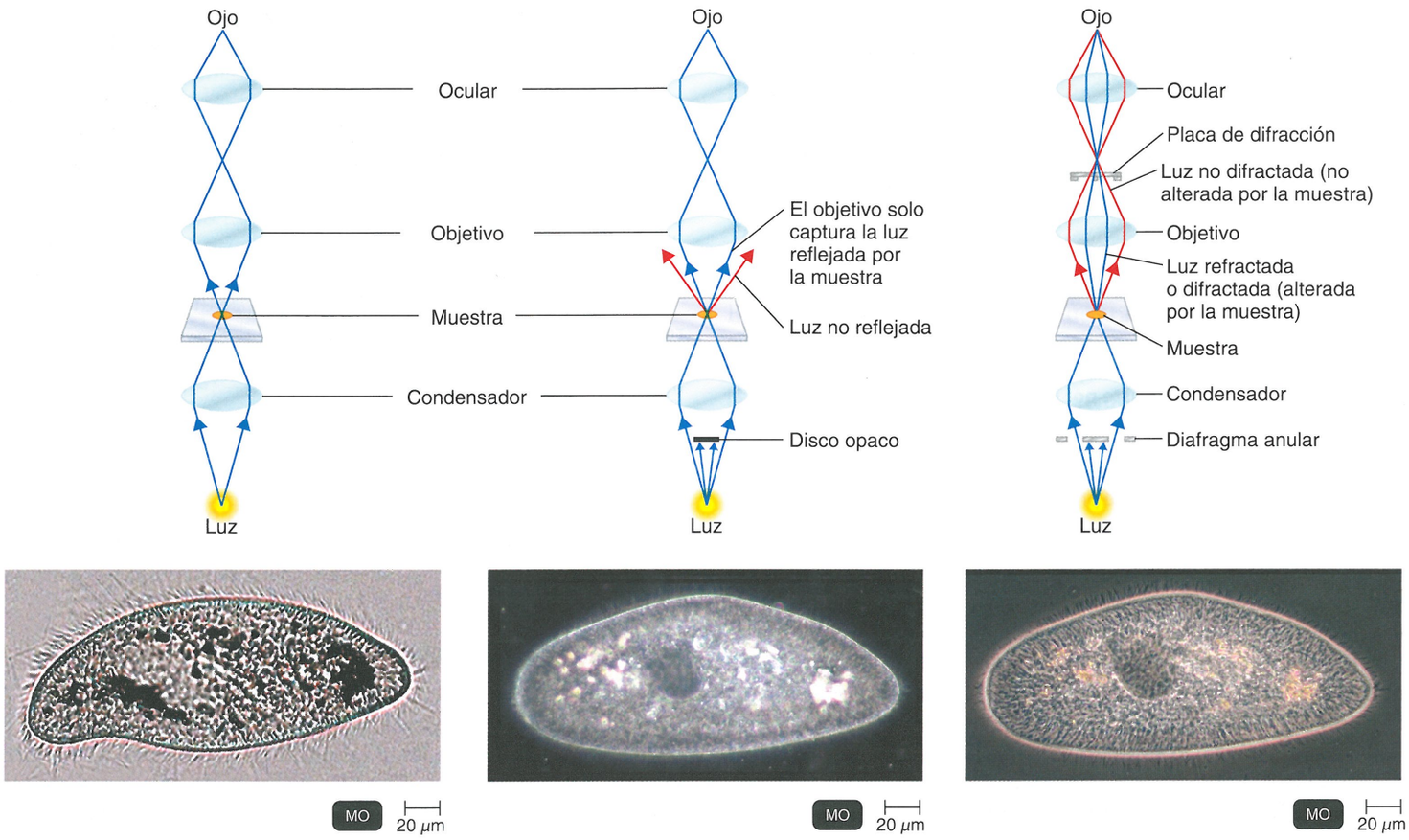
El **microscopio de contraste por interferencia diferencial** (MCID) es similar al microscopio de contraste de fase en que utiliza diferencias en los índices de refracción. Sin embargo, un MCID emplea dos haces de luz en lugar de uno. Además, los prismas dividen cada haz, lo que agrega colores contrastantes a la muestra. Por consiguiente, la resolución de un MCID es mayor que la del microscopio de contraste de fase estándar. Por otra parte, la imagen tiene colores brillantes y parece casi tridimensional (Fig. 3.5).

## Microscopio de fluorescencia

El **microscopio de fluorescencia** aprovecha las ventajas de la **fluorescencia**, es decir, la capacidad de ciertas sustancias de absorber luz de longitudes de onda corta (ultravioleta) y emitir una luz de una longitud de onda mayor (visible). Algunos organismos fluorescen naturalmente bajo la luz ultravioleta; si la muestra que se debe examinar no fluoresce de modo natural, se la tiñe con alguno de los colorantes fluorescentes denominados *fluorocromos*. Cuando los microorganismos teñidos con un fluorocromo se examinan mediante un microscopio de fluorescencia con una fuente de luz ultravioleta o cercana a ella, aparecen como objetos luminiscentes y brillantes contra un fondo oscuro.

Diferentes microorganismos tienen afinidad especial por distintos fluorocromos. Por ejemplo, el fluorocromo auramina O, que brilla con un color amarillo cuando se expone a la luz ultravioleta, es fuertemente absorbido por *Mycobacterium tuberculosis*, el agente causal de la tuberculosis. Cuando se aplica el colorante a una muestra de material en la que se sospecha la presencia de la bacteria, esta puede detectarse por la aparición de un brillo amarillo contra un fondo oscuro. *Bacillus anthracis*, el agente causal del carbunco, aparece de color verde manzana cuando se lo tiñe con otro fluorocromo, el isotiocianato de fluoresceína (FITC).

El principal uso de la microscopia de fluorescencia es una técnica diagnóstica denominada **inmunofluorescencia (IF)** o **técnica con anticuerpos fluorescentes**. Los **anticuerpos** son moléculas de defensa naturales que producen los seres humanos y varias especies de animales en respuesta a una sustancia extraña o **antígeno**. Los anticuerpos fluorescentes contra un antígeno particular se obtienen del siguiente modo: se le inyecta a un animal un antígeno específico, como por ejemplo una bacteria, y el animal comienza a producir an-




**(a) Campo claro.** (Parte superior) Trayecto de la luz en el microscopio de campo claro. Tipo de iluminación producida por un microscopio óptico compuesto común. (Parte inferior) La iluminación brillante muestra las estructuras internas y el contorno de la película transparente (cubierta externa).

**(b) Campo oscuro.** (Parte superior) El microscopio de campo oscuro utiliza un condensador especial con un disco opaco que elimina toda la luz en el centro del haz. La única luz que alcanza la muestra incide en ángulo: así, solo la luz reflejada por la muestra (rayos azules) alcanza el objetivo. (Parte inferior) Contra un fondo negro observado con microscopia de campo oscuro, los bordes de la célula son brillantes, algunas estructuras internas parecen brillar y la película es casi visible.

**(c) Contraste de fase.** (Parte superior) En la microscopia de contraste de fase, la muestra se ilumina por la luz que pasa a través de un diafragma anular. Los rayos de luz directos (no alterados por la muestra) siguen un trayecto diferente que los rayos de luz que son reflejados o difractados cuando atraviesan la muestra. Estos dos conjuntos de rayos se combinan en el ojo. Los rayos de luz reflejados o difractados se indican en azul; los rayos directos, en rojo. (Parte inferior) La microscopia de contraste de fase revela una mayor diferenciación de las estructuras internas y muestra con claridad la película.

**Figura 3.4 Microscopia de campo claro, campo oscuro y contraste de fase.** Las fotografías comparan las mismas muestras de *Paramecium* utilizando estas tres técnicas microscópicas diferentes.

? ¿Cuáles son las ventajas de la microscopia de campo claro, campo oscuro y contraste de fase?

ticuerpos específicos contra ese antígeno. Después de un tiempo suficiente, se extraen los anticuerpos del suero del animal. A continuación, como se muestra en la **Figura 3.6a**, se combina químicamente el fluorocromo con los anticuerpos. Luego, estos anticuerpos fluorescentes se agregan a un portaobjetos que contiene una bacteria desconocida. Si esa bacteria desconocida es la misma que se le inyectó al animal, los anticuerpos fluorescentes se unen a los antígenos presentes en la superficie de la bacteria y determinan que esta parezca fluorescente.

Esta técnica permite detectar bacterias u otros microorganismos patógenos, incluso dentro de células, tejidos u otras muestras clínicas (**Fig. 3.6b**). Posee una importancia extraordinaria porque con ella es posible identificar un microbio en el término de minutos. La inmunofluorescencia es especialmente útil en el diagnóstico de la sífilis y de la rabia. En el **Capítulo 18** volveremos a ocuparnos de las reacciones antígeno-anticuerpo y de la inmunofluorescencia.




**Figura 3.5 Microscopia de contraste por interferencia diferencial (MCID).** Como en el microscopio de contraste de fase, MCID utiliza diferencias en los índices de refracción para producir una imagen, en este caso el protozoo *Paramecium*. Los colores en la imagen se producen mediante prismas que dividen los dos haces de luz utilizados en este proceso.

? ¿Por qué la microfotografía obtenida con el MCID está coloreada en forma brillante?

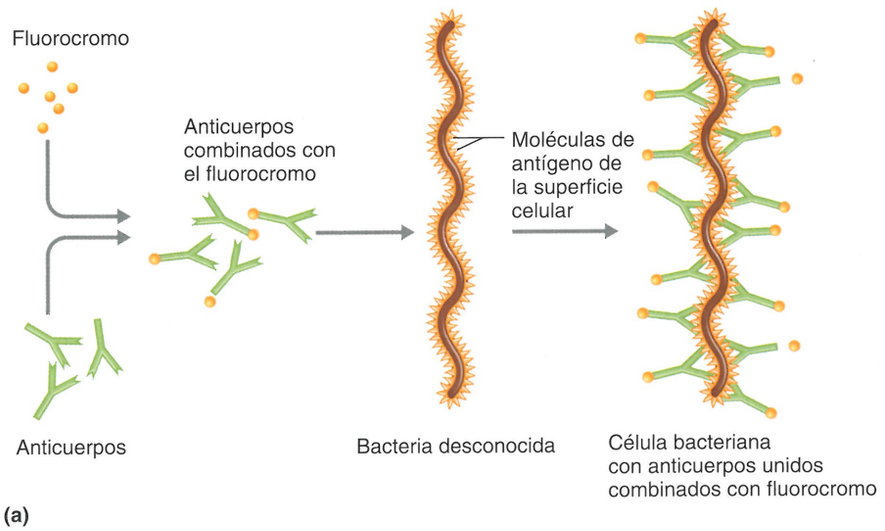
## Microscopio confocal

La **microscopia confocal** es una técnica de microscopia óptica utilizada para reconstruir imágenes tridimensionales. Lo mismo que para el microscopio fluorescente, las muestras se tiñen con fluorocromos de modo que emiten o producen luz. Pero en lugar de iluminar todo el campo, un plano de una pequeña región de una muestra se ilumina con una luz de corta longitud de onda (azul) que cruza la luz producida a través de una apertura alineada con la región iluminada. Cada plano corresponde a una imagen de un corte muy delgado obtenido por métodos físicos a partir de una muestra. Se iluminan planos y regiones sucesivas hasta lograr el barrido de toda la muestra. Como la microscopia confocal utiliza una apertura puntiforme, elimina las imágenes borrosas que se observan con otros microscopios. En consecuencia, suelen obtenerse imágenes bidimensionales con una nitidez excepcional y una resolución hasta un 40% mejor que la obtenida con otros microscopios.

Casi todos los microscopios confocales se utilizan con ordenadores para construir imágenes tridimensionales. Los planos explorados de una muestra se asemejan a un apilamiento de imágenes y se convierten en un formato digital que puede ser utilizado por el ordenador para elaborar una representación tridimensional. Las imágenes reconstruidas pueden rotarse y observarse en cualquier orientación. Esta técnica se ha usado para obtener imágenes tridimensionales de células enteras y componentes celulares (Fig. 3.7). Además, puede emplearse para evaluar la fisiología celular mediante la monitorización de las distribuciones y concentraciones de sustancias como el ATP y los iones de calcio.

## Microscopio de dos fotones

Como en el caso del microscopio confocal, las muestras se tiñen con un fluorocromo para **microscopio de dos fotones** (MDF). Este microscopio utiliza luz de larga longitud de onda (roja) y, por consiguiente, se necesitan dos fotones, en lugar de uno, para excitar el fluorocromo a fin de que emita luz. La longitud de onda más larga permite la formación de imágenes de células vivas de hasta 1 mm (1 000 μm) de profundidad (Fig. 3.8). La microscopia confocal per-



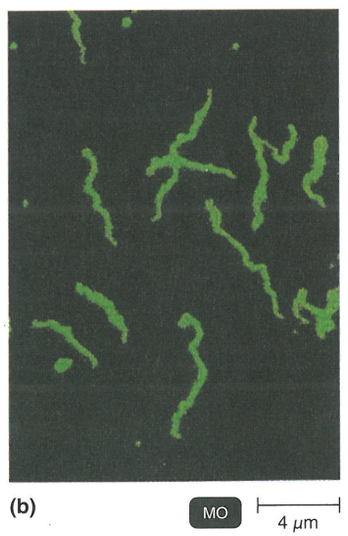




**Figura 3.6 Principio de la inmunofluorescencia. (a)** Un tipo de fluorocromo se combina con anticuerpos dirigidos contra un tipo específico de bacteria. Cuando se agrega la preparación a las células bacterianas sobre un portaobjetos, los anticuerpos se adhieren a las células bacterianas y estas fluorescen cuando se iluminan con luz ultravioleta. **(b)** En la prueba de absorción de anticuerpos antitreponémicos fluorescentes (FTA-ABS) para sífilis mostrada aquí, *Treponema pallidum* se observa como células verdes contra un fondo más oscuro.

? ¿Por qué no fluorescen otras bacterias en la prueba FTA-ABS?

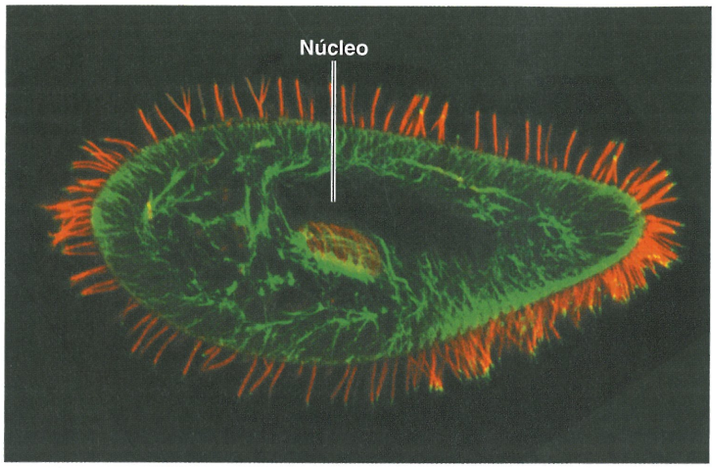



**Figura 3.7 Microscopia confocal.** La microscopia confocal produce imágenes tridimensionales y puede utilizarse para observar el interior de las células. Aquí se muestran las vacuolas contráctiles en *Paramecium tetraurelia*.

? ¿Cuáles son las ventajas de la microscopia confocal?

mite representar células en detalle solo a una profundidad de menos de 100 μm. Además, es menos probable que la longitud de onda larga genere oxígeno singulete, que daña las células (véase página 155). Otra ventaja de este tipo de microscopio es que puede seguir la actividad de la célula en tiempo real. Por ejemplo, se han observado las células del sistema inmunitario que responden a un antígeno.

## Microscopio acústico de barrido

El **microscopio acústico de barrido** (**MAB**) consiste en la interpretación de la acción de una onda sonora enviada a través de una muestra. Una onda sonora de una frecuencia específica incide sobre la muestra y la atraviesa, con una porción de ella que se refleja de nuevo cada vez que golpea una interfaz dentro del material. La resolución es de alrededor de 1 μm. El MAB se utiliza para estudiar células viables adheridas a otra superficie, como células cancerosas, placas arteriales y biopelículas bacterianas que obstruyen el equipo (Fig. 3.9).

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿En qué se asemejan las microscopias de campo claro, campo oscuro, contraste de fase y fluorescencia? **3-4**

## Microscopio electrónico

Los objetos de menos de 0,2 μm, como los virus o las estructuras celulares internas, deben observarse con un **microscopio electrónico**, en el que se utiliza un haz de electrones en lugar de luz; los electrones libres viajan en forma de ondas. El poder de resolución del microscopio electrónico es mucho mayor que el de los otros microscopios descritos debido a que la longitud de onda de los electrones es alrededor de 100 000 veces menor que la de la luz visible. Por lo tanto, los microscopios electrónicos se utilizan para examinar estructuras demasiado pequeñas para que puedan identificarse con la resolución del microscopio óptico. Las imágenes producidas por los microscopios electrónicos siempre son negras y blancas, si bien pueden colorearse de forma artificial para acentuar ciertos detalles.

En lugar de lentes de vidrio, el microscopio electrónico posee lentes electromagnéticas para enfocar un haz de electrones sobre una muestra. Hay dos tipos de microscopios electrónicos: el microscopio electrónico de transmisión y el microscopio electrónico de barrido.

### Microscopio electrónico de transmisión

En el **microscopio electrónico de transmisión** (**MET**), un haz de electrones precisamente enfocado proveniente de un cañón de electrones atraviesa un corte ultradelgado especialmente preparado de la muestra (Fig. 3.10a). El haz se enfoca sobre un área pequeña de la muestra mediante un condensador electromagnético que cumple más o menos la misma función que el condensador del microscopio óptico, es decir, dirige el haz de electrones en una línea recta para iluminar la muestra.

En lugar de colocar la muestra en un portaobjetos de vidrio, como en el microscopio óptico, suele utilizarse una rejilla de cobre. El haz de electrones atraviesa primero la muestra y después las lentes electromagnéticas del objetivo, con lo cual aumenta el tamaño de la imagen. Por último, los electrones son enfocados por las lentes electromagnéticas proyectadas (en lugar de las del ocular del microscopio óptico) sobre una pantalla fluorescente o una placa fotográfica. La imagen final, denominada *microfotografía electrónica de transmisión*, aparece en forma de zonas claras y oscuras según el número de electrones absorbidos por las diversas áreas de la muestra.

En la práctica, el microscopio electrónico de transmisión puede distinguir objetos separados por una distancia tan corta como

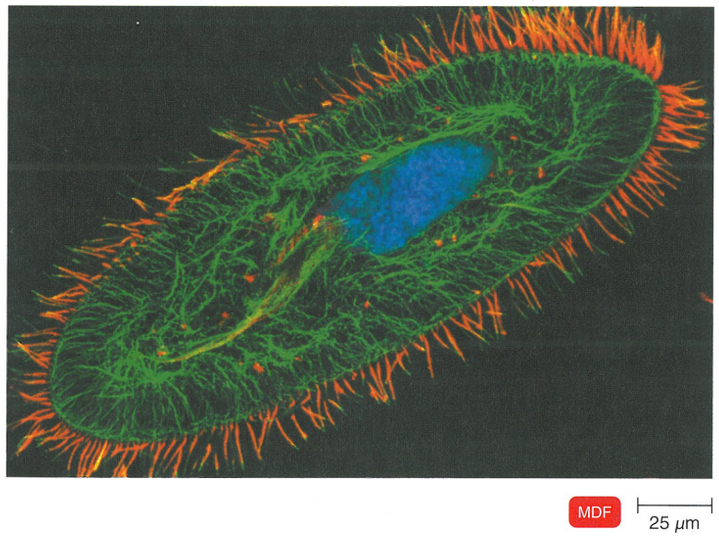



**Figura 3.8 Microscopio de dos fotones (MDF).** Este procedimiento permite obtener imágenes de las células de hasta 1 mm en detalle. Esta imagen muestra a *Paramecium*. La inmunofluorescencia se utiliza para mostrar microtúbulos y el núcleo.

? ¿Cuáles son las diferencias entre el microscopio de dos fotones y el microscopio confocal?

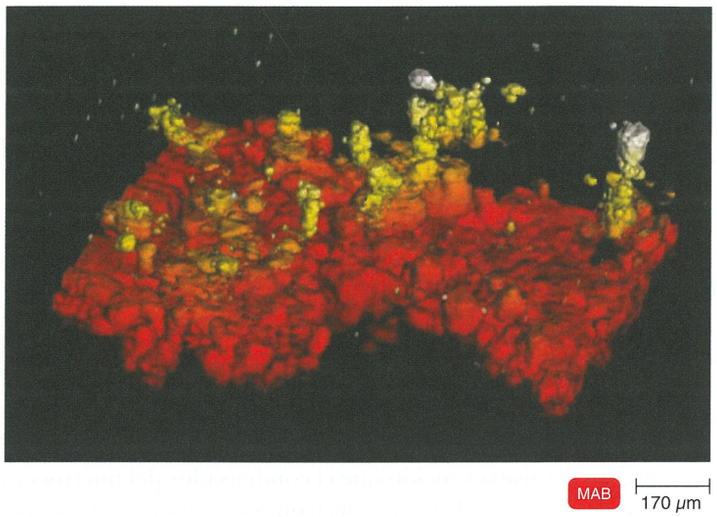


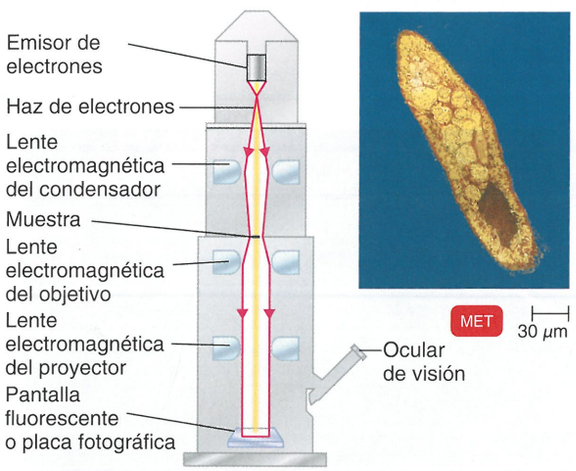

**Figura 3.9 Microscopio acústico de barrido (MAB).** En esencia, el microscopio acústico de barrido consiste en la interpretación de la acción de ondas sonoras que atraviesan una muestra. © 2006 IEEE.

? ¿Cuál es el uso principal del MAB?

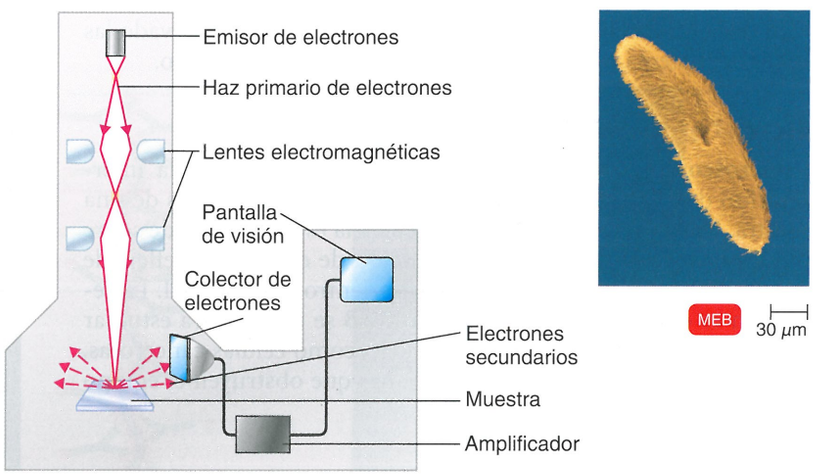
10 pm y suele ampliarlos de 10 000 a 100 000×. Dado que la mayoría de las muestras microscópicas son muy delgadas, el contraste entre sus ultraestructuras y el fondo es débil. El contraste puede aumentarse de forma notoria mediante el empleo de una "tinción" que absorba electrones y produzca una imagen más oscura en la región teñida. Por lo general, se utilizan sales de metales pesados como plomo, osmio, tungsteno o uranio. Estos metales pueden fijarse sobre la muestra (*tinción positiva*) o utilizarse para aumentar la opacidad a los electrones del campo circundante (*tinción negativa*). Esta última es útil para el estudio de muestras muy pequeñas, como partículas virales, flagelos bacterianos y moléculas de proteína.

Además de las tinciones positivas o negativas, la observación de los microorganismos puede valerse de una técnica denominada *proyección de sombras*. Este procedimiento consiste en el rociado de la muestra con un metal pesado como platino u oro que se aplican desde un lado y con una angulación de alrededor de 45° respecto de la muestra. El metal se acumula sobre un lado de la muestra, y la superficie sin depósito metálico sobre el lado opuesto de la muestra produce una claridad que se distribuye como un sombreado. Esto confiere un efecto tridimensional a la muestra y proporciona una idea general de su tamaño y forma (véase **Fig. 4.6**, página 76).

La microscopia electrónica de transmisión tiene alta resolución y es extremadamente útil para examinar capas distintas de una muestra. No obstante, presenta ciertas desventajas. Dado que los electrones tienen un poder de penetración limitado, solo pueden estudiarse con eficacia cortes muy delgados de la muestra (de alrededor de 100 nm). Por consiguiente, la muestra no tiene aspecto tridimensional. Además, los preparados deben ser fijados, deshidratados y observados en condiciones estrictas de vacío para evitar la dispersión de electrones. Estos tratamientos no solo destruyen la muestra, sino que también provocan algo de contracción y distorsión, en ocasiones de tal magnitud que pueden aparentar estructuras adicionales en una




**(a) Transmisión.** (Izquierda) En un microscopio electrónico de transmisión, los electrones atraviesan la muestra y se dispersan. Las lentes magnéticas enfocan la imagen sobre una pantalla fluorescente o una placa fotográfica. (Derecha) Esta microfotografía electrónica de transmisión (MET) coloreada muestra un corte delgado de una célula de *Paramecium*. En este tipo de microscopia pueden observarse las estructuras internas del corte delgado.



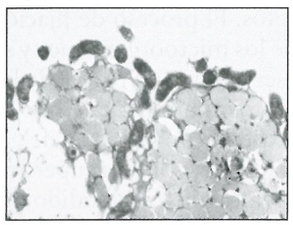

**(b) Barrido.** (Izquierda) En un microscopio electrónico de barrido, los electrones primarios "barren" toda la muestra, chocan y desprenden electrones de su superficie. Estos electrones secundarios son recogidos por un colector, amplificados y transmitidos sobre una pantalla o placa fotográfica para su visión. (Derecha) En esta microfotografía electrónica de barrido (MEB) coloreada pueden observarse las estructuras de superficie de una célula de *Paramecium*. Nótese el aspecto tridimensional de esta célula, en contraste con el aspecto bidimensional de la microfotografía electrónica obtenida por transmisión de la parte (a).

**Figura 3.10 Microscopia electrónica de transmisión y de barrido.** Las ilustraciones muestran una célula de *Paramecium* vistas con ambos tipos de microscopios. Aunque las microfotografías electrónicas normalmente son en negro y blanco, estas y otras microfotografías electrónicas de este libro fueron coloreadas de forma artificial para destacarlas.

? ¿En qué difieren las imágenes del mismo organismo obtenidas por MET y MEB?

## Caso clínico

*Helicobacter pylori* es una bacteria gramnegativa, en forma de espiral, con varios flagelos. Es la causa más frecuente de úlceras pépticas en seres humanos y también puede causar cáncer de estómago. La primera microfotografía electrónica de *H. pylori* se observó en la década de 1980, cuando el físico australiano Robin Warren utilizó un microscopio electrónico para observar esta bacteria en el tejido del estómago.



MET 5 μm

**¿Por qué fue necesario un microscopio electrónico para observar las bacterias *Helicobacter pylori*?**

52 61 66 67

célula preparada. Las estructuras que aparecen como consecuencia del método de preparación se denominan *artificios* ("artefactos").

### Microscopio electrónico de barrido

El **microscopio electrónico de barrido** (MEB) soluciona el problema de los cortes asociado con la microscopia electrónica de transmisión y proporciona imágenes tridimensionales sorprendentes de las muestras (Fig. 3.10b). Un cañón de electrones produce un haz de electrones enfocado con precisión, denominado haz primario. Estos electrones atraviesan lentes electromagnéticas y son dirigidos sobre la superficie de la muestra. El haz primario de electrones elimina electrones de la superficie externa de la muestra, que son emitidos en forma secundaria, transmitidos hasta un colector, y luego amplificados y utilizados para formar una imagen sobre una pantalla o sobre una placa fotográfica. La imagen se denomina *microfotografía electrónica de barrido*. En la práctica este microscopio, que es especialmente útil para estudiar las estructuras superficiales de las células intactas y de los virus, puede discriminar objetos separados por una distancia de apenas 20 nm y suele producir un aumento de 1 000 a 10 000×.

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Por qué los microscopios electrónicos tienen mayor resolución que los microscopios ópticos? **3-5**

## Microscopio de sonda de barrido

Desde los comienzos de la década de 1980 se han desarrollado varios tipos nuevos de microscopios, denominados **microscopios de sonda de barrido**. Estos microscopios utilizan varias clases de sondas para examinar la superficie de una muestra en límites muy próximos y sin modificar la muestra ni exponerla a daños como resultado de la alta energía de radiación. Pueden utilizarse para trazar mapas de las formas atómicas y moleculares, a fin de caracterizar las propiedades magnéticas y químicas y determinar las variaciones de temperatura dentro de las células. Entre los nuevos microscopios de sonda de barrido están el microscopio de barrido por efecto túnel y el microscopio de fuerza atómica, que se describirán a continuación.

### Microscopio de barrido por efecto túnel

El **microscopio de barrido por efecto túnel** (MBT) utiliza una sonda delgada de metal tungsteno que explora una muestra y produce una imagen que revela las protuberancias y las depresiones de los átomos sobre la superficie de la muestra (Fig. 3.11a). El poder de resolución de un MBT es mucho mayor que el del microscopio electrónico; puede discriminar características de solo 1/100 del tamaño de un átomo. Además, no se necesita una preparación especial de la muestra para la observación. Con estos MBT, se obtienen imágenes con detalles increíbles de moléculas como el DNA.

### Microscopio de fuerza atómica

En el **microscopio de fuerza atómica** (MFA) se aplica con una fuerza suave una sonda de metal y diamante sobre una muestra. A medida que la sonda se desplaza a lo largo de la superficie de la muestra, se registran sus movimientos y se produce una imagen tridimensional (Fig. 3.11b). Como sucede con el MBT, el MFA no requiere una preparación especial de la muestra. Se lo utiliza para formar imágenes de sustancias biológicas (con un detalle casi atómico) (véase también Fig. 17.4c, página 473)y procesos moleculares (como la agregación de la fibrina, un componente del coágulo sanguíneo).

En el Cuadro 3.2 se resumen los diversos tipos de microscopios que acaban de describirse.

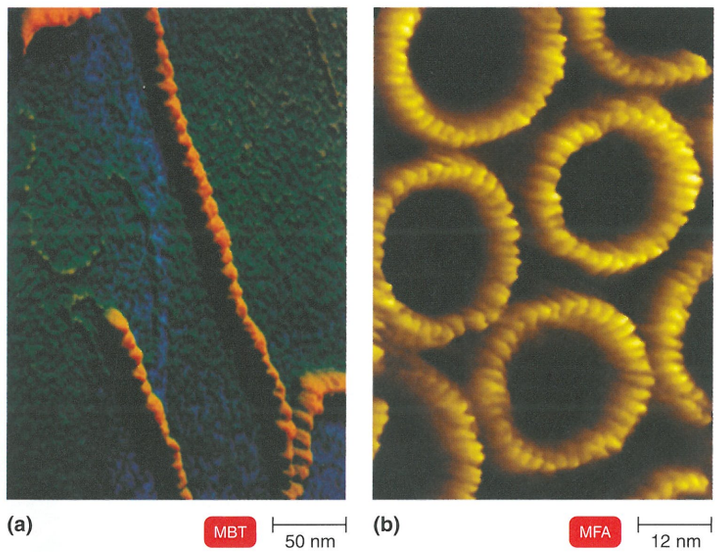



**Figura 3.11 Microscopia de sonda de barrido. (a)** Imagen de la microscopia de barrido por efecto túnel (MBT) de la proteína RecA de *E. coli*. Esta proteína participa en la reparación del DNA. **(b)** Imagen de la microscopia de fuerza atómica (MFA) de la toxina perfringolisina O de *Clostridium perfringens*. Esta toxina forma orificios en las membranas citoplasmáticas humanas.

? ¿Cuál es el principio empleado en la microscopia de sonda de barrido?

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

✓ ¿Por qué se utiliza el MET? ¿El MEB? ¿El microscopio de sonda de barrido? **3-6**

# Preparación de muestras para microscopia óptica

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

- **3-7** Diferenciar entre colorantes ácidos y básicos.
- **3-8** Explicar el propósito de la tinción simple.
- **3-9** Mencionar los pasos de la preparación de una tinción de Gram y describir el aspecto de las células grampositivas y gramnegativas después de cada paso.
- **3-10** Comparar las tinciones de Gram y de ácido-alcohol resistencia.
- **3-11** Explicar por qué se utiliza cada una de las siguientes tinciones: para cápsulas, para endosporas y para flagelos.

Como casi todos los microorganismos son prácticamente incoloros cuando se los observa a través de un microscopio óptico estándar, a menudo es preciso prepararlos para la observación y una de las maneras de hacerlo consiste en someterlos a tinción (coloración). A continuación, describiremos varios procedimientos de tinción diferentes.

## Preparación de frotis para la tinción

En su mayoría, las observaciones iniciales de los microorganismos se realizan con preparados teñidos. El término **tinción** significa simplemente teñir los microorganismos con un colorante que destaque ciertas estructuras. Sin embargo, antes de teñir los microorganismos se los debe **fijar** (adherirlos) al portaobjetos. El proceso de fijación produce en forma simultánea la muerte de los microorganismos y su adherencia al portaobjetos. También preserva diversas partes de los microbios en su estado natural con una distorsión mínima.

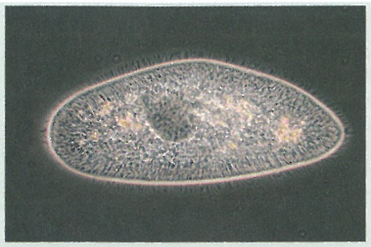
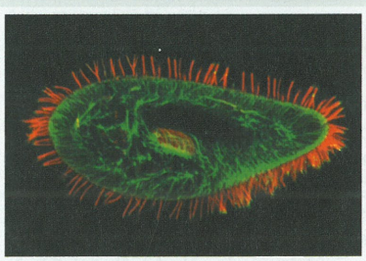
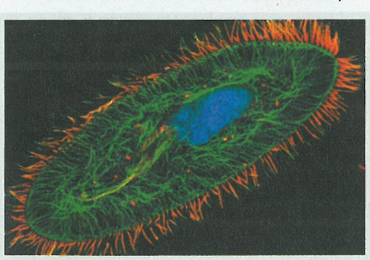
Cuando se debe fijar una muestra, se extiende una película delgada del material que contiene los microorganismos sobre la superficie del portaobjetos. Esta película, denominada **frotis** (o extendido), se deja secar al aire. A continuación y en la mayor parte de los procedimientos de tinción, el portaobjetos se fija pasándolo varias veces a través de la llama de un mechero Bunsen con el lado del frotis hacia arriba o cubriéndolo con alcohol metílico (metanol) durante 1 minuto. Se aplica el colorante, se lo lava con agua y se lo seca con papel absorbente. Si no se realizara la fijación, el colorante podría arrastrar los microbios del portaobjetos. Una vez efectuado el procedimiento descrito, los microorganismos están listos para la observación microscópica.

Los colorantes son sales compuestas por un ion positivo y un ion negativo, uno de los cuales está coloreado y se conoce como *cromóforo*. El color de los denominados **colorantes básicos** está en el ion positivo; en los **colorantes ácidos**, en el ion negativo. En un pH

CUADRO **3.2** **Resumen de los diversos tipos de microscopios**

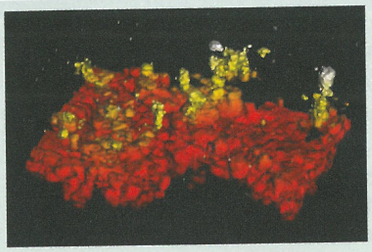
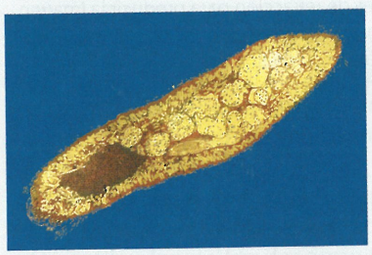
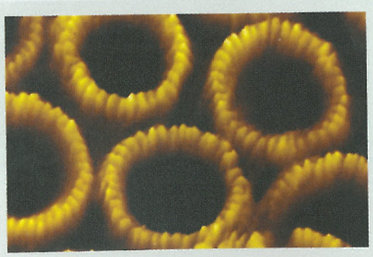
| Tipo de microscopio | Características distintivas | Imagen típica | Usos principales |
|---|---|---|---|
| **Óptico** | | | |
| Campo claro | Utiliza luz visible como fuente de iluminación, no puede resolver estructuras con un tamaño menor de 0,2 µm; la muestra aparece contra un fondo oscuro. Su uso es económico y sencillo. |   *Paramecium* | Observar diversas muestras teñidas y contar microbios; no resuelve elementos muy pequeños como los virus. |
| Campo oscuro | Utiliza un condensador especial con un disco opaco que bloquea la luz que llega directamente al objetivo; solo ingresa al objetivo la luz reflejada por la muestra que aparece iluminada contra un fondo negro. |   *Paramecium* | Examinar microorganismos vivos que son invisibles con la microscopia de campo claro, no se tiñen con facilidad o se distorsionan por la tinción; se utiliza con frecuencia para detectar *Treponema pallidum* en el diagnóstico de sífilis. |

CUADRO **3.2** *(continuación)*

| Tipo de microscopio | Características distintivas | Imagen típica | Usos principales |
|---|---|---|---|
| Contraste de fase | Utiliza un condensador especial que contiene un diafragma anular (con forma de anillo). El diafragma permite que la luz directa pase a través del condensador, enfocando luz sobre la muestra y una placa de difracción en la lente objetivo. Los rayos de luz directos y reflejados o difractados se unen para forman la imagen. No requiere tinción. |  *Paramecium* MO 25 µm | Facilitar la observación de las estructuras internas de muestras viables. |
| De contraste por interferencia diferencial (MCID) | Como el contraste de fase, emplea las diferencias en los índices de refracción para producir la imagen. Utiliza dos haces de luz separados por prismas; la muestra aparece coloreada como resultado del efecto prisma. No requiere tinción. |  *Paramecium* MO 23 µm | Proporcionar imágenes tridimensionales. |
| Fluorescencia | Utiliza una fuente de luz ultravioleta o cercana a la ultravioleta que hace que los microbios que emiten luz en una muestra aparezcan como fluorescentes. |  *Treponema pallidum* MO 2 µm | En técnicas con anticuerpos fluorescentes (inmunofluorescencia) para detectar con rapidez e identificar microbios en muestras de tejidos o clínicas. |
| **Confocal** | Utiliza un fotón único para iluminar un plano de la muestra por vez. |  *Paramecium* CF 25 µm | Obtener imágenes bidimensionales y tridimensionales de células para aplicaciones biomédicas. |
| **Dos fotones** | Utiliza dos fotones para iluminar una muestra. |  *Paramecium* MDF 22 µm | Obtener imágenes de células viables hasta una profundidad de 1 mm, reducir la fototoxicidad y observar la actividad celular en tiempo real. |

*(continúa)*

CUADRO **3.2** **Resumen de los diversos tipos de microscopios** *(continuación)*

| Tipo de microscopio | Características distintivas | Imagen típica | Usos principales |
|---|---|---|---|
| **Acústico de barrido** | Utiliza una onda sonora de frecuencia específica que atraviesa la muestra con una porción que se refleja cuando la golpea. |  Biopelícula MAB 180 μm | Examinar células vivas adheridas a otra superficie, como células cancerosas, placa arterial y películas biológicas dentro del material. |
| **Electrónico** | | | |
| Transmisión | Utiliza un haz de electrones en lugar de luz; los electrones atraviesan la muestra; dada la longitud de onda más pequeña de los electrones, pueden resolverse estructuras menores de 0,2 μm. La imagen producida es bidimensional. |  *Paramecium* MET 25 μm | Examinar virus o la ultraestructura interna en cortes delgados de células (por lo general aumenta 10 000-100 000×). |
| Barrido | Utiliza un haz de electrones en lugar de luz; los electrones se reflejan desde la muestra; dada la longitud de onda más pequeña de los electrones, pueden resolverse estructuras menores de 0,2 μm. La imagen producida es tridimensional. |  *Paramecium* MEB 25 μm | Estudiar las características de superficie de células y virus (por lo general aumenta 1 000-10 000×). |
| **De sonda de barrido** | | | |
| De barrido con efecto túnel | Utiliza una sonda delgada de metal que recorre una muestra y produce una imagen que revela las protuberancias y las depresiones de los átomos sobre la superficie de la muestra. El poder de resolución es mucho mayor que el de un microscopio electrónico. No se precisa una preparación especial. |  Proteína RecA de *E. coli* MBT 45 nm | Proporciona imágenes muy detalladas de moléculas dentro de las células. |
| Fuerza atómica | Utiliza una sonda de metal y diamante que es suavemente aplicada en la superficie de la muestra. Produce una imagen tridimensional. No se precisa una preparación especial. |  Toxina perfringolisina O de *Clostidium perfringens* MFA 9 nm | Proporciona imágenes tridimensionales de muestras biológicas con alta resolución en detalle casi atómico y puede medir propiedades físicas de muestras biológicas y procesos moleculares. |

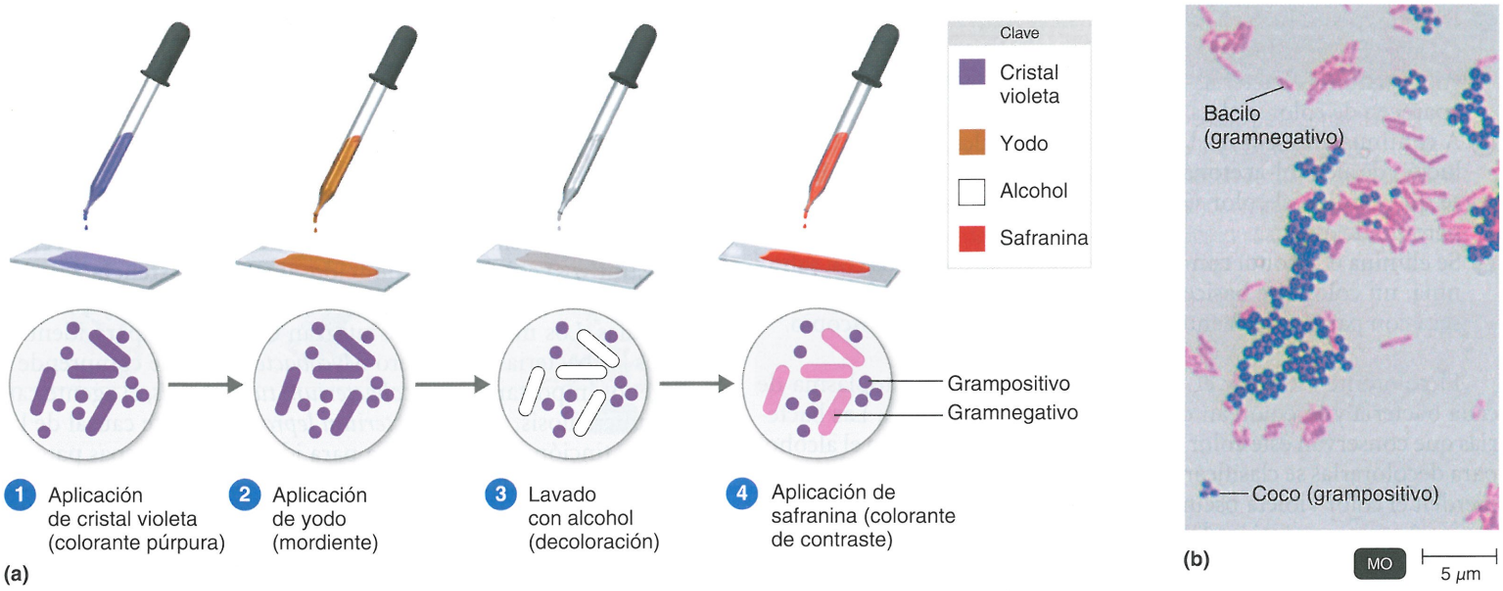



**Figura 3.12 Tinción de Gram. (a)** Procedimiento. **(b)** Microfotografía de bacterias teñidas con Gram. Los cocos (púrpura) son grampositivos y los bacilos (rosados) son gramnegativos.

**?** ¿Por qué es útil la reacción de Gram para recetar un tratamiento antibiótico?

de 7, las bacterias presentan una carga levemente negativa. Por lo tanto, el ion positivo coloreado en un colorante básico es atraído hacia la célula bacteriana con carga negativa. Los colorantes básicos, entre los que se encuentran el violeta de genciana, el azul de metileno, el verde de malaquita y la safranina, se utilizan con más frecuencia que los colorantes ácidos. Estos últimos no son atraídos por la mayor parte de los tipos de bacterias porque la superficie bacteriana con carga negativa repele los iones negativos del colorante, de modo que este tiñe el fondo en lugar de la estructura bacteriana. Las preparación de cultivos bacterianos incoloros contra un fondo coloreado se denomina **tinción negativa**, una técnica valiosa para la observación de las formas generales, los tamaños y las cápsulas celulares porque las células resultan muy visibles contra un fondo oscuro que contrasta (véase Fig. 3.14a, página 67). Las distorsiones del tamaño y la forma de las células disminuyen al mínimo porque no se requiere fijación y las células no captan el colorante. Son ejemplos de colorantes ácidos la eosina, la fucsina ácida y la nigrosina.

Para aplicar los colorantes ácidos o básicos, los microbiólogos emplean tres clases de técnicas de tinción: simple, diferencial y especial.

## Tinciones simples

Una **tinción simple** es una solución acuosa o alcohólica de un colorante básico único. Aunque los diferentes colorantes se unen de forma específica a las distintas partes de las células, el propósito principal de una tinción simple es destacar el microorganismo completo para que se vean las formas y las estructuras celulares básicas. El colorante se aplica al frotis fijado durante un tiempo determinado y luego se lava; a continuación, el portaobjetos se seca y se examina. En ocasiones, se agrega una sustancia química a la solución para intensificar la coloración; este aditivo se denomina **mordiente**. Una de las funciones de un mordiente es aumentar la afinidad de una muestra biológica por un colorante; otra es cubrir una estructura (como un flagelo) para darle mayor espesor y facilitar la observación después del teñido. Algunas de las tinciones simples utilizadas con frecuencia en el laboratorio son el azul de metileno, la carbolfucsina, el violeta de genciana (cristal violeta) y la safranina.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Por qué una tinción negativa no colorea una célula? **3-7**
- ✓ ¿Por qué es necesaria la fijación para la mayoría de los procesos de tinción? **3-8**

## Tinciones diferenciales

A diferencia de las tinciones simples, las **tinciones diferenciales** reaccionan de modo diferente con las distintas clases de bacterias y, por lo tanto, pueden ser empleadas para establecer una distinción entre ellas. Las tinciones diferenciales utilizadas con más frecuencia para las bacterias son la tinción de Gram y la tinción de ácido-alcohol resistencia.

### Tinción de Gram

La **tinción de Gram** fue desarrollada por el bacteriólogo danés Hans Christian Gram en 1884 y es uno de los procedimientos de tinción más útiles porque permite clasificar las bacterias en dos grandes grupos: grampositivas y gramnegativas.

En este procedimiento (Fig. 3.12a)

1. Un frotis fijado con calor se cubre con un colorante violeta básico, por lo general violeta de genciana. Como el colorante violeta imparte su color a todas las células, se lo denomina **colorante primario**.

2. Después de un breve lapso, se escurre el colorante violeta, se lava el frotis y se lo cubre con yodo, un mordiente. Cuando se retira el yodo, tanto las bacterias grampositivas como las gramnegativas aparecen de color violeta oscuro o púrpura.
3. A continuación se lava el portaobjetos con alcohol o con una solución de alcohol-acetona. Esta solución es un **agente decolorante** que elimina el color violeta de las células de algunas especies pero no de otras.
4. Se elimina el alcohol con agua y se tiñe el portaobjetos con safranina, un colorante básico. Luego se vuelve a lavar el frotis, se lo seca con papel absorbente y se lo examina con el microscopio.

El colorante violeta y el yodo se combinan en el citoplasma de cada bacteria y lo colorean de violeta oscuro o púrpura. Las bacterias que conservan este color después de haberles agregado el alcohol para decolorarlas se clasifican como **grampositivas**; las bacterias que pierden el color violeta oscuro después de la decoloración se clasifican como **gramnegativas** (Fig. 3.12b). Como las bacterias gramnegativas son incoloras después del lavado con alcohol, dejan de ser visibles. Por ese motivo, se les aplica el colorante básico safranina, que las convierte en rosadas. Los colorantes como la safranina que tienen un color que contrasta con el colorante primario se denominan **contratinciones**. Dado que las bacterias grampositivas conservan el colorante púrpura original, no son afectadas por la contratinción safranina.

Como se verá en el Capítulo 4, las diferentes clases de bacterias reaccionan de modo distinto frente a la tinción de Gram porque las diferencias estructurales en sus paredes determinan la retención o el escape de una combinación de violeta de genciana y del yodo, denominada complejo violeta-yodo (CV-I). Entre otras diferencias, las bacterias grampositivas tienen un peptidoglucano (disacáridos y aminoácidos) en su pared celular más grueso que las bacterias gramnegativas. Además, las bacterias gramnegativas contienen una capa de lipopolisacáridos (lípidos y polisacáridos) como parte de su pared celular (véase Fig. 4.13, página 82). Cuando se los aplica tanto a células grampositivas como gramnegativas, el violeta de genciana y luego el yodo ingresan con facilidad en las células, en cuyo interior se combinan para formar CV-I. Este complejo es más grande que la molécula de violeta de genciana que ingresó en las células y, por su tamaño, no puede ser eliminado por el agregado de alcohol de la capa de peptidoglucano intacta de las células grampositivas. Por consiguiente, las células grampositivas retienen el color del colorante violeta de genciana. En cambio, en las células gramnegativas el alcohol altera la capa externa de lipopolisacárido y el complejo CV-I se elimina de la capa delgada de peptidoglucano. Como consecuencia, las células gramnegativas son incoloras hasta que se agrega el colorante safranina, después de lo cual aparecen de color rosado.

En síntesis, las células grampositivas retienen el colorante y permanecen de color violeta. Las células gramnegativas no retienen el colorante; son incoloras hasta que se las tiñe con una contratinción roja.

El método de Gram es una de las técnicas de tinción más importantes en microbiología médica, pero sus resultados no pueden aplicarse de modo universal porque algunas células bacterianas se tiñen deficientemente o no se tiñen. Los resultados de la tinción de Gram son más uniformes cuando esta es utilizada en bacterias jóvenes, en etapa de crecimiento.

La coloración de una bacteria mediante la tinción de Gram puede proporcionar información valiosa para el tratamiento de ciertas enfermedades. Las bacterias grampositivas suelen ser destruidas con facilidad por las penicilinas y las cefalosporinas. Por lo general, las bacterias gramnegativas son más resistentes porque los antibióticos no pueden atravesar la capa de lipopolisacárido. Parte de la resistencia a estos antibióticos entre las bacterias grampositivas y gramnegativas se debe a la inactivación bacteriana de los antibióticos.

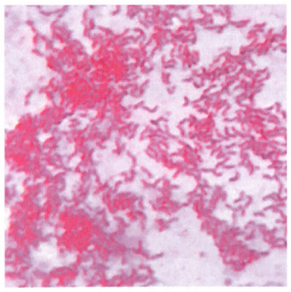
### Tinción de ácido-alcohol resistencia

Otra tinción diferencial importante (que diferencia bacterias en grupos distintivos) es la **tinción de ácido-alcohol resistencia**, que se fija firmemente solo a las bacterias que poseen ceras en las paredes de sus células. Los microbiólogos utilizan esta tinción para identificar a todas las bacterias del género *Mycobacterium*, que comprende dos patógenos importantes: *Mycobacterium tuberculosis*, el agente causal de la tuberculosis, y *Mycobacterium leprae*, el agente causal de la lepra. Esta tinción también se usa para identificar las cepas patógenas del género *Nocardia*. Las bacterias de los géneros *Mycobacterium* y *Nocardia* son ácido-alcohol resistentes.

En el procedimiento de tinción de ácido-alcohol resistencia, se aplica el colorante rojo carbolfucsina a un frotis fijado y se calienta suavemente el portaobjetos durante varios minutos. (El calentamiento aumenta la penetración y la retención del colorante). Luego se enfría el portaobjetos y se lo lava con agua. A continuación, el frotis se trata con ácido-alcohol, un decolorante que elimina el color rojo de las bacterias que no son ácido-alcohol resistentes. Los microorganismos ácido-alcohol resistentes retienen el color rojo porque la carbolfucsina es más soluble en los lípidos de la pared celular que en los ácido-alcohol resistentes (Fig. 3.13). En las bacterias no ácido-alcohol resistentes, las paredes carecen de componentes lipídicos y la carbolfucsina se elimina con facilidad durante la decoloración, lo que deja a las células incoloras. Luego el frotis se colorea con azul de metileno, que actúa como contratinción. Las bacterias que no son ácido-alcohol resistentes aparecen azules después de la aplicación del contratinción.

## Caso clínico

El poder de resolución del microscopio electrónico es mucho mayor que el de un microscopio óptico. El mayor poder de resolución proporcionó prueba inequívoca de la presencia de bacterias espiraladas. Si bien el bismuto (el componente clave de Pepto-Bismol) destruye a *H. pylori*, no logra una curación definitiva. El médico de Mariana indica el antibiótico claritromicina. Sin embargo, una semana después de terminar el tratamiento, los síntomas de Mariana continúan. A fin de determinar si *H. pylori* está aún presente, su médico indica una biopsia de estómago para obtener una muestra del revestimiento mucoso de su estómago. El laboratorio utiliza microscopia óptica y una tinción de Gram para ver la muestra.




**¿Qué revela la tinción de Gram mostrada aquí?**

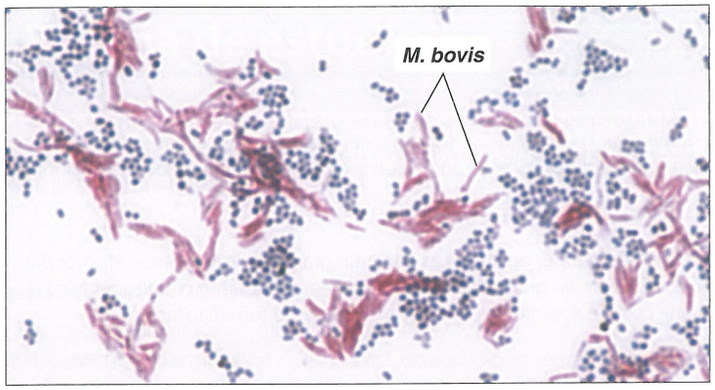



**Figura 3.13 Bacterias ácido-alcohol resistentes.** Las bacterias *Mycobacterium bovis* que infectaron este tejido se tiñeron de rosa o rojo con una tinción de ácido-alcohol resistencia. Las células que no son ácido-alcohol resistentes (*Staphyloccocus*) se tiñen con la contratinción azul de metileno.

? ¿Por qué *Mycobacterium tuberculosis* se identifica con facilidad por la tinción para ácido-alcohol resistentes?

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Por qué la tinción de Gram es tan útil? **3-9**
- ✓ ¿Qué tinción debería utilizarse para identificar microbios del género *Mycobacterium* y *Nocardia*? **3-10**

## Tinciones especiales

Las **tinciones especiales** se utilizan para colorear partes de microorganismos, como endosporas, flagelos o cápsulas.

### Caso clínico resuelto

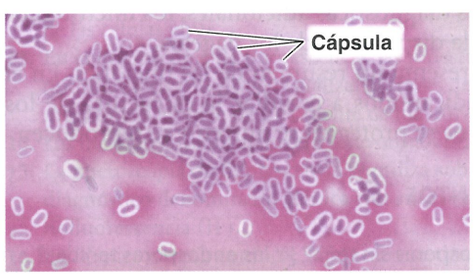
Como es gramnegativo, *H. pylori*, toma el color rosado de la contratinción. Los resultados de laboratorio indican que *H. pylori* aún está presente en el revestimiento del estómago de Mariana. Ante la sospecha de que las bacterias son resistentes a la claritromicina, el médico indica ahora tetraciclina y metronidazol. Esta vez, los síntomas de Mariana no regresan. Enseguida, ella vuelve a sentirse como antes y regresa a su trabajo a tiempo completo.

52 61 66 **67**

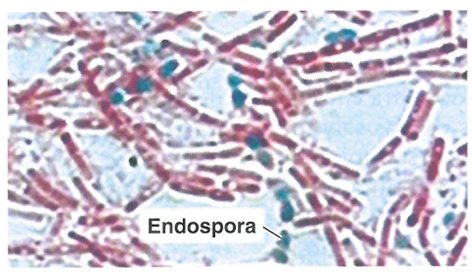
### Tinción negativa para cápsulas

Muchos microorganismos contienen una cubierta gelatinosa denominada **cápsula** (que se describirá cuando se examinen las células procariontes en el Capítulo 4). En microbiología médica, la demostración de la presencia de una cápsula es un medio para determinar **la virulencia** del microorganismo, es decir, el grado hasta el cual un patógeno puede causar enfermedad.

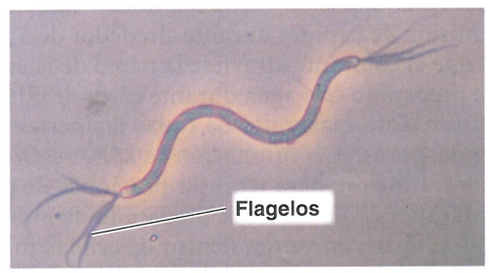
La tinción de la cápsula es más difícil que otros tipos de procedimientos de tinción porque los materiales capsulares son hidrosolubles y pueden desprenderse o eliminarse durante los lavados rigurosos. Para demostrar la presencia de cápsulas, el microbiólogo puede mezclar las bacterias en una solución que contenga una suspensión coloidal fina de partículas coloreadas (por lo general, tinta china o nigrosina) que proporcione un fondo que contraste y luego teñir las bacterias con un colorante simple, como la safranina (Fig. 3.14a). Debido a su composición química, las cápsulas no aceptan la mayoría de los colorantes biológicos, como la safranina, y así aparecen como halos que rodean cada célula bacteriana teñida.




**(a)** Tinción negativa




**(b)** Tinción de endosporas




**(c)** Tinción de flagelos

**Figura 3.14 Tinción especial. (a)** La tinción de la cápsula proporciona un fondo que contrasta, de modo que las cápsulas de estas bacterias, *Klebsiella pneumoniae*, se observan como áreas claras alrededor de las células teñidas. **(b)** Las endosporas se observan como óvalos verdes en estas células de la bacteria *Bacillus cereus*, mediante la tinción para endosporas de Schaeffer-Fulton. **(c)** Los flagelos aparecen como extensiones ondulantes de los extremos de estas células de la bacteria *Spirillum volutans*. En relación con el cuerpo de la célula, los flagelos son mucho más gruesos que lo normal debido a la acumulación de capas de colorante por el tratamiento de la muestra con un mordiente.

? ¿Cuál es la importancia de las cápsulas, las endosporas y los flagelos en las bacterias?

CUADRO **3.3** **Resumen de diversas tinciones y sus usos**

| Tinción | Usos principales |
|---|---|
| **Simple** (azul de metileno, carbolfucsina, cristal violeta, safranina) | Utilizada para destacar microorganismos a fin de determinar las formas y las disposiciones celulares. Las células se tiñen por una solución acuosa o alcohólica de un colorante básico solo. (Algunas veces se agrega un mordiente para intensificar la tinción). |
| **Diferencial** | Utilizada para distinguir entre clases diferentes de bacterias. |
| Gram | Clasifica las bacterias en dos grandes grupos: grampositivas y gramnegativas. Las bacterias grampositivas retienen el color del colorante cristal violeta y aparecen de color púrpura. Las bacterias gramnegativas no retienen el colorante cristal violeta; permanecen incoloras hasta que se aplica la safranina como colorante de contraste y entonces se tornan rosadas. |
| Para ácido-alcohol resistencia | Utilizada para distinguir especies de *Mycobacterium* y algunas especies de *Nocardia*. Las bacterias ácido-alcohol resistentes, una vez teñidas con carbolfucsina y tratadas con ácido-alcohol, retienen el colorante y aparecen de color rojo. Las bacterias que no son ácido-alcohol resistentes, cuando son teñidas y tratadas de la misma manera y se las tiñe con azul de metileno, aparecen de color azul porque pierden el colorante carbolfucsina y entonces son capaces de aceptar el colorante azul de metileno. |
| **Especial** | Utilizada para colorear y aislar varias estructuras, como cápsulas, endosporas y flagelos; a veces, se utilizan como herramienta diagnóstica. |
| Negativa | Utilizada para demostrar la presencia de cápsulas. Como estas no aceptan la mayoría de los colorantes, aparecen como halos no teñidos alrededor de las células bacterianas que se destacan contra el fondo que contrasta. |
| Endosporas | Utilizada para detectar la presencia de endosporas en las bacterias. Cuando se aplica verde de malaquita sobre un frotis de células bacterianas fijadas con calor, el colorante penetra al interior de las endosporas y las tiñe de verde. Cuando a continuación se aplica safranina (roja), esta tiñe el resto de las células de rojo o rosado. |
| Flagelos | Utilizada para demostrar la presencia de flagelos. Se utiliza un mordiente para aumentar los diámetros de los flagelos hasta que puedan visualizarse por microscopia cuando se tiñen con carbolfucsina. |

## Tinción para endosporas (esporas)

Una **endospora** es una estructura especial, resistente y latente que se forma dentro de una célula y que protege a una bacteria de las condiciones ambientales adversas. Aunque las endosporas son relativamente inusuales en las células bacterianas, pueden ser formadas por algunos géneros de bacterias. Las endosporas no se tiñen con los métodos comunes, como la tinción simple y la tinción de Gram, porque estos colorantes no atraviesan sus paredes.

La más utilizada para este fin es la *tinción de Schaeffer-Fulton para endosporas* (Fig. 3.14b). Se aplica el colorante primario verde de malaquita a un frotis fijado con calor y se lo calienta hasta la emisión de vapores durante alrededor de 5 minutos. El calor ayuda a que el colorante atraviese la pared de la endospora. Luego se lava el preparado con agua durante cerca de 30 segundos para eliminar el verde de malaquita de todas las partes de las células salvo las endosporas. A continuación se aplica sobre el frotis safranina, un contratinción, para teñir las porciones de la célula distintas de las endosporas. En un frotis preparado de modo adecuado, las endosporas aparecen verdes dentro de células rojas o rosadas. Como las endosporas presentan un índice de refracción alto, es posible detectarlas con el microscopio óptico cuando no están teñidas, pero no se las puede diferenciar de las inclusiones de material de reserva sin una tinción especial.

## Tinción para flagelos

Los **flagelos** bacterianos son estructuras de locomoción demasiado pequeñas para ser vistas con un microscopio óptico sin tinción. Hay un procedimiento tedioso y delicado que se basa en el empleo de un mordiente y el colorante carbolfucsina para aumentar los diámetros de los flagelos hasta que se tornen visibles con el microscopio óptico (Fig. 3.14c). Como ayudas diagnósticas adicionales, los microbiólogos utilizan la cantidad y la disposición de los flagelos.

En el Cuadro 3.3 se presenta un resumen de las tinciones. En el próximo capítulo nos dedicaremos a estudiar la estructura de los microbios y el modo en que se protegen, se nutren y se reproducen.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Cómo aparecen las endosporas sin teñir? ¿Y las endosporas teñidas? **3-11**

# Reseña de estudio

Visite el área de estudio en el sitio web para explorar la microbiología interactiva. Evalúe sus conocimientos con las preguntas de cada capítulo.

## Unidades de medición (p. 52)

1. Los microorganismos se miden en micrómetros, µm ($10^{-6}$ m) y en nanómetros, nm ($10^{-9}$ m).

## Microscopia: los instrumentos (pp. 52-62)

1. Un microscopio simple está formado por una lente; un microscopio compuesto posee múltiples lentes.

### Microscopio óptico (pp. 53-58)

2. El microscopio más común utilizado en microbiología es el microscopio óptico compuesto (MO).
3. El aumento total de un objeto se calcula mediante la multiplicación del aumento de la lente objetivo por el aumento de la lente ocular.
4. El microscopio óptico compuesto utiliza luz visible.
5. La resolución máxima o poder de resolución (la capacidad de distinguir entre dos puntos) de un microscopio óptico compuesto es 0,2 µm; el aumento máximo es 2 000×.
6. Las muestras se tiñen para aumentar la diferencia entre los índices de refracción de la muestra y del medio.
7. El aceite de inmersión se utiliza con las lentes de inmersión en aceite para reducir la pérdida de luz entre el portaobjetos y la lente.
8. La iluminación con campo claro se usa para los frotis teñidos.
9. Las células no teñidas se observan mejor mediante la microscopia de campo oscuro, contraste de fase o MCID.
10. El microscopio de campo oscuro muestra una silueta luminosa de un organismo contra un fondo oscuro. Es más útil para detectar la presencia de organismos extremadamente pequeños.
11. Un microscopio de contraste de fase une los rayos directos y los rayos reflejados o difractados de luz (en fase) para formar una imagen de la muestra en el ocular. Permite la observación detallada de los organismos vivos.
12. El microscopio MCID proporciona una imagen tridimensional coloreada de las células vivas.
13. En la microscopia de fluorescencia, las muestras se tiñen primero con fluorocromos y luego se visualizan a través de un microscopio compuesto mediante el empleo de una fuente de luz ultravioleta.
14. Los microorganismos aparecen como objetos brillantes contra un fondo oscuro.
15. La microscopia de fluorescencia se utiliza sobre todo en un procedimiento diagnóstico denominado técnica con anticuerpos fluorescentes o inmunofluorescencia (IF).
16. En la microscopia confocal, la muestra se tiñe con un colorante fluorescente y se ilumina con una luz con longitud de onda corta.
17. Se utiliza un ordenador para procesar las imágenes; pueden obtenerse imágenes bidimensionales y tridimensionales de las células.

### Microscopio de dos fotones (pp. 58-59)

18. En el microscopio de dos fotones, la muestra viable se tiñe con un colorante fluorescente y se ilumina con una luz de longitud de onda larga.

### Microscopio acústico de barrido (p. 59)

19. El microscopio acústico de barrido (MAB) se basa en la interpretación de ondas sonoras que atraviesan una muestra.
20. Se lo utiliza para estudiar células vivas adheridas a las superficies como las biopelículas.

### Microscopio electrónico (pp. 59-61)

21. En el microscopio electrónico, se utiliza un haz de electrones en lugar de luz.
22. Para el control del foco, la iluminación y el aumento se emplean lentes electromagnéticas en lugar de lentes de vidrio.
23. Los cortes delgados de los organismos pueden observarse en una microfotografía electrónica producida con un microscopio electrónico de transmisión (MET). Aumento: 10 000-100 000×. Poder de resolución: 10 pm.
24. Con un microscopio electrónico de barrido (MEB), pueden obtenerse imágenes tridimensionales de los microorganismos enteros. Aumento: 1 000-10 000×. Poder de resolución: 10 nm.

### Microscopio de sonda de barrido (pp. 61-62)

25. El microscopio de barrido por efecto túnel (MBT) y el microscopio de fuerza atómica (MFA) producen imágenes tridimensionales de la superficie de una molécula.

## Preparación de muestras para microscopia óptica (pp. 62-68)

### Preparación de frotis para la tinción (pp. 62-65)

1. Tinción significa coloración de un microorganismo con un colorante para que algunas estructuras sean más visibles.
2. Para la fijación, se utiliza calor o alcohol con el fin de destruir los microorganismos y adherirlos a un portaobjetos.
3. Un frotis es una película delgada de material empleada para la observación microscópica.
4. Las bacterias poseen cargas negativas y los iones positivos coloreados de un colorante básico teñirán las células bacterianas.
5. El ion negativo coloreado de un colorante ácido teñirá el fondo de un frotis bacteriano; se produce una tinción negativa.

### Tinciones simples (p. 65)

6. Una tinción simple es una solución acuosa o alcohólica de un solo colorante básico.
7. Es posible usar un mordiente para mejorar la unión entre el colorante y la muestra.

### Tinciones diferenciales (pp. 65-67)

8. Las tinciones diferenciales, como la de Gram y la de ácido-alcohol resistencia, diferencian las bacterias de acuerdo con sus reacciones con los colorantes.
9. En el procedimiento de tinción de Gram, se utiliza un colorante violeta (violeta de genciana), el yodo como mordiente, un decolorante alcohólico y un colorante rojo de contraste.
10. Las bacterias grampositivas retienen la coloración violeta después del paso de la decoloración; las bacterias gramnegativas no la retienen y aparecen de color rosado después del agregado de la contratinción.
11. Los microorganismos ácido-alcohol resistentes, como los miembros de los géneros *Mycobacterium* y *Nocardia*, retienen la carbolfucsina después de la decoloración con ácido-alcohol y aparecen rojos; los microorganismos que no son ácido-alcohol resistentes captan la contratinción azul de metileno y aparecen azules.

### Tinciones especiales (pp. 67-68)

12. La tinción negativa se utiliza para visualizar las cápsulas microbianas.
13. Las tinciones para endosporas y flagelos son técnicas especiales que tiñen ciertas partes de las bacterias.

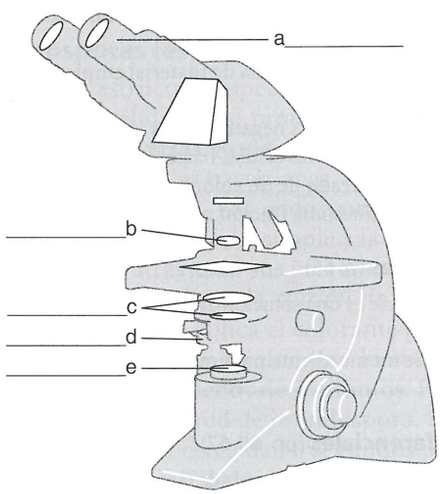
# Cuestionario de estudio

Al final del libro pueden consultarse las respuestas de las Preguntas de revisión, opciones múltiples, de razonamiento y de aplicación clínica.

## Conocimientos y comprensión

### Preguntas de revisión

1. Complete los siguientes espacios en blanco.
   **a.** 1 µm =_____m
   **b.** 1 _____ = $10^{-9}$ m
   **c.** 1 µm = _____nm
2. ¿Qué tipo de microscopio sería mejor para observar cada uno de los siguientes elementos?
   **a.** Un frotis bacteriano teñido.
   **b.** Células bacterianas no teñidas cuando las células son pequeñas y no es preciso ver los detalles.
   **c.** Tejido viable no teñido cuando se desea ver algunos detalles intracelulares.
   **d.** Una muestra que emite luz cuando se la ilumina con luz ultravioleta.
   **e.** Detalles intracelulares de una célula de 1 µm de longitud.
   **f.** Células vivas no teñidas en las cuales se observan estructuras intracelulares en color.
3. DIBÚJELO Anote los nombres de las partes del microscopio óptico compuesto en la figura que se muestra a continuación.




4. Calcule el aumento total del núcleo de una célula observada a través de un microscopio óptico compuesto con un ocular 10× y un objetivo de inmersión en aceite.
5. El aumento máximo de un microscopio compuesto es de (a) _____; el de un microscopio electrónico es de (b) _____.
   La resolución máxima de un microscopio compuesto es de (c) _____; la de un microscopio electrónico es de (d) _____. Una ventaja de un microscopio electrónico de barrido respecto del microscopio electrónico de transmisión es (e) _____.
6. ¿Por qué se utiliza el mordiente en la tinción de Gram? ¿Y en la tinción para flagelos?
7. ¿Cuál es el fin del uso de una contratinción en la tinción de ácido-alcohol resistencia?
8. ¿Cuál es el fin del uso de un decolorante en la tinción de Gram? ¿Y en la tinción de ácido-alcohol resistencia?
9. Complete el siguiente cuadro respecto de la tinción de Gram:

| | Aspecto después del paso de | |
|---|---|---|
| **Pasos** | **Células grampositivas** | **Células gramnegativas** |
| Violeta de genciana (cristal violeta) | a._____ | e._____ |
| Yodo | b._____ | f._____ |
| Alcohol-acetona | c._____ | g._____ |
| Safranina | d._____ | h._____ |

10. NÓMBRELO De una muestra de esputo de Calle, un elefante asiático de 30 años, se realizó un frotis sobre un portaobjetos y se secó al aire. Se fijó, se cubrió con carbolfucsina y se calentó durante 5 minutos. Después del lavado con agua, se colocó ácido-alcohol sobre el frotis durante 30 segundos. Por último, el frotis se tiñó con azul de metileno durante 30 segundos, se lavó con agua y se secó. Al examinarlo con un aumento 1 000×, el veterinario del zoológico observó bacilos rojos en el portaobjetos. ¿Qué microbio sugiere estos resultados?

### Preguntas de opciones múltiples

1. Suponga que tiñó *Bacillus* mediante la aplicación de verde de malaquita con calor y luego utilizó contratinción con safranina. En la observación microscópica, las estructuras verdes corresponden a
   **a.** paredes celulares.
   **b.** cápsulas.
   **c.** endosporas.
   **d.** flagelos.
   **e.** imposible de identificar.
2. Las imágenes tridimensionales de las células vivas pueden producirse con
   **a.** microscopio de fondo oscuro.
   **b.** microscopio de fluorescencia.
   **c.** microscopio electrónico de transmisión.
   **d.** microscopio confocal.
   **e.** microscopio de contraste de fase.
3. La carbolfucsina puede utilizarse como tinción simple y como tinción negativa. Como tinción simple el pH es:
   **a.** 2.
   **b.** mayor que en la tinción negativa.
   **c.** menor que en la tinción negativa.
   **d.** el mismo que en la tinción negativa.
4. Al mirar la célula de un microorganismo fotosintético, usted observa que los cloroplastos son verdes en la microscopia de campo claro y rojos en la microscopia de fluorescencia. Su conclusión es que:
   **a.** la clorofila es fluorescente.
   **b.** el aumento distorsionó la imagen.
   **c.** usted no está viendo la misma estructura en ambos microscopios.
   **d.** la tinción enmascaró el color verde.
   **e.** ninguna de las anteriores.
5. ¿Cuáles de los siguientes pares de colorantes *no* son análogos desde el punto de vista funcional?
   **a.** Nigrosina y verde de malaquita.
   **b.** Violeta de genciana y carbolfucsina.
   **c.** Safranina y azul de metileno.
   **d.** Etanol-acetona y ácido-alcohol.
   **e.** Todos los pares anteriores son análogos funcionales.
6. ¿Cuál de los siguientes pares *no es compatible*?
   **a.** Cápsula-tinción negativa.
   **b.** Disposición celular-tinción simple.

**c.** Tamaño celular-tinción negativa.
**d.** Tinción de Gram-identificación bacteriana.
**e.** Ninguno de los anteriores.

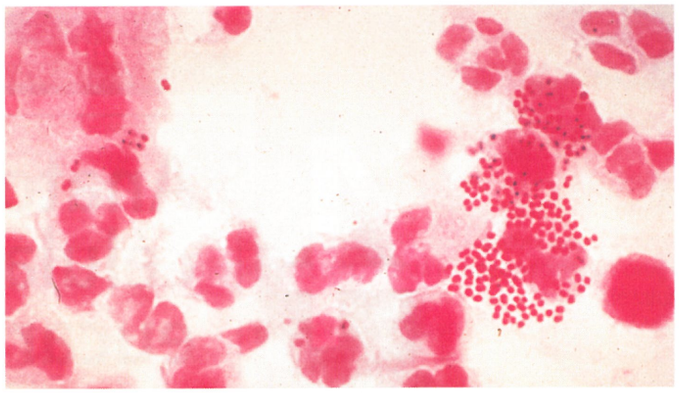
7. Suponga que tiñe *Clostridium* mediante la aplicación de un colorante básico, carbolfucsina, con calor, decoloración con ácido-alcohol y contratinción con un colorante ácido, nigrosina. En la observación microscópica, las endosporas son __1__ y las células aparecen __2__.
   **a.** 1–rojas; 2–negras.
   **b.** 1–negras; 2–incoloras
   **c.** 1–incoloras; 2–negras
   **d.** 1–rojas; 2–incoloras
   e. 1–negras; 2–rojas
8. Suponga que está mirando con el microscopio un campo de cocos rojos y bacilos azules teñido con Gram. Con seguridad, puede arribar a la conclusión de que:
   **a.** cometió un error en la tinción.
   **b.** hay dos especies diferentes.
   **c.** son células bacterianas viejas.
   **d.** son células bacterianas jóvenes.
   **e.** ninguna de las anteriores.
9. En 1996, los científicos describieron un nuevo parásito cestodo que había causado la muerte de una persona. Lo más probable es que el examen inicial de la masa abdominal del paciente se haya realizado con
   **a.** microscopio de campo claro.
   **b.** microscopio de campo oscuro.
   **c.** microscopio electrónico.
   **d.** microscopio de contraste de fase.
   **e.** microscopio de fluorescencia.
10. ¿Cuál de las siguientes *no* es una modificación de un microscopio óptico compuesto?
    **a.** Microscopio de campo claro.
    **b.** Microscopio de campo oscuro.
    **c.** Microscopio electrónico.
    **d.** Microscopio de contraste de fase.
    **e.** Microscopio de fluorescencia.

## Preguntas de razonamiento

1. En una tinción de Gram podría omitirse un paso y aun así sería posible la diferenciación entre células grampositivas y gramnegativas. ¿Cuál es ese paso?
2. Si contara con un buen microscopio óptico compuesto con un poder de resolución de 0,3 µm, un ocular 10× y una lente de inmersión en aceite de 100×, ¿podría discernir dos objetos separados por 3 µm, por 0,3 µm o por 300 µm?
3. ¿Por qué no se utiliza la tinción de Gram para las bacterias ácido-alcohol resistentes? Si usted realiza la tinción de Gram en bacterias ácido-alcohol resistentes, ¿cuál será el resultado? ¿Cómo se ven las que no son ácido-alcohol resistentes con la tinción de Gram?
4. Las endosporas pueden observarse como estructuras retráctiles en las células no teñidas y como áreas incoloras en las células teñidas con Gram. ¿Por qué es necesario efectuar una tinción para endosporas para verificar la presencia de endosporas?

## Preguntas de aplicación clínica

1. En 1882, el bacteriólogo alemán Paul Erhlich describió un método para la tinción de *Mycobacterium* y anotó: "Es posible que todos los agentes desinfectantes que sean ácidos no tengan efecto sobre estos bacilos (tuberculosos) y haya que limitarse a los agentes alcalinos". ¿Cómo llegó a esta conclusión sin probar los desinfectantes?
2. El diagnóstico de laboratorio de la infección por *Neisseria gonorrhoeae* se basa en la observación microscópica de la secreción purulenta teñida con Gram. Ubique las bacterias en esta microfotografía óptica. ¿Cuál es la enfermedad?




3. Suponga que está observando una muestra de secreción vaginal teñida con Gram. Aparecen células rojas nucleadas grandes (10 µm) recubiertas por células azules pequeñas (0,5 µm de ancho × 1,5 µm de largo) sobre sus superficies. ¿Cuál es la explicación más probable de estas células rojas y azules?



## Desde la clínica

Como enfermera pediátrica, usted ve a Sofía, una paciente de 8 años de edad a quien se le diagnosticó una infección urinaria. Usted le explica a la mamá de Sofía que estas infecciones son bastante frecuentes en los niños, sobre todo en las mujeres. Cuando le da la receta a la madre para sulfonamida, ella le pregunta por qué Sofía no puede tomar penicilina de nuevo, el fármaco que recibió el invierno pasado para tratar una infección torácica. **¿Qué le respondería a la pregunta de la madre?**

*Pista: lea acerca de la pared celular en las páginas 80-85.*

W Nota: las respuestas de **Desde la clínica** se encuentran en el sitio web de este libro.

# 4 Anatomía funcional de las células procariontes y eucariontes

A pesar de su complejidad y su variedad, todas las células vivas pueden clasificarse en dos grupos, procariontes y eucariontes, sobre la base de ciertas características estructurales y funcionales. En general, las células procariontes poseen una estructura más sencilla y son más pequeñas que las eucariontes. Usualmente, el DNA (material genético) de las células procariontes se organiza en un solo cromosoma circular y no está rodeado por una membrana; el DNA de las células eucariontes se distribuye en múltiples cromosomas en el interior de un núcleo rodeado por una membrana. Las células procariontes carecen de orgánulos recubiertos de membrana, que son estructuras especializadas que desempeñan numerosas funciones.

Las plantas y los animales están totalmente compuestos por células eucariontes. En el mundo microbiano, las bacterias y las archaea son procariontes. Otros microbios celulares, como los hongos (levaduras y mohos), los protozoos y las algas, son eucariontes. Las células eucariontes y procariontes pueden tener un glucocáliz que las rodea. En la naturaleza, casi todas las bacterias se encuentran pegadas a superficies sólidas, como otras células, más que flotando libremente. El glucocáliz es el pegamento que mantiene las células en el lugar. Las bacterias *Serratia* de la fotografía están adheridas al plástico; el glucocáliz pegajoso se secó y adoptó la forma de filamentos durante el examen microscópico. En el **Caso clínico** se describe un ejemplo del problema planteado por las biopelículas en los suministros de agua hospitalarios.

**Bacterias *Serratia* adheridas al plástico.**

## Comparación entre células procariontes y eucariontes: generalidades

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**4-1** Comparar y diferenciar la estructura de las células procariontes y las eucariontes.

Las células procariontes y eucariontes presentan similitudes químicas en el sentido de que ambas contienen ácidos nucleicos, proteínas, lípidos e hidratos de carbono. Ambos grupos utilizan los mismos tipos de reacciones químicas para metabolizar los alimentos, producir proteínas y almacenar energía. Principalmente, las células procariontes se diferencian de las eucariontes por la estructura de las paredes y las membranas celulares y por la ausencia de *orgánulos* (estructuras celulares especializadas con funciones específicas). Los principales rasgos distintivos de las células **procariontes**, cuyo nombre deriva de un término griego que significa prenúcleo, son los siguientes:

1. El DNA no está rodeado por una membrana y, por lo general, se organiza en un único cromosoma dispuesto en forma circular. *Gemma obscuriglobus* tiene una membrana alrededor de su núcleo. (Algunas bacterias, como *Vibrio cholerae*, poseen dos cromosomas, mientras que otras tienen un cromosoma que se dispone en forma lineal).
2. Su DNA no está asociado con histonas (proteínas cromosómicas especiales presentes en los eucariontes); otras proteínas están asociadas con el DNA.
3. Carecen de orgánulos rodeados de membrana. Los adelantos en microscopia han permitido revelar escasos orgánulos delimitados por membranas (p. ej., algunas inclusiones). Sin embargo, los procariontes carecen de otros orgánulos delimitados por membranas, como núcleos, mitocondrias y cloroplastos.
4. Su pared celular casi siempre contiene el polisacárido complejo peptidoglucano.
5. En general, se dividen por **fisión binaria**. Durante este proceso, se produce una copia del DNA y la célula se divide para dar origen a dos células. La fisión binaria se relaciona con una menor cantidad de estructuras y procesos que la división celular eucarionte.

Los principales rasgos distintivos de las células **eucariontes** (cuyo nombre deriva de un término griego que significa núcleo verdadero) son los siguientes:

1. Su DNA se localiza en el núcleo de la célula, que está separado del citoplasma por una membrana nuclear, y se distribuye en múltiples cromosomas.
2. Su DNA se asocia sistemáticamente con proteínas cromosómicas denominadas histonas y con proteínas no histonas.
3. Contienen numerosos orgánulos rodeados por una membrana, como mitocondrias, retículo endoplasmático, aparato de Golgi, lisosomas y, a veces, cloroplastos.
4. Su pared celular, cuando existe, posee una estructura química sencilla.
5. En general, la división celular se relaciona con la mitosis, proceso mediante el cual se replican los cromosomas con la formación resultante de un juego idéntico de cromosomas que se distribuye en los núcleos de ambas células hijas. Luego se produce la división del citoplasma y otros orgánulos, de manera que las dos células resultantes son idénticas entre sí.

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

✓ ¿Cuál es la característica principal que distingue las células procariontes de las eucariontes? **4-1**

### Caso clínico: detección de la infección

Irene Matthews, una enfermera dedicada al control de infecciones, se encuentra frente a un dilema. Tres pacientes de su hospital contrajeron septicemias bacterianas después de habérseles realizado procedimientos médicos. Todos presentaron fiebre e hipotensión peligrosa. Los pacientes están en diferentes unidades y se les realizaron procedimientos distintos. El primer paciente, Joe, un operario de la construcción de 32 años, se está recuperando de una cirugía del manguito rotador. En otros aspectos, se encuentra con un estado de salud relativamente bueno. La segunda paciente, Jessie, una estudiante de 16 años, está en cuidados intensivos por un cuadro grave como consecuencia de un accidente automovilístico. Se encuentra con respiración mecánica asistida y no puede respirar por sus propios medios. La tercera paciente, Maureen, una abuela de 57 años, se está recuperando de una cirugía de revascularización coronaria. Según Irene, el único elemento en común de estos pacientes es el agente infeccioso: *Klebsiella pneumoniae.*

**¿Cómo estos tres pacientes en diferentes partes de un hospital pueden contraer *Klebsiella pneumoniae*? Siga leyendo para descubrirlo.**

73 81 85 91 94

## La célula procarionte

Los procariontes conforman un grupo muy heterogéneo de organismos unicelulares sumamente pequeños compuesto por las bacterias y las archaea. La mayoría de los procariontes, incluidas las cianobacterias fotosintéticas, se clasifican como bacterias. Aunque las bacterias y las archaea presentan un aspecto similar, su composición química difiere. Los millares de especies de bacterias se diferencian por diversos rasgos, como la morfología (la forma), la composición química, las necesidades nutricionales, la actividad bioquímica y las fuentes de energía. Se estima que el 99% de las bacterias en la naturaleza existe en las biopelículas (véanse páginas 54 y 156-157).

# Tamaño, forma y disposición de las células bacterianas

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**4-2** Identificar las tres configuraciones morfológicas fundamentales de las bacterias.

En su mayoría, las bacterias miden entre 0,2 y 2 µm de diámetro y entre 2 y 8 µm de largo. Pueden ser **cocos** (significa bayas) esféricos, **bacilos** (significa pequeños bastones) alargados y **espirilos**.

En general los cocos son redondos, pero pueden ser ovalados, alargados o con uno de sus lados aplanado. Cuando los cocos se dividen para reproducirse, las células permanecen unidas entre sí. Los cocos que después de la división permanecen unidos en pares se denominan **diplococos** y los que después de la división permanecen unidos en forma de cadenas se denominan **estreptococos** (Fig. 4.1a). Los cocos que se dividen en dos planos y permanecen unidos en grupos de cuatro se conocen con el nombre de **tétradas** (Fig. 4.1b). Los que se dividen en tres planos y permanecen unidos en grupos de configuración cúbica se llaman **sarcinas** (Fig. 4.1c). Los que se dividen en planos múltiples y forman grupos similares a racimos de uvas o láminas amplias se denominan **estafilococos** (Fig. 4.1d). A menudo, estas características grupales facilitan la identificación de los cocos.

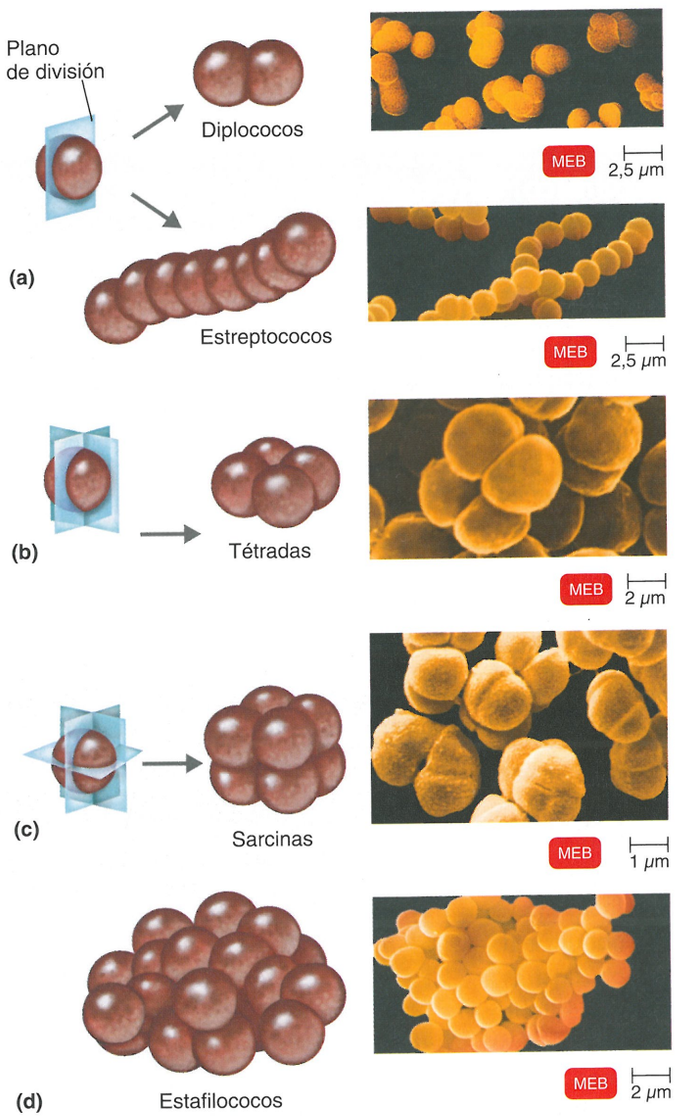



**Figura 4.1 Disposición de los cocos. (a)** La división en un plano produce diplococos y estreptococos. **(b)** La división en dos planos produce tétradas. **(c)** La división en tres planos produce sarcinas. **(d)** La división en múltiples planos produce estafilococos.

? ¿Cómo determinan los planos de división la disposición de las células?

Los bacilos se dividen exclusivamente a través de su eje menor, de manera que la cantidad de grupos de bacilos es menor que la de cocos. Casi siempre los bacilos se observan como **bacilos aislados** (Fig. 4.2a). Los **diplobacilos** permanecen unidos en pares después de la división (Fig. 4.2b), mientras que los **estreptobacilos** forman cadenas (Fig. 4.2c). Algunos bacilos presentan el aspecto de hebras de paja; otros, extremos afinados y se asemejan a cigarros. Otros bacilos son ovalados y se parecen mucho a los cocos, por lo que recibieron el nombre de **cocobacilos** (Fig. 4.2d).

En el contexto de la microbiología, el término "bacilo" posee dos significados. Como se mencionó, el término bacilo alude a la configuración de la bacteria, pero cuando se lo escribe con mayúscula y

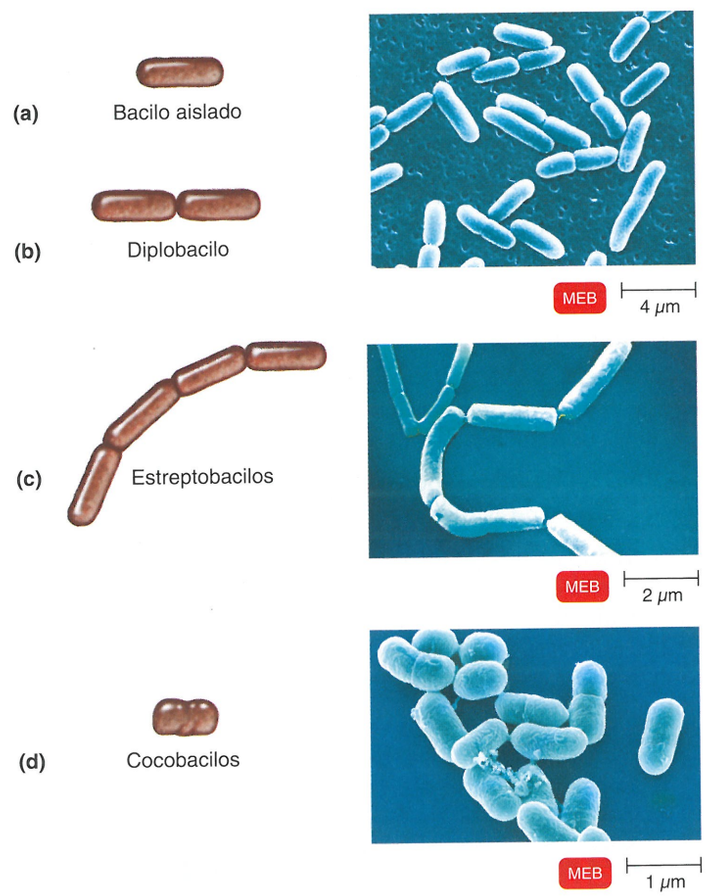



**Figura 4.2 Bacilos. (a)** Bacilos aislados. **(b)** Diplobacilos. En la microfotografía de la parte superior, algunos bacilos apareados representan ejemplos de diplobacilos. **(c)** Estreptobacilos. **(d)** Cocobacilos.

? ¿Por qué los bacilos no forman tétradas o racimos?

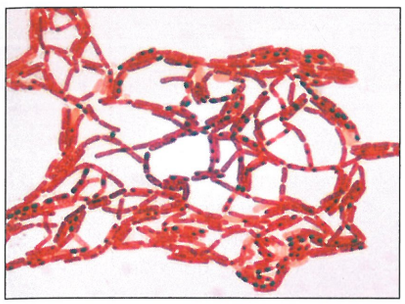



**Figura 4.3 *Bacillus anthracis* teñido con Gram.** A medida que *Bacillus* envejece, sus paredes se adelgazan y su reacción de Gram es variable.

? ¿Cuál es la diferencia entre el término bacilo y *Bacillus*?

en bastardilla con la grafía latina designa un género determinado. Por ejemplo, el bacilo *Bacillus anthracis* es la bacteria que provoca el carbunco. A menudo, los bacilos forman cadenas de células largas y tortuosas (Fig. 4.3).

Las bacterias espirilares presentan una o más curvaturas y nunca son rectas. Las bacterias que presentan el aspecto de bacilos curvos se llaman **vibriones** (Fig. 4.4a). Otras, llamadas **espirilos**, poseen una configuración helicoidal semejante a la de un tirabuzón y cuerpos relativamente rígidos (Fig. 4.4b). Otro grupo de bacterias espirilares está compuesto por microorganismos helicoidales y flexibles llamados **espiroquetas** (Fig. 4.4c). A diferencia de los espirilos, que se desplazan con la ayuda de apéndices externos similares a un látigo llamados flagelos, las espiroquetas lo hacen mediante filamentos axiales que se asemejan a flagelos pero están rodeados por una vaina externa flexible. También existen células procariontes con forma de estrella y rectangulares (Fig. 4.5).

La forma de una bacteria está determinada por la herencia. Desde una perspectiva genética, casi todas las bacterias son **monomorfas**, es decir, conservan una forma única. No obstante, existen diversas condiciones ambientales que pueden modificar la forma de las bacterias. En este último caso, la identificación es más difícil. Además, algunas bacterias, como las pertenecientes a los géneros *Rhizobium* y *Corynebacterium*, son genéticamente **pleomorfas**, es decir, presentan distintas formas.

En la Figura 4.6 se ilustra la estructura de una célula procarionte típica. A continuación se describirán las estructuras externas respecto de la pared celular, la pared celular propiamente dicha y las estructuras internas respecto de la pared celular.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Cómo puede identificar a los estreptococos con un microscopio? **4-2**

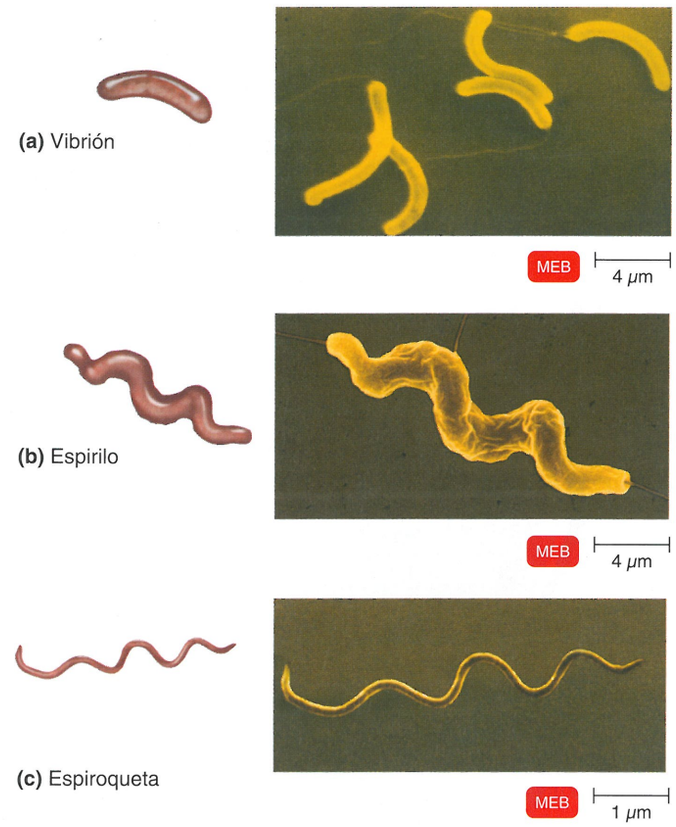



**Figura 4.4 Bacterias espirilares.**

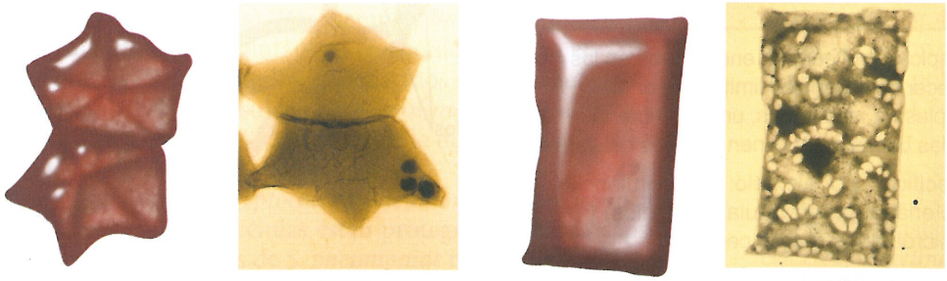
? ¿Cuál es la característica distintiva de las espiroquetas?

## Estructuras externas respecto de la pared celular

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

**4-3** Describir la estructura y la función del glucocáliz.
**4-4** Diferenciar los flagelos, los filamentos axiales, las fimbrias y los pili.

Entre las posibles estructuras externas a la pared de las células procariontes, se encuentran el glucocáliz, los flagelos, los filamentos axiales, las fimbrias y los pili.




(a) Bacterias en forma de estrella

(b) Bacteria rectangular

**Figura 4.5 Procariontes en forma de estrella y rectangulares. (a)** *Stella* (en forma de estrella). **(b)** *Haloarcula*, un género de archaea (células rectangulares).

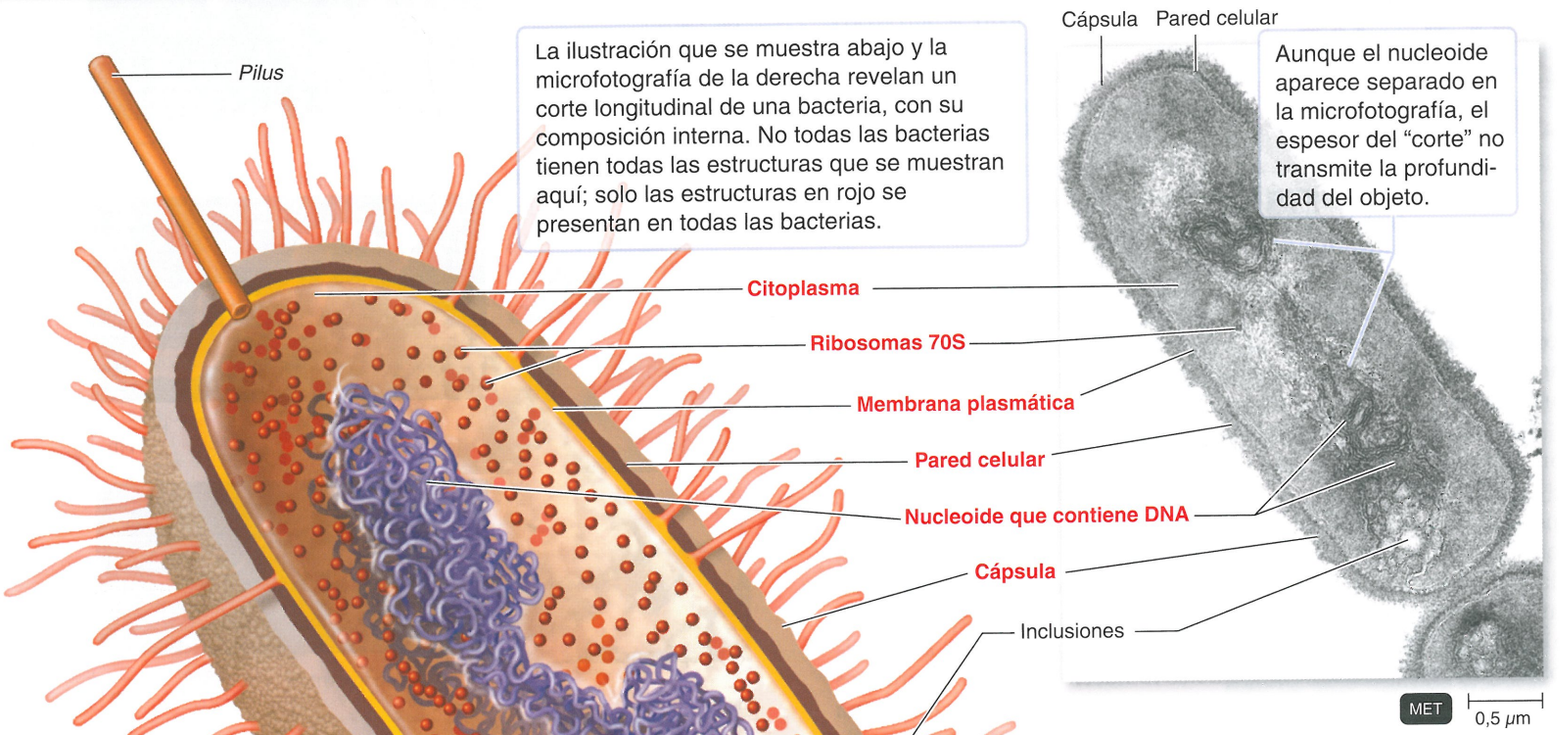
? ¿Cuáles son las formas comunes de las bacterias?

FIGURA INTEGRADORA 4.6

# Estructura de una célula procarionte

La ilustración que se muestra abajo y la microfotografía de la derecha revelan un corte longitudinal de una bacteria, con su composición interna. No todas las bacterias tienen todas las estructuras que se muestran aquí; solo las estructuras en rojo se presentan en todas las bacterias.

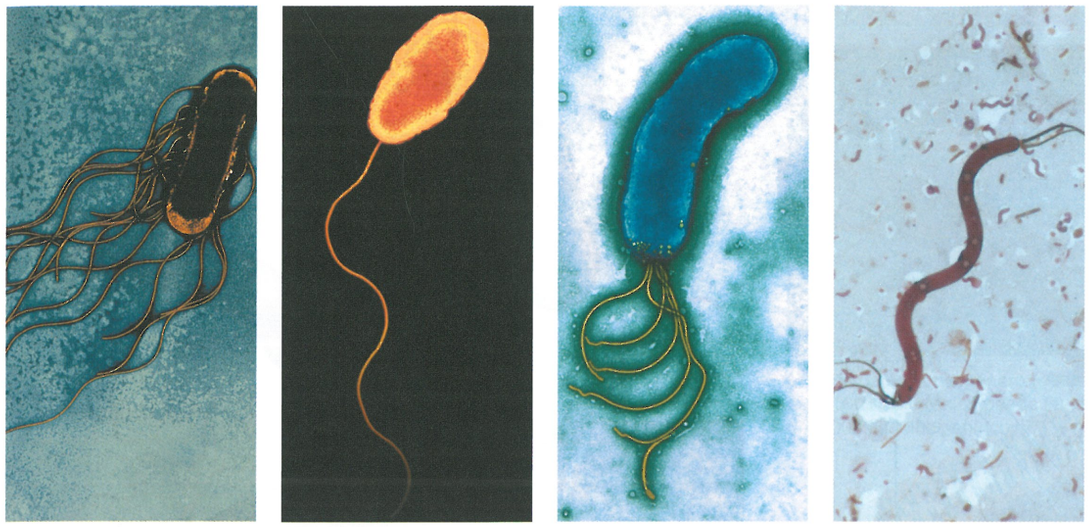
Aunque el nucleoide aparece separado en la microfotografía, el espesor del "corte" no transmite la profundidad del objeto.




La rotación de los flagelos bacterianos impulsa la célula a través de un medio acuoso

## CONCEPTOS CLAVE

- La célula procarionte muestra las estructuras típicas que pueden encontrarse en las bacterias. Las células procariontes suelen carecer de orgánulos limitados por una membrana. Todas las bacterias contienen citoplasma, ribosomas, una membrana plasmática y un nucleoide. Casi todas las células bacterianas tienen paredes celulares.
- Algunas estructuras cumplen funciones específicas, por ejemplo: en la virulencia bacteriana (cápsula), en la identificación bacteriana (pared celular o flagelos) y como puntos de acción en los agentes antimicrobianos (pared celular).
- Los plásmidos codifican la información como los genes para la resistencia a los antibióticos o la producción de toxinas. Los plásmidos pueden intercambiarse entre las bacterias.




**(a)** Peritrico **(b)** Monotrico y polar **(c)** Lofotrico y polar **(d)** Anfitrico y polar

**Figura 4.7 Disposiciones de los flagelos bacterianos. (a)** Peritricos. **(b)-(d)** Polar.

? No todas las células procariontes tienen flagelos. ¿Cómo se llaman las bacterias sin flagelos?

## Glucocáliz

Muchas células procariontes secretan una sustancia superficial llamada glucocáliz. **Glucocáliz** (que significa capa de azúcar) es el término general que se utiliza para designar las sustancias que rodean a las células. El glucocáliz bacteriano es un polímero viscoso (adherente) y gelatinoso que se encuentra por fuera de la pared celular y está compuesto por polisacáridos, polipéptidos o ambas sustancias. La composición química del glucocáliz varía en las distintas especies. En la mayoría de los casos, se fabrica en el interior de las células y se secreta en la superficie celular. Si la sustancia que lo compone está organizada y se adhiere firmemente a la pared celular, el glucocáliz recibe el nombre de **cápsula**. La presencia de una cápsula puede determinarse mediante la tinción negativa, que se describió en el Capítulo 3 (véase Fig. 3.14a, página 67). Si la sustancia que lo forma no está organizada y se une a la pared celular en forma laxa, el glucocáliz recibe el nombre de **capa mucilaginosa** (*slime*).

ASM: las bacterias tienen estructuras celulares especiales que son sitios específicos para la acción de los antibióticos, la inmunidad y la infección por fagos.

En ciertas especies, la cápsula contribuye considerablemente a la virulencia (es decir, a la capacidad de un agente patógeno de causar enfermedad). A menudo, las cápsulas protegen a las bacterias patógenas de la fagocitosis por las células huésped (como se verá después, la fagocitosis es la ingestión y la digestión de microorganismos y otras partículas sólidas). Por ejemplo, *Bacillus anthracis* produce una cápsula de ácido D-glutámico (recuérdese que en el Capítulo 2 se dijo que las formas D de los aminoácidos son infrecuentes). Dado que solo la forma encapsulada de *B. anthracis* provoca carbunco, se especula que la cápsula podría impedir la destrucción de la bacteria por fagocitosis.

Otro ejemplo es *Streptococcus pneumoniae*, que provoca neumonía solo cuando las células están protegidas por una cápsula de polisacáridos. Las células de *S. pneumoniae* no encapsuladas no provocan neumonía y son fagocitadas con facilidad. La cápsula de polisacáridos de *Klebsiella* también evita la fagocitosis y permite que la bacteria se adhiera al epitelio de las vías respiratorias y lo colonice.

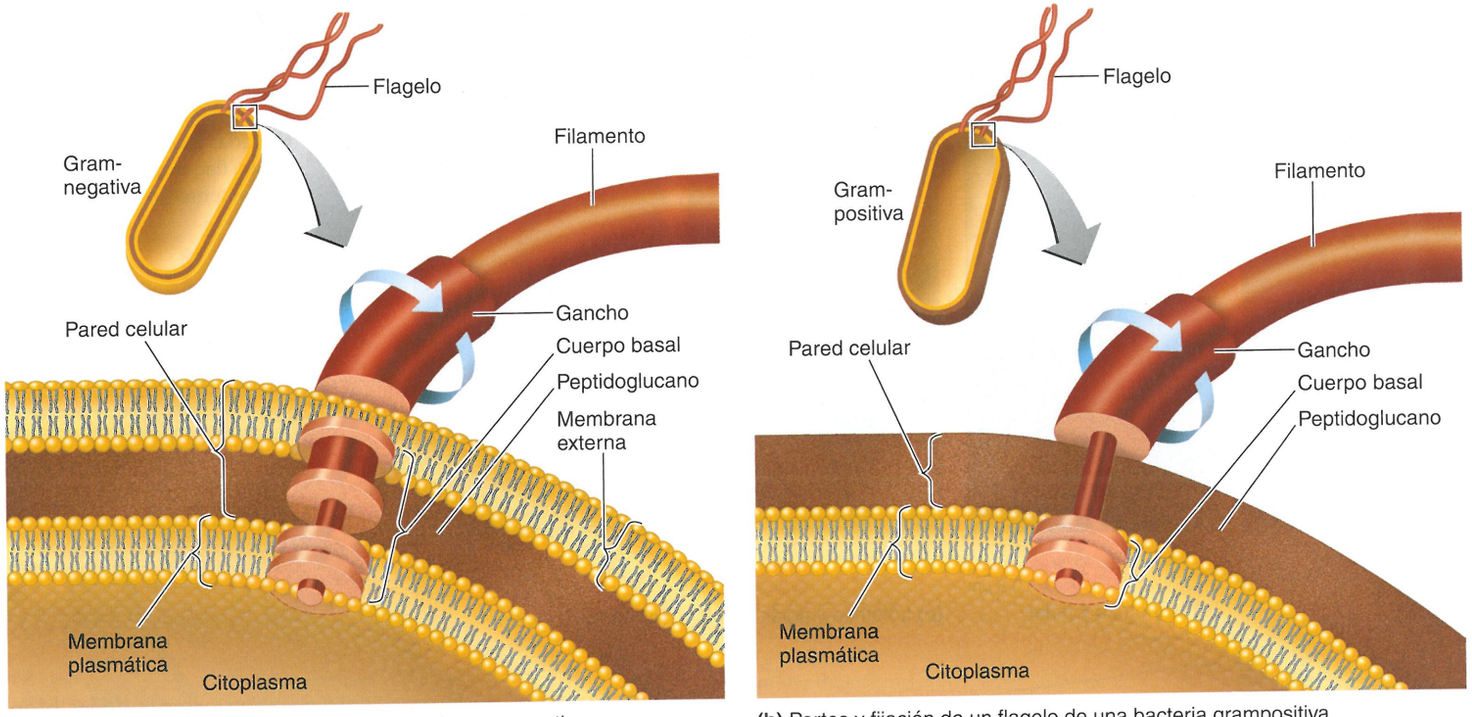
El glucocáliz es un componente muy importante de las biopelículas (véanse páginas 156-157). Un glucocáliz que ayuda a las células a adherirse en una biopelícula a superficies específicas de su entorno y entre sí se denomina **sustancia polimérica extracelular** (SPE). Esta sustancia protege a las células que están en su interior, facilita la comunicación entre ellas y les permite sobrevivir mediante la unión a diversas superficies de su entorno natural.

A través de la adherencia, permite que las bacterias se desarrollen sobre distintas superficies, como rocas en cursos de agua de corriente rápida, raíces de plantas, dientes humanos, implantes médicos, sistemas de cañerías e incluso sobre otras bacterias. *Streptococcus mutans*, una causa importante de caries dentales, se fija a la superficie de los dientes mediante un glucocáliz. En condiciones de agotamiento de las reservas de energía, *S. mutans* puede degradar su propia cápsula y utilizar como nutrientes los azúcares que la componen. *Vibrio cholerae*, la causa del cólera, produce un glucocáliz que le ayuda a adherirse a las células del intestino delgado. Un glucocáliz también protege a las células de la deshidratación, y su viscosidad puede impedir el desplazamiento de los nutrientes hacia el exterior de las células.

## Flagelos

Algunas células procariontes poseen **flagelos,** que consisten en apéndices filamentosos largos que propulsan a las bacterias. Las bacterias desprovistas de flagelos se conocen como **atricas** (sin proyecciones). Los flagelos pueden ser **peritricos** (distribuidos en toda la extensión de la célula; Fig. 4.7a) o **polares** (en uno o ambos polos o extremos de la célula). Si son polares, los flagelos pueden ser **monotricos** (un solo flagelo en un polo; Fig. 4.7b), **lofotricos** (un mechón de flagelos en un polo; Fig. 4.7c) o **anfitricos** (flagelos en ambos polos de la célula; Fig. 4.7d).

Un flagelo está compuesto por tres elementos fundamentales (Fig. 4.8). La porción larga más externa, o *filamento*, posee un diámetro constante y contiene la proteína globular (más o menos esférica) *flagelina*, dispuesta en varias cadenas entrelazadas que forman una hélice alrededor de un centro hueco. A diferencia de lo que sucede en las células eucariontes, en la mayoría de las bacterias los filamentos no están recubiertos por una membrana o una vaina.




**(a)** Partes y fijación de un flagelo de una bacteria gramnegativa

**(b)** Partes y fijación de un flagelo de una bacteria grampositiva

**Figura 4.8 Estructura de un flagelo procarionte.** Los diagramas ilustran las distintas porciones y la fijación de los flagelos en una bacteria gramnegativa y en una grampositiva.

**?** ¿Cuáles son las diferencias entre los cuerpos basales de las bacterias gramnegativas y grampositivas?

El filamento está unido a un *gancho* ligeramente más ancho compuesto por una proteína diferente. La tercera porción del flagelo es el *cuerpo basal*, que fija el flagelo a la pared celular y la membrana plasmática.

El cuerpo basal está compuesto por un pequeño bastón central insertado en una serie de anillos. Las bacterias gramnegativas contienen dos pares de anillos; el par de anillos externo está anclado a diversas porciones de la pared celular, mientras que el interno lo está a la membrana plasmática. Las bacterias grampositivas contienen exclusivamente el par de anillos interno. Como se verá después, los flagelos (y los cilios) de las células eucariontes son más complejos que los de las procariontes.

Cada flagelo procarionte es una estructura helicoidal semirrígida que propulsa la célula mediante la rotación del cuerpo basal. El sentido de la rotación de un flagelo es horario o antihorario alrededor de su eje mayor. (Por el contrario, los flagelos de las células eucariontes tienen un movimiento ondulatorio). El movimiento de los flagelos procariontes es consecuencia de la rotación del cuerpo basal y se asemeja al que realiza el eje de un motor eléctrico. A medida que rotan, los flagelos forman un haz que ejerce presión sobre el líquido circundante y propulsa a la bacteria. La rotación flagelar depende de la generación continua de energía por parte de la célula.

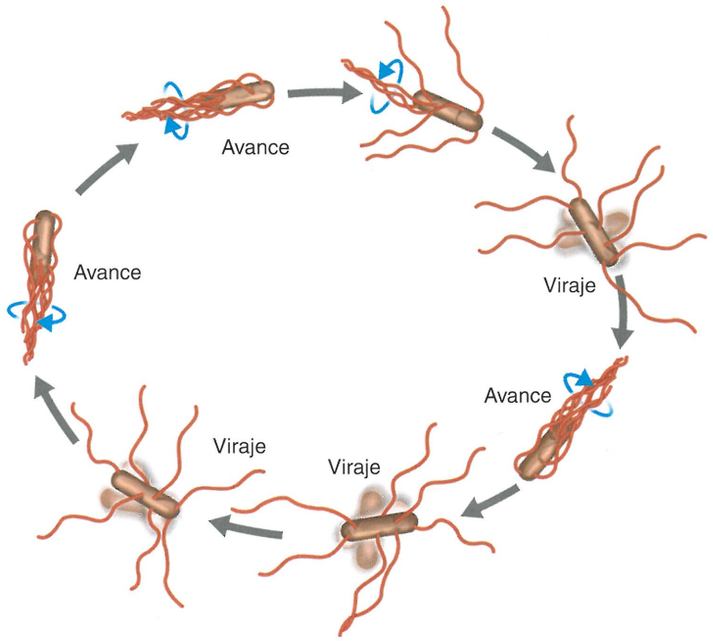
Las células bacterianas pueden modificar la velocidad y la dirección de la rotación de sus flagelos y, por lo tanto, se asocian con distintos patrones de **movilidad**, es decir, la capacidad de un microorganismo de trasladarse por sí mismo. Cuando una bacteria se traslada en una dirección durante cierto período, el movimiento se conoce con el nombre de "avance". Los "avances" son interrumpidos por bruscos cambios de dirección periódicos y aleatorios llamados "virajes", los que son seguidos por nuevos avances. Los "virajes" se deben a la inversión de la rotación flagelar (Fig. 4.9a). Algunas especies de bacterias que poseen muchos flagelos, por ejemplo *Proteus* (Fig. 4.9b) pueden desplazarse con movimientos ondulatorios rápidos a través de un medio de cultivo sólido.

Una de las ventajas de la movilidad es que permite que una bacteria se desplace hacia un ambiente favorable o se aleje de un medio desfavorable. El movimiento que acerca o aleja a una bacteria de un estímulo dado se denomina **taxia**. Estos estímulos pueden ser químicos (**quimiotaxia o quimiotropismo**) o luminosos (**fototaxia o fototropismo**). Las bacterias móviles contienen receptores localizados en diversos sitios, como el interior de la pared celular o una región situada inmediatamente por debajo de ella. Estos receptores captan estímulos químicos, como los generados por el oxígeno, la ribosa y la galactosa. Los estímulos determinan el envío de información hacia los flagelos. Si la señal quimiotáctica es positiva, es decir que genera *atracción*, la bacteria se desplaza en dirección al estímulo con numerosos avances y escasos virajes. Si la señal quimiotáctica es negativa, es decir que genera *repulsión*, la frecuencia de los virajes aumenta a medida que la bacteria se aleja del estímulo.

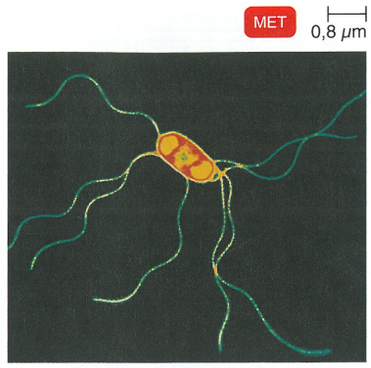
La proteína flagelar denominada **antígeno H** es útil para diferenciar las distintas **serovariedades**, o variaciones dentro de una misma especie, de bacterias gramnegativas (véase página 299). Por ejemplo, existen por lo menos 50 antígenos H distintos para *E. coli*. Las serovariedades identificadas como *E. coli* O157:H7 se asocian con epidemias transmitidas por los alimentos (véase Capítulo 1, páginas 17-18).

## Filamentos axiales

Las espiroquetas representan un grupo de bacterias con una estructura y una motilidad características. Una de las espiroquetas mejor




**(a)** Movimientos de avance y viraje de una bacteria. Obsérvese que el tipo de movimiento está determinado por la dirección de la rotación de los flagelos. Las flechas señalan la dirección




**(b)** Una bacteria del género *Proteus* en el estadio de agregación puede tener más de 1 000 flagelos peritricos

**Figura 4.9 Flagelos y movilidad bacteriana.**

¿Los flagelos bacterianos empujan o arrastran a las células?

estudiadas es *Treponema pallidum*, el agente causal de la sífilis. Otra espiroqueta conocida es *Borrelia burgdorferi*, el microorganismo que causa la enfermedad de Lyme. Las espiroquetas se desplazan mediante **filamentos axiales**, o **endoflagelos**, que consisten en fascículos de fibrillas que nacen en los extremos de la célula debajo de la vaina externa y siguen un trayecto helicoidal alrededor de la célula (Fig. 4.10).

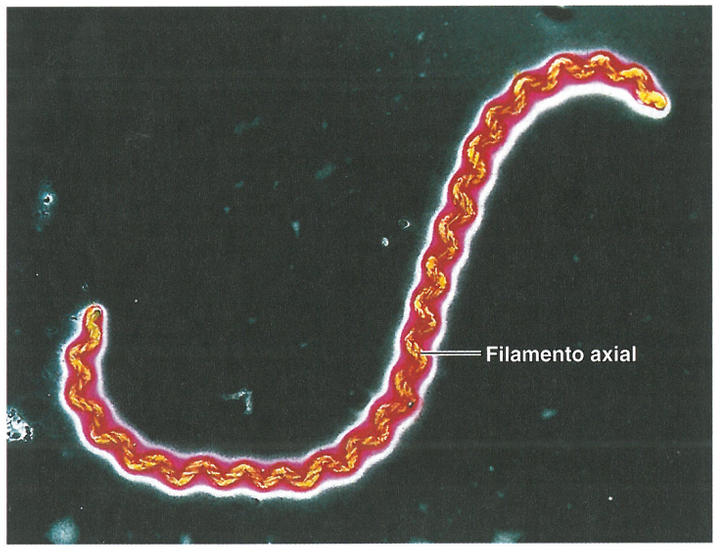
Los filamentos axiales están anclados a un extremo de la espiroqueta y poseen una estructura similar a la de los flagelos. La rotación de los filamentos genera un movimiento de la vaina externa que propulsa las espiroquetas con un movimiento helicoidal. Este tipo de movimiento es similar al de un tirabuzón a través de un corcho. Es probable que este movimiento en tirabuzón permita que *T. pallidum* se desplace en forma eficaz a través de los líquidos corporales.

## Fimbrias y pili

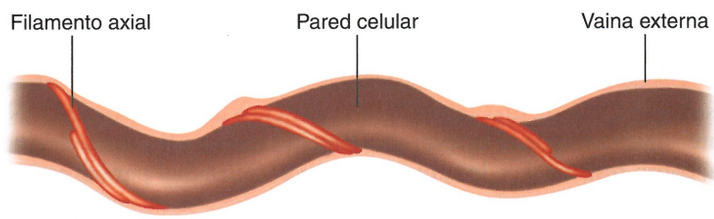
Muchas bacterias gramnegativas contienen apéndices pilosos que son más cortos, más rectos y más delgados que los flagelos. Estas estructuras, compuestas por una proteína llamada *pilina* que describe un trayecto helicoidal alrededor de un núcleo central, se dividen en dos tipos que cumplen funciones muy distintas: las fimbrias y los pili. (Algunos microbiólogos utilizan ambos términos en forma indistinta, pero nosotros los diferenciamos).

Las **fimbrias** pueden nacer en los polos de la célula bacteriana o estar distribuidas en forma regular en toda su superficie. El número de fimbrias puede ser reducido o de varios cientos por célula (Fig. 4.11). Las fimbrias permiten que la célula se adhiera a distintas superficies, incluidas las de otras células. Como consecuencia, están implicadas en la formación de biopelículas y otras agregaciones sobre las superficies de líquidos, vidrios y rocas. Las fimbrias también pueden ayudar a las bacterias a adherirse a las superficies epiteliales del cuerpo. Por ejemplo, las fimbrias de la bacteria *Neisseria gonorrhoeae*, el agente causal de la gonorrea, facilitan la colonización de la mucosa por parte del microorganismo. Después de colonizar la mucosa, las bacterias pueden provocar enfermedad. Las fimbrias de *E. coli* O157 le permiten a la bacteria adherirse al revestimiento del intestino delgado, donde produce diarrea acuosa

ASM: las bacterias y las archaea tienen estructuras celulares especializadas (flagelos, endosporas y pili) que a menudo confieren capacidades fundamentales.




**(a)** Microfotografía de la espiroqueta *Leptospira* que muestra un filamento axial




**(b)** Diagrama de los filamentos que se envuelven alrededor de parte de una espiroqueta

**Figura 4.10 Filamentos axiales.**

¿En qué difieren los endoflagelos de los flagelos?

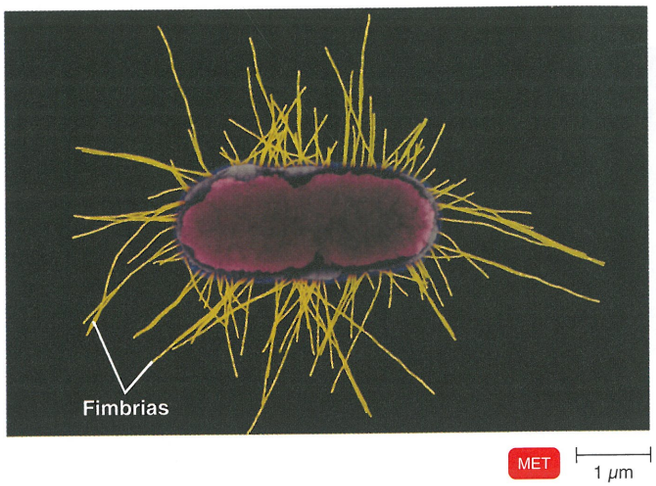



**Figura 4.11 Fimbrias.** Las fimbrias de esta *E. coli* que comienza a dividirse presenta aspecto de cerdas o púas.

**?** ¿Por qué son necesarias las fimbrias para la colonización?

grave. La ausencia de fimbrias (secundaria a una mutación genética) impide la colonización y, por lo tanto, el desarrollo de enfermedad.

En general, los **pili** son más largos que las fimbrias y su cantidad es de solo una o dos por célula. Están implicados en la movilidad y la transferencia de DNA. En un tipo de movilidad, llamado **movimiento por sacudida**, un pilus que se extiende por el agregado de subunidades de pilina toma contacto con una superficie u otra célula y luego se retrae (golpe de potencia, *power stroke*) cuando las subunidades de pilina se dispersan. Esto se denomina *modelo de gancho* de la movilidad por sacudida y produce movimientos cortos, entrecortados e intermitentes. Este tipo de movilidad ha sido observado en *Pseudomonas aeruginosa, Neisseria gonorrhoeae* y algunas cepas de *E. coli*. El otro tipo de movilidad es el **movimiento por deslizamiento**, el movimiento suave de las mixobacterias. Si bien se desconoce el mecanismo exacto de la mayoría de las mixobacterias, algunas utilizan la retracción de los pili. La movilidad por deslizamiento proporciona un medio para que los microbios se desplacen en ámbitos con bajo contenido de agua, como las biopelículas y el suelo.

Algunos pili se usan para reunir a las bacterias, lo que permite la transferencia intercelular de DNA, proceso que se conoce con el nombre de conjugación. Por ese motivo, estas estructuras a veces reciben el nombre de ***pili* de conjugación (sexuales)** (véanse páginas 228-229 o Fig. 8.27a, página 229). En este proceso, el *pilus* de conjugación de una bacteria denominada célula $F^+$ se conecta a los receptores ubicados en la superficie de otra bacteria de su propia especie o de una especie diferente. Las dos células establecen contacto físico y el DNA de una célula $F^+$ se transfiere a la otra célula. El DNA intercambiado puede agregar una función nueva a la célula receptora, como resistencia a los antibióticos o la capacidad para digerir su medio de manera más eficaz.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Por qué son importantes las cápsulas desde el punto de vista médico? **4-3**
- ✓ ¿Por qué se mueven las bacterias? **4-4**

# Pared celular

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- **4-5** Comparar y diferenciar las paredes celulares de las bacterias grampositivas, las gramnegativas, las bacterias ácido-alcohol resistentes, de las archaea y los micoplasmas.
- **4-6** Comparar y diferenciar archaea y micoplasmas.
- **4-7** Enunciar las diferencias entre *protoplasto, esferoplasto y forma L*.

La **pared de la célula** bacteriana es una estructura compleja y semirrígida que determina la forma celular. Casi todas las células procariontes poseen una pared celular que rodea la frágil membrana plasmática (citoplasmática) subyacente y protege esta membrana y el interior de la célula de los cambios adversos del medio externo (véase Fig. 4.6).

La función principal de la pared celular consiste en evitar la rotura de la célula bacteriana cuando la presión hidrostática intracelular es mayor que la extracelular (véase Fig. 4.18d, página 89). La pared celular también contribuye al mantenimiento de la forma de una bacteria y sirve como sitio de anclaje para los flagelos. A medida que aumenta el volumen de la célula bacteriana, la membrana citoplasmática y la pared celular se expanden según la necesidad. Desde una perspectiva clínica, la pared celular reviste importancia porque contribuye a la virulencia de algunas especies de bacterias y es el sitio de acción de algunos antibióticos. Además, su composición química permite establecer diferencias entre los principales tipos de bacterias.

Aunque las células de algunos organismos eucariontes, como las plantas, las algas y los hongos, poseen paredes, esas paredes presentan diferencias químicas con respecto a las de las células procariontes, son sencillas en cuanto a su estructura y, además, son menos rígidas.

## Composición y características

La pared celular bacteriana está compuesta por una red macromolecular denominada **peptidoglucano** (también conocido como *mureína*), que puede ser una estructura solitaria o estar combinada con otras sustancias. A su vez, el peptidoglucano está compuesto por un disacárido repetitivo unido por polipéptidos que forman un entramado que rodea y protege la totalidad de la célula. El disacárido está formado por monosacáridos denominados *N*-acetilglucosamina (NAG) y ácido *N*-acetilmurámico (NAM) (del latín *murus*, que significa pared) y emparentados con la glucosa. En la Figura 4.12 se presentan las fórmulas estructurales de la NAG y el NAM.

El ensamblado de los diversos componentes del peptidoglucano tiene lugar en la pared celular (Fig. 4.13a). Las moléculas alternas de NAM y NAG se unen para formar hileras de 10 a 65 azúcares que constituyen un "esqueleto" de hidrato de carbono (la fracción glucano del peptidoglucano). Las hileras vecinas están unidas por **polipéptidos** (la fracción peptídica del peptidoglucano). Aunque la estructura de las uniones peptídicas es variable, en todos los casos existen *cadenas laterales tetrapeptídicas*, las cuales están formadas por cuatro aminoácidos unidos a NAM en el esqueleto. Los aminoácidos están dispuestos en un patrón alterno de formas D y L (véase Fig. 2.13, página 40). Esta disposición es específica del peptidoglucano porque todos los aminoácidos presentes en otras proteínas corresponden a la forma L. Las cadenas laterales tetrapeptídicas pueden unirse directamente entre sí o mediante un *puente transversal peptídico* compuesto por una cadena corta de aminoácidos.

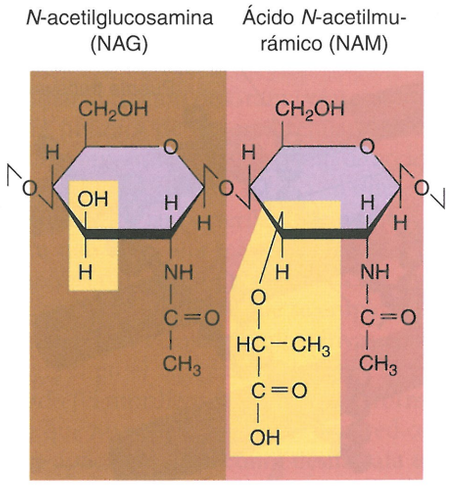



**Figura 4.12 *N*-acetilglucosamina (NAG) y ácido *N*-acetilmurámico (NAM) unidos como sucede en un peptidoglucano.** Las zonas amarillas representan las diferencias entre ambas moléculas. La unión entre estas moléculas se designa como enlace β-1,4.

**?** ¿Qué clase de moléculas son estas: hidratos de carbono, lípidos o proteínas?

La penicilina interfiere en la unión final de las hileras del peptidoglucano mediante puentes transversales peptídicos (véase Fig. 4.13a). Este fenómeno debilita considerablemente la pared celular y la célula experimenta un proceso de **lisis**, es decir, un proceso de destrucción secundaria a la rotura de la membrana plasmática y a la pérdida de citoplasma.

## Pared celular de las bacterias grampositivas

En la mayoría de las bacterias grampositivas, la pared celular está compuesta por varias capas de peptidoglucano que conforman una estructura gruesa y rígida (Fig. 4.13b). Por el contrario, la pared celular de las bacterias gramnegativas contiene solo una capa delgada de peptidoglucano (Fig. 4.13c). El espacio entre la pared celular y la membrana citoplasmática de las bacterias grampositivas es el espacio periplásmico. Contiene la capa granulosa, compuesta por ácido lipoteicoico. Además, la pared celular de las bacterias grampositivas contiene *ácidos teicoicos*, que están compuestos principalmente por un alcohol (p. ej., glicerol o ribitol) y fosfato. Existen dos clases de ácidos teicoicos: el *ácido lipoteicoico*, que abarca toda la capa de peptidoglucano y está unido a la membrana citoplasmática, y el *ácido teicoico mural*, que está unido a la capa de peptidoglucano. La carga negativa de los ácidos teicoicos (generada por los grupos fosfato asociados) determina que estos compuestos se unan a los cationes (iones positivos) y regulen su movimiento hacia el interior y el exterior de las células. Estos ácidos también pueden contribuir al crecimiento celular al prevenir la rotura de la pared celular y reducir el riesgo de lisis. Por último, los ácidos teicoicos determinan gran parte de la especificidad antigénica de la pared celular y, en consecuencia, permiten la identificación de las bacterias mediante ciertas pruebas de laboratorio (véase Capítulo 10). Asimismo, la pared celular de los estreptococos grampositivos está recubierta por diversos polisacáridos que posibilitan la clasificación de estas bacterias en distintos tipos de importancia clínica.

## Pared celular de las bacterias gramnegativas

La pared celular de las bacterias gramnegativas está compuesta por una o muy pocas capas de peptidoglucano y una membrana externa (véase Fig. 4.13c). El peptidoglucano está unido a lipoproteínas (lípidos unidos a proteínas mediante enlaces covalentes) de la membrana externa y se encuentra en el *periplasma*, una sustancia gelatinosa localizada entre la membrana externa y la plasmática. El periplasma contiene una concentración elevada de enzimas degradantes y proteínas de transporte. La pared celular de las bacterias gramnegativas no contiene ácidos teicoicos, y el hecho de que contenga una escasa cantidad de peptidoglucano aumenta su susceptibilidad a la rotura mecánica.

La *membrana externa* de las bacterias gramnegativas está compuesta por lipopolisacáridos (LPS), lipoproteínas y fosfolípidos (véase Fig. 4.13c). La membrana externa cumple diversas funciones especializadas. Su intensa carga negativa dificulta considerablemente la fagocitosis y la actividad del complemento (lisis de las células e inducción de la fagocitosis), dos componentes de las defensas del huésped (que se comentan con detalles en el Capítulo 16). La membrana externa también constituye una barrera que impide el paso de detergentes, metales pesados, sales biliares, ciertos colorantes, antibióticos (p. ej., la penicilina) y enzimas digestivas (p. ej., la lisozima).

Sin embargo, la membrana externa no impide el paso de todas las sustancias presentes en el medio externo, puesto que las células necesitan nutrientes para sustentar el metabolismo celular. La permeabilidad de la membrana externa se debe en parte a la presencia de proteínas, llamadas **porinas,** que forman canales. Las porinas permiten el paso de diversas moléculas, como nucleótidos, disacáridos, péptidos, aminoácidos, vitamina $B_{12}$ y hierro.

El **lipopolisacárido (LPS)** de la membrana externa es una molécula grande y compleja que contiene lípidos e hidratos de carbono; está formado por tres componentes: (1) lípido A, (2) un núcleo citoplasmático y (3) polisacárido. El **lípido A** es la fracción lipídica del LPS y está embebido en la capa superior de la membrana externa. Cuando las bacterias gramnegativas mueren, liberan el lípido A, que actúa como endotoxina (Capítulo 15). El lípido A determina los síntomas asociados con infecciones por bacterias gramnegativas, como fiebre, dilatación de los vasos sanguíneos, shock y coagulación de la sangre. El **centro polisacárido** está unido al lípido A y contiene azúcares inusuales. El **polisacárido O** actúa como antígeno y es útil para diferenciar las distintas especies de bacterias gramnegativas. Por ejemplo, el agente patógeno transmitido por los alimentos *E. coli* O157:H7 se diferencia de otras serovariedades mediante pruebas de laboratorio que detectan la presencia de estos antígenos específicos. Esta propiedad es similar a la de los ácidos teicoicos en las bacterias grampositivas.

### Caso clínico

Irene hace un repaso acerca de lo que ella conoce sobre las bacterias gramnegativas *K. pneumoniae*. Aunque esta bacteria es parte de la microflora intestinal normal, fuera de su entorno típico puede causar infecciones graves. *K. pneumoniae* explica cerca del 8% de todas las infecciones asociadas a la atención sanitaria. Irene supone que estas bacterias provienen de alguna parte del hospital.

**¿Qué produce la fiebre y la hipotensión de estos pacientes?**

73 **81** 85 91 94

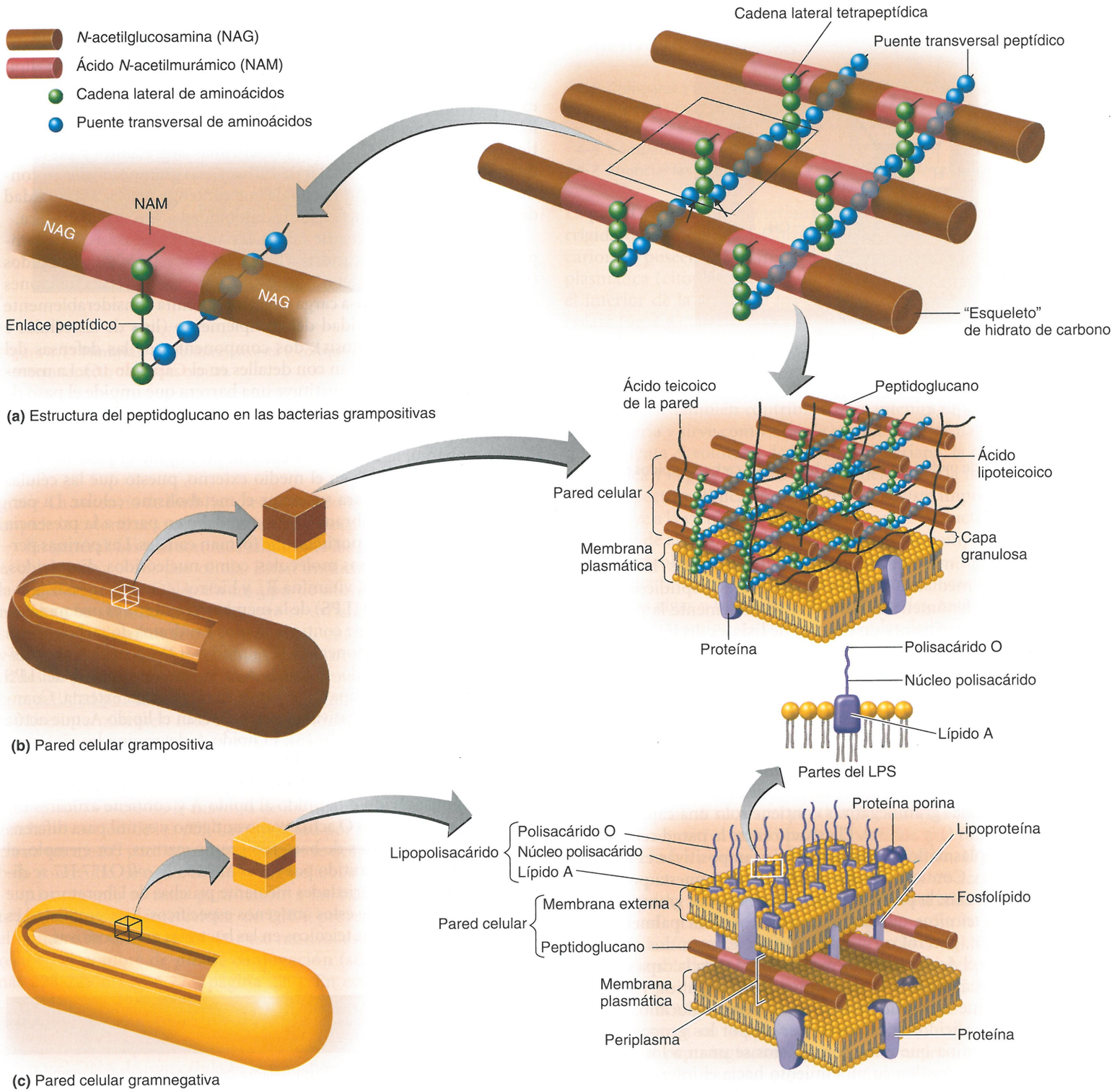



**Figura 4.13 Pared celular bacteriana. (a)** Estructura del peptidoglucano en las bacterias grampositivas. El esqueleto de hidrato de carbono (la fracción glucano del peptidoglucano) junto con las cadenas laterales tetrapeptídicas (porción peptídica) constituyen el peptidoglucano. La frecuencia de puentes cruzados peptídicos y el número de aminoácidos en estos puentes varían según las especies de bacterias. Las flechas pequeñas indican el sitio en que la penicilina interfiere con la unión de las hileras de peptidoglucanos mediante puentes transversales peptídicos. **(b)** Pared celular grampositiva. **(c)** Pared celular gramnegativa.

? ¿Cuáles son las principales diferencias estructurales entre las paredes celulares gramnegativas y grampositivas?

## Pared celular y mecanismo de tinción con la técnica de Gram

Después de estudiar la tinción de Gram (véase Capítulo 3, página 65) y la composición química de la pared celular (véase la sección anterior), es más fácil comprender el mecanismo de acción de la técnica de tinción de Gram. Este mecanismo se basa en diferencias de la estructura de la pared celular de las bacterias gramnegativas y grampositivas y en la forma en que cada una reacciona frente a diversos reactivos (sustancias utilizadas para provocar una reacción química). El violeta de genciana, el colorante principal que se emplea en esta técnica tiñe de color violeta tanto las células grampositivas como las gramnegativas porque ingresa en el citoplasma de ambos tipos de células. La aplicación de yodo (el mordiente) determina la formación de cristales con el colorante que no pueden atravesar la pared celular debido a su gran tamaño. La aplicación de alcohol deshidrata el peptidoglucano de las células grampositivas y las torna aún más impermeables a los cristales de violeta de genciana-yodo. En el caso de las células gramnegativas, el efecto es muy diferente, dado que el alcohol disuelve la membrana externa de las células e incluso crea en la delgada capa de peptidoglucaño pequeños orificios a través de los cuales se difunden los cristales de colorante-yodo. Como las bacterias gramnegativas se tornan incoloras después del lavado con alcohol, el agregado de safranina (la tinción de contraste) determina que las células adquieran un color rosado. La safranina crea un contraste con el colorante principal (violeta de genciana). Si bien la safranina es absorbida tanto por las células grampositivas como por las células gramnegativas, el color rosado de este colorante es enmascarado por el colorante violeta más intenso que absorbieron antes las células grampositivas.

En cualquier población de células, algunas células grampositivas responden como células gramnegativas. En general, estas células están muertas. No obstante, existen algunos géneros de bacterias grampositivas que desarrollan una cantidad creciente de células gramnegativas a medida que el cultivo envejece. Los géneros *Bacillus* y *Clostridium* representan ejemplos de este tipo de bacterias y a menudo se describen como *gramvariables* (véase Fig. 4.3).

En el Cuadro 4.1 se presenta una comparación de algunas de las características de las bacterias grampositivas y gramnegativas.

## Pared celular atípica

Algunas células procariontes no poseen pared o tienen una compuesta por una cantidad muy escasa de material. Estas células comprenden miembros del género *Mycoplasma* y microorganismos relacionados (véase Fig. 11.24, página 311). Los micoplasmas son las bacterias más pequeñas de todas las que poseen la capacidad de crecer y reproducirse fuera de células huéspedes vivas. Debido a su escaso tamaño y a la ausencia de pared celular, estos microorganismos atraviesan con facilidad la mayoría de los filtros para bacterias y, en épocas pasadas, se los confundió con virus. La membrana citoplasmática de los micoplasmas es la única membrana bacteriana que posee lípidos llamados *esteroles*, que se considera les conferirían protección contra la lisis (rotura) celular.

Las archaea pueden estar desprovistas de pared celular o poseer una pared celular inusual compuesta por polisacáridos y proteínas, pero sin peptidoglucano. No obstante, la pared celular de las archaea contiene una sustancia similar al peptidoglucano denominada *seudomureína*. Esta última contiene ácido *N*-acetiltalosaminurónico en lugar de NAM y carece de los aminoácidos D presentes en la pared celular de las bacterias. Por lo general, las archaea no se tiñen con la tinción de Gram, si bien se visualizan como gramnegativas debido a la ausencia de peptidoglucano.

### Pared celular ácido-alcohol resistente

En el Capítulo 3 se explicó que la técnica de tinción de ácido-alcohol resistencia se utiliza para identificar todas las bacterias del género *Mycobacterium* y especies patógenas del género *Nocardia*. La pared celular de estas bacterias contiene concentraciones elevadas (60%) de un lípido ceroso hidrófobo (**ácido micólico**) que impide la captación de colorantes, incluidos los utilizados para la tinción de Gram. El ácido micólico forma una cubierta por fuera de una capa delgada de peptidoglucano. El ácido micólico y el peptidoglucano se mantienen unidos por la acción de un polisacárido. La pared celular cerosa hidrófoba determina que los cultivos de *Mycobacterium* se aglutinen y se adhieran a las paredes del recipiente. Las bacterias ácido-alcohol resistentes pueden teñirse con carbolfucsina; el calentamiento aumenta la penetración del colorante. La carbolfucsina atraviesa la pared celular, se fija al citoplasma y resiste el tratamiento con alcohol-ácido. Las bacterias ácido-alcohol resistentes retienen el color rojo de la carbolfucsina debido a que el colorante es más soluble en el ácido micólico de la pared celular que en el alcohol-ácido. La eliminación de la capa de ácido micólico de la pared celular de las bacterias ácido-alcohol resistentes las convierte en positivas para la tinción de Gram.

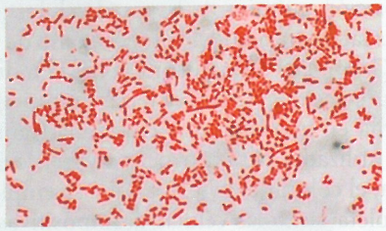
## Daño de la pared celular

Las sustancias químicas que provocan daño de la pared celular de las bacterias o que interfieren en su síntesis no suelen afectar las células del animal huésped porque la pared celular bacteriana está compuesta por sustancias químicas diferentes de las que componen las células eucariontes. En consecuencia, la síntesis de la pared celular es la diana de algunos antibióticos. Uno de los mecanismos capaces de provocar lesiones en la pared celular es la exposición a la enzima digestiva *lisozima*. Esta enzima es un componente natural de algunas células eucariontes y forma parte de las lágrimas, el moco y la saliva. La lisozima ejerce una actividad particularmente intensa sobre los principales componentes de la pared celular de la mayoría de las bacterias grampositivas, lo que las torna vulnerables a la lisis. La lisozima cataliza la hidrólisis de las uniones entre los azúcares en el "esqueleto" de disacáridos repetitivos del peptidoglucano. Esta acción es comparable con la sección de los cables de acero que sostienen un puente y conduce a la destrucción casi completa de la pared celular de las bacterias grampositivas. El contenido celular que permanece rodeado por la membrana citoplasmática puede continuar indemne en ausencia de lisis; esta célula sin pared se conoce con el nombre de **protoplasto**. En general, el protoplasto es esférico y mantiene la capacidad de continuar con los procesos metabólicos.

Algunos miembros del género *Proteus*, así como bacterias de otros géneros, pueden perder la pared celular y convertirse en células irregulares denominadas **formas L** por haber sido descubiertas en el Lister Institute. Estas formas pueden surgir de manera espontánea o desarrollarse en respuesta a la penicilina (que inhibe la formación de la pared celular) o la lisozima (que elimina la pared celular). Las formas L pueden vivir y dividirse en forma repetida o reconvertirse en células con pared.

Por lo general, la exposición de células gramnegativas a la lisozima se asocia con un grado de destrucción de la pared celular me-

CUADRO **4.1** **Algunas características comparativas de las bacterias grampositivas y gramnegativas**

| Característica | Grampositivas | Gramnegativas |
|---|---|---|
| |  MO 12 μm |  MO 15 μm |
| **Reacción de Gram** | Retienen el colorante violeta de genciana y se tiñen de color violeta oscuro o púrpura | Pueden perder el color y aceptar el colorante de contraste (safranina) y teñirse de rosa o rojo |
| **Capa de peptidoglucano** | Gruesa (varias capas) | Delgada (una sola capa) |
| **Ácidos teicoicos** | Presente en muchas | Ausente |
| **Espacio periplásmico** | Capa granular | Periplasma |
| **Membrana externa** | Ausente | Presente |
| **Contenido de lipopolisacárido (LPS)** | Prácticamente nulo | Elevado |
| **Contenido de lípidos y lipoproteínas** | Reducido (las bacterias ácido-alcohol resistentes poseen lípidos unidos al peptidoglucano) | Elevado (debido a la presencia de la membrana externa) |
| **Estructura flagelar** | Dos anillos en el cuerpo basal | Cuatro anillos en el cuerpo basal |
| **Toxinas producidas** | Sobre todo exotoxinas | Sobre todo endotoxinas |
| **Resistencia a la destrucción física** | Elevada | Reducida |
| **Destrucción de la pared celular por lisozima** | Elevada | Reducida (requiere un pretratamiento para desestabilizar la membrana externa) |
| **Sensibilidad a penicilina y sulfonamida** | Elevada | Reducida |
| **Sensibilidad a estreptomicina, cloranfenicol y tetraciclina** | Reducida | Elevada |
| **Inhibición por colorantes básicos** | Elevada | Reducida |
| **Sensibilidad a los detergentes aniónicos** | Elevada | Reducida |
| **Resistencia a la azida sódica** | Elevada | Reducida |
| **Resistencia a la desecación** | Elevada | Reducida |

nor que el observado después de la exposición de bacterias grampositivas; en las células gramnegativas, persiste una porción de la membrana externa. En estos casos el contenido celular, la membrana plasmática y la porción residual de membrana externa se designan con el nombre de **esferoplasto**, que también posee una configuración esférica. Para que la lisozima ejerza sus efectos sobre las células gramnegativas, estas reciben un tratamiento previo con EDTA (ácido etilendiaminotetraacético). El EDTA debilita las uniones iónicas de la membrana externa, y el daño resultante de la membrana permite el ingreso de la lisozima en la capa de peptidoglucano.

Los protoplastos y los esferoplastos estallan en agua pura o en soluciones salinas o azucaradas muy diluidas debido a que las moléculas de agua circundantes ingresan rápidamente en las células (cuya concentración de agua es mucho menor) y las dilatan. Este fenómeno se conoce con el nombre de **lisis osmótica** y se comentará con mayor detalle más adelante.

## Caso clínico

La membrana externa de la pared celular gramnegativa de *K. pneumoniae* contiene la endotoxina, lípido A, que produce fiebre y vasodilatación. Irene trabaja con los médicos de Joe, Jessie y Maureen para combatir esta infección potencialmente mortal. Ella está particularmente preocupada por Jessie debido a su cuadro respiratorio ya debilitado. Los tres pacientes son tratados con un antibiótico betalactámico, el imipenem. Las bacterias *Klebsiella* son resistentes a muchos antibióticos, pero el imipenem parece tener buen efecto en el caso de Joe y de Maureen. Sin embargo, Jessie está peor.

**¿Por qué los síntomas de Jessie empeoran si las bacterias están en vías de ser destruidas?**

73 81 85 91 94

Como se mencionó, ciertos antibióticos, por ejemplo la penicilina, destruyen las bacterias al impedir la formación de los puentes transversales peptídicos del peptidoglucano, lo que interfiere en la formación de la pared celular funcional. La mayoría de las bacterias gramnegativas son menos susceptibles a la penicilina que las grampositivas porque su membrana externa forma una barrera que impide el ingreso de este antibiótico y otros compuestos y porque poseen una menor cantidad de puentes transversales peptídicos. No obstante, las bacterias gramnegativas son muy susceptibles a algunos antibióticos betalactámicos que penetran a través de la membrana externa con mayor facilidad que la penicilina. Los antibióticos se comentarán con más detalles en el Capítulo 20.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Por qué son útiles los fármacos dirigidos a la síntesis de la pared celular? **4-5**
- ✓ ¿Por qué los micoplasmas son resistentes a los antibióticos que interfieren con la síntesis de la pared celular? **4-6**
- ✓ ¿En qué difieren los protoplastos de las formas L? **4-7**

# Estructuras internas respecto de la pared celular

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- **4-8** Describir la estructura, la composición química y las funciones de la membrana plasmática de las células procariontes.
- **4-9** Definir *difusión simple*, *difusión facilitada*, *ósmosis*, *transporte activo* y *translocación de grupo*.
- **4-10** Identificar las funciones del nucleoide y de los ribosomas.
- **4-11** Identificar las funciones de cuatro inclusiones.
- **4-12** Describir las funciones de las endosporas, la esporulación y la germinación de endosporas.

Hasta ahora hemos descrito la pared celular de las células procariontes y las estructuras externas respecto de ella. A continuación, analizaremos el interior de las células procariontes y describiremos la estructura y las funciones de la membrana citoplasmática y los componentes intracitoplasmáticos de las células.

## Membrana plasmática (citoplasmática)

La **membrana plasmática** (**citoplasmática**) (o *membrana interna*) es una estructura delgada interna respecto de la pared celular que rodea el citoplasma de la célula (véase Fig. 4.6). La membrana citoplasmática de las células procariontes está compuesta sobre todo por fosfolípidos (véase Fig. 2.10, página 38), que son los compuestos químicos predominantes, y proteínas. La membrana citoplasmática de las células eucariontes también contiene hidratos de carbono y esteroles, como el colesterol. Debido a la ausencia de esteroles, la membrana citoplasmática de las células procariontes es más flexible que la de las células eucariontes. Una excepción a esta regla está representada por los microorganismos procariontes sin pared celular del género *Mycoplasma*, cuyas membranas contienen esteroles.

### Estructura

En las microfotografías electrónicas, las membranas citoplasmáticas de las células procariontes y eucariontes (y las membranas externas de las bacterias gramnegativas) se aprecian como estructuras de doble capa formadas por dos líneas oscuras separadas por un espacio claro (Fig. 4.14a). Las moléculas de fosfolípidos están dispuestas en dos hileras paralelas que se designan con el nombre de *bicapa lipídica* (Fig. 4.14b). Cada molécula de fosfolípido (véase Capítulo 2) contiene una cabeza polar compuesta por un grupo fosfato y glicerol, hidrófila (que atrae el agua) e hidrosoluble y colas no polares compuestas por ácidos grasos hidrófobos (que repelen el agua) e insolubles en agua (Fig. 4.14c). Las cabezas polares se localizan en las dos superficies de la bicapa lipídica y las colas no polares se encuentran en el interior de la bicapa.

Las moléculas proteicas de la membrana pueden estar dispuestas de diversas maneras. Algunas de ellas, llamadas *proteínas periféricas*, se localizan en las superficies interna o externa de la membrana y se extraen de ella con facilidad mediante tratamientos suaves. Estas proteínas pueden actuar como enzimas que catalizan reacciones químicas, como "andamios" de sostén y como mediadoras de cambios de la forma de la membrana durante el movimiento. Otras proteínas, llamadas *proteínas integrales*, solo pueden extraerse de la membrana después de la destrucción de la bicapa lipídica (p. ej., mediante la aplicación de detergentes). La mayoría de las proteínas integrales abarcan todo el espesor de la membrana y se designan con el nombre de *proteínas transmembrana*. Algunas proteínas integrales son canales provistos de un poro, u orificio, que permite el ingreso y el egreso de diversas sustancias.

Muchas de las proteínas y algunos de los lípidos de la superficie externa de la membrana citoplasmática poseen hidratos de carbono unidos a ellos. Las proteínas unidas a los hidratos de carbono se denominan **glucoproteínas**; los lípidos unidos a los hidratos de carbono, **glucolípidos**. Las glucoproteínas y los glucolípidos contribuyen a la protección y la lubricación de las células, y participan en las interacciones entre células. Por ejemplo, las glucoproteínas cumplen una función en ciertas enfermedades infecciosas. El virus influenza y las toxinas que causan el cólera y el botulismo ingresan en sus células diana después de unirse a glucoproteínas presentes en la membrana citoplasmática de estas células.

Diversos estudios han demostrado que las moléculas de fosfolípidos y proteínas presentes en las membranas no son estáticas, sino que se desplazan en forma relativamente libre en el interior de la superficie de la membrana. Es muy probable que esta propiedad se relacione con muchas de las funciones que cumple la membrana citoplasmática. Dado que las colas de los ácidos grasos tienden a

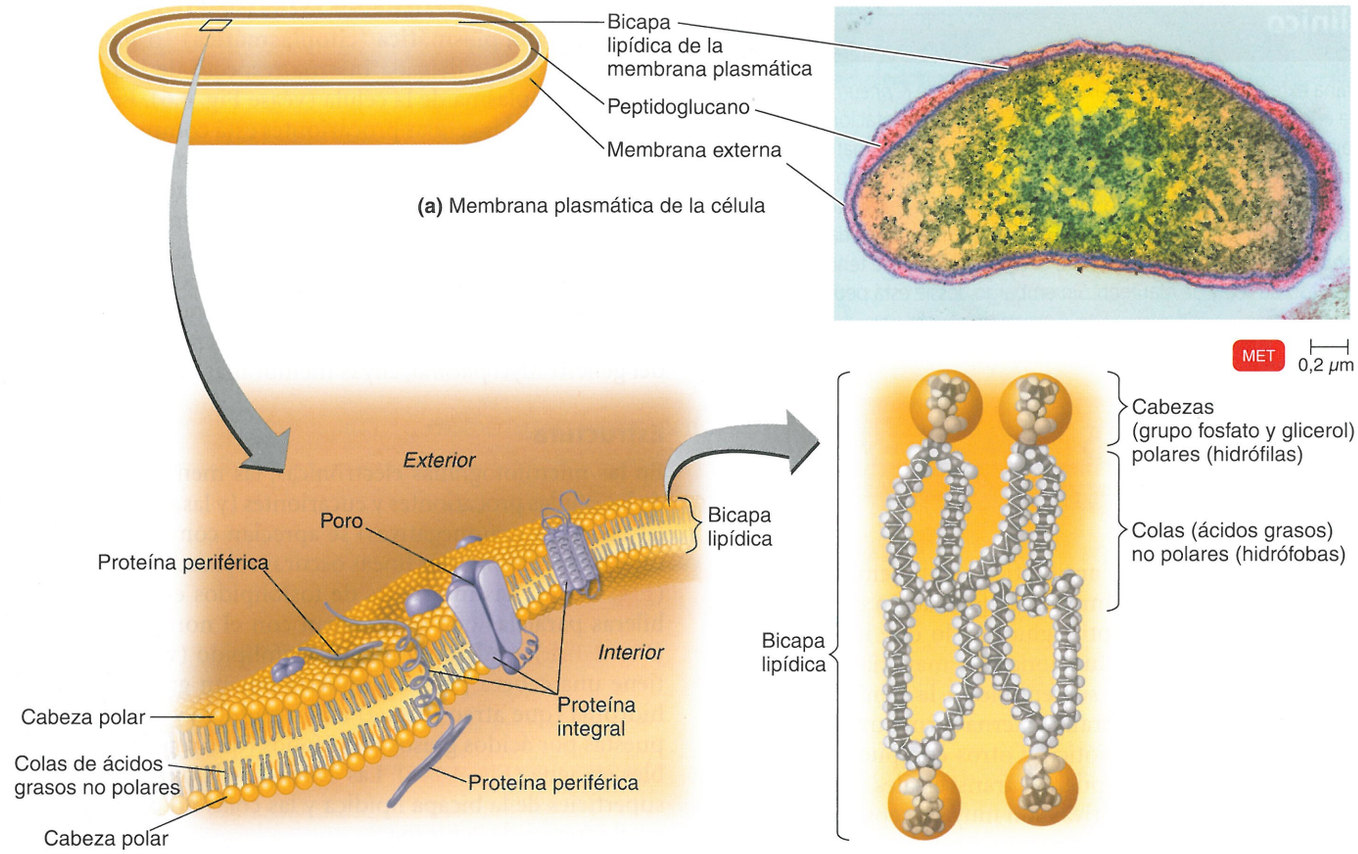



**Figura 4.14 Membrana citoplasmática. (a)** Diagrama y microfotografía que muestran la bicapa lipídica que forma la membrana citoplasmática interna de la bacteria gramnegativa *Vibrio cholerae*. Las capas de la pared celular, que incluyen la membrana externa, pueden observarse por fuera de la membrana interna. **(b)** Una porción de la membrana interna que muestra la bicapa lipídica y las proteínas. La membrana externa de las bacterias gramnegativas es también una bicapa lipídica. **(c)** Modelos espaciales de diferentes moléculas de fosfolípidos cuando están dispuestas en la bicapa lipídica.

**?** ¿Cuál es la diferencia entre una proteína periférica y una proteína integral?

agruparse entre sí, en presencia de agua los fosfolípidos forman una bicapa hermética, lo que permite la autorreparación de las soluciones de continuidad y los desgarros de la membrana. La viscosidad de la membrana es comparable con la del aceite de oliva y permite que las proteínas se desplacen con libertad suficiente para cumplir sus funciones sin que se altere la estructura de la membrana. Esta organización dinámica de los fosfolípidos y las proteínas se conoce con el nombre de **modelo del mosaico fluido**.

## Funciones

La función más importante de la membrana citoplasmática consiste en actuar como barrera selectiva para el ingreso y el egreso de distintas sustancias. La membrana citoplasmática posee **permeabilidad selectiva** (también llamada *semipermeabilidad*). Esta propiedad indica que permite el paso de ciertas moléculas y de ciertos iones e impide el de otros. La permeabilidad de la membrana depende de varios factores. Las moléculas grandes, como las proteínas, no pueden atravesarla, quizá debido a que su tamaño es mayor que el de los poros de las proteínas integrales que funcionan como canales. Las moléculas de menor tamaño, como el agua, el oxígeno, el dióxido de carbono y algunos azúcares simples, en general atraviesan con facilidad la membrana citoplasmática. En cuanto a los iones, la atraviesan muy lentamente. Las sustancias que se disuelven con facilidad en los lípidos, como el oxígeno, el dióxido de carbono y las moléculas orgánicas no polares, ingresan en las células y salen de ellas con mayor facilidad que otras sustancias porque la membrana está compuesta sobre todo por fosfolípidos. El desplazamiento de diversos materiales a través de la membrana citoplasmática también depende de las moléculas transportadoras, que se describirán a continuación.

La membrana citoplasmática también es importante para la degradación de nutrientes y la generación de energía. Las membranas citoplasmáticas de las bacterias contienen enzimas capaces de catalizar las reacciones químicas responsables de la degradación de nutrientes y la producción de ATP. En algunas bacterias, se observa la presencia de pigmentos y enzimas relacionadas con la fotosíntesis en invaginaciones de la membrana citoplasmática que se introducen en el citoplasma. Estas estructuras membranosas se denominan **cromatóforos** o **tilacoides** (Fig. 4.15).




**Figura 4.15 Cromatóforos.** En esta microfotografía de *Rhodospirillum rubrum*, una bacteria violeta (no sulfurosa), se aprecian con claridad los cromatóforos.

? ¿Cuál es la función de los cromatóforos?

El examen de la membrana citoplasmática bacteriana con el microscopio electrónico muestra uno o más pliegues irregulares de gran tamaño llamados **mesosomas**. Las funciones atribuidas a los mesosomas han sido muchas, pero en la actualidad se sabe que son artefactos y no representan estructuras celulares verdaderas. Se piensa que los mesosomas son pliegues de la membrana citoplasmática resultantes del proceso de preparación de las muestras para el examen con el microscopio electrónico.

### Destrucción de la membrana citoplasmática por los antibióticos

Dado que la membrana citoplasmática es una estructura vital para la célula bacteriana, no debe sorprender que varios antibióticos ejerzan sus efectos en este sitio. Además de las sustancias químicas capaces de dañar la pared celular y de ese modo inducir lesiones indirectas de la membrana citoplasmática, existen otros compuestos que provocan lesiones directas en la membrana citoplasmática propiamente dicha. Estas sustancias comprenden algunos alcoholes y compuestos de amonio cuaternario que se utilizan como desinfectantes. Las *polimixinas* conforman un grupo de antibióticos que destruyen los fosfolípidos de la membrana citoplasmática, lo que conduce a la pérdida del contenido celular y a la muerte de la célula. Este mecanismo de acción se comentará en el Capítulo 20.

## Movimiento de sustancias a través de la membrana

Las sustancias se desplazan a través de la membrana citoplasmática de las células procariontes y eucariontes mediante dos tipos de procesos: pasivos y activos. En los *procesos pasivos*, las sustancias atraviesan la membrana desde una zona de alta concentración hacia una de baja concentración (es decir, se desplazan en respuesta al gradiente, o la diferencia, de concentración) sin ningún gasto de energía (ATP) por parte de la célula. En los *procesos activos*, la célula debe utilizar energía (ATP) para desplazar sustancias desde una zona de baja concentración hacia zona de alta concentración (es decir, en contra del gradiente de concentración).

### Procesos pasivos

Los procesos pasivos comprenden la difusión simple, la difusión facilitada y la ósmosis.

La **difusión simple** es el movimiento neto (total) de moléculas o iones desde una zona de alta concentración hacia una de baja concentración (Figs. 4.16 y 4.17a). El movimiento continúa hasta que las moléculas o los iones se distribuyen de manera equitativa a ambos lados de la membrana. El punto de distribución equitativa se denomina *equilibrio*. Las células utilizan el proceso de difusión simple para el transporte de ciertas moléculas pequeñas, como el oxígeno y el dióxido de carbono, a través de la membrana citoplasmática.

En el proceso de **difusión facilitada**, las proteínas integrales de la membrana actúan como canales o transportadores que facilitan el movimiento de iones o moléculas grandes a través de la membrana citoplasmática. Estas proteínas integrales se denominan *transportadores* o *permeasas*. La difusión facilitada es similar a la difusión simple en que la célula *no* necesita consumir energía, puesto que la sustancia pasa de una zona de alta concentración hacia zona de baja concentración. Este proceso se diferencia de la difusión simple por la participación de transportadores. Algunos transportadores permiten el pasaje de la mayor parte de los iones inorgánicos y pequeños que son demasiado hidrófilos para penetrar al interior no polar de la bicapa lipídica (Fig. 4.17b). Estos transportadores, más comunes en los procariontes, son inespecíficos y permiten a una amplia variedad de iones o moléculas pequeñas atravesar los canales en proteínas de membrana integradas. Otros transportadores, comunes en los eucariontes, son específicos y transportan solo moléculas específicas, en general más grandes, como azúcares simples (glucosa, fructosa y

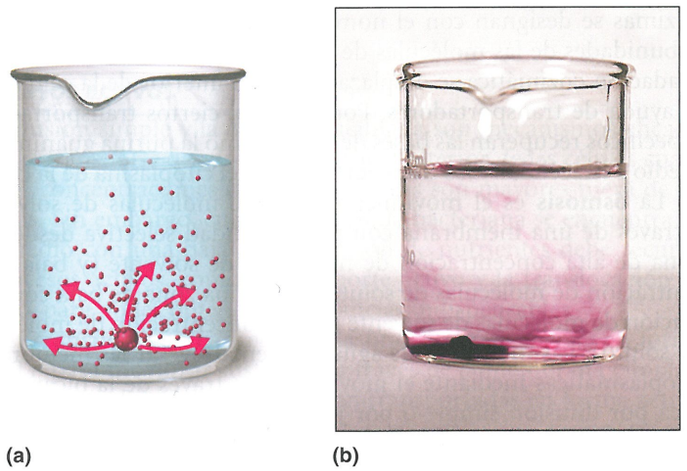



**Figura 4.16 Principio de difusión simple. (a)** Después de colocar una microesfera de colorante en un vaso de precipitación con agua, el colorante difunde hacia el agua desde una zona de alta concentración a una de baja concentración. **(b)** El colorante permanganato de potasio durante el proceso de difusión.

? ¿Por qué son importantes los procesos pasivos para una célula?

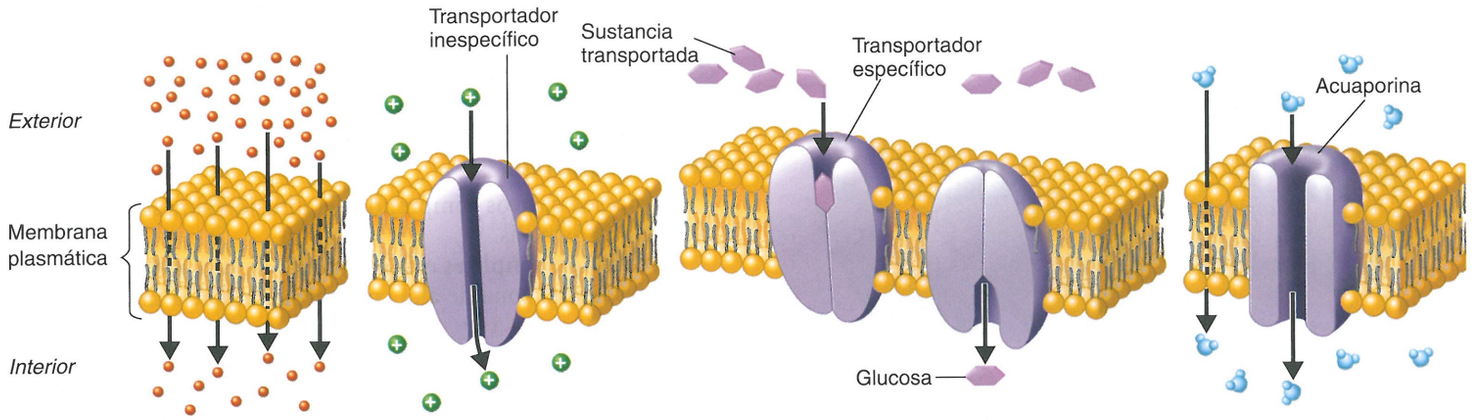



**Figura 4.17 Procesos pasivos.**

? ¿En qué difiere la difusión simple de la difusión facilitada?

galactosa) y vitaminas. En este proceso, la sustancia transportada se une a un transportador específico (proteína de membrana integrada) sobre la superficie externa de la membrana citoplasmática, que sufre un cambio de forma; luego el transportador libera la sustancia sobre el otro lado de la membrana (Fig. 4.17c).

En algunos casos, las moléculas que necesita la bacteria son demasiado grandes para ingresar en la célula mediante estos procesos. No obstante, la mayoría de las bacterias producen enzimas capaces de degradar moléculas de gran tamaño en moléculas más simples (p. ej., proteínas en aminoácidos o polisacáridos en azúcares simples). Cuando la bacteria las libera en el medio circundante, estas enzimas se designan con el nombre de *enzimas extracelulares*. Las subunidades de las moléculas de gran tamaño resultantes de la degradación enzimática se desplazan hacia el interior de la célula con la ayuda de transportadores. Por ejemplo, ciertos transportadores específicos recuperan las bases de DNA, como la purina guanina, del medio extracelular y las transportan hacia el citoplasma de la célula.

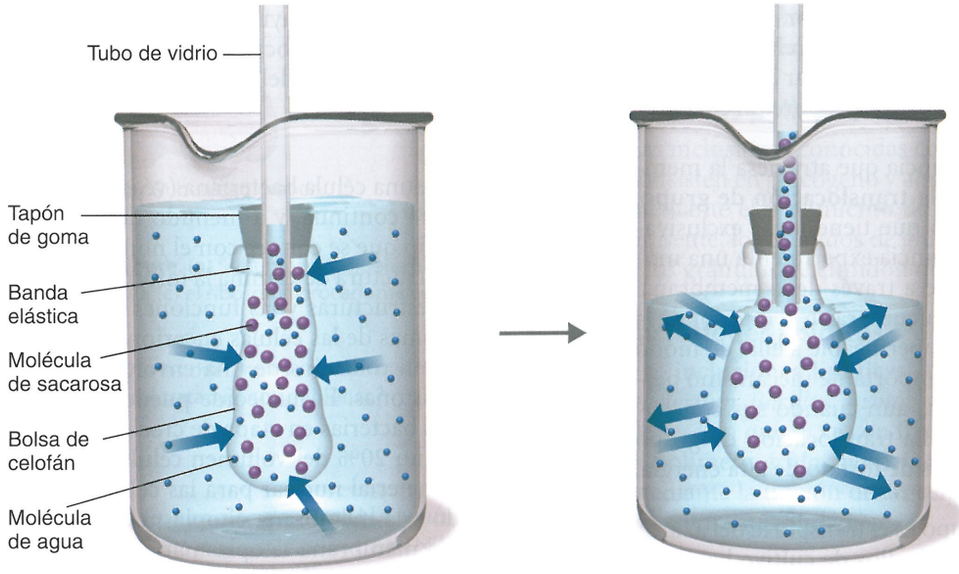
La **ósmosis** es el movimiento neto de moléculas de solventes a través de una membrana con permeabilidad selectiva desde una zona de alta concentración de moléculas de solvente (y baja concentración de moléculas de soluto) hacia una zona de baja concentración de moléculas de solvente (y alta concentración de moléculas de soluto). Las moléculas de agua pueden atravesar las membranas citoplasmáticas mediante el movimiento a través de la bicapa lipídica por difusión simple o por medio de proteínas de membrana integrales, llamadas *acuaporinas*, que actúan como canales de agua (Fig. 4,17d).

La ósmosis puede demostrarse mediante el aparato ilustrado en la Figura 4.18a. Una bolsa de celofán, material que es una membrana con permeabilidad selectiva, se llena con una solución de sacarosa (azúcar de mesa) al 20%. La bolsa de celofán se introduce en un vaso de precipitación que contiene agua destilada. En una fase inicial, las concentraciones de agua a ambos lados de la membrana son distintas. La presencia de las moléculas de sacarosa determina que la concentración de agua sea menor en el interior de la bolsa de celofán. Por lo tanto, el agua pasa del vaso de precipitación (en el que su concentración es mayor) a la bolsa de celofán (en la que su concentración es menor).

En cambio, el azúcar no pasa de la bolsa de celofán al vaso de precipitación porque el celofán es impermeable a las moléculas de azúcar (que son demasiado grandes para atravesar los poros de la membrana). A medida que el agua pasa al interior de la bolsa de celofán, la dilución de la solución de azúcar aumenta; dado que la expansión de la bolsa de celofán es máxima debido al aumento del volumen de agua, el agua comienza a desplazarse hacia la parte superior del tubo de vidrio. Con el transcurso del tiempo, el agua que se acumula en la bolsa de celofán y el tubo de vidrio ejerce una presión hacia abajo que determina que las moléculas de agua pasen de la bolsa de celofán al vaso de precipitación. Este desplazamiento del agua a través de una membrana semipermeable genera una presión denominada presión osmótica. La **presión osmótica** es la presión necesaria para impedir el paso de agua pura (agua sin solutos) a una solución que contiene solutos. Dicho de otro modo, la presión osmótica es la presión necesaria para interrumpir el flujo de agua a través de la membrana semipermeable (celofán). El equilibrio se alcanza en el momento en que las moléculas de agua entran en la bolsa de celofán y salen de ella en la misma proporción (Fig. 4.18b).

Una célula bacteriana puede estar expuesta a tres tipos de soluciones osmóticas: isotónica, hipotónica o hipertónica. Una **solución isotónica** es aquella en la que la concentración global de solutos es igual a la presente en el interior de la célula (*iso* significa igual). En este caso, el agua entra en la célula y sale en la misma proporción (no se produce un cambio neto); el contenido de la célula está en equilibrio con la solución que se encuentra fuera de la pared celular (Fig. 4.18c).

Antes mencionamos que la lisozima y ciertos antibióticos (como la penicilina) provocan daño de la pared celular que conduce a la rotura o la lisis de las células. La rotura se produce porque el citoplasma bacteriano generalmente contiene una concentración de so-

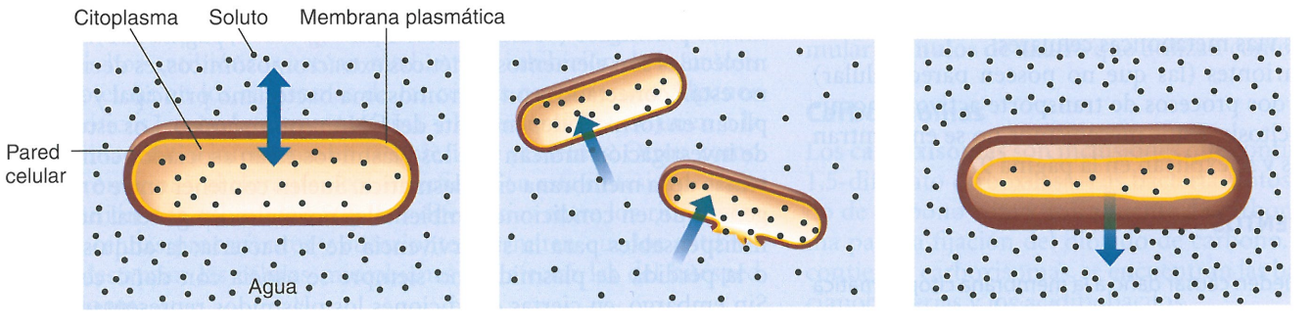



**(a) Al comienzo del experimento de presión osmótica**

**(b) En condiciones de equilibrio**

**Figura 4.18 Principio de ósmosis. (a)** Estado al comienzo de un experimento de presión osmótica. Las moléculas de agua comienzan a desplazarse desde el vaso de precipitación hacia el interior de la bolsa en respuesta a un gradiente de concentración. Después de colocar una microesfera de colorante en un vaso de precipitación con agua, el colorante difunde hacia el agua desde una zona de alta concentración a una de baja concentración. **(b)** Estado en condición de equilibrio. La presión osmótica ejercida por la solución en la bolsa determina que las moléculas de agua pasen de nuevo de la bolsa hacia el vaso para equilibrar el ingreso de agua en la bolsa. La altura de la solución en el tubo de vidrio en situación de equilibrio es un indicador de la presión osmótica. **(c)-(e)** Efectos de las distintas soluciones sobre las células bacterianas.

? ¿Por qué es importante la ósmosis?




**(c) Solución isotónica.** No se produce un movimiento neto de agua.

**(d) Solución hipotónica.** El agua se desplaza hacia el interior de la célula. Si la pared celular es fuerte, aguanta la hinchazón. Si la pared celular es débil o está dañada, la célula estalla (lisis osmótica).

**(e) Solución hipertónica.** El agua se desplaza hacia el exterior de la célula, lo que determina la retracción del citoplasma (plasmólisis).

lutos tan elevada que la debilitación o la eliminación de la pared determina el ingreso de una mayor cantidad de agua por ósmosis. La pared celular dañada (o eliminada) no puede evitar la dilatación de la membrana citoplasmática, y la membrana estalla. Esta situación representa un ejemplo de lisis osmótica causada por la inmersión en una solución hipotónica. Una **solución hipotónica** por fuera de la célula es un medio cuya concentración de solutos es menor que la concentración intracelular (*hipo* significa debajo o menor). Casi todas las bacterias viven en soluciones hipotónicas, y sus paredes celulares evitan la dilatación de las células. Las células con pared débil, como las bacterias gramnegativas, pueden estallar o experimentar lisis osmótica como consecuencia del ingreso de una cantidad excesiva de agua (Fig. 4.18d).

Una **solución hipertónica** es aquella que posee una mayor concentración de solutos que el interior de la célula (*hiper* significa arriba o mayor). La mayoría de las células bacterianas colocadas en una solución hipertónica se retraen hasta el colapso o experimentan *plasmólisis* debido al egreso del agua celular por ósmosis (Fig. 4.18e). Es importante tener presente que los términos *isotónico, hipotónico* e *hipertónico* expresan la concentración de las soluciones extracelulares *en relación* con la concentración intracelular.

## Procesos activos

La difusión simple y la difusión facilitada son mecanismos eficaces para el transporte de sustancias hacia el interior de las células cuando las concentraciones de esas sustancias son mayores fuera de las células. Sin embargo, cuando una célula bacteriana se encuentra en un medio con una baja concentración de nutrientes debe recurrir a procesos activos, como el transporte activo y la translocación de grupo, para poder obtener las sustancias indispensables.

El **transporte activo** requiere la *utilización de energía* en forma de ATP para movilizar sustancias a través de la membrana citoplasmática. Entre las sustancias que son transportadas en forma activa, están los iones (p. ej., $Na^+$, $K^+$, $H^+$, $Ca^{2+}$ y $Cl^-$), los aminoácidos y los azúcares simples. Aunque estas sustancias también pueden ingresar en las células por procesos pasivos, sus desplazamientos por procesos activos pueden hacerse en contra del gradiente de concentración, lo que le permite a la célula acumular los materiales necesarios. En general, el paso de una sustancia por transporte activo se produce desde el exterior hacia el interior de la célula, aun cuando la concentración sea mucho mayor en el medio intracelular. Al igual que la difusión facilitada, el transporte activo depende de proteínas transportadoras presentes en la membrana citoplasmática (véase

Fig. 4.17b, c). En apariencia, existe un transportador distinto para cada sustancia o grupo de sustancias estrechamente relacionadas. El transporte activo les permite a los microbios movilizar las sustancias a través de la membrana citoplasmática en una proporción constante, aun cuando escaseen.

Durante el transporte activo, la sustancia que atraviesa la membrana no sufre ninguna alteración. En la **translocación de grupo**, una forma especial de transporte activo que tiene lugar exclusivamente en las células procariontes, la sustancia experimenta una modificación química durante el transporte a través de la membrana. Una vez que la sustancia es alterada y se encuentra en el interior de la célula, la membrana citoplasmática es impermeable a ella, de modo que permanece dentro de la célula. Este importante mecanismo permite que las células acumulen sustancias aun cuando sus concentraciones extracelulares sean reducidas. La translocación de grupo requiere energía provista por compuestos de fosfato de alta energía, como el ácido fosfoenolpirúvico (FEP).

Un ejemplo de translocación de grupo es el transporte del azúcar glucosa, que se utiliza a menudo en los medios de cultivo bacterianos. Durante el transporte de la molécula de glucosa a través de la membrana citoplasmática mediante una proteína transportadora específica, se agrega un grupo fosfato al azúcar. Esta forma fosforilada de glucosa no puede pasar al exterior de la célula y está disponible para su utilización en las vías metabólicas celulares.

Algunas células eucariontes (las que no poseen pared celular) pueden recurrir a otros dos procesos de transporte activo denominados fagocitosis y pinocitosis. Estos mecanismos no se encuentran presentes en las bacterias y se explican en la página 97.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Por qué los agentes pueden causar daño a la membrana citoplasmática bacteriana? **4-8**
- ✓ ¿En qué se asemejan la difusión simple y la difusión facilitada? **4-9**

## Citoplasma

En el caso de una célula procarionte, el término **citoplasma** se refiere a la sustancia celular limitada por la membrana citoplasmática (véase Fig. 4.6). El citoplasma está compuesto por alrededor de un 80% de agua y contiene sobre todo proteínas (enzimas), hidratos de carbono, lípidos, iones inorgánicos y numerosos compuestos de bajo peso molecular. Los iones inorgánicos se encuentran presentes en concentraciones mucho más elevadas en el citoplasma que en la mayoría de los otros medios. El citoplasma es espeso, acuoso, semitransparente y elástico. Las estructuras principales del citoplasma de las células procariontes comprenden un nucleoide (que contiene DNA), partículas llamadas ribosomas y depósitos de reserva conocidos como inclusiones.

El término citoesqueleto es una expresión colectiva que define una serie de fibras (bastones y cilindros pequeños) en el citoplasma. Hasta no hace mucho, se creía que la ausencia de citoesqueleto era una característica distintiva de los procariontes. Sin embargo, en época reciente los biólogos descubrieron que las células procariontes tienen un citoesqueleto similar al de los eucariontes. Los componentes incluyen MreB y ParM, cresetina y FtsZ, que corresponde a los microfilamentos, filamentos intermedios y microtúbulos del citoesqueleto eucarionte, respectivamente. El citoesqueleto procarionte participa en la división celular, el mantenimiento la forma de la célula, el crecimiento, el desplazamiento del DNA, dirige las proteínas a su localización correcta y ayuda a la alineación de los orgánulos. El citoplasma de las células procariontes carece del flujo citoplasmático, que se comentará más adelante.

## Nucleoide

El **nucleoide** de una célula bacteriana (véase Fig. 4.6) suele contener una única hebra continua, y a menudo de disposición circular, de DNA bicatenario que se conoce con el nombre de **cromosoma bacteriano**. Esta estructura determina la información genética necesaria para todas las estructuras y las funciones de la célula. A diferencia de los cromosomas de las células eucariontes, los cromosomas bacterianos no están rodeados de una envoltura (membrana) nuclear y no poseen histonas. El nucleoide puede ser esférico, elongado o discoide. En las bacterias en etapa de crecimiento activo, el DNA representa hasta un 20% del volumen celular, dado que estas células presintetizan material nuclear para las células futuras. El cromosoma está unido a la membrana citoplasmática. Se considera que las proteínas de la membrana citoplasmática serían responsables de la replicación del DNA y de la distribución de los cromosomas nuevos a las células hijas durante la división celular.

Además del cromosoma, a menudo las bacterias contienen pequeñas moléculas de DNA bicatenario, por lo general circular, llamadas **plásmidos** (véase el factor F en Fig. 8.28a, página 230). Estas moléculas son elementos genéticos extracromosómicos, es decir que no están conectados con el cromosoma bacteriano principal y se replican en forma independiente del DNA cromosómico. Los estudios de investigación indican que los plásmidos están asociados con proteínas de la membrana citoplasmática. Suelen contener entre 5 y 100 genes que, en condiciones ambientales normales, en general no son indispensables para la supervivencia de la bacteria; la adquisición o la pérdida de plásmidos no siempre se asocia con daño celular. Sin embargo, en ciertas condiciones los plásmidos representan una ventaja para la célula porque pueden aportar información genética relacionada con diversas actividades celulares, como la resistencia a los antibióticos, la tolerancia a los metales tóxicos, la producción de toxinas y la síntesis de enzimas. Los plásmidos pueden transferirse de una bacteria a otra. En realidad, el DNA de los plásmidos se utiliza para manipular genes en el terreno de la biotecnología.

## Ribosomas

Todas las células eucariontes y procariontes contienen **ribosomas**, que son los sitios de síntesis de proteínas. Las células con tasas elevadas de síntesis de proteínas, como las células en un proceso de crecimiento activo, poseen una gran cantidad de ribosomas. El citoplasma de las células procariontes contiene decenas de millares de ribosomas, lo cual le confiere un aspecto granular (véase Fig. 4.6).

Los ribosomas están constituidos por dos subunidades, cada una de ellas compuesta por proteína y un tipo de RNA llamado *RNA ribosómico* (*rRNA*). Los ribosomas procariontes difieren de los ribosomas eucariontes por la cantidad de proteínas y moléculas de rRNA que contienen; además, son algo más pequeños y menos densos que los ribosomas de las células eucariontes. Por este motivo, los ribosomas procariontes se denominan ribosomas 70S (Fig. 4.19) y los eucariontes se conocen como ribosomas 80S. La letra S se refiere a las unidades Svedberg, que indican la velocidad de sedimentación relativa durante la ultracentrifugación. La velocidad de sedimentación depende del tamaño, el peso y la forma de una partícula. Las subunidades de un ribosoma 70S consisten en una subunidad pe-

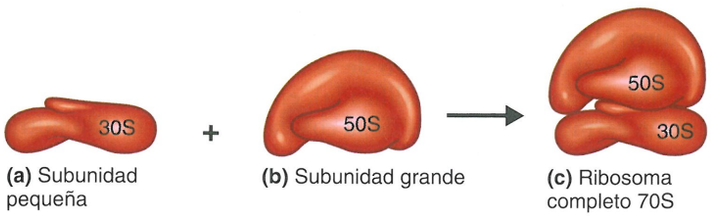



**Figura 4.19 Ribosoma procarionte. (a)** Subunidad pequeña de 30S y **(b)** una subunidad grande de 50S forman **(c)** el ribosoma procarionte completo 70S.

**?** ¿Cuál es la importancia de las diferencias entre ribosomas procariontes y eucariontes respecto del tratamiento antibiótico?

queña de 30S que contiene una molécula de rRNA y una subunidad más grande de 50S que contiene dos moléculas de rRNA. (Obsérvese que el "valor" 70S no es la suma de 30S más 50S). El aparente error aritmético mostrado aquí a menudo intrigó a los estudiantes. Sin embargo, es posible pensar en la unidad Svedberg como una unidad de tamaño más que una unidad de peso. Por consiguiente, la combinación de 50S y 30S no es igual que combinar 50 y 30 gramos.

Muchos antibióticos actúan mediante la inhibición de la síntesis de proteínas en los ribosomas de las células procariontes. Algunos antibióticos, como la estreptomicina y la gentamicina, se unen a la subunidad 30S e interfieren en la síntesis de proteínas. Otros, como la eritromicina y el cloranfenicol, interfieren en esta síntesis mediante la unión a la subunidad 50S. Las diferencias entre los ribosomas de las células procariontes y eucariontes permiten que los antibióticos destruyan las células microbianas sin afectar las del huésped eucarionte.

## Inclusiones

En el interior del citoplasma de las células procariontes, existen diversos tipos de depósitos de reserva denominados **inclusiones**. Las células pueden acumular ciertos nutrientes en condiciones favorables para luego utilizarlos en condiciones adversas. Los datos obtenidos sugieren que la concentración de macromoléculas en inclusiones evita el aumento de la presión osmótica que tendría lugar si las moléculas se encontraran dispersas en el citoplasma. Algunas inclusiones son comunes a una amplia diversidad de bacterias, mientras que otras solo se encuentran en una pequeña cantidad de especies y, en consecuencia, facilitan su identificación. Algunas inclusiones, como los magnetosomas, son orgánulos limitados por una membrana; otras (p. ej., los carboxisomas) están encerradas en complejos proteicos.

### Gránulos metacromáticos

Los **gránulos metacromáticos** son inclusiones de gran tamaño que se llaman así porque a veces se tiñen de rojo con ciertos colorantes azules, como el azul de metileno. En forma genérica, estas inclusiones se conocen con el nombre de **volutina**. La volutina representa una reserva de fosfato inorgánico (polifosfato) que la célula puede utilizar para sintetizar ATP. En general, está compuesta por células que crecen en un medio con alto contenido de fosfato. Además de las bacterias, las algas, los hongos y los protozoos también poseen gránulos metacromáticos. Estos gránulos son característicos de *Corynebacterium diphtheriae*, la bacteria que causa la difteria, y por lo tanto poseen importancia diagnóstica.

### Gránulos polisacáridos

Las inclusiones conocidas con el nombre de **gránulos polisacáridos** consisten en glucógeno y almidón, y su presencia puede demostrarse mediante el tratamiento de las células con yodo. Cuando hay yodo presente, los gránulos de glucógeno adoptan un color rojo pardusco y los gránulos de almidón devienen azules.

### Inclusiones lipídicas

Las **inclusiones lipídicas** se observan en varias especies de *Mycobacterium*, *Bacillus*, *Azotobacter*, *Spirillum* y otros géneros. Un lípido de reserva que se ve con frecuencia y es específico de las bacterias es el polímero *ácido poli-β-hidroxibutírico*. Las inclusiones se detectan mediante la tinción de las células con colorantes liposolubles, como los colorantes Sudán.

### Gránulos de azufre

Ciertas bacterias, como las "bacterias sulfurosas" pertenecientes al género *Thiobacillus*, obtienen energía mediante la oxidación del azufre y de compuestos que lo contienen. Estas bacterias pueden acumular **gránulos de azufre** que utilizan como reserva de energía.

### Carboxisomas

Los **carboxisomas** son inclusiones que contienen la enzima ribulosa 1,5-difosfato carboxilasa. Las bacterias fotosintéticas utilizan dióxido de carbono como única fuente de carbono y necesitan esta enzima para la fijación del dióxido de carbono. Entre las bacterias que contienen carboxisomas, se encuentran las bacterias nitrificantes, las cianobacterias y los aciditiobacilos.

### Vacuolas gaseosas

Los espacios vacíos presentes en numerosos procariontes acuáticos, que incluyen las cianobacterias, las bacterias fotosintéticas anoxigénicas y las halobacterias, se denominan **vacuolas gaseosas**. Cada va-

## Caso clínico

El antibiótico destruyó las bacterias, pero cuando las células morían liberaron la endotoxina, lo que determinó el empeoramiento del cuadro de Jessie. Su médico indica polimixina, un antibiótico que no causa liberación de endotoxina y al cual Jessie responde de manera favorable.

Cuando Irene se reúne con Jessie, advierte a otro paciente a quien un pariente le estaba dando cubitos de hielo para comer. Por una corazonada, Irene vuelve presurosa a su oficina para buscar si se habían tomado muestras a las máquinas de hacer hielo. Comprueba que no y de inmediato indica que se tomen muestras y se cultiven. Su presentimiento vuelve a ser correcto: las muestras son positivas para *K. pneumoniae*. Las bacterias que crecen en las cañerías de agua del hospital ingresaron en la máquina de hacer hielo con el agua entrante.

**¿Cómo puede crecer *K. pneumoniae* en las cañerías de agua?**

73 81 85 91 94

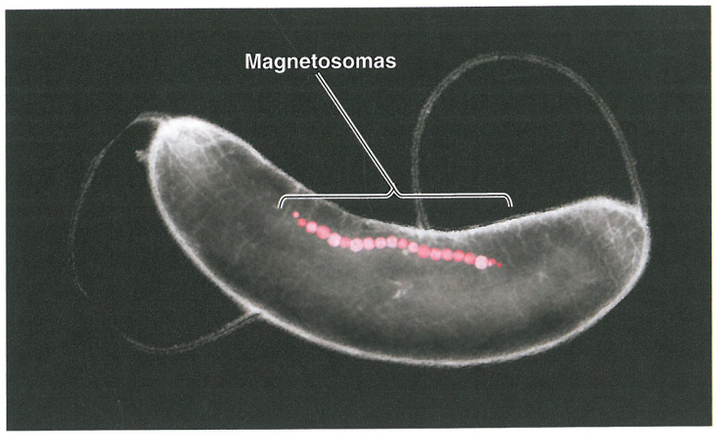



**Figura 4.20 Magnetosomas.** Esta microfotografía de *Magnetospirillum magnetotacticum* muestra una cadena de magnetosomas. Esta bacteria suele encontrarse en el lodo de agua dulce poco profunda.

? ¿De qué modo los magnetosomas se comportan como imanes?

cuola está compuesta por hileras de *vesículas gaseosas* individuales, que consisten en estructuras cilíndricas huecas recubiertas por proteína. Las vacuolas gaseosas confieren flotabilidad y permiten que las células permanezcan en el nivel de profundidad acuosa apropiado para recibir una cantidad suficiente de oxígeno, luz y nutrientes.

### Magnetosomas

Los **magnetosomas** son inclusiones de óxido de hierro ($Fe_3O_4$) rodeadas por invaginaciones de la membrana citoplasmática. Son producidos por varias bacterias gramnegativas, como *Magnetospirillum magnetotacticum,* y actúan como imanes (Fig. 4.20). Las bacterias pueden utilizar los magnetosomas para desplazarse hacia abajo hasta encontrar un sitio de fijación apropiado. In vitro, los magnetosomas pueden descomponer el peróxido de hidrógeno que se forma en las células en presencia de oxígeno. Los investigadores presumen que los magnetosomas podrían proteger a las células de la acumulación de peróxido de hidrógeno.

## Endosporas

Ante la carencia de nutrientes esenciales, ciertas bacterias grampositivas, como las de los géneros *Clostridium* y *Bacillus*, forman células "en reposo" especializadas llamadas **endosporas** (Fig. 4.21). Como se verá más adelante, algunos miembros del género *Clostridium* provocan enfermedades diversas, como gangrena, tétanos, botulismo e intoxicación alimentaria. Algunos miembros del género *Bacillus* provocan carbunco e intoxicación alimentaria. Las endosporas son elementos específicos de las bacterias que consisten en células deshidratadas con una supervivencia muy prolongada que poseen paredes gruesas y varias capas adicionales. Estas estructuras se forman en la parte interna de la membrana citoplasmática bacteriana.

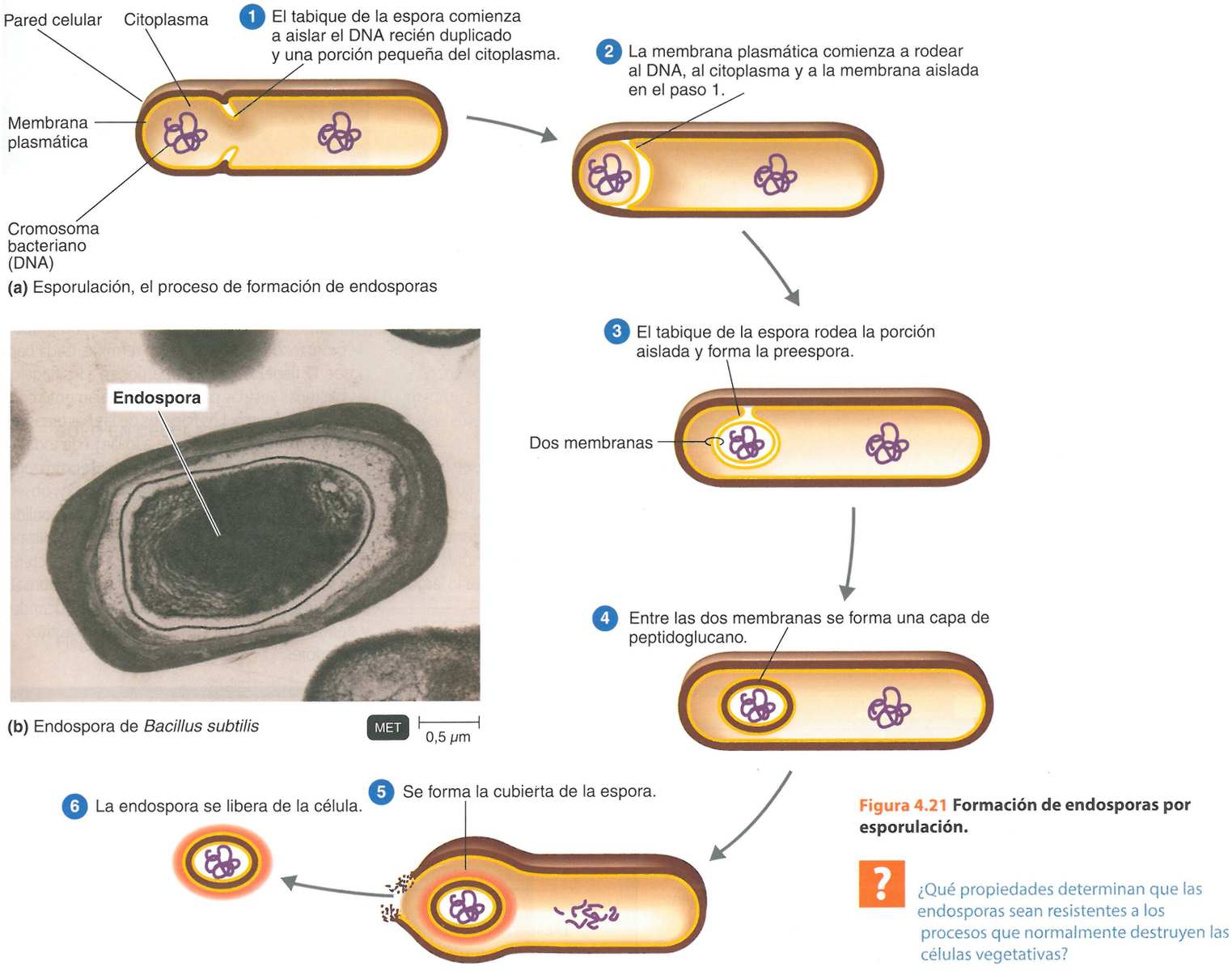
Cuando se las libera en el ambiente, las endosporas pueden sobrevivir al calor extremo, a la falta de agua y a la exposición a numerosos compuestos químicos y a radiaciones. Por ejemplo, las endosporas de *Thermoactinomyces vulgaris* de 7 500 años de antigüedad halladas en los pantanos congelados del Lago Elk en Minnesota, Estados Unidos, germinaron después de ser recalentadas y colocadas en un medio nutritivo, y las endosporas de 25 a 40 millones de años de antigüedad halladas en el aparato digestivo de una abeja sin aguijón sepultada en ámbar (resina vegetal solidificada), en la República Dominicana también germinaron después de su colocación en un medio nutritivo. Aunque las endosporas verdaderas son privativas de las bacterias grampositivas, la bacteria gramnegativa que causa la fiebre Q, denominada *Coxiella burnetii*, produce estructuras semejantes a endosporas que poseen la capacidad de resistir al calor y a ciertas sustancias químicas y de teñirse con colorantes para endosporas (véase Fig. 24.13, página 692).

El proceso de formación de endosporas en el interior de una célula vegetativa (progenitora) tarda varias horas y se conoce con los nombres de **esporulación** o **esporogénesis** (Fig. 4.21a). Las células vegetativas de las bacterias formadoras de endosporas comienzan el proceso de esporulación en el momento en que un nutriente esencial, como el carbono o el nitrógeno, se torna escaso o inaccesible. En el primer estadio identificable de la esporulación, se forma un nuevo cromosoma bacteriano, que es separado junto con una pequeña fracción de citoplasma mediante una invaginación de la membrana citoplasmática denominada *tabique de la espora.* Más tarde, este tabique se convierte en una membrana de doble capa que rodea el cromosoma y el citoplasma. Esta estructura, encerrada por completo dentro de la célula progenitora, se denomina *preespora.* Entre ambas capas de la membrana, se depositan capas espesas de peptidoglucano. Más tarde, se forma una capa gruesa de proteínas alrededor de la membrana externa llamada *cubierta de la espora*; esta capa determina la resistencia de las endosporas a numerosas sustancias químicas agresivas. La degradación de la célula original determina la liberación de la endospora.

El diámetro de las endosporas puede ser igual, menor o mayor que el de la célula vegetativa. Según la especie, la endospora puede ser *terminal* (localizada en un extremo), *subterminal* (localizada cerca de un extremo; Fig. 4.21b) o *central* (en el centro de la célula vegetativa). La maduración de la endospora se acompaña de la rotura (lisis) de la pared celular de la célula vegetativa, la muerte de la célula y la liberación de la endospora.

La mayor parte del agua presente en el citoplasma de la preespora ya ha sido eliminada en el momento en que se completa la esporulación y las endosporas no llevan a cabo reacciones metabólicas. La endospora contiene gran cantidad de un ácido orgánico llamado *ácido dipicolínico* (DPA), junto con una importante cantidad de iones de calcio. La evidencia indica que el DPA protege al DNA de la endospora contra el daño. El centro de la endospora muy deshidratada contiene solo DNA, pequeñas cantidades de RNA, ribosomas, enzimas y escasas moléculas pequeñas importantes. Estos componentes celulares son esenciales para que más tarde la endospora pueda reanudar el metabolismo.

Las endosporas pueden permanecer en estado de latencia durante miles de años. Una endospora recupera el estado vegetativo mediante un proceso llamado **germinación**. Esta última es desencadenada por el gran calor, como el que se utiliza para el enlatado, o moléculas pequeñas denominadas *germinantes.* Los germinantes identificados hasta la fecha son alanina y la inosina (un nucleótido). Las enzimas de las endosporas degradan las capas adicionales que rodean la endospora, lo que permite el ingreso de agua y la reanudación de los procesos metabólicos. Dado que cada célula vegetativa forma una sola endospora que después de la germinación sigue siendo una sola célula, la esporulación bacteriana *no* es un mecanismo de reproducción. Este proceso no aumenta el número de células. Las




**(a)** Esporulación, el proceso de formación de endosporas

**(b)** Endospora de *Bacillus subtilis*

**Figura 4.21 Formación de endosporas por esporulación.**

**?** ¿Qué propiedades determinan que las endosporas sean resistentes a los procesos que normalmente destruyen las células vegetativas?

endosporas bacterianas se diferencian de las esporas formadas por los actinomicetos (procariontes) y los hongos y las algas eucariontes por el hecho de que estas últimas se desprenden de la célula progenitora y dan lugar a la formación de otro organismo, lo que representa un mecanismo de reproducción.

Las endosporas revisten importancia clínica en la industria alimentaria porque son resistentes a procesos que usualmente destruyen las células vegetativas, como el calentamiento, la congelación, la desecación y el tratamiento con sustancias químicas o radiaciones. Mientras que la mayoría de las células vegetativas mueren a una temperatura mayor de 70 °C, las endosporas pueden sobrevivir en agua hirviente durante varias horas. Las endosporas de bacterias termófilas (atraídas por el calor) pueden sobrevivir en agua hirviente durante 19 horas. Las bacterias formadoras de endosporas plantean un problema en la industria alimentaria debido a que pueden sobrevivir a un tratamiento insuficiente y, en condiciones favorables de desarrollo, algunas especies pueden producir toxinas y causar enfermedad. Los métodos especiales para el control de microorganismos productores de endosporas se describen en el Capítulo 7.

APLICACIONES DE LA MICROBIOLOGÍA

# ¿Por qué los microbiólogos estudian las termitas?

Si bien las termitas son famosas por su capacidad de comer madera, son incapaces de digerirla. Para degradar la celulosa requieren la ayuda de una diversidad de microorganismos.

Las termitas contienen en su tubo digestivo microorganismos simbióticos que digieren la celulosa que ellas mastican y degluten. De hecho, estos microorganismos simbióticos pueden sobrevivir solo debido a la presencia de simbiontes incluso más pequeños que viven en su interior y sobre su superficie, dado que sin ellos ni siquiera podrían moverse. El estudio del modo en que sobrevive una termita individual permitió que los microbiólogos estudiaran el fenómeno de la simbiosis desde una perspectiva enteramente nueva.

La dependencia de las termitas de bacterias fijadoras de nitrógeno como fuente de nitrógeno y de protozoos como *Trichonympha sphaerica* para digerir la celulosa representa un ejemplo de endosimbiosis, es decir, de una relación simbiótica con un organismo que vive en el interior del organismo del huésped (en este caso, en el intestino posterior de la termita).

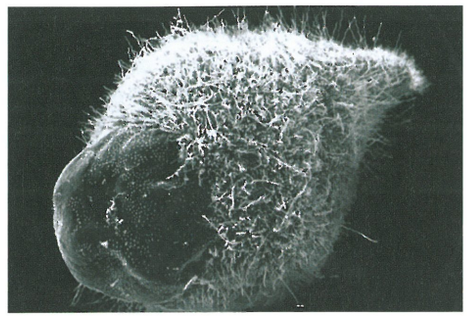
Sin embargo, la realidad es algo más compleja porque, a su vez, el protozoo *T. sphaerica* es incapaz de digerir la celulosa sin la ayuda de bacterias que viven en su interior; dicho de otro modo, el protozoo posee sus propios endosimbiontes.

Ciertos flagelados con intestino posterior como el protozoo *T. sphaerica* también muestran otra forma de simbiosis llamada ectosimbiosis, es decir, una relación simbiótica con organismos que viven fuera de su cuerpo. Los recientes progresos en el terreno de la microscopia han permitido apreciar que estos flagelados están cubiertos por hileras regulares compuestas por millares de bacterias, sean bacilos o espiroquetas. La destrucción de estas bacterias se acompaña de la pérdida de motilidad del protozoo. En lugar de utilizar sus propios flagelos, el protozoo depende de las hileras de bacterias, las que cumplen una función comparable con la de los remeros de una embarcación.

Por ejemplo, el protozoo *Mixotricha* posee hileras de espiroquetas en su superficie (véase la foto de la derecha). El extremo de cada espiroqueta entra en contacto con una tumefacción o prominencia conocida como sostén. Las espiroquetas ondulan al unísono, lo que crea ondas de movimiento a lo largo de la superficie del protozoo *Mixotricha*.

También se han identificado bacterias con forma de bacilos que revisten el interior de surcos presentes en la superficie de los devescovínidos, otro grupo de protozoos simbiontes de las termitas. Cada bacilo posee 12 flagelos que se superponen a los flagelos de las bacterias vecinas para formar un filamento continuo a lo largo del surco. Los flagelos de las bacterias rotan y generan ondas coordinadas a lo largo de todas estas hileras de filamentos, lo que propulsa al protozoo.

Sid Tamm y cols., de la *Boston University*, observaron que los protozoos no pueden controlar la motilidad de los ectosimbiontes. El protozoo *Mixotricha* utiliza sus flagelos para dirigir sus movimientos, y las bacterias, que se entrechocan unas con otras, son responsables de impulsar al protozoo hacia adelante, chocando y siendo chocado por sus vecinos, como autitos chocadores.



***Mixotricha*, un protozoo que vive en el intestino de la termita.** MEB 90 μm

## Caso clínico resuelto

Es el glucocáliz el que permite que las bacterias en agua se adhieran dentro de la cañería. Las bacterias crecen con lentitud en el agua de la canilla con escasos nutrientes, pero no se eliminan por el agua que fluye. Una capa viscosa de bacterias puede acumularse en la cañería. Irene descubre que el desinfectante en el suministro de agua del hospital fue inadecuado para evitar el crecimiento bacteriano. Alguna bacterias pueden desprenderse por el agua que fluye e incluso bacterias normalmente inocuas pueden infectar una incisión quirúrgica o a un huésped debilitado.

73 81 85 91 94

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Dónde se localiza el DNA en una célula procarionte? **4-10**
- ✓ ¿Cuál es la función general de las inclusiones? **4-11**
- ✓ ¿En qué condiciones se forman las endosporas? **4-12**

***

Después de haber analizado la anatomía funcional de la célula procarionte, comentaremos la anatomía funcional de la célula eucarionte.

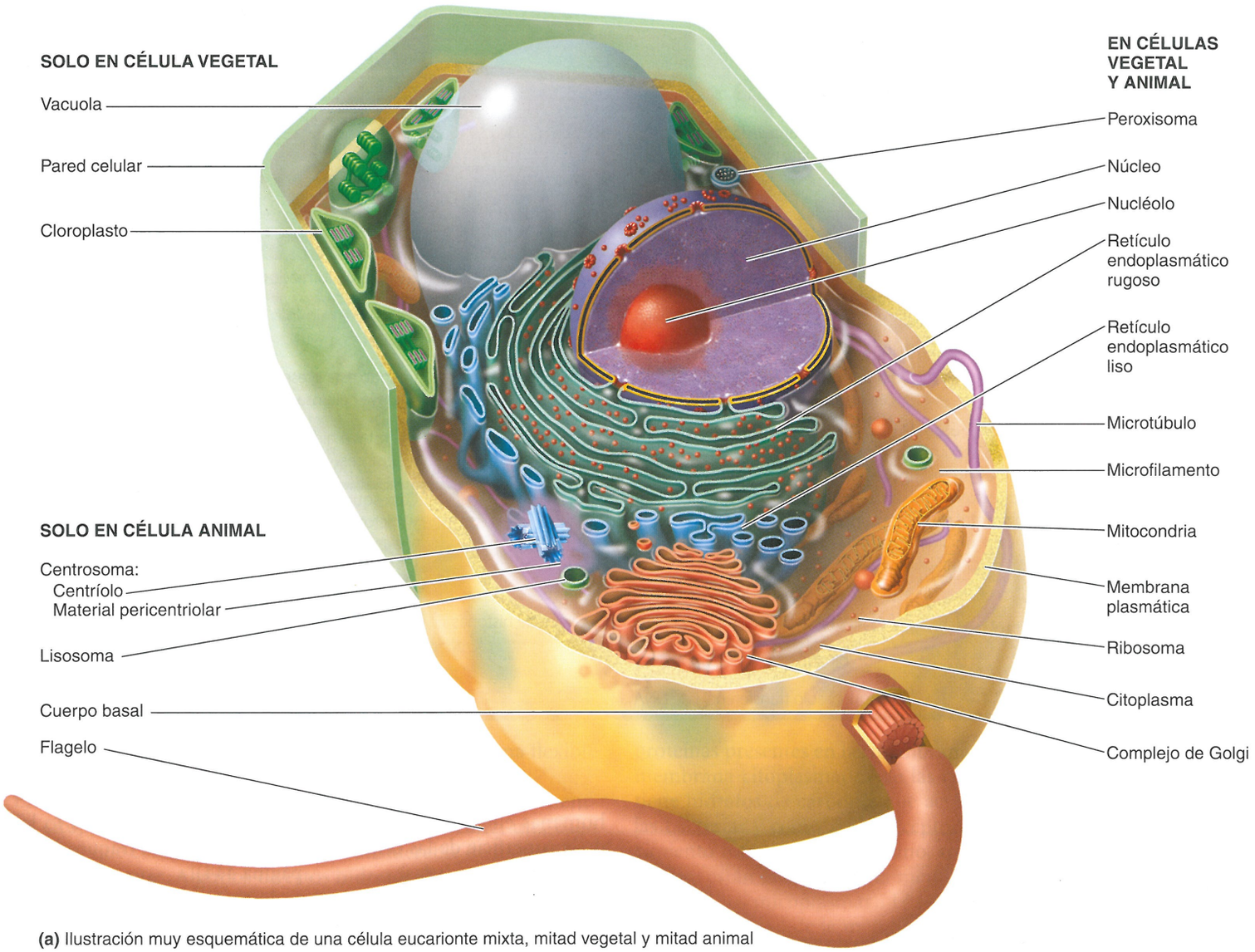
# La célula eucarionte

Como se mencionó, los organismos eucariontes comprenden algas, protozoos, hongos, plantas y animales. Las células eucariontes son de mayor tamaño y complejidad estructural que las células procariontes (Fig. 4.22).

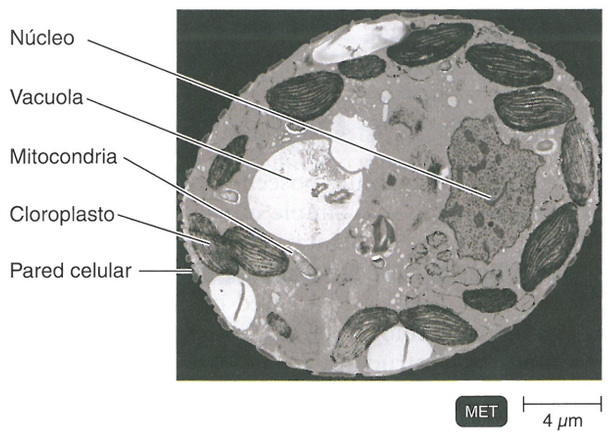
ASM: si bien los eucariontes microscópicos (p. ej., hongos, protozoos y algas) llevan a cabo los mismos procesos que las bacterias, muchas de las propiedades celulares son fundamentalmente distintas.

Si se compara la estructura de la célula procarionte de la Figura 4.6 con la estructura de la célula eucarionte, se podrá apreciar con claridad que entre ambos tipos de células existen diferencias, las más importantes de las cuales se resumen en el Cuadro 4.2 de la página 96.

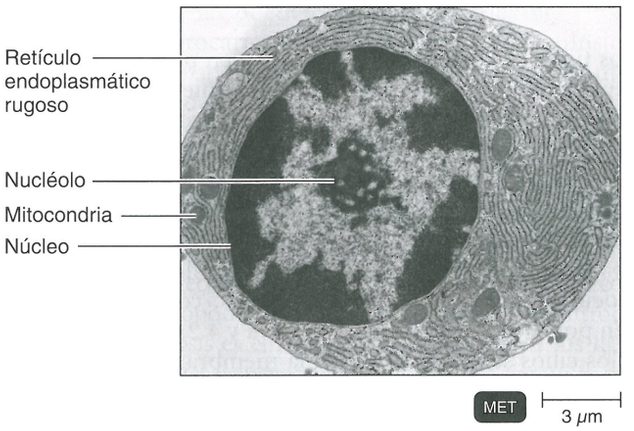
Como en el caso de la célula procarionte, nuestra descripción de la célula eucarionte comenzará por las estructuras que se extienden desde su superficie externa.




**(a)** Ilustración muy esquemática de una célula eucarionte mixta, mitad vegetal y mitad animal




**(b)** Microfotografía electrónica de transmisión de una célula vegetal




**(c)** Microfotografía electrónica de transmisión de una célula animal

**Figura 4.22 Células eucariontes en las que se observan las estructuras típicas.**

? ¿Qué reinos contienen los organismos eucariontes?

CUADRO **4.2** **Principales diferencias entre células procariontes y eucariontes**

| Característica | Procarionte | Eucarionte |
|---|---|---|
| **Tamaño de la célula** | Típicamente, 0,2-2 µm de diámetro | Típicamente, 10-100 µm de diámetro |
| **Núcleo** | Típicamente, ausencia de membrana nuclear o nucléolos, salvo *Gemmata* (véase **Fig. 11.23**) | Núcleo verdadero, consta de membrana nuclear y nucléolos |
| **Orgánulos limitados por una membrana** | Relativamente escasos | Presentes; ejemplos son núcleos, lisosomas, complejo de Golgi, retículo endoplasmático, mitocondrias y cloroplastos |
| **Flagelos** | Constan de dos estructuras proteicas | Complejos; formados por múltiples microtúbulos |
| **Glucocáliz** | Presente como una cápsula o una capa mucilaginosa | Presente en algunas células que carecen de pared celular |
| **Pared celular** | En general presente; químicamente compleja (la pared celular típica contiene peptidoglucano) | Cuando está presente; químicamente simple (incluye celulosa y quitina) |
| **Membrana plasmática** | Hidratos de carbono y, en general, carece de esteroles | Esteroles e hidratos de carbono que actúan como receptores |
| **Citoplasma** | Citoesqueleto (proteínas MreB y ParM, cresetina y FtsZ); ausencia de flujo citoplasmático | Citoesqueleto (microfilamentos, filamentos intermedios y microtúbulos); flujo citoplasmático |
| **Ribosomas** | De menor tamaño (70S) | De mayor tamaño (80S) y de menor tamaño (70S) en orgánulos |
| **Cromosoma (DNA)** | En general, un cromosoma circular único; carece de histonas | Varios cromosomas lineales con histonas |
| **División celular** | Fisión binaria | Participa el proceso de mitosis |
| **Recombinación sexual** | Ninguna: solo transferencia de DNA | Participa el proceso de meiosis |

## Flagelos y cilios

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**4-13** Establecer las diferencias entre los flagelos de las células procariontes y los de las eucariontes.

Muchos tipos de células eucariontes poseen proyecciones que utilizan para la locomoción o para el desplazamiento de sustancias a lo largo de sus superficies. Estas proyecciones contienen citoplasma y están encerradas por la membrana citoplasmática. Si las proyecciones son escasas y largas en relación con el tamaño de la célula, se denominan **flagelos**; si son numerosas y cortas, se designan con el nombre de **cilios**.

Las algas del género *Euglena* utilizan un flagelo como medio de locomoción, mientras que los protozoos, como *Tetrahymena*, se mueven por medio de cilios (**Figs. 4.23a** y **4.23b**). Tanto los flagelos como los cilios se hallan unidos a la membrana citoplasmática por un cuerpo basal, y ambas estructuras están compuestas por nueve pares de microtúbulos (dobletes) con una configuración anular y otros dos microtúbulos en el centro del anillo, disposición que se conoce con el nombre de *disposición 9 + 2* (**Fig. 4.23c**). Los **microtúbulos** son estructuras tubulares largas y huecas formadas por una proteína llamada *tubulina*. Los flagelos de las células procariontes rotan, pero los de las células eucariontes poseen un movimiento ondulatorio (**Fig. 4.23d**). Las células ciliadas de las vías respiratorias humanas eliminan los cuerpos extraños desplazándolos a lo largo de la superficie de las células de los bronquios y la tráquea hacia la faringe y la boca (véase **Fig. 16.3**, página 444).

## Pared celular y glucocáliz

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**4-14** Comparar y diferenciar la pared celular y el glucocáliz de las células procariontes y eucariontes.

Casi todas las células eucariontes poseen pared, aunque en general esta estructura es mucho más simple que la de las células procariontes. Al igual que todas las plantas, muchas algas poseen paredes celulares compuestas por el polisacárido *celulosa*, a veces asociado con otras sustancias químicas. La pared celular de algunos hongos también contiene celulosa, pero en la mayoría de los hongos el principal componente estructural de la pared celular es la *quitina*, un polímero de unidades de *N*-acetilglucosamina (NAG). (La quitina también es el principal componente estructural del exoesqueleto de los crustáceos y los insectos). La pared celular de las levaduras contiene los polisacáridos *glucano* y *manano*. En las células eucariontes sin pared celular, la cubierta más externa puede ser la membrana citoplasmática; sin embargo, las células que mantienen un contacto directo con el medio externo pueden poseer cubiertas por fuera de la membrana citoplasmática. Los protozoos no poseen

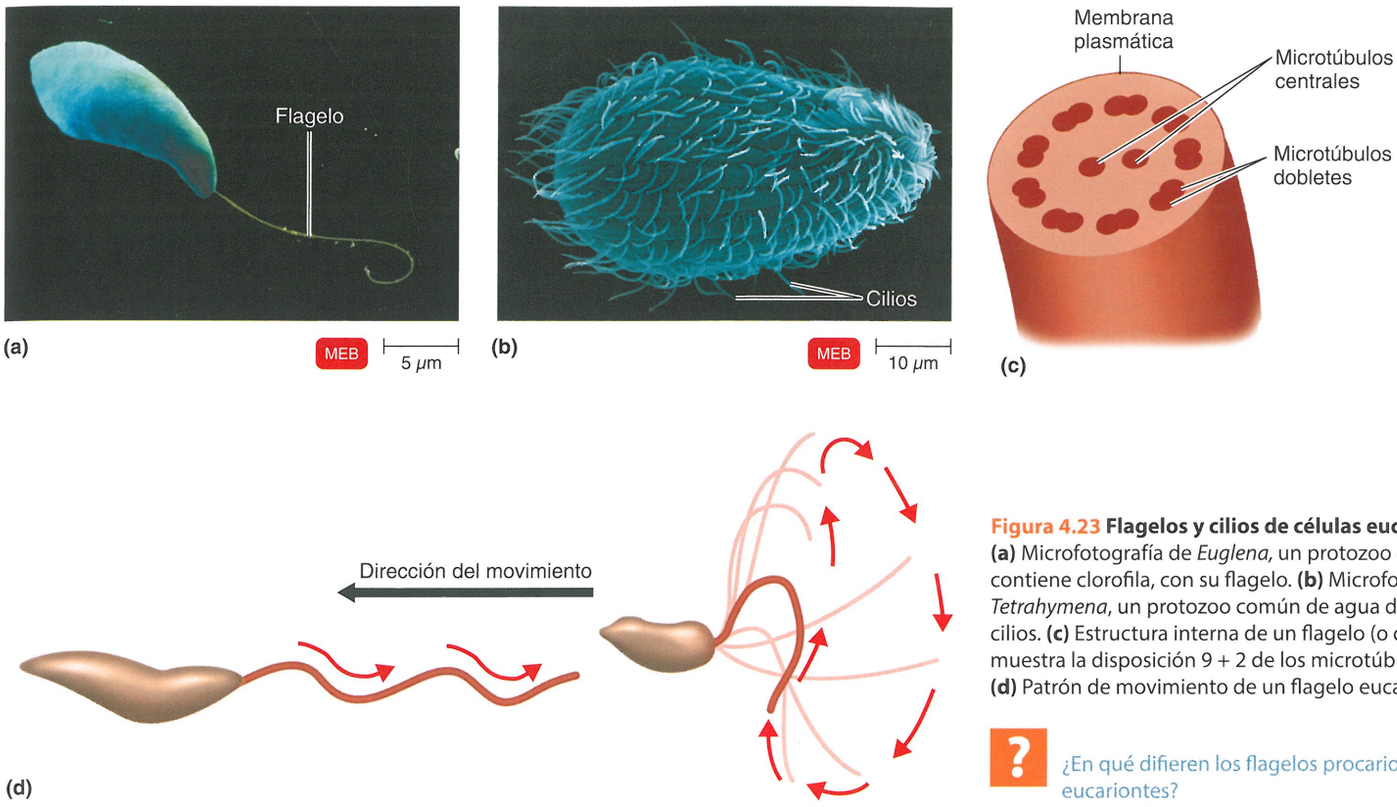



**Figura 4.23 Flagelos y cilios de células eucariontes.** **(a)** Microfotografía de *Euglena*, un protozoo que contiene clorofila, con su flagelo. **(b)** Microfotografía de *Tetrahymena*, un protozoo común de agua dulce, con cilios. **(c)** Estructura interna de un flagelo (o cilio) que muestra la disposición 9 + 2 de los microtúbulos. **(d)** Patrón de movimiento de un flagelo eucarionte.

? ¿En qué difieren los flagelos procariontes y eucariontes?

una pared celular típica, sino una cubierta proteica externa flexible denominada *película*.

En otras células eucariontes, incluidas las animales, la membrana citoplasmática está recubierta por un **glucocáliz**, una capa de material que contiene una cantidad considerable de hidratos de carbono adherentes. Algunos de estos hidratos de carbono forman uniones covalentes con proteínas y lípidos de la membrana para formar glucoproteínas y glucolípidos que fijan el glucocáliz a la célula. El glucocáliz fortalece la superficie celular, facilita la unión de las células entre sí y podría contribuir al reconocimiento intercelular.

Las células eucariontes no contienen peptidoglucano, que es el armazón de la pared celular de las células procariontes. Este fenómeno reviste importancia clínica porque las penicilinas y las cefalosporinas actúan contra el peptidoglucano y, por lo tanto, no afectan a las células eucariontes humanas.

## Membrana plasmática (citoplasmática)

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**4-15** Comparar y mencionar las diferencias de la membrana citoplasmática de las células procariontes con la de las células eucariontes.

La estructura fundamental y la función de la **membrana plasmática (citoplasmática)** son muy similares en las células eucariontes y procariontes. No obstante, existen diferencias entre los tipos de proteínas presentes en las membranas de ambas clases de células. La membrana citoplasmática de las células eucariontes también contiene hidratos de carbono, que actúan como sitios de fijación para las bacterias y como sitios receptores que participan en el reconocimiento intercelular. Asimismo, contiene *esteroles*, lípidos complejos que están ausentes de la membrana citoplasmática procarionte (salvo en los micoplasmas). Los esteroles parecerían estar asociados con la capacidad de la membrana para resistir la lisis resultante del aumento de la presión osmótica.

Las diversas sustancias pueden atravesar las membranas de las células eucariontes y procariontes por difusión simple, difusión facilitada, ósmosis o transporte activo. En las células eucariontes no tiene lugar el proceso de translocación de grupo. Sin embargo, estas células pueden utilizar un mecanismo denominado **endocitosis**. Durante este proceso, una fracción de la membrana plasmática engloba una partícula o una molécula de gran tamaño y la lleva hacia el interior de la célula.

Los tres tipos de endocitosis son la fagocitosis, la pinocitosis y la endocitosis mediada por receptor. Durante la *fagocitosis*, las proyecciones celulares, llamadas seudópodos, engloban las partículas y las introducen en la célula. La fagocitosis es el mecanismo utilizado por los leucocitos para eliminar bacterias y cuerpos extraños (véanse Fig. 16.8, página 451, y un comentario más detallado en el Capítulo 16). Durante el proceso de *pinocitosis*, la membrana citoplasmática se invagina y lleva hacia el interior de la célula el líquido extracelular y las sustancias disueltas en él. En la *endocitosis mediada por receptor*, las sustancias (ligandos) se unen a los receptores ubicados en la membrana. Cuando se produce la unión, la membrana se invagina. Este mecanismo es una de las maneras por las cuales los virus ingresan en las células animales (véase Fig. 13.14a, página 374).

# Citoplasma

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**4-16** Comparar el citoplasma de las células procariontes con el de las células eucariontes y mencionar las diferencias.

El **citoplasma** de las células eucariontes comprende la sustancia celular que se encuentra dentro del espacio limitado por la membrana plasmática y por fuera del núcleo (véase Fig. 4.22). El citoplasma es la sustancia en la que se encuentran numerosos componentes celulares. (El término **citosol** se refiere a la fracción líquida del citoplasma). El **citoesqueleto** de eucariontes consta de bastones pequeños (*microfilamentos* y *filamentos intermedios*) y cilindros (*microtúbulos*). Recuérdese que estos corresponden a MreB y ParM, cresetina y FtsZ del citoesqueleto procarionte, respectivamente. El citoesqueleto de los eucariontes proporciona el sostén, la forma y contribuye al transporte de sustancias a través del citoplasma (e incluso promueve el movimiento de la totalidad de la célula, como sucede durante la fagocitosis). El movimiento del citoplasma eucarionte de una parte de la célula a otra facilita la distribución de los nutrientes y contribuye al desplazamiento de la célula sobre una superficie. Este fenómeno se conoce con el nombre de **flujo citoplasmático**. Otra diferencia entre las células eucariontes y procariontes es que en esas últimas muchas enzimas importantes se encuentran libres en el líquido citoplasmático, y en las células eucariontes estas enzimas están confinadas en los orgánulos.

# Ribosomas

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**4-17** Comparar la estructura y la función de los ribosomas de las células procariontes y eucariontes.

Los **ribosomas** (véase Fig. 4.25) son estructuras que se fijan a la superficie externa del retículo endoplasmático rugoso (véase página 99) y también se encuentran libres en el citoplasma. Al igual que en las células procariontes, los ribosomas de las células eucariontes representan los sitios de síntesis de proteínas en la célula.

Los ribosomas asociados con el retículo endoplasmático rugoso y el citoplasma de las células eucariontes son algo más grandes y densos que los ribosomas de las células procariontes. Los ribosomas eucariontes son 80S formados por una subunidad grande 60S que contiene tres moléculas de rRNA y una subunidad pequeña 40S que contiene una molécula de rRNA. Estas subunidades se producen en forma separada en el nucléolo y, una vez producidas, abandonan el núcleo y se unen en el citosol. Los cloroplastos y las mitocondrias contienen ribosomas 70S, lo que podría reflejar la evolución de estas estructuras a partir de las células procariontes. (Esta teoría se comenta en la página 101). La función de los ribosomas en la síntesis de proteínas se comenta con más detalles en el Capítulo 8.

Algunos ribosomas, denominados *ribosomas libres*, no están unidos a ninguna de las estructuras citoplasmáticas. La función principal de los ribosomas libres es la síntesis de las proteínas que se utilizan en el *interior* de la célula. Otros ribosomas conocidos como *ribosomas unidos a la membrana* se fijan a la membrana nuclear y al retículo endoplasmático. Estos ribosomas sintetizan las proteínas destinadas para la inserción en la membrana citoplasmática o para exportar desde la célula. Los ribosomas localizados dentro de las mitocondrias sintetizan proteínas mitocondriales. A veces, diez a veinte ribosomas se unen para formar una cadena llamada *polirribosoma*.

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

- ✓ Identifique al menos una diferencia importante entre flagelos y cilios, paredes celulares, membranas citoplasmáticas y citoplasma de eucariontes y procariontes. **4-13** a **4-16**
- ✓ El antibiótico eritromicina se une a la fracción 50S del ribosoma. ¿Qué efecto tiene esto en una célula procarionte? ¿En una célula eucarionte? **4-17**

# Orgánulos

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

**4-18** Definir un *orgánulo*.

**4-19** Describir las funciones del núcleo, el retículo endoplasmático, el aparato de Golgi, los lisosomas, las vacuolas, las mitocondrias, los cloroplastos, los peroxisomas y los centrosomas.

Los **orgánulos** son estructuras con formas específicas y funciones especializadas que caracterizan a las células eucariontes. Los orgánulos comprenden el núcleo, el retículo endoplasmático, el complejo de Golgi, los lisosomas, las vacuolas, las mitocondrias, los cloroplastos, los peroxisomas y los centrosomas. No todos los orgánulos mencionados se encuentran presentes en todas las células. En ciertas células, el tipo de orgánulos presentes y su distribución se relacionan con la especialización, la edad y el grado de actividad.

## Núcleo

El orgánulo eucarionte más característico es el núcleo (véase Fig. 4.22). El **núcleo** (Fig. 4.24) suele ser esférico u ovalado, a menudo es la estructura celular de mayor tamaño y contiene casi toda la información genética (DNA) de la célula. Las mitocondrias y los cloroplastos de los organismos fotosintéticos también contienen cierta cantidad de DNA.

El núcleo está rodeado por una membrana doble llamada **membrana nuclear**. La estructura de estas dos capas de la membrana se asemeja a la de la membrana citoplasmática. Canales diminutos de la membrana nuclear, llamados **poros nucleares**, comunican el núcleo con el citoplasma (véase Fig. 4.24b). Los poros nucleares controlan el pasaje de sustancias entre el núcleo y el citoplasma. En el interior de la membrana nuclear, se aprecian uno o más cuerpos esféricos denominados **nucléolos**. En realidad, estos últimos representan condensaciones de cromosomas en las que se sintetiza el RNA ribosómico, componente esencial de los ribosomas.

El núcleo también contiene la mayor parte del DNA celular, que se combina con proteínas básicas llamadas **histonas** y otras proteínas no histonas. La combinación de alrededor de 165 pares de bases de DNA y 9 moléculas de histonas se conoce con el nombre de *nucleosoma*. En las células que no se están reproduciendo, el DNA y las proteínas asociadas se aprecian como una masa pigmentada filiforme denominada **cromatina**. Durante la división celular, la cromatina se repliega para formar estructuras más cortas y gruesas denominadas **cromosomas**. Los cromosomas de las células procariontes

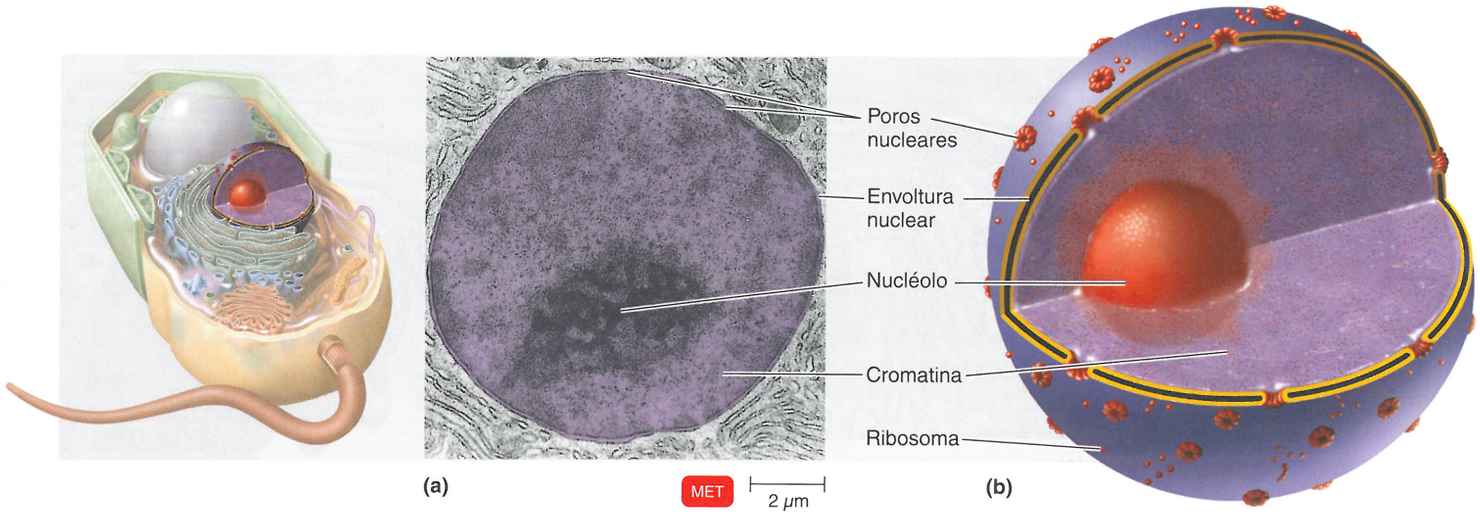



**Figura 4.24 Núcleo eucarionte. (a)** Microfotografía de un núcleo. **(b)** Esquema de los detalles de un núcleo.

? ¿Qué mantiene al núcleo suspendido en la célula?

no sufren este proceso, no tienen histonas y no están confinados por una membrana nuclear.

Las células eucariontes utilizan dos mecanismos complejos llamados mitosis y meiosis para separar los cromosomas antes de la división celular. Estos dos mecanismos no se observan en las células procariontes.

## Retículo endoplasmático

En el interior del citoplasma de las células eucariontes se encuentra el **retículo endoplasmático**, o **RE**, que consiste en una compleja red de sacos o túbulos membranosos denominados **cisternas** (Fig. 4.25). Los elementos que forman el RE se continúan con la membrana nuclear (véase Fig. 4.22a).

Casi todas las células eucariontes poseen dos tipos distintos de RE, pero interrelacionados, que presentan diferencias estructurales y funcionales. La membrana del **RE rugoso** se continúa con la membrana nuclear y suele formar una serie de sacos aplanados. La superficie externa del RE rugoso está tachonada de ribosomas en los que se sintetizan proteínas. Las proteínas sintetizadas por los ribosomas unidos al RE rugoso ingresan en las cisternas del RE para su procesamiento y selección. En ciertos casos, las enzimas presentes en el interior de las cisternas catalizan la unión entre proteínas e hidratos de carbono para formar glucoproteínas. En otros casos, las enzimas

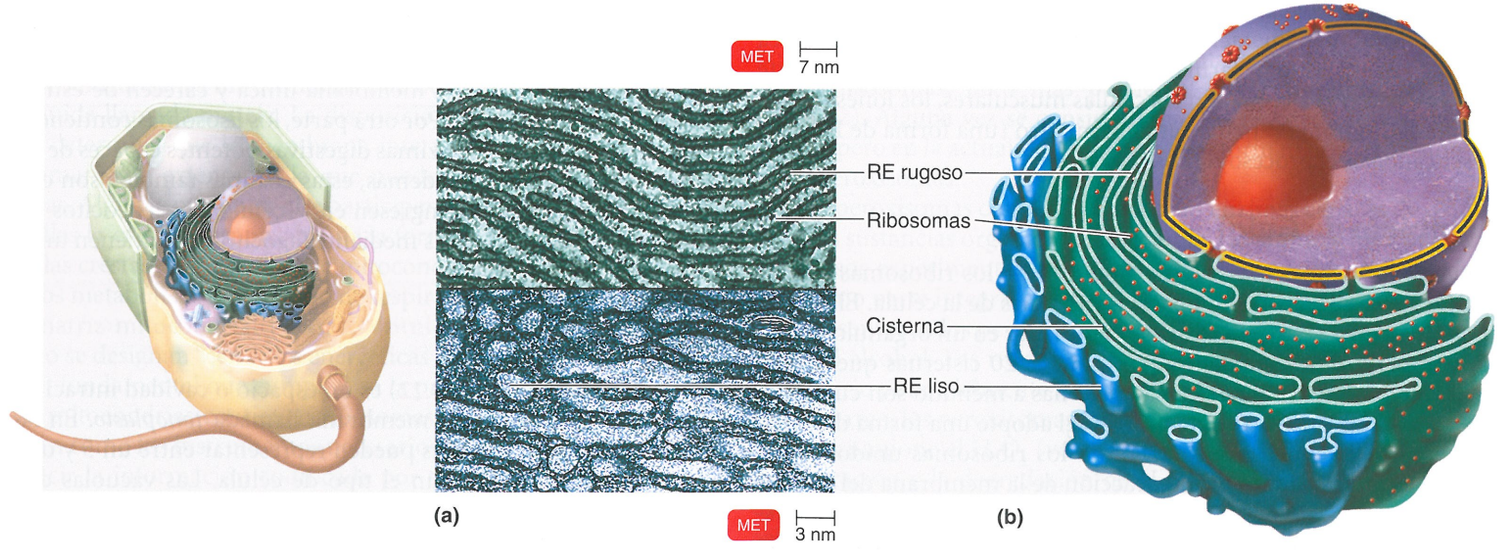



**Figura 4.25 Retículo endoplasmático rugoso y ribosomas. (a)** Microfotografía del retículo endoplasmático y los ribosomas. **(b)** Esquema de los detalles del retículo endoplasmático.

? ¿Qué funciones del RE liso y del RE rugoso son similares?

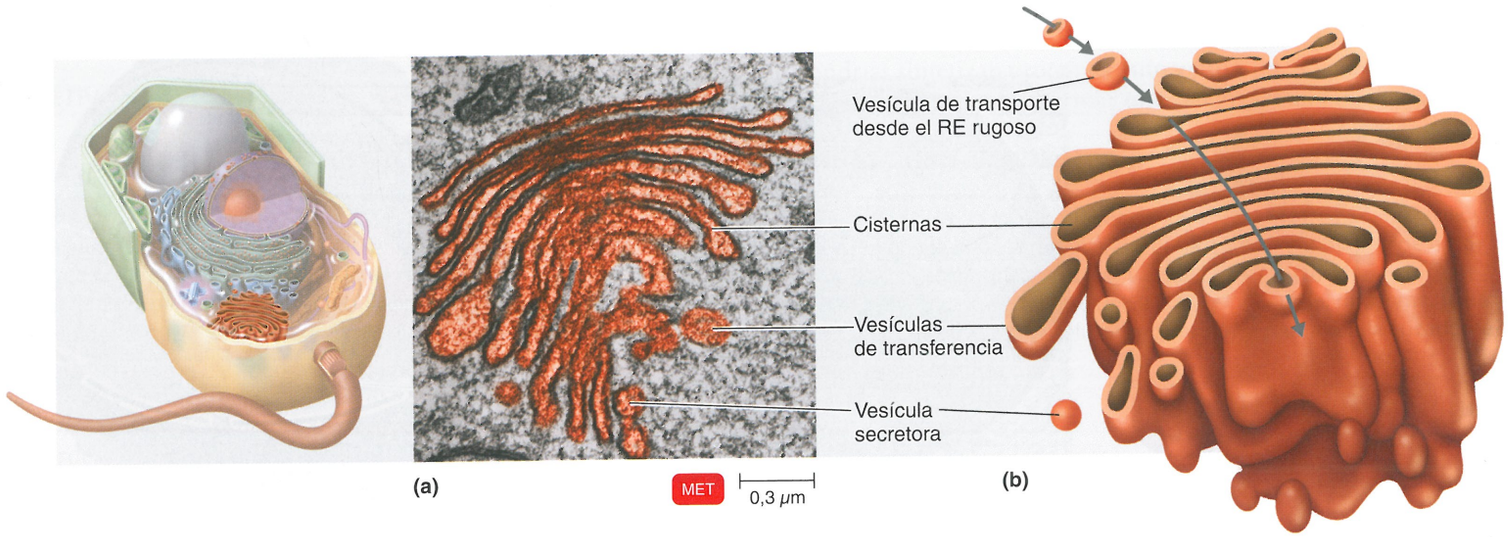



**Figura 4.26 Complejo de Golgi. (a)** Microfotografía de un complejo de Golgi. **(b)** Esquema de los detalles de un complejo de Golgi.

**?** ¿Cuál es la función del complejo de Golgi?

catalizan la unión entre proteínas y fosfolípidos, los cuales también se sintetizan en el RE. Estas moléculas se incorporan a membranas de los orgánulos o a la membrana citoplasmática. Por lo tanto, el RE es una fábrica de proteínas secretoras y moléculas de membrana.

El **RE liso** se extiende desde el RE rugoso para formar una red de túbulos de membrana (véase Fig. 4.25). A diferencia del RE rugoso, el RE liso no presenta ribosomas en la superficie externa de la membrana. No obstante, el RE liso contiene enzimas específicas que determinan que sea funcionalmente más versátil que el RE rugoso. El RE liso no sintetiza proteínas pero, al igual que el RE rugoso, sintetiza fosfolípidos. El RE liso también sintetiza grasas y esteroides, como estrógenos y testosterona. En los hepatocitos, las enzimas del RE liso facilitan la liberación de glucosa en la circulación sanguínea e inactivan y eliminan fármacos y otras sustancias potencialmente nocivas, como el alcohol. En las células musculares, los iones de calcio liberados por el retículo sarcoplasmático (una forma de RE liso) desencadenan el proceso de contracción.

## Complejo de Golgi

Muchas de las proteínas que se sintetizan en los ribosomas unidos al RE rugoso se transportan hacia otras zonas de la célula. El primer paso de este proceso de transporte tiene lugar en un orgánulo llamado **complejo de Golgi**, compuesto por 3 a 20 cisternas que se asemejan al pan pita (Fig. 4.26). Las cisternas a menudo son curvas, lo que determina que el complejo de Golgi adopte una forma de copa.

Las proteínas que se sintetizan en los ribosomas unidos al RE rugoso están rodeadas por una fracción de la membrana del RE que en algún momento se evagina para formar una **vesícula de transporte**. Esta se fusiona con una cisterna del complejo de Golgi y libera proteínas en su interior. Las proteínas se modifican y pasan de una cisterna a otra mediante **vesículas de transferencia** formadas por evaginaciones del borde de las cisternas. Las enzimas presentes en el interior de las cisternas modifican las proteínas para formar glucoproteínas, glucolípidos y lipoproteínas. Algunas de las proteínas procesadas abandonan las cisternas en **vesículas secretoras,** que se desprenden de las cisternas y llevan las proteínas hasta la membrana citoplasmática, en donde se liberan hacia el medio externo por exocitosis. Otras proteínas procesadas abandonan las cisternas en vesículas que las liberan en la membrana citoplasmática para que se incorporen a ella. Por último, algunas de las proteínas procesadas abandonan las cisternas en vesículas llamadas **vesículas de almacenamiento**. Las principales vesículas de almacenamiento son los lisosomas, cuya estructura y funciones se describen a continuación.

## Lisosomas

Los **lisosomas** se forman en el complejo de Golgi y son estructuras esféricas rodeadas de membrana. A diferencia de las mitocondrias, los lisosomas poseen una membrana única y carecen de estructura interna (véase Fig. 4.22). Por otra parte, los lisosomas contienen hasta 40 tipos distintos de enzimas digestivas potentes capaces de degradar diversas moléculas. Además, estas enzimas también son capaces de digerir bacterias que ingresen en la célula. Los leucocitos humanos, que ingieren bacterias mediante fagocitosis, contienen una gran cantidad de lisosomas.

## Vacuolas

Una **vacuola** (véase Fig. 4.22) es un espacio o cavidad intracitoplasmático rodeado por una membrana llamada *tonoplasto*. En las células vegetales las vacuolas pueden representar entre un 5 y un 90% del volumen celular, según el tipo de célula. Las vacuolas derivan del complejo de Golgi y ejercen distintas funciones. Algunas actúan como orgánulos de almacenamiento transitorio para proteínas, azúcares, ácidos orgánicos e iones inorgánicos y otras se forman durante el proceso de endocitosis para facilitar el ingreso de nutrientes en la célula. Muchas células vegetales almacenan desechos metabólicos y sustancias tóxicas que provocarían efectos nocivos si se acumularan en el citoplasma. Por último, las vacuolas pueden incorporar agua, lo

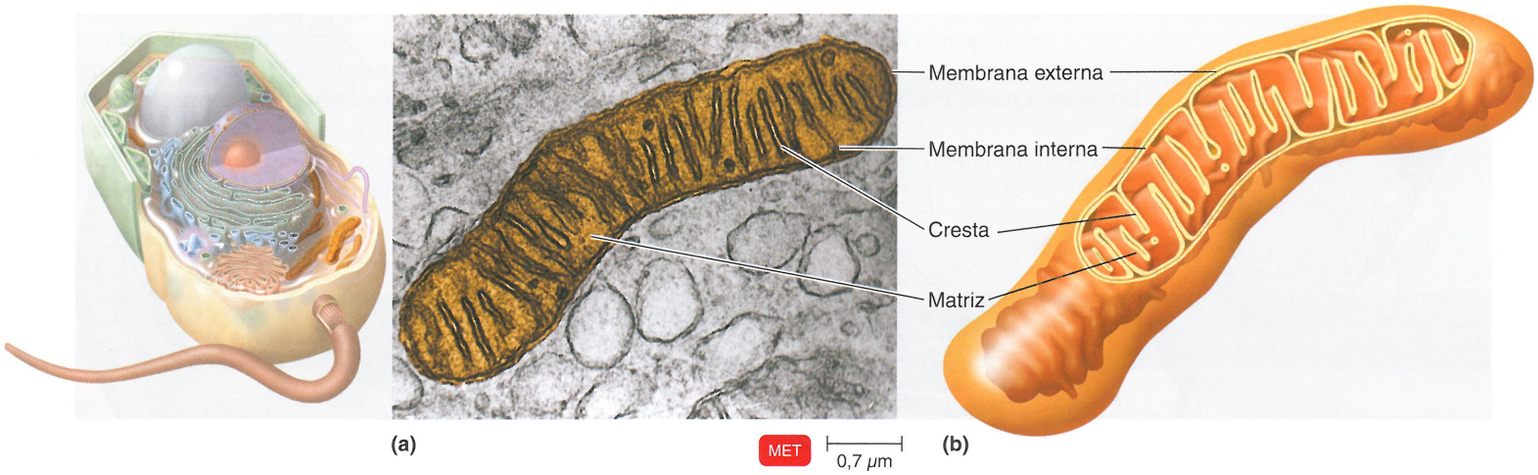



**Figura 4.27 Mitocondrias. (a)** Microfotografía de una mitocondria proveniente de una célula pancreática de rata. **(b)** Esquema de los detalles de una mitocondria.

**?** ¿En qué se asemejan las mitocondrias a las células procariontes?

que permite que las plantas aumenten de tamaño y confiere rigidez a las hojas y los tallos.

## Mitocondrias

En toda la extensión del citoplasma de la mayoría de las células eucariontes se observan orgánulos de forma irregular, alargados, denominados **mitocondrias** (véase Fig. 4.22). La cantidad de mitocondrias por célula es muy variable según el tipo de célula. Por ejemplo, el protozoo *Giardia* no posee mitocondrias, mientras que el hígado contiene entre 1 000 y 2 000 mitocondrias por célula. Una mitocondria está compuesta por una membrana doble cuya estructura es similar a la de la membrana citoplasmática (Fig. 4.27). La membrana mitocondrial externa es lisa, pero la membrana mitocondrial interna presenta una serie de pliegues denominados **crestas**. La porción central de las mitocondrias está ocupada por una sustancia semilíquida llamada **matriz**. La disposición de las crestas mitocondriales determina que la membrana interna represente una superficie sumamente extensa en la que pueden tener lugar reacciones químicas. Algunas proteínas que participan en la respiración celular, entre ellas la enzima responsable de la formación del ATP, se localizan en las crestas de la membrana mitocondrial interna y muchos de los pasos metabólicos del proceso de respiración celular tienen lugar en la matriz mitocondrial (véase Capítulo 5). Las mitocondrias a menudo se designan "centrales energéticas de las células" debido a la función fundamental que cumplen en la producción de ATP.

Las mitocondrias contienen ribosomas 70S y cierta cantidad de DNA, así como los instrumentos necesarios para replicar, transcribir y traducir la información codificada por su propio DNA. Además, cada mitocondria posee la capacidad de crecer y dividirse para generar dos mitocondrias nuevas.

## Cloroplastos

Las algas y las plantas verdes contienen un orgánulo característico llamado **cloroplasto** (Fig. 4.28), una estructura rodeada de membrana que contiene el pigmento clorofila y las enzimas necesarias para captar la luz que luego se utilizará para la fotosíntesis (véase Capítulo 5). La clorofila se encuentra dentro de sacos membranosos aplanados llamados **tilacoides**; el apilamiento de los tilacoides forma una **grana** (véase Fig. 4.28).

Al igual que las mitocondrias, los cloroplastos contienen ribosomas 70S, DNA y enzimas que participan en la síntesis de proteínas. Los cloroplastos se pueden reproducir en el interior de las células. La forma en la que los cloroplastos y las mitocondrias se multiplican (aumentando de tamaño para luego dividirse en dos estructuras) es muy similar a la forma en que se multiplican las bacterias.

## Peroxisomas

Los **peroxisomas** son orgánulos con una estructura similar a la de los lisosomas, pero más pequeños que estos últimos (véase Fig. 4.22). Alguna vez se consideró que los peroxisomas derivaban del RE, pero en la actualidad se sabe que se forman por la división de otros peroxisomas.

Los peroxisomas contienen una o más enzimas capaces de oxidar diversas sustancias orgánicas. Por ejemplo, los aminoácidos y los ácidos grasos experimentan un proceso de oxidación en los peroxisomas como parte integral del metabolismo normal. Además, las enzimas presentes en los peroxisomas oxidan distintas sustancias tóxicas, como el alcohol. Las reacciones de oxidación generan un producto secundario potencialmente tóxico, el peróxido de hidrógeno ($H_2O_2$). Sin embargo, los peroxisomas también contienen la enzima *catalasa*, que descompone el $H_2O_2$ (véase Capítulo 6, página 160). Dado que la generación y la degradación de $H_2O_2$ tienen lugar en el interior del mismo orgánulo, los peroxisomas protegen otras porciones de la célula contra los efectos tóxicos del $H_2O_2$.

## Centrosomas

El **centrosoma** se localiza cerca del núcleo y posee dos componentes: la zona pericentriolar y los centríolos (véase Fig. 4.22). El *material*

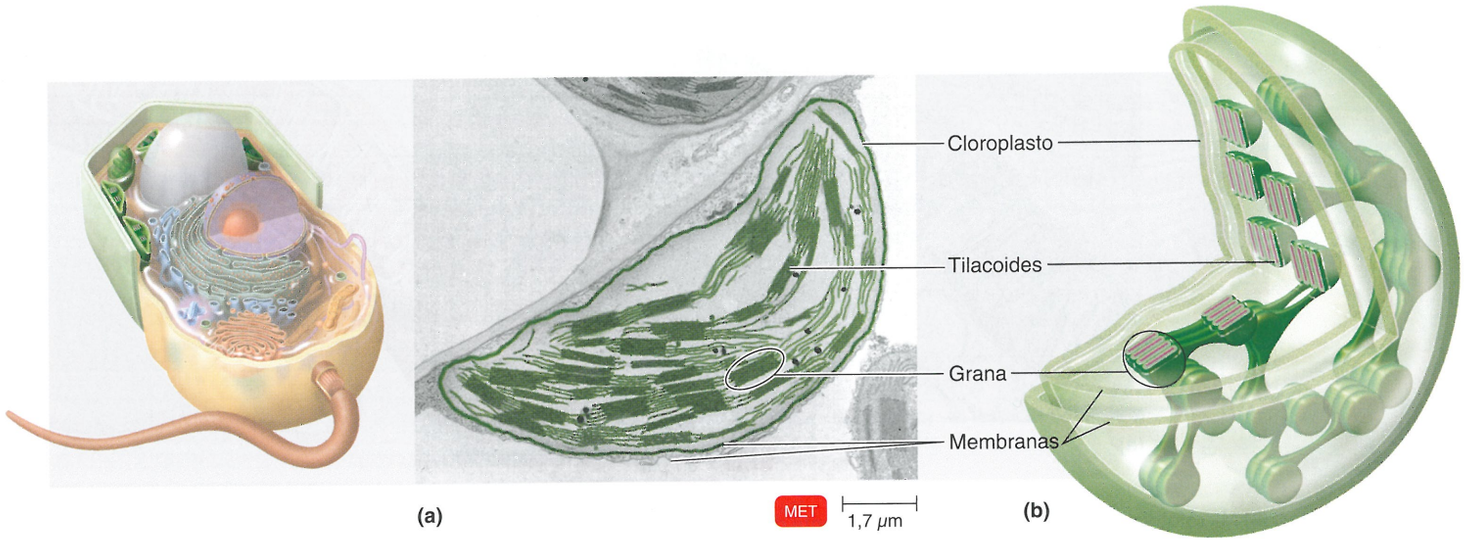



**Figura 4.28 Cloroplastos.** La fotosíntesis se produce en los cloroplastos; los pigmentos que captan la luz se localizan en los tilacoides. **(a)** Microfotografía de cloroplastos en una célula vegetal. **(b)** Esquema de los detalles de un cloroplasto que muestra las granas.

**?** ¿Cuáles son las similitudes entre los cloroplastos y las células procariontes?

*pericentriolar* es una región del citosol compuesta por una red densa de pequeñas fibras proteicas. Esta zona es el centro organizador del huso mitótico, que cumple una función esencial en la división celular, y de la formación de microtúbulos en las células que no se dividen. En el interior del material pericentriolar hay un par de estructuras cilíndricas llamadas *centríolos* y cada centríolo está compuesto por nueve conjuntos de tres microtúbulos (tripletes) dispuestos en un patrón semicircular que se designa como *disposición 9 + 0*. El 9 se refiere a los nueve conjuntos de microtúbulos y el 0 a la ausencia de microtúbulos en la porción central. El eje longitudinal de un centríolo forma un ángulo recto con el eje longitudinal del otro.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ Compare la estructura del núcleo de un eucarionte y el nucleoide de un procarionte. **4-18**
- ✓ Compare desde el punto de vista estructural y funcional el RE rugoso y liso. **4-19**

## Evolución de los eucariontes

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**4-20** Comentar los hallazgos que avalan la teoría endosimbiótica de la evolución de los eucariontes.

Los biólogos en general piensan que la vida en la Tierra se originó hace alrededor de 3 500 a 4 000 millones de años a partir de organismos muy simples similares a las células procariontes. Hace unos 2 500 millones de años se desarrollaron las primeras células eucariontes a partir de las células procariontes. Es importante recordar que las células procariontes y las células eucariontes se diferencian sobre todo por la presencia de orgánulos sumamente especializados en estas últimas. La teoría propuesta por Lynn Margulis para explicar la evolución de las células procariontes hasta su conversión en células eucariontes se denomina **teoría endosimbiótica**. Según esta teoría las células bacterianas de mayor tamaño perdieron la pared y englobaron células bacterianas más pequeñas. Esta relación caracterizada por la supervivencia de un organismo en el interior de otro se conoce con el nombre de *endosimbiosis* (*simbiosis* significa convivencia).

ASM: Las células, los orgánulos (p. ej., mitocondrias y cloroplastos) y la totalidad de las principales vías metabólicas evolucionaron de las células procariontes tempranas.

Según la teoría endosimbiótica, la célula eucarionte ancestral desarrolló un núcleo rudimentario cuando la membrana citoplasmática se plegó alrededor del cromosoma (véase **Fig. 10.2**, página 268). Esta célula, llamada nucleoplasma, puede haber ingerido bacterias aerobias, algunas de las cuales sobrevivieron en su interior. Esto evolucionó hacia una relación simbiótica en la que el nucleoplasma huésped aportaba nutrientes y la bacteria endosimbiótica producía energía que podía ser utilizada por el nucleoplasma. Asimismo, es posible que los cloroplastos sean descendientes de células procariontes fotosintéticas que fueron ingeridas por el nucleoplasma ancestral. Se considera que los flagelos y los cilios de las células eucariontes derivan de asociaciones simbióticas entre la membrana citoplasmática de las células eucariontes primitivas y bacterias espirilares móviles denominadas espiroquetas. En **Aplicaciones de la microbiología** de la página 94 se presenta un ejemplo evidente que describe la posible formación de los flagelos.

Los estudios en los que se compararon las células procariontes con las células eucariontes sustentan la teoría endosimbiótica. Por ejemplo, tanto las mitocondrias como los cloroplastos poseen un tamaño y una estructura similares a los de las bacterias. Además, estos orgánulos contienen DNA con una disposición circular, lo que

representa una característica de las células procariontes, y poseen la capacidad de reproducirse en forma independiente de su célula huésped. Por otra parte, los ribosomas de las mitocondrias y los cloroplastos se asemejan a los de las células procariontes y el mecanismo de síntesis de proteínas asociado se parece más al de las bacterias que al de las células eucariontes. Por último, los mismos antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas en los ribosomas bacterianos inhiben la síntesis de proteínas en los ribosomas asociados con las mitocondrias y los cloroplastos.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Qué tres orgánulos no se asocian con el complejo de Golgi? ¿Qué sugiere esto acerca de su origen? **4-20**

# Reseña de estudio

Visite el área de estudio en el sitio web para explorar la microbiología interactiva.

## Comparación entre células procariontes y eucariontes: generalidades (p. 73)

1. Las células procariontes y las células eucariontes presentan una composición química y reacciones químicas similares.
2. Las células procariontes carecen de orgánulos rodeados de membrana (que incluye el núcleo).
3. El peptidoglucano se encuentra presente en la pared de las células procariontes, pero no en la pared de las células eucariontes.
4. Las células eucariontes poseen un núcleo y otros orgánulos rodeados de membrana.

## Célula procarionte (pp. 73-94)

1. Las bacterias son unicelulares y la mayoría de ellas se multiplican por fisión binaria.
2. Las especies bacterianas se diferencian por los rasgos morfológicos, la composición química, las necesidades nutricionales, la actividad bioquímica y las fuentes de energía utilizadas.

## Tamaño, forma y disposición de las células bacterianas (pp. 74-75)

1. La mayoría de las bacterias mide de 0,2 a 2 µm de ancho y 2 a 8 µm de longitud.
2. Las tres formas fundamentales de las bacterias son cocos (esféricos), bacilos (forma de bastones) y espirilos (helicoidales).
3. Las bacterias pleomorfas pueden adoptar diversas formas.

## Estructuras externas respecto de la pared celular (pp. 75-80)

### Glucocáliz (p. 77)

1. El glucocáliz (cápsula, capa mucilaginosa o polisacárido extracelular) consiste en un polisacárido gelatinoso, una cubierta peptídica o en ambas estructuras.
2. La cápsula puede proteger al microorganismo patógeno de la fagocitosis.
3. La cápsula promueve la adherencia a las superficies, impide la desecación y puede aportar nutrientes.

### Flagelos (pp. 77-78)

4. Los flagelos son apéndices filamentosos relativamente largos compuestos por un filamento, el gancho y el cuerpo basal.
5. Los flagelos de las células procariontes rotan para propulsar la célula.
6. Las bacterias móviles poseen una propiedad llamada taxia; la taxia positiva es el desplazamiento de la bacteria hacia algo que la atrae y la taxia negativa es el movimiento que aleja a la bacteria de algo que la repele.
7. La proteína flagelar (H) actúa como un antígeno.

### Filamentos axiales (pp. 78-79)

8. Las bacterias espirilares que se desplazan mediante un filamento axial (endoflagelo) se denominan espiroquetas.
9. Los filamentos axiales son similares a los flagelos salvo que se enrollan alrededor de la célula.

### Fimbrias y pili (pp. 79-80)

10. Las fimbrias promueven la adherencia de las células a diversas superficies.
11. Los pili están implicados en la movilidad por sacudida y en la transferencia de DNA.

## Pared celular (pp. 80-85)

### Composición y características (pp. 80-82)

1. La pared celular rodea a la membrana citoplasmática y protege a la célula de las modificaciones de la presión osmótica.
2. La pared celular bacteriana está compuesta por peptidoglucano, un polímero formado por NAG y NAM y cadenas cortas de aminoácidos.
3. La penicilina interfiere en la síntesis de peptidoglucano.
4. La pared celular de las grampositivas está compuesta por varias capas de peptidoglucano y también contiene ácidos teicoicos.
5. Las bacterias gramnegativas poseen una membrana externa compuesta por lipopolisacárido, lipoproteínas y fosfolípidos que rodea a una capa delgada de peptidoglucano.
6. La membrana externa protege a la célula de la fagocitosis y de la penicilina, la lisozima y otras sustancias químicas.
7. Las porinas son proteínas que permiten el paso de moléculas pequeñas a través de la membrana externa; proteínas de canales específicas permiten el paso de otras moléculas a través de la membrana externa.
8. El componente lipopolisacárido de la membrana externa consiste en azúcares (polisacáridos O) que actúan como antígenos y en el lípido A, que es una endotoxina.

### Pared celular y mecanismo de tinción con la técnica de Gram (p. 83)

9. El complejo violeta de genciana-yodo se combina con peptidoglucano.
10. El decolorante elimina la membrana externa lipídica de las bacterias gramnegativas y elimina el violeta de genciana.

### Pared celular atípica (p. 83)

11. Los miembros del género bacteriano *Mycoplasma* carecen naturalmente de pared celular.

12. Las archaea poseen seudomureína y carecen de peptidoglucano.
13. La pared celular ácido-alcohol resistente posee una capa de ácido micólico por fuera de una capa delgada de peptidoglucano.

### Daño de la pared celular (p. 83-85)

14. La lisozima destruye la pared de las células grampositivas y el contenido celular remanente se conoce como protoplasto.
15. La lisozima no destruye por completo la pared de las células grampositivas y el contenido celular residual se conoce con el nombre de esferoplasto.
16. Las formas L son bacterias grampositivas o gramnegativas que no producen pared celular.
17. Ciertos antibióticos, como la penicilina, interfieren en la síntesis de la pared celular.

## Estructuras internas respecto de la pared celular (pp. 85-94)

### Membrana plasmática (citoplasmática) (pp. 85-87)

1. La membrana citoplasmática rodea al citoplasma y es una bicapa lipídica con proteínas periféricas e integrales (modelo del mosaico fluido).
2. La membrana citoplasmática posee permeabilidad selectiva.
3. La membrana citoplasmática contiene las enzimas necesarias para distintas reacciones metabólicas, como la degradación de los nutrientes, la producción de energía y la fotosíntesis.
4. Los mesosomas son pliegues irregulares de la membrana citoplasmática que representan artefactos y no son estructuras celulares verdaderas.
5. La membrana citoplasmática puede ser destruida por la acción de los alcoholes y las polimixinas.

### Movimiento de sustancias a través de la membrana (pp. 87-90)

6. El transporte de sustancias a través de las membranas puede ser pasivo, lo que implica que las sustancias pasan de una zona de mayor concentración a una zona de menor concentración y la célula no consume energía.
7. En la difusión simple, las moléculas y los iones se desplazan hasta que se alcanza el estado de equilibrio.
8. En la difusión facilitada, las sustancias son transportadas por proteínas transportadoras a través de las membranas desde una zona de mayor concentración hacia una zona de menor concentración.
9. La ósmosis es el movimiento de agua desde una zona de mayor concentración hacia una zona de menor concentración a través de una membrana con permeabilidad selectiva hasta que se alcanza el estado de equilibrio.
10. Durante el transporte activo, los materiales pasan de una zona de menor concentración a una zona de mayor concentración con la ayuda de proteínas transportadoras y este proceso requiere energía.
11. Durante el proceso de translocación de grupo se necesita energía para modificar las sustancias químicas y transportarlas a través de la membrana.

### Citoplasma (p. 90)

12. El citoplasma es el componente líquido de la célula por dentro de la membrana citoplasmática.
13. El citoplasma está compuesto principalmente por agua y también contiene moléculas orgánicas e inorgánicas, DNA, ribosomas, inclusiones y proteínas del citoesqueleto.
14. Hay citoesqueleto, pero no se produce el flujo citoplasmático.

### Nucleoide (p. 90)

15. El nucleoide contiene el DNA del cromosoma bacteriano.
16. Las bacterias también pueden contener plásmidos, que consisten en moléculas circulares de DNA extracromosómicas.

### Ribosomas (p. 90-91)

17. El citoplasma de una célula procarionte contiene numerosos ribosomas 70S; los ribosomas están compuestos por rRNA y proteínas.
18. Los ribosomas representan el sitio de síntesis de proteínas y pueden ser inhibidos por algunos antibióticos.

### Inclusiones (pp. 91-92)

19. Las inclusiones son depósitos de reserva presentes en las células procariontes y eucariontes.
20. Las inclusiones presentes en las bacterias comprenden los gránulos metacromáticos (fosfato inorgánico), los gránulos de polisacárido (por lo general glucógeno o almidón), las inclusiones lipídicas, los gránulos de azufre, los carboxisomas (ribulosa 1,5-difosfato carboxilasa), los magnetosomas ($Fe_3O_4$) y las vacuolas gaseosas.

### Endosporas (pp. 92-94)

21. Las endosporas son estructuras en reposo que forman ciertas bacterias y permiten la supervivencia en condiciones ambientales desfavorables.

# Célula eucarionte (pp. 94-103)

## Flagelos y cilios (p. 96)

1. Los flagelos son escasos y largos en relación con el tamaño de la célula; los cilios son abundantes y cortos.
2. Los flagelos y los cilios son medios de locomoción; los cilios también desplazan sustancias a lo largo de la superficie de las células.
3. Tanto los flagelos como los cilios se disponen en conjuntos de nueve pares y dos microtúbulos.

## Pared celular y glucocáliz (pp. 96-97)

1. La pared celular de numerosas algas y de algunos hongos contiene celulosa.
2. El principal componente de la pared celular de los hongos es la quitina.
3. La pared celular de las levaduras está compuesta por glucano y manano.
4. Las células animales están rodeadas por un glucocáliz que fortalece a la célula y facilita la unión con otras células.

## Membrana plasmática (citoplasmática) (p. 97)

1. Al igual que la membrana citoplasmática procarionte, la membrana citoplasmática eucarionte es una bicapa compuesta por fosfolípidos y proteínas.
2. La membrana citoplasmática eucarionte contiene hidratos de carbono unidos a proteínas y esteroles que están ausentes en las células procariontes (salvo en los microorganismos del género *Mycoplasma*).
3. Las células eucariontes pueden transportar materiales a través de la membrana citoplasmática mediante los procesos pasivos utilizados por las células procariontes y mediante el transporte activo y la endocitosis (fagocitosis, pionocitosis y endocitosis mediada por receptor).

## Citoplasma (p. 98)

1. El citoplasma de las células eucariontes comprende todo el material localizado por dentro de la membrana citoplasmática y por fuera del núcleo.
2. Las características químicas del citoplasma de las células eucariontes son similares a las del citoplasma de las células procariontes.
3. El citoplasma de las células eucariontes posee un citoesqueleto y se asocia con el fenómeno denominado flujo citoplasmático.

## Ribosomas (p. 98)

1. Los ribosomas 80S se encuentran en el citoplasma o unidos al retículo endoplasmático rugoso.

## Orgánulos (pp. 98-102)

1. Los orgánulos son estructuras especializadas rodeadas por membrana presentes en el citoplasma de las células eucariontes.

2. El núcleo, que contiene RNA en la forma de cromosomas, es el orgánulo más característico de las células eucariontes.
3. La membrana nuclear se comunica con un sistema de membranas citoplasmáticas conocidas con el nombre de retículo endoplasmático (RE)
4. El RE representa una superficie apta para las reacciones químicas, actúa como red de transporte y almacena moléculas sintetizadas. La síntesis y el transporte de proteínas tienen lugar en el RE rugoso; la síntesis de lípidos se lleva a cabo en el RE liso.
5. El complejo de Golgi está compuesto por estructuras saculares aplanadas llamadas cisternas. El complejo de Golgi participa en la formación de membranas y la secreción de proteínas.
6. Los lisosomas derivan del complejo de Golgi y almacenan enzimas digestivas.
7. Las vacuolas son espacios huecos rodeados por membrana que derivan del complejo de Golgi o la endocitosis. Las vacuolas generalmente se observan en células vegetales que almacenan distintas sustancias y confieren rigidez a las hojas y los tallos de las plantas.
8. Las mitocondrias, que son los principales sitios de producción de ATP, contienen ribosomas 70S y DNA y se multiplican por fisión binaria.
9. Los cloroplastos contienen clorofila y enzimas necesarias para la fotosíntesis. Al igual que las mitocondrias, contienen ribosomas 70S y DNA y se multiplican por fisión binaria.
10. En los peroxisomas tiene lugar la oxidación de una diversidad de compuestos orgánicos. La catalasa presente en los peroxisomas destruye al $H_2O_2$.
11. El centrosoma está formado por el material pericentriolar y los centríolos. Los centríolos consisten en 9 tripletes de microtúbulos que participan en la formación del huso mitótico y los microtúbulos.

## Evolución de los eucariontes (pp. 102-103)

1. Según la teoría endosimbiótica, las células eucariontes evolucionaron a partir de procariontes simbióticos que vivían en el interior de otras células procariontes.

# Cuestionario de estudio

Al final del libro pueden consultarse las respuestas de las Preguntas de revisión, opciones múltiples, de razonamiento y de aplicación clínica.

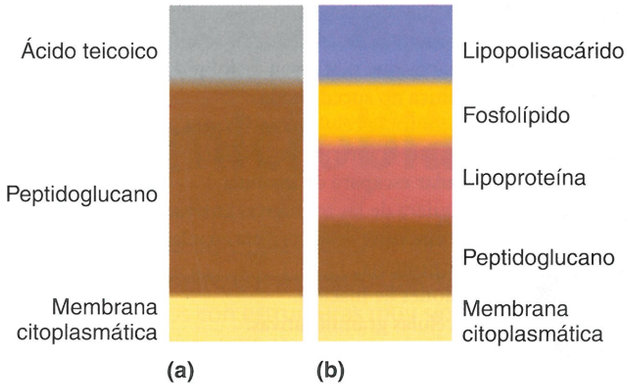
## Conocimientos y comprensión

### Preguntas de revisión

1. DIBÚJELO Dibuje un diagrama de las siguientes disposiciones flagelares:
   **a.** Lofotrico **d.** Anfitrico
   **b.** Monotrico **e.** Polar
   **c.** Peritrico
2. La formación de endosporas se denomina (a) ——. Este proceso es desencadenado por (b) ——. La formación de una nueva célula a partir de una endospora se denomina (c) ——. Este proceso es desencadenado por (d) ——.
3. DIBÚJELO Dibuje las configuraciones bacterianas enunciadas en a, b y c. Describa la forma en que d, e y f son condiciones especiales de a, b y c, respectivamente.
   **a.** Espirilos **d.** Espiroquetas
   **b.** Bacilos **e.** Estreptobacilos
   **c.** Cocos **f.** Estafilococos
4. Relacione cada estructura con la función correspondiente.

| Columna A | Columna B |
|---|---|
| —— **a.** Pared celular | **1.** Unión a las superficies |
| —— b. Endospora | **2.** Formación de la pared celular |
| —— **c.** Fimbrias | **3.** Movilidad |
| —— **d.** Flagelos | **4.** Protección de la lisis osmótica |
| —— **e.** Glucocáliz | **5.** Protección de los fagocitos |
| —— **f.** Pili | 6. En reposo |
| —— **g.** Membrana plasmática | **7.** Síntesis de proteínas |
| —— **h.** Ribosomas | **8.** Permeabilidad selectiva |
| | **9.** Transferencia de material genético |

5. ¿Por qué razón la endospora se considera una estructura en reposo? ¿Qué ventajas representa la presencia de endosporas para una célula bacteriana?
6. Compare los procesos siguientes y mencione las diferencias que existen entre ellos.
   **a.** Difusión simple y difusión facilitada
   **b.** Transporte activo y difusión facilitada
   **c.** Transporte activo y translocación de grupo
7. Responda las preguntas siguientes utilizando los diagramas provistos, los que representan cortes transversales de la pared celular bacteriana.
   **a.** ¿Qué diagrama representa una bacteria grampositiva? ¿Cómo puede saberlo?




   **b.** Explique el mecanismo subyacente en la tinción de Gram que permite diferenciar estos dos tipos de paredes celulares.
   **c.** ¿Por qué la penicilina no ejerce efectos sobre la mayoría de las células gramnegativas?
   **d.** ¿Cómo ingresan las moléculas esenciales a través de cada tipo de pared celular?
   **e.** ¿Cuál es la pared celular tóxica para el ser humano?
8. El almidón es metabolizado con facilidad por muchas células, pero una molécula de almidón es demasiado grande para atravesar la membrana citoplasmática. ¿Cómo hace la célula para obtener moléculas de glucosa a partir de un polímero de almidón? ¿Cómo transporta la célula estas moléculas de glucosa a través de la membrana citoplasmática?
9. Relacione cada característica de las células eucariontes con la función correspondiente.

| Columna A | Columna B |
|---|---|
| —— **a.** Material pericentriolar | **1.** Almacenamiento de enzimas digestivas |
| —— b. Cloroplastos | **2.** Oxidación de ácidos grasos |
| —— **c.** Complejo de Golgi | **3.** Formación de microtúbulos |
| —— **d.** Lisosomas | **4.** Fotosíntesis |
| —— **e.** Mitocondrias | **5.** Síntesis de proteínas |
| —— **f.** Peroxisomas | **6.** Respiración |
| —— **g.** RE rugoso | **7.** Secreción |

10. NÓMBRELO ¿Qué grupo de microbios se caracteriza por células que forman filamentos, se reproduce por esporas y tiene peptidoglucanos en sus paredes celulares?

## Preguntas de opciones múltiples

1. ¿Cuál de las siguientes características *no* es distintiva de las células procariontes?
   **a.** Usualmente poseen un cromosoma circular único.
   **b.** Carecen de orgánulos rodeados de membrana.
   **c.** Poseen una pared celular que contiene peptidoglucano.
   **d.** Poseen DNA no asociado con histonas.
   **e.** Carecen de membrana citoplasmática.

**Utilice las siguientes opciones para responder las preguntas 2 a 4:**
**a.** No se producirá ningún cambio; la solución es isotónica.
**b.** El agua se desplazará hacia el interior de la célula.
**c.** El agua se desplazará hacia el exterior de la célula.
**d.** La célula experimentará lisis osmótica.
**e.** La sacarosa se desplazará hacia el interior de la célula desde una zona de mayor concentración hacia una zona de menor concentración.

2. ¿Cuál de las respuestas describe mejor lo que sucede cuando una bacteria grampositiva se coloca en un medio de agua destilada y penicilina?
3. ¿Cuál de las respuestas describe mejor lo que sucede cuando una bacteria gramnegativa se coloca en un medio de agua destilada y penicilina?
4. ¿Cuál de las respuestas describe mejor lo que sucede cuando una bacteria grampositiva se coloca en una solución acuosa de lisozima y sacarosa al 10%?
5. ¿Cuál de las respuestas siguientes describe mejor lo que le sucede a una célula expuesta a polimixinas que destruyen fosfolípidos?
   **a.** En una solución isotónica no sucede nada.
   **b.** En una solución hipotónica la célula experimenta un proceso de lisis.
   **c.** El agua se desplazará hacia el interior de la célula.
   **d.** El contenido intracelular escapará de la célula.
   **e.** Puede ser válida cualquiera de las respuestas anteriores.
6. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones *no* es correcta en relación con las fimbrias?
   **a.** Están compuestas por proteína.
   **b.** Pueden cumplir funciones de fijación.
   **c.** Se encuentran en las células gramnegativas.
   **d.** Están compuestas por pilina.
   **e.** Pueden contribuir a la movilidad.
7. ¿Cuál de los siguientes pares de elementos expresa una relación incorrecta?
   **a.** Glucocáliz-adherencia.
   **b.** Pili-reproducción
   **c.** Membrana-síntesis de DNA
   **d.** Pared celular-protección
   **e.** Membrana plasmática-transporte
8. ¿Cuál de los siguientes pares de elementos expresa una relación incorrecta?
   **a.** Gránulos metacromáticos-fosfatos almacenado.
   **b.** Gránulos de polisacárido-almidón almacenado
   **c.** Inclusiones lipídicas-ácido poli-β-hidroxibutírico
   **d.** Gránulos de azufre-reserva de energía
   **e.** Ribosomas-almacenamiento de proteínas
9. Se aisló una célula grampositiva móvil sin un núcleo visible. Es posible presumir que esta célula posee:
   **a.** Ribosomas.
   **b.** Mitocondrias.
   **c.** Un retículo endoplasmático.
   **d.** Un complejo de Golgi.
   **e.** Todas las estructuras mencionadas antes.
10. El antibiótico anfotericina B destruye la membrana plasmática mediante la combinación con esteroles; este compuesto afecta todas las células siguientes *salvo*:
    **a.** Las células animales.
    **b.** Las células bacterianas
    **c.** Las células fúngicas.
    **d.** Las células de *Mycoplasma.*
    **e.** Las células vegetales.

## Preguntas de razonamiento

1. ¿Por qué las células procariontes pueden ser más pequeñas que las células eucariontes y aun así llevar a cabo todas las funciones vitales?
2. La célula eucarionte de menor tamaño es el alga móvil del género *Micromonas.* ¿Qué cantidad mínima de orgánulos debe poseer esta alga?
3. Se diferenciaron dos tipos de células procariontes: bacterias y archaea. ¿Cuáles son las diferencias entre estas células? ¿Cuáles son las semejanzas?
4. En 1985 se descubrió una célula de 0,5 mm en esturiones y se la denominó *Epulopiscium fishelsoni* (véase **Fig. 11.20**, página 308). Se presumió que se trataba de un protozoo. En 1993 se llegó a la conclusión de que el microorganismo *Epulopiscium* en realidad era una bacteria grampositiva. ¿Qué le parece que pudo haber determinado la clasificación inicial de este microorganismo como un protozoo? ¿Qué hallazgos determinarían que se lo reclasificara como una bacteria?
5. Cuando las bacterias *E. coli* están expuestas a una solución hipertónica producen una proteína transportadora capaz de transportar $K^+$ (iones de potasio) hacia el interior de la célula. ¿Qué importancia reviste el transporte activo de $K^+$ (que requiere ATP)?

## Preguntas de aplicación clínica

1. El microorganismo *Clostridium botulinum* es un anaerobio estricto, es decir, el oxígeno ($O_2$) molecular presente en la atmósfera lo destruye. El ser humano puede morir por botulismo después de ingerir alimentos en los que se desarrolla *C. botulinum.* ¿Cómo sobrevive esta bacteria en plantas aptas para el consumo humano? ¿Por qué la causa más frecuente de botulismo es la ingestión de alimentos envasados en el hogar?
2. Un niño residente en el sur de San Francisco (Estados Unidos) disfrutaba del baño en su casa debido al color anaranjado rojizo del agua. El agua no tenía este color en la fuente de origen y en el laboratorio de la Secretaría de Aguas no se logró aislar de la fuente de agua la bacteria *Thiobacillus* potencialmente responsable del color anormal. ¿Cómo llegaron las bacterias hasta el agua de la casa? ¿Qué estructuras bacterianas posibilitaron este fenómeno?
3. Los cultivos con *Bacillus thuringiensis* (Dipel®) y *B. subtilis* (Kodiak®) vivos se venden como pesticidas. ¿Qué estructuras bacterianas posibilitan el envasado y la comercialización de estas bacterias? ¿Con qué finalidad se utilizan estos dos productos? (*Ayuda*: véase el **Capítulo 11**.)



## Desde la clínica

Como enfermera investigadora de un gran centro médico, usted trabaja con los médicos de gastroenterología en un proyecto para estudiar el efecto de la dieta sobre los gases intestinales. Las personas del grupo experimental que desarrollaron más gas habían comido brócoli y frijoles, con alto contenido de rafinosa y estaquiosa, y huevos, con gran contenido de metionina y cisteína. El gas intestinal está compuesto por $CO_2$, $CH_4$, $H_2S$ y $H_2$. **¿Cómo se producen estos gases?**

*Pista: lea acerca de los hidratos de carbono (páginas 36-37), aminoácidos (páginas 39-40), catabolismo de los hidratos de carbono (páginas 119-131) y catabolismo proteico (páginas 131-133).*

W Nota: las respuestas de **Desde la clínica** se encuentran en el sitio web de este libro.

# 5 Metabolismo microbiano

Ahora que conocemos la estructura de las células procariontes, podemos comentar las actividades que permiten la proliferación de estos microorganismos. Hasta los procesos vitales de los organismos con estructuras muy simples incluyen una gran cantidad de reacciones bioquímicas complejas. Aunque no la totalidad, la mayoría de los procesos bioquímicos de las bacterias también se observan en los microbios eucariontes y en las células de los organismos multicelulares, incluidos los seres humanos. Sin embargo, las reacciones específicas de las bacterias son particularmente interesantes porque les permiten hacer cosas que el ser humano no puede. Por ejemplo, algunas bacterias pueden vivir de la celulosa y otras, del petróleo. A través de sus procesos metabólicos, las bacterias reciclen elementos utilizados previamente por otros organismos. Otras bacterias pueden vivir de diversas sustancias inorgánicas, como dióxido de carbono, hierro, azufre, hidrógeno o amoníaco. El metabolismo microbiano permite que algunos microorganismos se desarrollen dentro del cuerpo humano o sobre él, como se muestra en la placa dental de la fotografía. Un ejemplo de metabolismo bacteriano que contribuye a la caries dental se describe en el **Caso clínico**.

ASM: Las interacciones de los microorganismos entre sí y con su medioambiente están determinadas por sus capacidades metabólicas.

En este capítulo se describen algunas reacciones químicas representativas de los microorganismos que generan energía (reacciones catabólicas) o consumen energía (reacciones anabólicas). También describiremos los mecanismos que permiten la integración intracelular de estas reacciones diversas. La **Ilustración destacada** de la página siguiente subraya los principios fundamentales del metabolismo, que se explican con mayor detalle a lo largo del capítulo.

**La placa dental está formada por bacterias (rosa chicle) incluidas en una matriz glucoproteica (color caqui).**

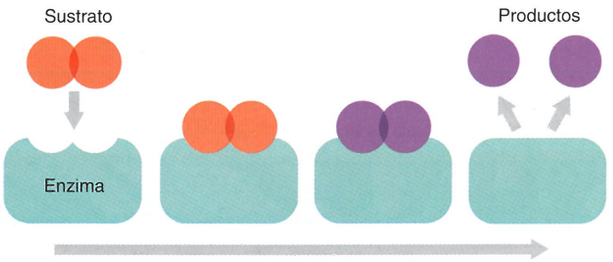
Ilustraciones destacadas

# Metabolismo

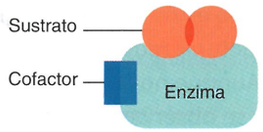
***El metabolismo es la formación y la degradación de nutrientes dentro de una célula. Estas reacciones químicas proveen energía y crean sustancias que sustentan la vida.***

Dos elementos fundamentales en el metabolismo son las **enzimas** y la molécula **adenosintrifosfato (ATP)**.

Las **enzimas** catalizan reacciones para moléculas específicas denominadas **sustratos**. Durante las reacciones enzimáticas, los sustratos son transformados en sustancias nuevas denominadas **productos**.

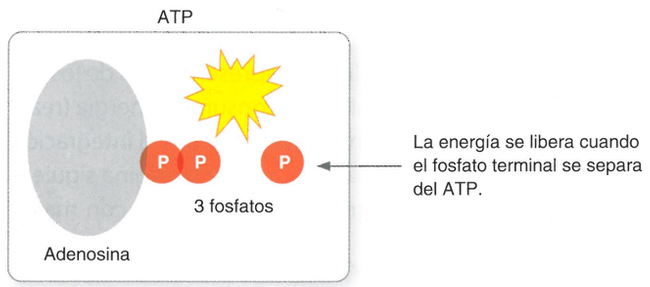



Las enzimas, que en general son proteínas, pueden necesitar de otras moléculas denominadas cofactores para poder actuar. Los cofactores inorgánicos son iones metálicos. Los cofactores orgánicos, o coenzimas, incluyen los transportadores de electrones FAD, $NAD^+$ y $NADP^+$.



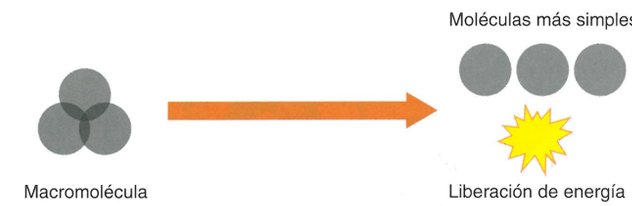

Sin embargo, sin energía, ciertas reacciones nunca ocurrirán, aun cuando haya enzimas presentes. El **adenosintrifosfato (ATP)** es una molécula que utiliza la célula para manejar las necesidades de energía.

Si una reacción produce exceso de energía, parte puede ser capturada en la forma de enlaces de ATP. Después, una célula puede romper algunos enlaces y utilizar la energía liberada para otras reacciones.




Al principio, la química de metabolismo puede parecer abrumadora, con *vías* o conjuntos de muchas reacciones coordinadas que actúan juntas hacia objetivos comunes. Pero en realidad, las reglas básicas del metabolismo son bastante sencillas. Las vías pueden clasificarse en dos tipos generales: **catabólicas** y **anabólicas**.

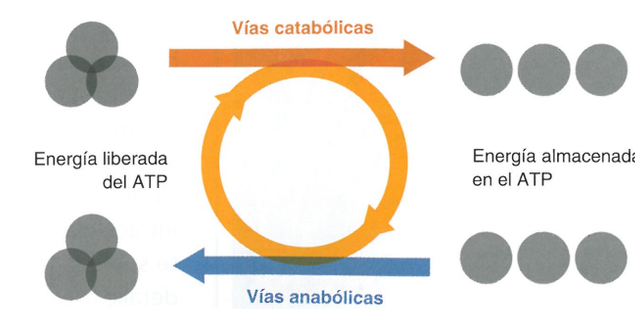
Las vías **catabólicas** degradan las macromoléculas en partes componentes más simples y liberan energía en el proceso.



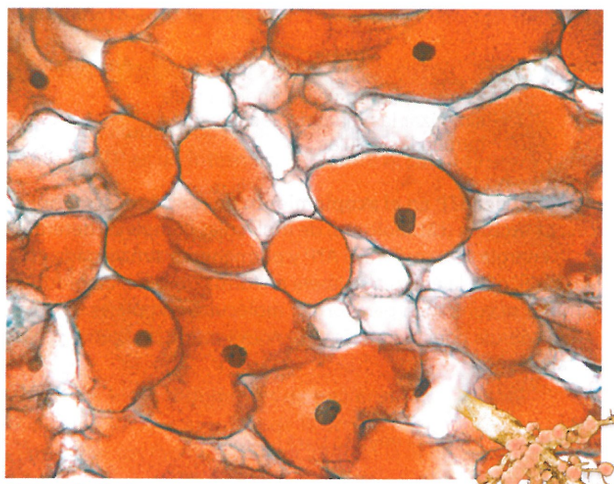

Las vías **anabólicas** forman macromoléculas por la combinación de moléculas más simples y utilizan energía en el proceso.



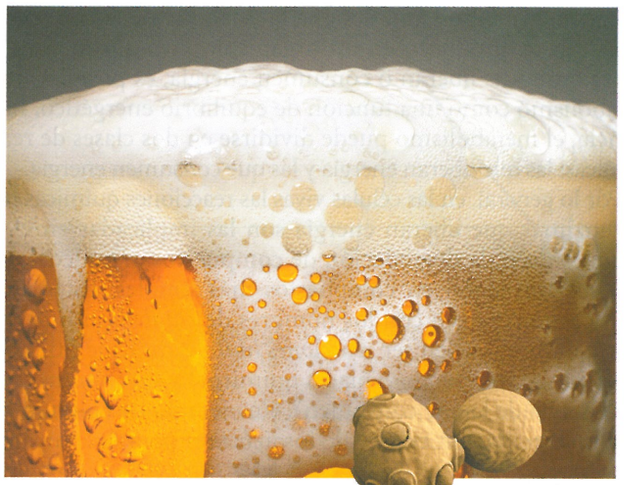

En otras palabras, las vías catabólicas y anabólicas están relacionadas por la **energía**. Las reacciones catabólicas proveen la energía necesaria para las reacciones anabólicas.



## Aunque el metabolismo microbiano puede causar enfermedad y deterioro de los alimentos, muchas vías son beneficiosas más que patógenas.



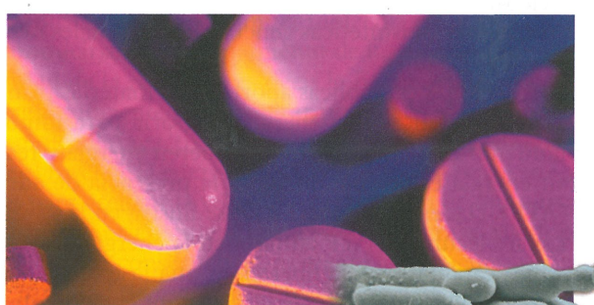
**Ciclo del nitrógeno:** el nitrógeno es un componente clave en las proteínas, el DNA y el RNA y la clorofila de las plantas. Pero sin microbios, habría poco nitrógeno disponible para la mayor parte de las formas de vida. Algunas bacterias (como *Rhizobium* ya mencionada dentro de un nódulo en la raíz de una alubia de soya, que se muestra a la derecha) presentes en la tierra convierten el nitrógeno de la atmósfera en moléculas que otras formas de vida pueden utilizar.



**Bebidas y alimentos:** varias bacterias y levaduras (como *Sacharomyces cerevisiae*, mostrada a la derecha) llevan a cabo reacciones catabólicas conocidas como fermentación. La cerveza, el vino y los alimentos, como los quesos, el yogur los pickles, el chucrut y la salsa de soya, aprovechan el metabolismo microbiano como parte fundamental de la producción.



**Tratamiento de aguas residuales:** el agua contaminada sufre una variedad de procesos biológicos en las instalaciones para el tratamiento de aguas residuales como esta planta. Muchas bacterias, que incluyen algunas especies de cianobacterias (mostradas a la derecha), participan en la remoción de materia orgánica perjudicial.



**Fármacos:** la industria farmacéutica utiliza diversas bacterias y hongos en la producción de antibióticos, como la penicilina (proveniente del hongo *Penicillium*, mostrado a la derecha). La bacitracina, la eritromicina y otros tratamientos, como vacunas, vitaminas y enzimas, también provienen del metabolismo microbiano.

**CONCEPTOS CLAVE**

- Las enzimas facilitan las reacciones metabólicas.
- El ATP es utilizado por los microbios y otras células para manejar las necesidades de energía.
- Las reacciones catabólicas se acoplan con la síntesis del ATP.
- Las reacciones anabólicas se asocian con la degradación del ATP.

# Reacciones catabólicas y anabólicas

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

**5-1** Definir *metabolismo* y describir las diferencias fundamentales entre anabolismo y catabolismo.
**5-2** Definir la función que cumple el ATP como nexo entre el anabolismo y el catabolismo.

El término **metabolismo** designa la totalidad de las reacciones químicas que se producen en un organismo vivo. Dado que las reacciones químicas liberan o consumen energía, es posible concebir el metabolismo como una función de equilibrio energético. En consecuencia, el metabolismo puede dividirse en dos clases de reacciones químicas: las que liberan energía y las que consumen energía.

Por lo general, en las células vivas las reacciones químicas reguladas por enzimas que liberan energía son las implicadas en el **catabolismo**, es decir, la degradación de compuestos orgánicos complejos para su conversión en compuestos más simples. Estas reacciones químicas se conocen con los nombres de *catabólicas* o *degradantes*. Las catabólicas suelen ser *reacciones hidrolíticas* (que utilizan agua y en las que se rompen los enlaces químicos) y *exergónicas* (producen más energía de la que consumen). Un ejemplo de reacción catabólica es la degradación celular de los azúcares para formar dióxido de carbono y agua.

Las reacciones reguladas por enzimas que requieren energía se relacionan principalmente con el **anabolismo**, es decir, la formación de moléculas orgánicas complejas a partir de moléculas más simples. Estas reacciones se denominan *anabólicas* o *biosintéticas*. A menudo, los procesos anabólicos se relacionan con reacciones *sintéticas de deshidratación* (reacciones en las que se libera agua) y son *endergónicas* (consumen más energía de la que producen). Algunos ejemplos de procesos anabólicos están representados por la formación de proteínas a partir de los aminoácidos, de ácidos nucleicos a partir de los nucleótidos y de polisacáridos a partir de los azúcares simples. Estas reacciones biosintéticas generan los materiales necesarios para el crecimiento celular.

Las reacciones catabólicas aportan las "materias primas" para las reacciones anabólicas y la energía necesaria para impulsarlas. Este acoplamiento de reacciones que requieren energía y reacciones que liberan energía es posible debido a la presencia de adenosintrifosfato (ATP). (La estructura del ATP se ilustra en la Fig. 2.18, página 46). Las moléculas de ATP almacenan la energía proveniente de las reacciones catabólicas y la liberan en una fase ulterior para impulsar las reacciones anabólicas y el cumplimiento de otras tareas celulares. Recuérdese que una molécula de ATP está compuesta por una adenina, una ribosa y tres grupos fosfato. La escisión del grupo fosfato terminal de la molécula de ATP determina la formación de adenosindifosfato (ADP) y la liberación de energía para promover reacciones anabólicas. Si se utiliza el símbolo Ⓟ para representar un grupo fosfato (Ⓟ$_i$ representa el fosfato inorgánico, el cual no se une a ninguna otra molécula), la reacción es la siguiente:

$$ATP \rightarrow ADP + Ⓟ_i + \text{energía}$$

Así, la energía derivada de reacciones catabólicas se utiliza para la recombinación del ADP con Ⓟ$_i$ y la nueva síntesis de ATP:

$$ADP + Ⓟ_i + \text{energía} \rightarrow ATP$$

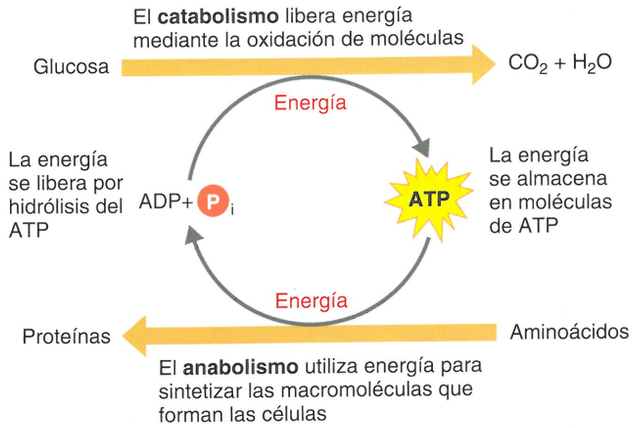



**Figura 5.1 Función del ATP en el acoplamiento de reacciones anabólicas y catabólicas.** La escisión (catabolismo) de moléculas complejas determina que parte de la energía se transfiera al ATP y permanezca almacenada en esa molécula; el resto de la energía se libera en forma de calor. Cuando las moléculas simples se combinan para formar moléculas complejas (anabolismo), el ATP provee la energía para la síntesis y, de nuevo, parte de la energía se libera en forma de calor.

? ¿Cómo provee el ATP la energía para la síntesis?

Por lo tanto, las reacciones anabólicas están acopladas con la degradación del ATP, mientras que las catabólicas lo están con la síntesis de ATP. Este concepto de reacciones acopladas es sumamente importante por razones que se comentarán al final de este capítulo. Por el momento, es necesario saber que la composición química de una célula viva está sujeta a cambios constantes: algunas moléculas se degradan, mientras otras se sintetizan. Este flujo equilibrado de compuestos químicos y energía mantiene la vida de las células.

En la Figura 5.1 se ilustra la función del ATP en el acoplamiento de reacciones anabólicas y catabólicas. En realidad, solo una fracción de la energía liberada en el catabolismo se encuentra disponible para el funcionamiento celular, dado que el resto de la energía se disipa

## Caso clínico: más que goloso

La Dra. Antonia Riviera es dentista pediátrica en St. Louis, Missouri. Su última paciente, Mica Thompson de 7 años, dejó el consultorio con instrucciones estrictas acerca del cepillado de los dientes y el uso de hilo dental en forma regular. Sin embargo, lo que más preocupa a la Dra. Rivera es que Mica es la séptima paciente de esta semana que presenta múltiples caries dentales o cavidades. La Dra. Rivera está acostumbrada a ver cierto aumento del deterioro dental después de Halloween y de Pascuas, pero ¿por qué estos niños presentaban cavidades en la mitad del verano? Cuando fue posible, ella habló con cada uno de los padres o abuelos de los pacientes, pero ninguno notó nada fuera de lo habitual en las dietas de los niños.

**¿Por qué muchos de los pacientes de la Dra. Rivera tienen caries dentales? Siga leyendo para descubrirlo.**

110 128 133 135

en el ambiente en forma de calor. Las células deben utilizar energía para sobrevivir y, por este motivo, tienen una necesidad continua de nuevas fuentes externas de energía.

Antes de explicar la forma de producción de energía de las células, es importante examinar las principales propiedades de un grupo de proteínas implicadas en casi todas las reacciones químicas que revisten importancia biológica: las enzimas. Las **vías metabólicas** (secuencias de reacciones químicas) de una célula están determinadas por sus enzimas, las que a su vez están determinadas por la composición genética de la célula.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ Diferencie catabolismo de anabolismo. **5-1**
- ✓ ¿Cómo el ATP es un intermediario entre el catabolismo y el anabolismo? **5-2**

# Enzimas

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**5-3** Describir los componentes de una enzima.
**5-4** Describir los mecanismos de la acción enzimática.
**5-5** Enumerar los factores que inciden en la actividad enzimática.
**5-6** Distinguir entre inhibición competitiva y no competitiva.
**5-7** Definir una *ribozima*.

## Teoría de la colisión

Las reacciones químicas se producen cuando se rompen o se forman enlaces químicos. Para que se lleve a cabo una reacción, es necesario que entren en colisión átomos, iones o moléculas. La **teoría de la colisión** explica cómo se producen las reacciones químicas y la forma en la que ciertos factores afectan la velocidad de esas reacciones. El concepto fundamental de la teoría de la colisión sostiene que todos los átomos, los iones y las moléculas se mueven y se entrechocan continuamente. La energía transferida por las partículas en colisión puede provocar una alteración de la estructura de los electrones de magnitud suficiente como para romper los enlaces químicos o formar enlaces nuevos.

Existen varios factores que determinan si una colisión causará una reacción química, como la velocidad, la energía y la configuración química específica de las partículas que se entrechocan. Hasta cierto punto, cuanto mayor sea la velocidad de las partículas, mayor será la probabilidad de que la colisión provoque una reacción química. Además, cada reacción requiere un nivel específico de energía. Sin embargo, aun cuando las partículas que entran en colisión posean la energía mínima necesaria para una reacción, esta no tendrá lugar si las partículas no se orientan en direcciones opuestas.

Supóngase que las moléculas de la sustancia AB (el reactante) deben convertirse en moléculas de las sustancias A y B (los productos). En una población dada de moléculas de sustancia AB y a una temperatura determinada, algunas de las moléculas poseerán una cantidad relativamente escasa de energía, la mayoría de la población poseerá una cantidad intermedia de energía y un pequeño porcentaje tendrá un nivel de energía elevado. Si las únicas moléculas de AB capaces de reaccionar y de convertirse en moléculas de A y de B fueran aquellas de alta energía, la cantidad de moléculas con suficiente energía para reaccionar en una colisión sería escasa en cualquier momento dado.

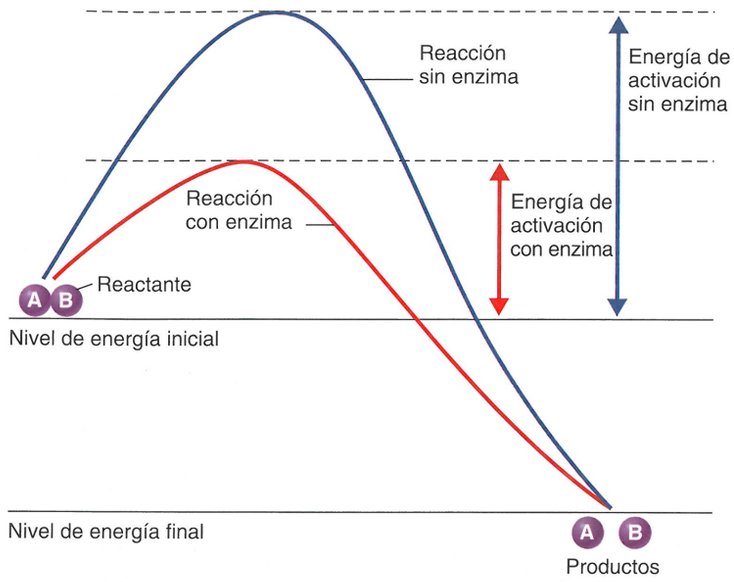



**Figura 5.2 Requerimientos de energía de una reacción química.** Este gráfico muestra el desarrollo de la reacción AB → A + B en ausencia (línea negra) y en presencia (línea fucsia) de enzima. La presencia de una enzima reduce la cantidad de energía necesaria para activar la reacción (véanse las flechas). En consecuencia, una mayor cantidad de moléculas de reactante AB se convierte en productos A y B debido a que una mayor cantidad de moléculas de AB posee la cantidad de energía necesaria para activar la reacción.

**?** ¿Por qué una reacción química requiere mayor energía de activación sin una enzima como catalizador biológico?

La energía de colisión necesaria para que se produzca una reacción química se conoce con el nombre de **energía de activación**, que se define como la cantidad de energía necesaria para alterar la configuración electrónica estable de cualquier molécula específica de modo que pueda producirse el reordenamiento de los electrones.

La **velocidad de la reacción**, es decir la frecuencia de las colisiones con energía suficiente para generar una reacción depende de la cantidad de moléculas reactivas que poseen un nivel de energía igual o mayor que el nivel de la energía de activación. Uno de los mecanismos posibles para acelerar la velocidad de reacción de una sustancia consiste en aumentar su temperatura. El calor acelera el movimiento de las partículas y, en consecuencia, aumenta la frecuencia de las colisiones y la cantidad de moléculas cuya energía alcanza el valor de activación. La cantidad de colisiones también aumenta en relación directamente proporcional con el incremento de la presión o de la concentración de los reactivos (debido a la disminución resultante de la distancia entre las moléculas). En los sistemas vivos, las enzimas aceleran la velocidad de la reacción sin que tenga lugar un aumento de la temperatura.

## Enzimas y reacciones químicas

Las sustancias capaces de acelerar una reacción química sin experimentar alteraciones permanentes se denominan **catalizadores**. En las células vivas, las **enzimas** actúan como catalizadores biológicos. Como tales, cada enzima actúa sobre una sustancia específica, denominada **sustrato** de la enzima (o sustratos, cuando hay dos o más reactantes) y cada una cataliza exclusivamente una reacción. Por

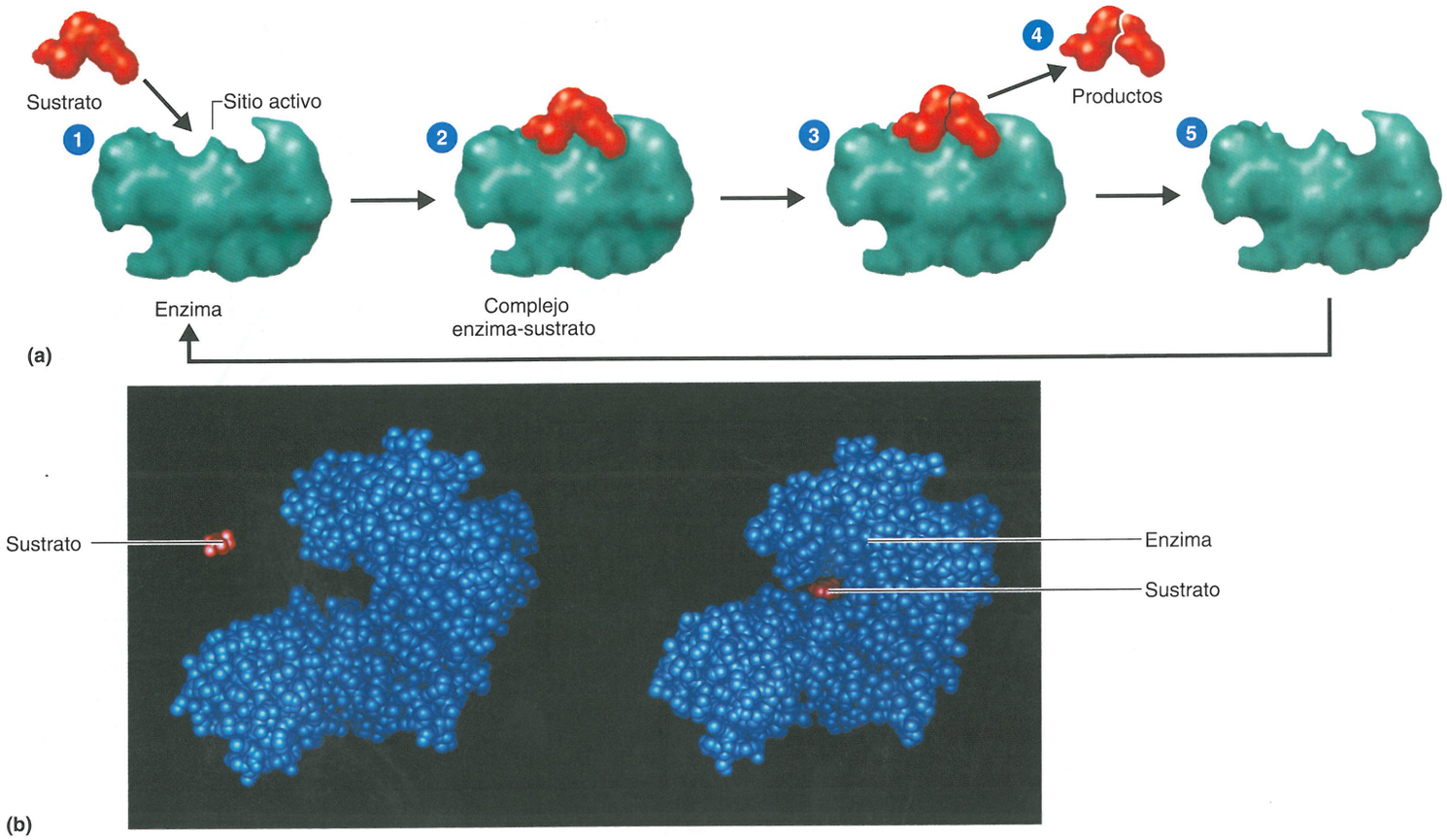



**Figura 5.3 Mecanismo de acción enzimática. (a)** 1 El sustrato entra en contacto con el sitio activo de la enzima para formar 2 un complejo enzima-sustrato. 3 El sustrato es transformado luego en productos. 4 Los productos se liberan y 5 la enzima se recupera sin cambios. En el ejemplo mostrado, la transformación en productos implica la degradación del sustrato en dos productos. Sin embargo, también pueden producirse otras transformaciones. **(b)** Parte izquierda de la figura: modelo molecular de la enzima en el paso 1 de la parte (a). El sitio activo de la enzima puede verse como un surco sobre la superficie de la proteína. Parte derecha de la figura: cuando la enzima y el sustrato se encuentran en el paso 2 de la parte (a), la enzima cambia ligeramente la forma de modo que permite un ajuste más firme con el sustrato.

? Dé un ejemplo de especificidad enzimática.

ejemplo, la sacarosa (azúcar de mesa) es el sustrato de la enzima sacarasa, que cataliza la hidrólisis de la sacarosa para formar glucosa y fructosa.

Como catalizadores, las enzimas aceleran las reacciones químicas al disminuir su energía de activación (Fig. 5.2). En consecuencia, la enzima acelera la reacción mediante el aumento de la cantidad de moléculas de AB que almacena la energía de activación suficiente para reaccionar. La secuencia general de acontecimientos en la acción de la enzima es la siguiente (Fig. 5.3a).

1. La superficie del sustrato entra en contacto con una región específica de la superficie de la molécula de la enzima, denominada *sitio activo.*
2. Se forma un compuesto intermediario transitorio, llamado **complejo enzima-sustrato.** La enzima orienta el sustrato en una posición que aumenta la probabilidad de que se produzca una reacción, lo que posibilita que las colisiones sean más eficaces.
3. La molécula de sustrato es transformada por el reordenamiento de los átomos existentes, la descomposición de la molécula de sustrato o la combinación con otra molécula de sustrato.
4. Las moléculas de sustrato transformadas –los productos de la reacción– se liberan de la molécula de la enzima porque ya no encaja más en el sitio activo de la enzima.
5. La enzima sin cambio ahora está libre para reaccionar con otras moléculas de sustrato.

La capacidad de una enzima de acelerar una reacción sin necesidad de que se produzca un aumento de la temperatura es esencial para los sistemas vivos porque un incremento importante de la temperatura destruiría las proteínas celulares. Por lo tanto, la función crucial de las enzimas consiste en acelerar las reacciones bioquímicas a una temperatura compatible con el funcionamiento normal de la célula.

## Especificidad y eficiencia de las enzimas

Las enzimas tienen especificidad para sustratos particulares. Por ejemplo, una enzima específica puede ser capaz de hidrolizar un enlace peptídico solo entre dos aminoácidos específicos. Otras enzimas pueden hidrolizar el almidón, pero no la celulosa; a pesar de que tanto el almidón como la celulosa son polisacáridos compuestos

por subunidades de glucosa, las orientaciones de las subunidades en ambos polisacáridos son diferentes. Cada una de las miles de clases de enzimas conocidas posee esta especificidad debido a que la forma tridimensional de los aminoácidos específicos del sitio activo se adapta al sustrato de manera similar a la cerradura con su llave (Fig. 5.3b). La configuración específica de cada enzima le permite "encontrar" el sustrato correcto entre la gran cantidad de moléculas diversas presentes en la célula. Sin embargo, el sitio activo y el sustrato son flexibles y cuando se encuentran cambian un poco de forma para encajar más ajustadamente. El sustrato suele ser mucho más pequeño que la enzima y relativamente pocos aminoácidos de la enzima forman el sitio activo. Un compuesto determinado puede ser el sustrato para diferentes enzimas que catalizan distintas reacciones, de modo que el destino de un compuesto depende de la enzima que actúa sobre él. Al menos pueden actuar cuatro enzimas diferentes sobre la glucosa-6-fosfato, una molécula importante en el catabolismo celular, y cada reacción da un producto diferente.

Las enzimas son sumamente eficientes. En condiciones óptimas, estas proteínas pueden catalizar reacciones con una velocidad entre $10^8$ y $10^{10}$ (hasta 10 000 millones) veces mayor que la de una reacción similar no catalizada por enzimas. En general, el **número de recambio** (la cantidad máxima de moléculas de sustrato que una molécula de enzima puede convertir en el producto por segundo) varía entre 1 y 10 000 y puede llegar hasta 500 000. Por ejemplo, el número de recambio de la enzima DNA polimerasa I, que participa en la síntesis de DNA, es 15, mientras que el número de recambio de la enzima lactato deshidrogenasa, que escinde los átomos de hidrógeno del ácido láctico, es 1 000.

Muchas enzimas intracelulares se encuentran en las formas activa e inactiva. La velocidad con la que una enzima pasa de una de estas formas a la opuesta depende del medio celular.

## Denominación de las enzimas

Usualmente, los nombres de las enzimas terminan con el sufijo *-asa*. Las enzimas pueden clasificarse en seis clases según el tipo de reacción química que catalicen (Cuadro 5.1). Las enzimas clasificadas dentro de cada uno de estos seis grupos principales se denominan según el tipo más específico de reacciones que catalicen. Por ejemplo, la clase de enzimas llamadas *oxidorreductasas* se relaciona con reacciones de oxidación y reducción (véase después). Las enzimas de la clase de las oxidorreductasas que eliminan el hidrógeno de un sustrato se llaman *deshidrogenasas*, y las enzimas que catalizan el agregado de oxígeno ($O_2$) molecular se denominan *oxidasas*. Como se verá luego, las deshidrogenasas y las oxidasas se designan con nombres más específicos, como lactato deshidrogenasa y citocromo oxidasa, según los sustratos específicos sobre los que actúan.

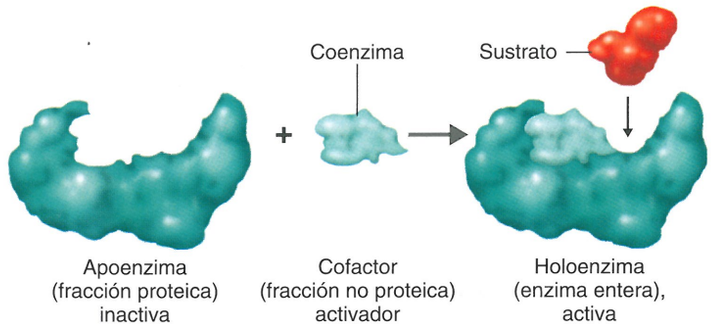



**Figura 5.4 Componentes de una holoenzima.** Muchas enzimas necesitan una apoenzima (fracción proteica) y un cofactor (fracción no proteica) para tornarse activas. El cofactor puede ser un ion metálico o, si es una molécula orgánica, se denomina coenzima (como se muestra aquí). La apoenzima y el cofactor juntos forman la holoenzima, o enzima entera. El sustrato es el reactante sobre el que actúa la enzima.

**?** ¿Cómo disminuye el complejo enzima-sustrato la energía de activación de la reacción?

## Componentes de las enzimas

Si bien algunas enzimas están compuestas exclusivamente por proteínas, casi todas consisten en una fracción proteica, llamada **apoenzima**, y una fracción no proteica, el **cofactor**. Algunos ejemplos de cofactores están representados por los iones de hierro, cinc, magnesio y calcio. Si el cofactor es una molécula orgánica, se denomina **coenzima**. Las apoenzimas no poseen actividad propia y deben ser activadas por cofactores. Juntos, la apoenzima y el cofactor forman una **holoenzima**, o una enzima completa y activa (Fig. 5.4). La eliminación del cofactor inactiva la enzima.

Los cofactores pueden ayudar a catalizar una reacción mediante la formación de un puente entre una enzima y su sustrato. Por ejemplo, la presencia de magnesio ($Mg^{2+}$) es necesaria para muchas enzimas fosforilantes (enzimas que transfieren un grupo fosfato desde el ATP a otro sustrato). El $Mg^{2+}$ puede formar un enlace entre la enzima y la molécula de ATP. Es probable que muchos de los oli-

CUADRO **5.1** **Clasificación de las enzimas sobre la base del tipo de reacción química catalizada**

| Clase | Tipo de reacción química catalizada | Ejemplos |
|---|---|---|
| **Oxidorreductasas** | Oxidación-reducción en la que se gana o se pierde oxígeno e hidrógeno | Citocromo oxidasa, lactato deshidrogenasa |
| **Transferasa** | Transferencia de grupos funcionales, como grupos amino, acetilo o fosfato | Acetato cinasa, alanina desaminasa |
| **Hidrolasa** | Hidrólisis (agregado de agua) | Lipasa, sacarasa |
| **Liasa** | Eliminación de grupos de átomos sin hidrólisis | Oxalato descarboxilasa, isocitrato liasa |
| **Isomerasa** | Reordenamiento de átomos dentro de una molécula | Glucosa fosfato isomerasa, alanina racemasa |
| **Ligasa** | Unión de dos moléculas (con el uso de energía generalmente proveniente de la degradación de ATP) | Acetil-CoA sintetasa, DNA ligasa |

CUADRO **5.2** **Vitaminas seleccionadas y sus funciones como coenzimas**

| Vitamina | Función |
|---|---|
| **Vitamina $B_1$ (tiamina)** | Parte integral de la coenzima carboxilasa; tiene muchas funciones, incluso el metabolismo del ácido pirúvico |
| **Vitamina $B_2$ (riboflavina)** | Coenzima en flavoproteínas; activa en la transferencia de electrones |
| **Niacina (ácido nicotínico)** | Parte de la molécula de NAD*; activa en la transferencia de electrones |
| **Vitamina $B_6$ (piridoxina)** | Coenzima en el metabolismo de aminoácidos |
| **Vitamina $B_{12}$ (cianocobalamina)** | Coenzima (metil cianocobalamina) que participa en la transferencia de grupos metilo; activa en el metabolismo de aminoácidos |
| **Ácido pantoténico** | Parte de la molécula de coenzima A; implicada en el metabolismo de ácido pirúvico y lípidos |
| **Biotina** | Implicada en las reacciones de fijación de dióxido de carbono y síntesis de ácidos grasos |
| **Ácido fólico** | Coenzima usada en la síntesis de purinas y pirimidinas |
| **Vitamina E** | Necesaria para la síntesis celular y macromalecular |
| **Vitamina K** | Coenzima usada en el transporte de electrones |

*NAD = nicotinamida adenina dinucleótido

goelementos indispensables para las células vivas contribuyan a la activación de las enzimas celulares.

Las coenzimas pueden colaborar con la enzima mediante la aceptación de átomos provenientes del sustrato o la donación de los átomos que necesita el sustrato. Algunas coenzimas actúan como transportadores de electrones; estos compuestos extraen electrones del sustrato y los donan a otras moléculas en reacciones ulteriores. Muchas coenzimas derivan de vitaminas (Cuadro 5.2). Dos de las coenzimas más importantes para el metabolismo celular son **nicotinamida adenina dinucleótido** (**$NAD^+$**) y **nicotinamida adenina dinucleótido fosfato** (**$NADP^+$**). Ambos compuestos contienen derivados de la vitamina B niacina (ácido nicotínico) y actúan como transportadores de electrones. Mientras que $NAD^+$ está implicado sobre todo en reacciones catabólicas (liberadoras de energía), $NADP^+$ interviene principalmente en reacciones anabólicas (consumidoras de energía). Las coenzimas de la flavina, como **flavina mononucleótido** (**FMN**) y **flavina adenina dinucleótido** (**FAD**), contienen derivados de la vitamina B riboflavina y también actúan como transportadores de electrones. Otra coenzima importante, denominada **coenzima A** (**CoA**), contiene un derivado de otra vitamina B, el ácido pantoténico. Esta coenzima cumple una función importante en la síntesis y la degradación de los lípidos y en una serie de reacciones de oxidación que constituyen el ciclo de Krebs. Durante la descripción del metabolismo, volveremos a hablar de estas coenzimas.

## Factores que inciden en la actividad enzimática

Las enzimas están sujetas a diversos procesos celulares de control. Dos importantes que debemos mencionar son el control de la *síntesis* enzimática (véase Capítulo 8) y el control de la *actividad* enzimática (es decir, la cantidad de enzima presente frente al grado de actividad de la enzima).

La actividad de una enzima depende de diversos factores; los más importantes son la temperatura, el pH, la concentración de sustrato y la presencia o la ausencia de inhibidores.

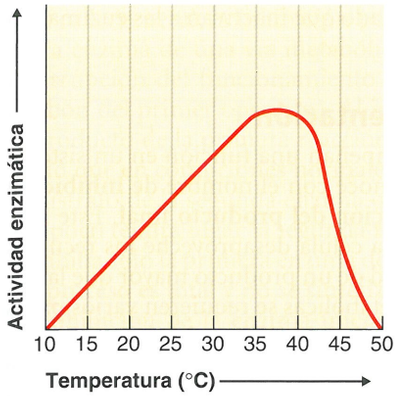
### Temperatura

La velocidad de la mayoría de las reacciones químicas aumenta a medida que se incrementa la temperatura. Las moléculas se desplazan más lentamente a bajas temperaturas que a temperaturas elevadas, lo que implica que en presencia de bajas temperaturas la energía podría ser insuficiente para provocar una reacción química. Sin embargo, en el caso de las reacciones enzimáticas, todo aumento más allá de cierta temperatura (la temperatura óptima) reduce significativamente la velocidad de la reacción (Fig. 5.5a). La temperatura óptima para la actividad de la mayoría de las bacterias patógenas humanas varía entre 35 y 40 °C. La disminución de la velocidad de la reacción más allá de la temperatura óptima se debe a la **desnaturalización** de la enzima, es decir, a la pérdida de su estructura tridimensional (configuración terciaria) característica (Fig. 5.6). La desnaturalización de una proteína implica la rotura de enlaces hidrogenados y otros enlaces no covalentes; un ejemplo conocido está representado por la solidificación de la clara de huevo (una proteína llamada albúmina) inducida por el calor.

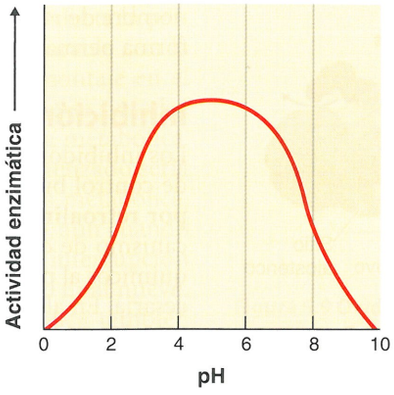
La desnaturalización de una enzima modifica el ordenamiento de los aminoácidos en el sitio activo, lo que determina una alteración de su forma y la pérdida de su actividad catalítica. En algunos casos, la desnaturalización es parcial o completamente reversible. No obstante, si el proceso de desnaturalización continúa hasta que la enzima deje de ser soluble y coagule, esta ya no podrá recuperar sus propiedades originales. Las enzimas también pueden ser desnaturalizadas por ácidos concentrados, bases, iones de metales pesados (p. ej., plomo, arsénico o mercurio), alcohol y radiación ultravioleta.

### pH

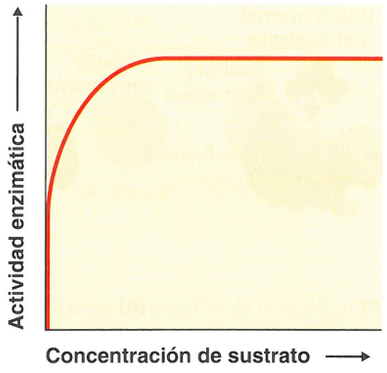
Para la mayoría de las enzimas existe un pH óptimo que se asocia con una actividad enzimática máxima. Por encima o por debajo de este pH, la actividad enzimática disminuye y, por lo tanto, también lo hace la velocidad de la reacción (véase Fig. 5.5b). La modificación muy marcada de la concentración de $H^+$ (pH) del medio altera la




**(a) Temperatura.** La actividad enzimática (velocidad de la reacción catalizada por la enzima) aumenta a medida que lo hace la temperatura hasta que la enzima, una proteína, se desnaturaliza por el calor y se inactiva. En este momento, la velocidad de la reacción disminuye en forma abrupta.




**(b) pH.** La enzima ilustrada es más activa en pH cercano a 5.0.




**(c) Concentración de sustrato.** A medida que aumenta la concentración de moléculas de sustrato se incrementa la velocidad de la reacción hasta que se ocupen todos los sitios activos de las enzimas; en ese momento, se considera que la reacción alcanzó su velocidad máxima.

**Figura 5.5 Factores que inciden en la actividad enzimática, graficados para una enzima hipotética.**

? ¿Cómo actuará esta enzima a 25 °C? ¿A 45 °C? ¿A pH 7?

estructura tridimensional de la proteína. Los cambios extremos del pH pueden desnaturalizar la enzima. Los ácidos (y también las bases) alteran la estructura tridimensional de la proteína debido a que los $H^+$ (y los $OH^-$) compiten con los enlaces hidrogenados e iónicos de una enzima y la desnaturalizan.

## Concentración de sustrato

En presencia de una concentración de sustrato elevada, se considera que la enzima se encuentra **saturada**, es decir, su sitio activo está ocupado en todo momento por moléculas de sustrato o de producto y cataliza una reacción específica a su velocidad máxima. Esta velocidad máxima puede lograrse solo cuando la concentración de sustrato es muy elevada. En esta situación, un aumento ulterior de la concentración de sustrato no afectará la velocidad de la reacción porque todos los sitios activos están ya ocupados (Fig. 5.5c). En condiciones celulares normales, las enzimas no están saturadas con sustrato. En cualquier momento dado, muchas de las moléculas de enzima se encuentran inactivas por falta de sustrato; en consecuencia, es probable que la concentración de sustrato altere la velocidad de la reacción.

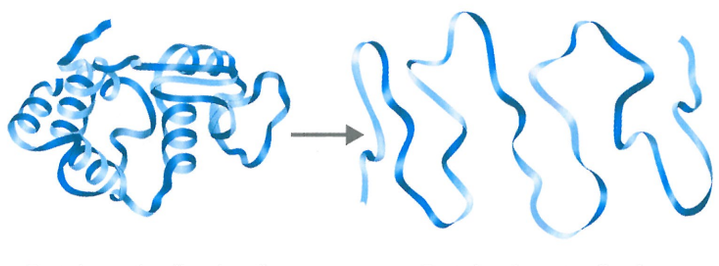



**Figura 5.6 Desnaturalización de una proteína.** Rotura de los enlaces no covalentes (como los enlaces de hidrógeno) que mantienen la proteína activa en su forma tridimensional con la pérdida resultante de la función.

? ¿Cuándo es irreversible la desnaturalización?

## Inhibidores

Una manera eficaz de controlar el crecimiento de las bacterias consiste en controlar sus enzimas. Ciertos venenos, como el cianuro, el arsénico y el mercurio, se combinan con enzimas e interfieren en su funcionamiento. Como consecuencia de esta acción, las células dejan de funcionar y mueren.

Los inhibidores de enzimas se clasifican como inhibidores competitivos o no competitivos (Fig. 5.7). Los **inhibidores competitivos** ocupan el sitio activo de la enzima y compiten con el sustrato específico para este sitio. Un inhibidor competitivo puede cumplir esta función porque su conformación y su composición química son similares a las del sustrato normal (Fig. 5.7b). Sin embargo, a diferencia de lo que sucede con el sustrato, el inhibidor competitivo no participa en ninguna reacción que conduzca a la formación de un producto. Algunos inhibidores competitivos se unen en forma irreversible a los aminoácidos del sitio activo e impiden toda interacción ulterior con el sustrato. Otros fármacos se unen en forma reversible y ocupan y abandonan el sitio en forma alternativa; estos compuestos reducen la velocidad de interacción de la enzima con su sustrato. La acción de los inhibidores competitivos reversibles puede contrarrestarse mediante el aumento de la concentración de sustrato. Este enfoque determina que, a medida que se disponga de sitios activos, exista una mayor cantidad de moléculas de sustrato que del inhibidor competitivo para unirse a ellos.

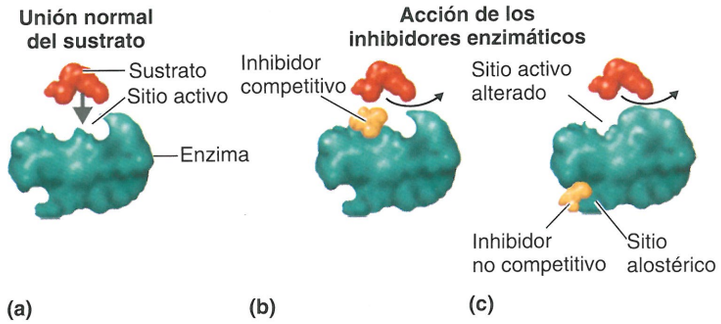
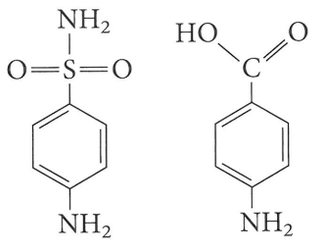



**Figura 5.7 Inhibidores enzimáticos. (a)** Un inhibidor enzimático y su sustrato normal. **(b)** Un inhibidor competitivo. **(c)** Un tipo de inhibidor no competitivo, que causa inhibición alostérica.

**?** ¿Cómo actúan los inhibidores competitivos en comparación con los inhibidores no competitivos?

Un ejemplo ilustrativo de inhibidor competitivo es la sulfanilamida (un potente fármaco antibacteriano), que inhibe la enzima cuyo sustrato normal es el ácido *para*-aminobenzoico (PABA):




Sulfanilamida PABA

El PABA es un nutriente esencial que utilizan numerosas bacterias para sintetizar ácido fólico, una vitamina que actúa como coenzima. La administración de sulfanilamida determina que la enzima que normalmente convierte el PABA en ácido fólico se combine con la sulfanilamida en lugar del PABA. Este mecanismo impide la síntesis de ácido fólico e inhibe el desarrollo de la bacteria. Dado que las células humanas no utilizan PABA para producir el ácido fólico, la sulfanilamida destruye las bacterias pero no daña las células humanas.

Los **inhibidores no competitivos** no compiten con el sustrato por el sitio activo de la enzima; en cambio, interactúan con otra región enzimática (Fig. 5.7c). Este proceso se denomina **inhibición alostérica** ("otro espacio") y consiste en la fijación a un sitio enzimático distinto del sitio de fijación del sustrato, que se conoce con el nombre de **sitio alostérico**. Esta unión modifica la configuración del sitio activo y suprime su función. Como consecuencia, se reduce la actividad de la enzima. Este efecto puede ser reversible o irreversible según el sitio activo pueda recuperar o no su forma original. En algunos casos, las interacciones alostéricas activan la enzima en lugar de inhibirla. Otros tipos de inhibidores no competitivos actúan sobre enzimas cuya actividad depende de la presencia de iones metálicos. Algunos compuestos químicos poseen la capacidad de fijar o bloquear los activadores de iones metálicos y de ese modo impiden una reacción enzimática. El cianuro puede unirse al hierro y a las enzimas que contienen hierro, mientras que el flúor puede fijar el calcio o el magnesio. El cianuro y el flúor a veces se designan con el nombre de *venenos enzimáticos*, dado que inactivan a las enzimas en forma permanente.

## Inhibición por retroalimentación

Los inhibidores alostéricos desempeñan una función en un sistema de control bioquímico que se conoce con el nombre de **inhibición por retroalimentación**, o **inhibición del producto final**. Este mecanismo de control impide que la célula desaproveche los recursos químicos al producir una cantidad de un producto mayor que la necesaria. En algunas reacciones metabólicas se requieren varios pasos para la síntesis de un compuesto químico determinado, que se designa con el nombre de **producto final**. Este proceso es comparable con una cadena de montaje en la que cada paso es catalizado por una enzima distinta (Fig. 5.8). En muchas vías anabólicas, el producto final puede inhibir en forma alostérica la actividad de una de las enzimas que catalizan una reacción más temprana de la misma vía metabólica.

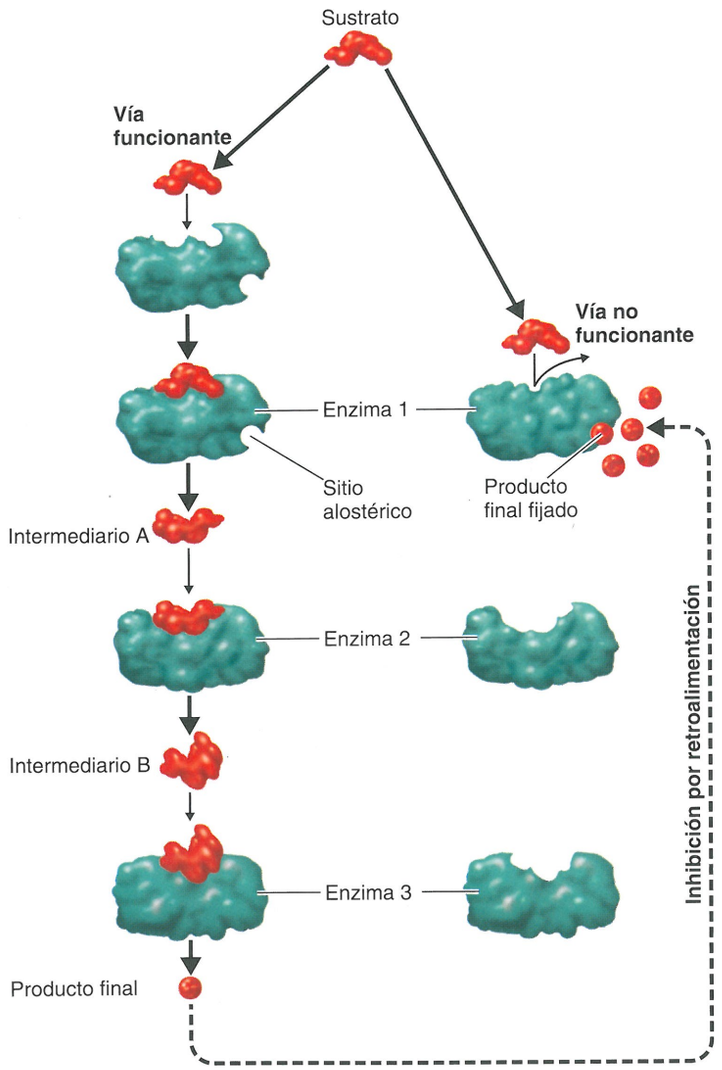



**Figura 5.8 Inhibición por retroalimentación.**

**?** Explique las diferencias entre inhibición competitiva e inhibición no competitiva.

Por lo general, la inhibición por retroalimentación afecta la primera enzima de una vía metabólica (fenómeno comparable con la interrupción del funcionamiento de una cadena de montaje en el eslabón del primer operario). Al inhibirse la enzima, no se sintetiza el producto de la primera reacción enzimática de la vía metabólica. Dado que en condiciones normales el producto no sintetizado sería el sustrato de la segunda enzima que participa en la vía metabólica, tampoco tendrá lugar la segunda reacción. Por lo tanto, aun cuando se inhiba solo la primera enzima de la vía metabólica, la interrupción del proceso es total y no se sintetizará ningún producto final nuevo. La inhibición de la enzima inicial de una vía metabólica también impide la acumulación celular de productos intermediarios del metabolismo. A medida que la célula consume el producto final preexistente, el sitio alostérico de la primera enzima de la vía metabólica se libera y ello permite la reanudación del proceso.

Es posible utilizar la bacteria *E. coli* para demostrar la inhibición por retroalimentación de la síntesis del aminoácido isoleucina, un aminoácido esencial para el crecimiento celular. Esta vía metabólica consta de cinco pasos en los que tiene lugar la conversión enzimática del aminoácido treonina en isoleucina. Si al medio de cultivo de *E. coli* se le agrega isoleucina, este aminoácido inhibe la primera enzima de la vía metabólica y se interrumpe la síntesis bacteriana de isoleucina. Este estado se mantiene hasta que se agota la provisión de isoleucina. Este tipo de inhibición por retroalimentación también regula la producción celular de otros aminoácidos, además de vitaminas, purinas y pirimidinas.

## Ribozimas

Hasta 1982 se consideraba que solo las moléculas proteicas ejercían actividad enzimática. Diversos investigadores que trabajaban con microbios descubrieron un tipo especial de RNA llamado **ribozima**. Al igual que las enzimas, las ribozimas actúan como catalizadores, poseen sitios activos que se unen a sustratos y no se consumen durante la reacción química que catalizan. Las ribozimas actúan de manera específica sobre cadenas de RNA de las que eliminan segmentos para luego empalmar los segmentos residuales. En este aspecto, las ribozimas cumplen funciones más limitadas que las de las enzimas debido a que actúan sobre un espectro de sustrato más estrecho.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Qué es una coenzima? **5-3**
- ✓ ¿Por qué es importante la especificidad de la enzima? **5-4**
- ✓ ¿Qué le sucede a una enzima por debajo de su temperatura óptima? ¿Por encima de su temperatura óptima? **5-5**
- ✓ ¿Por qué la inhibición por retroalimentación es una inhibición no competitiva? **5-6**
- ✓ ¿Qué es una ribozima? **5-7**

# Producción de energía

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**5-8** Explicar el significado de *oxidación* y *reducción*.
**5-9** Enunciar y dar ejemplos de los tres tipos de reacciones de fosforilación que generan ATP.
**5-10** Explicar la función general de las vías metabólicas.

Al igual que otras moléculas, las de nutrientes poseen energía asociada con electrones que forman enlaces entre sus átomos. La dispersión de esta energía a través de la molécula dificulta su utilización por parte de la célula. Por este motivo, distintas reacciones de la vía catabólica concentran la energía en enlaces de ATP, que actúa como un transportador de energía eficaz. En general se afirma que el ATP posee uniones o enlaces de "alta energía", pero en realidad sería más apropiado decir que posee enlaces *inestables*. Aunque la cantidad de energía almacenada en estos enlaces no es de una magnitud muy importante, la energía puede liberarse con rapidez y facilidad. En cierto sentido, es posible comparar el ATP con un líquido muy inflamable, como el queroseno. Si bien en última instancia la combustión de un leño de gran tamaño producirá más calor que la combustión de un vaso de queroseno, el queroseno es más fácil de encender y su combustión genera calor con mayor rapidez. En forma similar, los enlaces inestables de "alta energía" del ATP aportan energía con rapidez para que las células puedan cumplir sus funciones anabólicas.

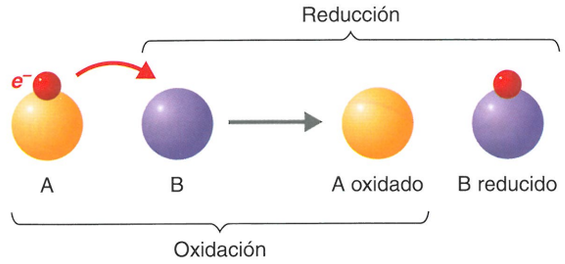



**Figura 5.9 Oxidación y reducción.** Se transfiere un electrón de la molécula A a la molécula B. En el proceso, la molécula A se oxida y la molécula B se reduce.

? ¿En qué difiere la oxidación de la reducción?

Antes de describir las vías catabólicas, comentaremos dos aspectos generales de la producción de energía: el concepto de oxidación y reducción, y los mecanismos de generación de ATP.

## Reacciones de oxidación y reducción

La **oxidación** es la eliminación de electrones ($e^-$) de un átomo o una molécula, una reacción que a menudo produce energía. En la Figura 5.9 se ilustra un ejemplo de oxidación en el que la molécula A pierde un electrón que pasa a la molécula B. La molécula A experimentó un proceso de oxidación (es decir, perdió uno o más electrones), mientras que la molécula B experimentó un proceso de **reducción** (es decir, ganó uno o más electrones).* Las reacciones de oxidación y reducción invariablemente están acopladas; dicho de otro modo, siempre que una sustancia experimenta un proceso de oxidación otra sustancia experimenta simultáneamente un proceso de reducción. La conjugación de estos procesos se conoce con el nombre de **reacción de oxidación y reducción** o **reacción redox**.

* Estos términos pueden parecer ilógicos si no se tienen en cuenta los antecedentes históricos del descubrimiento de estas reacciones. El calcinamiento del mercurio determina que el metal aumente de peso como consecuencia de la formación de óxido de mercurio; este proceso se designó con el nombre de *oxidación*. Más tarde se estableció que durante el proceso el mercurio en realidad *perdía* electrones y que la *ganancia* de oxígeno observada era un resultado directo de este fenómeno. Sin embargo, en la forma en la que habitualmente se expresan las ecuaciones químicas en general no es posible apreciar la ganancia y la pérdida de electrones. Por ejemplo, en la ecuación de la página 126 que expresa la respiración aeróbica, puede observarse que cada átomo de carbono de la glucosa originalmente se asociaba con una sola molécula de oxígeno y que más tarde, en la forma de dióxido de carbono, cada carbono se asocia con dos oxígenos. No obstante, la ganancia o la pérdida de electrones que determina estas modificaciones no se aprecia en la ecuación.

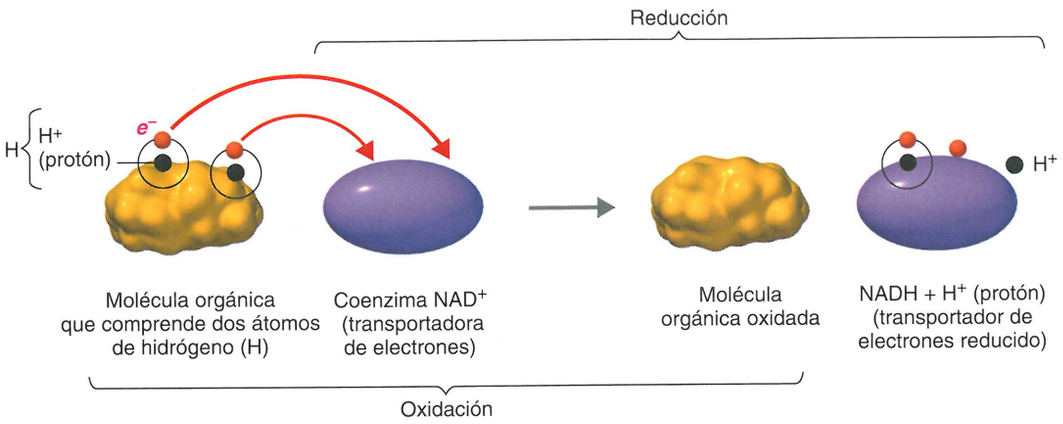



**Figura 5.10 Oxidación biológica representativa.** Se transfieren dos electrones y dos protones (equivalentes a dos átomos de hidrógeno) desde una molécula de sustrato hacia una coenzima, $NAD^+$. En realidad, $NAD^+$ recibe un átomo de hidrógeno y dos electrones, y se libera un protón en el medio. $NAD^+$ se reduce a NADH, que es una molécula con mayor contenido de energía.

? ¿Cómo utilizan los organismos las reacciones de oxidación y reducción?

En muchos procesos de oxidación celular, los electrones y los protones (iones hidrógeno, o $H^+$) se eliminan en forma simultánea; este fenómeno equivale a la eliminación de átomos de hidrógeno, dado que un átomo de hidrógeno está compuesto por un protón y un electrón (véase **Cuadro 2.2**, página 26). Como la mayoría de las oxidaciones biológicas se relacionan con la pérdida de átomos de hidrógeno, también se conocen con el nombre de reacciones de **deshidrogenación**. En la **Figura 5.10** se ilustra un ejemplo de oxidación biológica. Una molécula orgánica se oxida como consecuencia de la pérdida de dos átomos de hidrógeno y se produce la reducción de una molécula de $NAD^+$. Recuérdese que $NAD^+$ contribuye a la acción enzimática al aceptar átomos de hidrógeno que fueron eliminados del sustrato, en este caso representado por la molécula orgánica. Como se muestra en la **Figura 5.10**, $NAD^+$ acepta dos electrones y un protón. Un protón ($H^+$) queda libre y se libera en el medio circundante. La coenzima reducida (NADH) contiene una mayor cantidad de energía que $NAD^+$. Esta energía puede utilizarse para generar ATP en reacciones ulteriores.

Un aspecto importante de las reacciones de oxidación y reducción biológicas es el hecho de que las células las utilizan durante el catabolismo para extraer energía de las moléculas de nutrientes. Las células incorporan nutrientes, algunos de los cuales sirven como fuente de energía, y los degradan para convertir compuestos muy reducidos (con muchos átomos de hidrógeno) en compuestos muy oxidados. Por ejemplo, cuando una célula oxida una molécula de glucosa ($C_6H_{12}O_6$) para formar $CO_2$ y $H_2O$, la energía asociada con la molécula de glucosa se extrae en forma progresiva y en última instancia es captada por el ATP, que ulteriormente puede servir como fuente de energía para las reacciones que consumen energía. Los compuestos que poseen numerosos átomos de hidrógeno, como la glucosa, son sustancias muy reducidas que contienen una gran cantidad de energía potencial. Por lo tanto, la glucosa es un nutriente valioso para los organismos

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Por qué la glucosa es una molécula tan importante para los organismos? **5-8**

## Generación de ATP

Gran parte de la energía liberada durante las reacciones de oxidación y reducción permanece atrapada en el interior de la célula por la formación de ATP. Más precisamente, el ingreso de energía determina el agregado de un grupo fosfato ($P_i$) al ADP para formar ATP:

$$\underbrace{\text{Adenosina}—P\sim P}_{\text{ADP}} + \text{Energía} + P_i \longrightarrow \underbrace{\text{Adenosina}—P\sim P\sim P}_{\text{ATP}}$$

El símbolo ~ designa un enlace de "alta energía", es decir, un enlace que puede romperse con facilidad para liberar energía utilizable. En cierto sentido, el enlace de alta energía que une el tercer P contiene la energía almacenada en esta reacción. La eliminación de este grupo fosfato libera energía utilizable. El agregado de un grupo fosfato a un compuesto químico se conoce con el nombre de **fosforilación**. Los organismos utilizan tres mecanismos de fosforilación para generar ATP a partir del ADP.

### Fosforilación a nivel del sustrato

En el proceso de **fosforilación a nivel del sustrato**, la generación de ATP usualmente es consecuencia de la transferencia directa de un P de alta energía desde un compuesto fosforilado (un sustrato) hacia el ADP. En general, el P adquirió energía durante una reacción anterior en la que se oxidó el sustrato propiamente dicho. El ejemplo siguiente solo muestra el esqueleto de carbono y el P de un sustrato típico:

$$C—C—C\sim P + ADP \rightarrow C—C—C + ATP$$

### Fosforilación oxidativa

En el proceso denominado **fosforilación oxidativa**, los electrones se transfieren desde compuestos orgánicos hacia un grupo de transportadores de electrones (por lo general, $NAD^+$ y FAD). Luego, los electrones pasan a través de una serie de diversos transportadores de electrones hacia moléculas de oxígeno ($O_2$) u otras moléculas inorgánicas y orgánicas oxidadas. Este proceso tiene lugar en la membrana citoplasmática de las células procariontes y en la membrana mitocondrial interna de las células eucariontes. La secuencia de transportadores de electrones utilizados en la fosforilación oxidativa se denomina **cadena (sistema) transportadora de electrones** (véase **Fig. 5.14**). La transferencia de electrones de un transportador de electrones al siguiente libera energía, parte de la cual se utiliza para generar ATP a partir de ADP mediante un proceso llamado **quimioósmosis**, que se describirá en la página 125.

### Fotofosforilación

El tercer mecanismo de fosforilación, la **fotofosforilación**, solo tiene lugar en las células fotosintéticas, que contienen pigmentos que captan la luz, como las clorofilas. En la fotosíntesis, las moléculas orgánicas, y sobre todo los azúcares, se sintetizan con la energía derivada de la luz a partir del dióxido de carbono y el agua, los cuales poseen una escasa cantidad de energía. La fotofosforilación inicia este proceso con la conversión de energía lumínica en la energía química del ATP y el NADPH, la que a su vez se utiliza para sintetizar moléculas orgánicas. Al igual que en la fosforilación oxidativa, en este proceso participa una cadena transportadora de electrones.

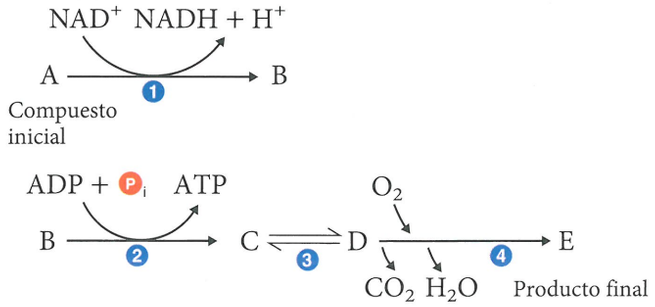
#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Describa las tres maneras por las que se genera ATP. **5-9**

## Vías metabólicas de producción de energía

Los organismos liberan y almacenan energía proveniente de moléculas orgánicas mediante una serie de reacciones controladas y no en forma brusca. Si toda la energía se liberara de una sola vez en la forma de una cantidad importante de calor, no podría ser utilizada para promover las reacciones químicas y en realidad provocaría daños en la célula. Para extraer energía de compuestos orgánicos y almacenarla en forma química, los organismos transfieren electrones de un compuesto a otro mediante una serie de reacciones de oxidación y reducción.

Como se mencionó antes, la secuencia de reacciones químicas catalizadas por enzimas que tiene lugar en una célula se denomina vía metabólica. A continuación presentamos una vía metabólica hipotética en la que se produce la conversión de un compuesto inicial A en un producto final F mediante una serie de cinco pasos:




1. La molécula A se convierte en la molécula B. La flecha curva indica que la reducción de la coenzima $NAD^+$ a NADH está acoplada con esa reacción; los electrones y los protones provienen de la molécula A.
2. Asimismo, la flecha muestra el acoplamiento de dos reacciones. A medida que B se convierte en C, el ADP se convierte en ATP; la energía necesaria para esta reacción proviene de la conversión de B en C.
3. La reacción de conversión de C en D es fácilmente reversible, como lo indica la flecha de doble sentido.
4. La flecha que parte de la molécula de $O_2$ indica que el $O_2$ es un reactante. Las flechas que se dirigen hacia $CO_2$ y $H_2O$ indican que estas sustancias son productos secundarios de la reacción que, además de E, genera en la reacción el producto final que (presuntamente) reviste mayor interés.

Los productos secundarios, como en este caso el $CO_2$ y el $H_2O$, a veces se denominan *subproductos* o *productos de desecho*.

Es preciso tener presente que casi todas las reacciones de una vía metabólica son catalizadas por una enzima específica; en ciertos casos, se consigna el nombre de la enzima cerca de la flecha.

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Cuál es el objetivo de las vías metabólicas? **5-10**

# Catabolismo de los hidratos de carbono

#### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- **5-11** Describir las reacciones químicas de la glucólisis.
- **5-12** Identificar las funciones de la pentosa fosfato y las vías de Entner-Doudoroff.
- **5-13** Describir los productos del ciclo de Krebs.
- **5-14** Describir el modelo quimioosmótico de la generación de ATP.
- **5-15** Comparar la respiración aeróbica con la respiración anaeróbica y mencionar las diferencias entre ellas.
- **5-16** Describir las reacciones químicas de la fermentación y mencionar algunos productos resultantes.

Casi todos los microorganismos oxidan hidratos de carbono como fuente principal de energía celular. En consecuencia, el **catabolismo de los hidratos de carbono**, o la degradación de moléculas de hidratos de carbono para producir energía, es sumamente importante en el metabolismo celular. El hidrato de carbono que las células utilizan con mayor frecuencia como fuente de energía es la glucosa. Los microorganismos también poseen la capacidad de catabolizar diversos lípidos y proteínas para producir energía (página 131).

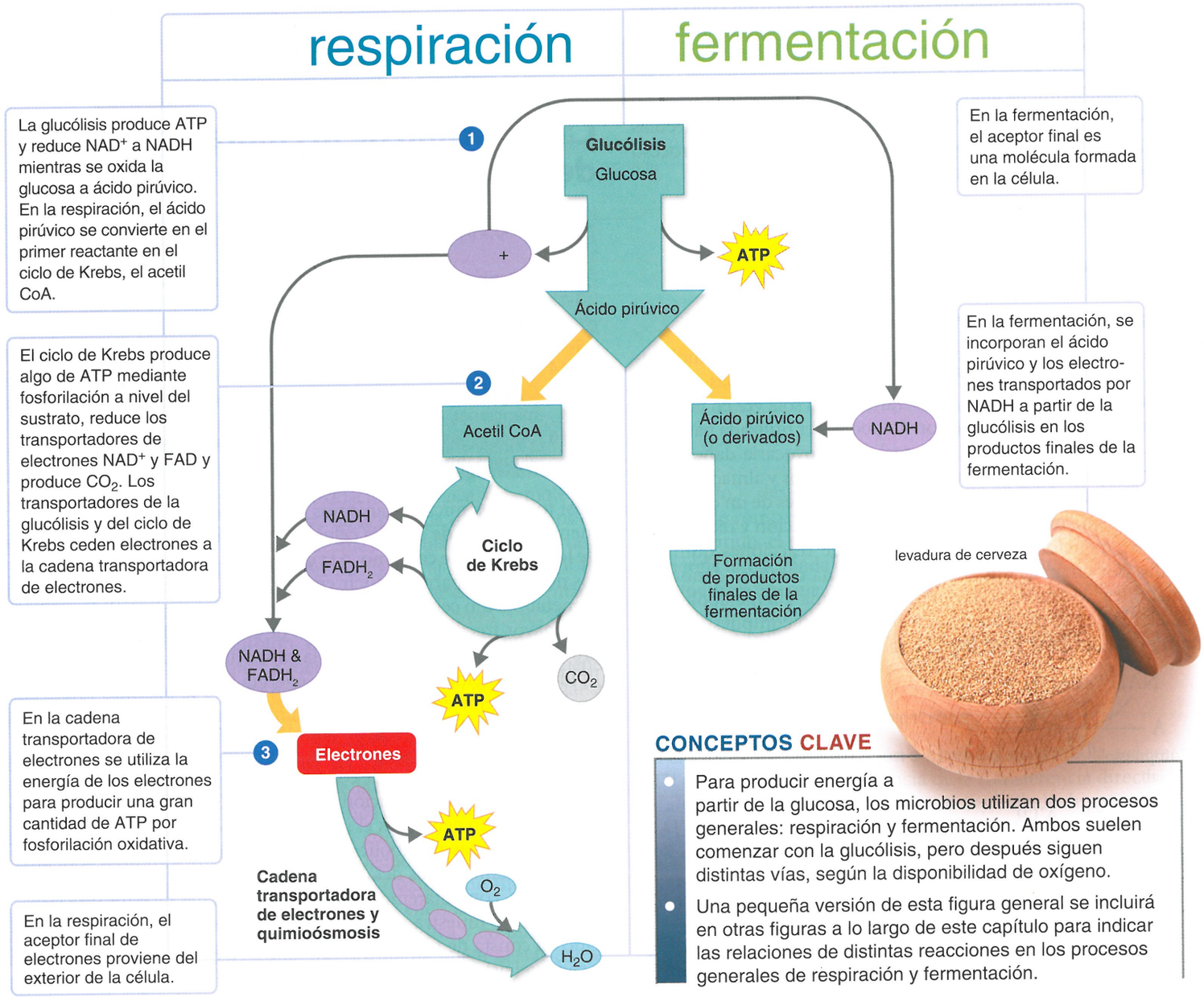
Para generar energía a partir de la glucosa, los microorganismos recurren a dos procesos generales: la *respiración celular* y la *fermentación*. (Durante la descripción de la respiración celular, a menudo la designaremos sucintamente como respiración a secas, pero no se debe confundirla con la respiración pulmonar). El paso inicial de estos dos procesos por lo general es el mismo (la glucólisis), pero a partir de la glucólisis las vías metabólicas siguen caminos diferentes (**Fig. 5.11**). Antes de examinar los detalles de la glucólisis, la respiración y la fermentación, comentaremos algunas generalidades de estos procesos.

Como se muestra en la **Figura 5.11**, la respiración celular de la glucosa consta de tres estadios principales: glucólisis, ciclo de Krebs y cadena (sistema) transportadora de electrones

1. La glucólisis es la oxidación de la glucosa para formar ácido pirúvico, con la producción de cierta cantidad de ATP y NADH que contiene energía.
2. El ciclo de Krebs es la oxidación de la acetil CoA (un derivado del ácido pirúvico) para formar dióxido de carbono, con la producción de cierta cantidad de ATP, NADH que contiene energía y otro transportador de electrones reducido denominado $FADH_2$ (la forma reducida de la flavina adenina dinucleótido).
3. La cadena transportadora de electrones determina la oxidación de NADH y $FADH_2$, que transfieren los electrones que transportan desde los sustratos a una "cascada" de reacciones de oxidación y reducción en las que participan otros transportadores de electrones. La energía derivada de estas reacciones se utiliza para generar una cantidad importante de ATP. La mayoría del ATP derivado del proceso de respiración se genera durante el tercer paso.

FIGURA INTEGRADORA 5.11

# Esquema general de la respiración y la fermentación




Dado que la respiración requiere una serie numerosa de reacciones de oxidación y reducción, la totalidad del proceso puede concebirse como el flujo de electrones desde una molécula de glucosa con alto contenido de energía hacia moléculas de $CO_2$ y $H_2O$ con relativamente escasa cantidad de energía. El acoplamiento de la producción de ATP con este flujo de electrones puede compararse con la generación de energía eléctrica a partir de la energía asociada con un caudal de agua en movimiento. Sobre la base de esta analogía, es posible imaginar la glucólisis y el ciclo de Krebs con el agua que desciende por la pendiente suave de una colina para impulsar el movimiento de dos antiguas norias. Luego, el curso de agua desciende a lo largo de una pendiente empinada en la cadena transportadora de electrones y aporta energía para el funcionamiento de una central eléctrica moderna. Dicho de otro modo, la glucólisis y el ciclo de Krebs generan una pequeña cantidad de ATP y además aportan los electrones que generarán una gran cantidad de ATP durante el estadio de la cadena transportadora de electrones.

En general, el primer estadio de la fermentación también es la glucólisis (Fig. 5.11). Sin embargo, después de la glucólisis el ácido pirúvico se convierte en uno o más productos distintos, según el tipo de célula. Estos productos comprenden alcohol (etanol) y ácido láctico. A diferencia de la respiración, la fermentación no se asocia con un ciclo de Krebs ni con una cadena transportadora de electrones. En consecuencia, la producción de ATP resultante deriva exclusivamente de la glucólisis y es mucho menor.

## Glucólisis

La **glucólisis** es la oxidación de la glucosa para formar ácido pirúvico, y en general representa el primer paso del catabolismo de los hidratos de carbono. Casi todos los microorganismos (en realidad, casi todas las células vivas) utilizan esta vía metabólica.

La glucólisis también se conoce con el nombre de *vía de Embden-Meyerhof*. El término *glucólisis* significa rotura del azúcar y esto es exactamente lo que sucede. Las enzimas que participan en la glucólisis catalizan la escisión de la glucosa, un azúcar de seis carbonos, en dos azúcares de tres carbonos. Luego, estos tres azúcares experimentan un proceso de oxidación que libera energía y sus átomos se reordenan para formar dos moléculas de ácido pirúvico. Durante la glucólisis, la reducción del $NAD^+$ forma NADH, con una producción neta de dos moléculas de ATP por fosforilación a nivel del sustrato. La glucólisis no requiere oxígeno y puede tener lugar en presencia o en ausencia de ese elemento. Esta vía consiste en una secuencia de diez reacciones químicas, y cada una de ellas es catalizada por una enzima diferente. Estos pasos se ilustran en la Figura 5.12; para una representación más detallada de la glucólisis, véase también el Apéndice A.

En síntesis, la glucólisis consta de dos fases fundamentales, una preparatoria y otra de conservación de energía:

1. En primer lugar, en la fase preparatoria (pasos 1-4 en la Fig. 5.12) se utilizan dos moléculas de ATP durante el proceso en el que una molécula de glucosa de seis átomos de carbono experimenta procesos de fosforilación, reestructuración y escisión para formar dos compuestos de tres átomos de carbono cada uno: gliceraldehído-3-fosfato (GP) y dihidroxiacetona fosfato (DHAP). 5 La DHAP experimenta una conversión rápida en GP (también puede tener lugar la reacción en sentido inverso). La conversión de DHAP en GP significa que a partir de este momento de la glucólisis se aportarán dos moléculas de GP en las reacciones químicas restantes.
2. En la fase de conservación de energía (pasos 6-10), las dos moléculas de tres átomos de carbono son oxidadas en varios pasos para formar dos moléculas de ácido pirúvico. En estas reacciones, dos moléculas de $NAD^+$ experimentan una reducción a NADH y se forman cuatro moléculas de ATP por fosforilación a nivel del sustrato.

Dado que para iniciar la glucólisis se necesitaron dos moléculas de ATP y el proceso generó cuatro, *se produjo una ganancia neta de dos moléculas de ATP por cada molécula de glucosa oxidada.*

## Otras vías de glucólisis

Numerosas bacterias utilizan otras vías además de la glucólisis para oxidar la glucosa. La vía opcional más frecuente es la *vía de las pentosas fosfato*; otra opción consiste en la *vía de Entner-Doudoroff*.

### Vía de las pentosas fosfato

La **vía de las pentosas fosfato** (o *derivación de la hexosa monofosfato*) opera simultáneamente con la glucólisis y permite degradar azúcares de cinco carbonos (pentosas) además de la glucosa (véase Fig. A3 en el Apéndice A para una representación más detallada de la vía de las pentosas fosfato). Una característica esencial de esta vía consiste en la producción resultante de pentosas intermedias importantes que se utilizan para la síntesis de: 1) ácidos nucleicos, 2) glucosa a partir de dióxido de carbono en la fotosíntesis y 3) ciertos aminoácidos. Esta vía es importante para producir la coenzima reducida NADPH a partir de $NADP^+$. La vía de las pentosas fosfato arroja una ganancia neta de solo una molécula de ATP por cada molécula de glucosa oxidada. Las bacterias que utilizan la vía de las pentosas fosfato son *Bacillus subtilis, E. coli, Leuconostoc mesenteroides* y *Enterococcus faecalis.*

### Vía de Entner-Doudoroff

Por cada molécula de glucosa, la **vía de Entner-Doudoroff** produce dos moléculas de NADPH y una de ATP para su uso en las reacciones biosintéticas celulares (para un comentario más detallado, véase Fig. A.4 en el Apéndice A). Las bacterias que poseen las enzimas necesarias en la vía de Entner-Doudoroff pueden metabolizar la glucosa sin necesidad de recurrir a la glucólisis ni a la vía de las pentosas fosfato. La vía de Entner-Doudoroff es utilizada por algunas bacterias gramnegativas, como las de los géneros *Rhizobium, Pseudomonas y Agrobacterium*; en general, las bacterias grampositivas no utilizan esta vía. A veces, se usan pruebas para determinar la capacidad de oxidación de la glucosa mediante esta vía para identificar *Pseudomonas* en el laboratorio de diagnóstico.

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Qué sucede durante las fases preparatoria y de conservación de la energía de la glucólisis? **5-11**
- ✓ ¿Cuál es el valor de las vías de la pentosa fosfato y de Entner-Doudoroff si producen solo una molécula de ATP? **5-12**

## Respiración celular

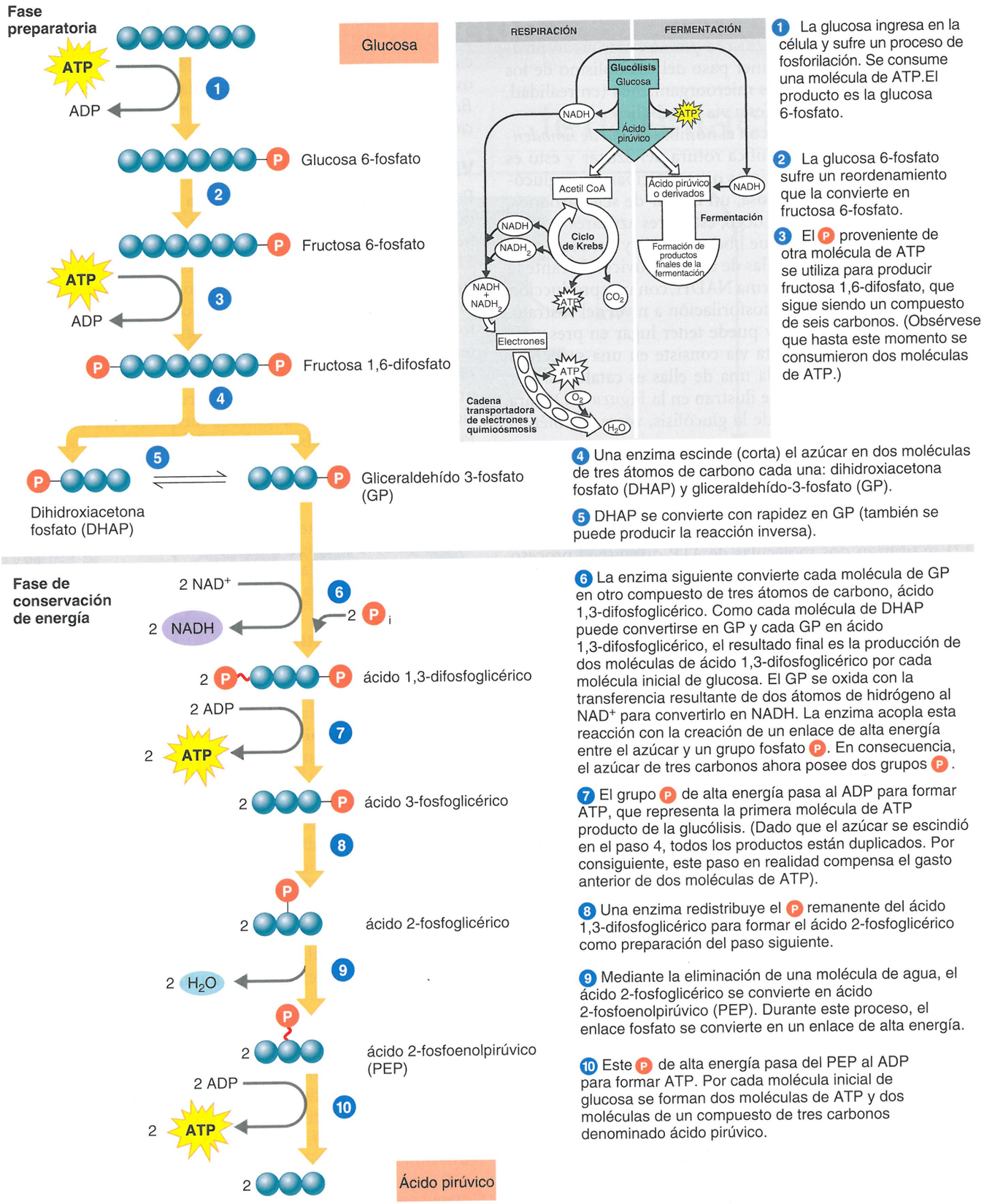
Una vez degradada la glucosa para formar ácido pirúvico, este último compuesto puede dirigirse hacia la fermentación (página 127) o la respiración celular (véase Fig. 5.11). La **respiración celular**, o sencillamente la **respiración**, se define como un proceso generador de ATP en el cual las moléculas experimentan oxidación y el aceptor final de electrones es (casi siempre) una molécula inorgánica. Un rasgo esencial de la respiración es la participación de una cadena transportadora de electrones.

Existen dos tipos de respiración, según si el organismo es **aerobio**, es decir que utiliza oxígeno, o **anaerobio**, es decir que no necesita oxígeno y el oxígeno incluso puede destruirlo. En la **respiración aeróbica**, el aceptor final de electrones es el $O_2$; en la **respiración anaeróbica**, el aceptor final de electrones es una molécula inorgánica no $O_2$ o, rara vez, una molécula orgánica. En primer término describiremos el proceso típico de respiración en una célula aerobia.

### Respiración aeróbica

**Ciclo de Krebs** El **ciclo de Krebs**, también llamado *ciclo del ácido tricarboxílico (TCA)* o *ciclo del ácido cítrico*, consiste en una serie de reacciones bioquímicas en las que la gran cantidad de energía química potencial almacenada en la acetil CoA se libera en forma gradual (véase Fig. 5.11). En este ciclo, una secuencia de oxidaciones y reducciones transfiere la energía potencial en la forma de electrones a coenzimas transportadoras de electrones, sobre todo $NAD^+$ y $FADH_2$. Los derivados del ácido pirúvico experimentan un proceso de oxidación con reducción simultánea de las coenzimas.

El ácido pirúvico, producto de la glucólisis, no puede ingresar directamente en el ciclo de Krebs, sino que antes debe perder una molécula de $CO_2$ y convertirse en un compuesto de dos átomos de carbono (Fig. 5.13, parte superior). Este proceso se denomina **des-**




1 La glucosa ingresa en la célula y sufre un proceso de fosforilación. Se consume una molécula de ATP.El producto es la glucosa 6-fosfato.

2 La glucosa 6-fosfato sufre un reordenamiento que la convierte en fructosa 6-fosfato.

3 El P proveniente de otra molécula de ATP se utiliza para producir fructosa 1,6-difosfato, que sigue siendo un compuesto de seis carbonos. (Obsérvese que hasta este momento se consumieron dos moléculas de ATP.)

4 Una enzima escinde (corta) el azúcar en dos moléculas de tres átomos de carbono cada una: dihidroxiacetona fosfato (DHAP) y gliceraldehído-3-fosfato (GP).

5 DHAP se convierte con rapidez en GP (también se puede producir la reacción inversa).

6 La enzima siguiente convierte cada molécula de GP en otro compuesto de tres átomos de carbono, ácido 1,3-difosfoglicérico. Como cada molécula de DHAP puede convertirse en GP y cada GP en ácido 1,3-difosfoglicérico, el resultado final es la producción de dos moléculas de ácido 1,3-difosfoglicérico por cada molécula inicial de glucosa. El GP se oxida con la transferencia resultante de dos átomos de hidrógeno al $NAD^+$ para convertirlo en NADH. La enzima acopla esta reacción con la creación de un enlace de alta energía entre el azúcar y un grupo fosfato P. En consecuencia, el azúcar de tres carbonos ahora posee dos grupos P.

7 El grupo P de alta energía pasa al ADP para formar ATP, que representa la primera molécula de ATP producto de la glucólisis. (Dado que el azúcar se escindió en el paso 4, todos los productos están duplicados. Por consiguiente, este paso en realidad compensa el gasto anterior de dos moléculas de ATP).

8 Una enzima redistribuye el P remanente del ácido 1,3-difosfoglicérico para formar el ácido 2-fosfoglicérico como preparación del paso siguiente.

9 Mediante la eliminación de una molécula de agua, el ácido 2-fosfoglicérico se convierte en ácido 2-fosfoenolpirúvico (PEP). Durante este proceso, el enlace fosfato se convierte en un enlace de alta energía.

10 Este P de alta energía pasa del PEP al ADP para formar ATP. Por cada molécula inicial de glucosa se forman dos moléculas de ATP y dos moléculas de un compuesto de tres carbonos denominado ácido pirúvico.

**Figura 5.12 Esquema general de las reacciones de la glucólisis (vía de Embden-Meyerhof).** El recuadro indica la relación de la glucólisis con los procesos globales de respiración y fermentación. Una versión más detallada de la glucólisis se presenta en la **Figura A.2** del **Apéndice A**.

? ¿Qué es la glucólisis?

**carboxilación**. El compuesto de dos carbonos, llamado *grupo acetilo*, se fija a la coenzima A mediante un enlace de alta energía; el complejo resultante se conoce con el nombre de *acetil coenzima A* (*acetil CoA*). Durante esta reacción, el ácido pirúvico también se oxida y $NAD^+$ se reduce a NADH.

Se debe tener presente que la oxidación de una molécula de glucosa produce dos moléculas de ácido pirúvico, de manera que, en el estadio preparatorio, por cada molécula de glucosa se liberan dos moléculas de $CO_2$, se producen dos moléculas de NADH y se forman dos de acetil CoA. Después de la descarboxilación del ácido pirúvico y de la unión de su derivado (el grupo acetilo) a la CoA, la acetil CoA resultante puede ingresar en el ciclo de Krebs.

En el momento en que la acetil CoA ingresa en el ciclo de Krebs se desprende la CoA del grupo acetilo. El grupo acetilo de dos carbonos se combina con un compuesto de cuatro carbonos llamado ácido oxalacético para formar el compuesto de seis átomos de carbono denominado ácido cítrico. Esta reacción biosintética necesita energía, la que se obtiene mediante la escisión del enlace de alta energía entre el grupo acetilo y la CoA. En consecuencia, la formación de ácido cítrico es el primer paso del ciclo de Krebs. En la **Figura 5.13** se ilustran las principales reacciones químicas de este ciclo (también se representa en forma más detallada en la **Fig. A.5** del **Apéndice A**). Se debe tener presente que cada reacción es catalizada por una enzima específica.

Las reacciones químicas del ciclo de Krebs se clasifican dentro de diversas categorías generales, una de las cuales es descarboxilación. Por ejemplo, en el paso 3 el ácido isocítrico es descarboxilado para formar un compuesto llamado ácido α-cetoglutárico. En el paso 4 tiene lugar otro proceso de descarboxilación. Dado que hubo una descarboxilación durante la fase preparatoria y dos descarboxilaciones durante el ciclo de Krebs, los tres átomos de carbono del ácido pirúvico finalmente se liberan como $CO_2$ en el ciclo de Krebs. Este fenómeno representa la conversión en $CO_2$ de los seis átomos de carbono presentes en la molécula de glucosa original.

Otra de las categorías generales a las que corresponden las reacciones químicas del ciclo de Krebs es la oxidación y la reducción. Por ejemplo, en el paso 3 el ácido isocítrico es oxidado. Durante los pasos 4, 6 y 8 del ciclo de Krebs, también se liberan átomos de hidrógeno que luego son captados por las coenzimas $NAD^+$ y FAD. Dado que la coenzima $NAD^+$ acepta dos electrones pero solo un protón adicional, su forma reducida se representa como NADH; FAD capta dos átomos de hidrógeno completos y es reducida a $FADH_2$.

Si se considera el ciclo de Krebs en su conjunto, es posible apreciar que por cada dos moléculas de acetil CoA que ingresan en él se liberan cuatro moléculas de $CO_2$ mediante la descarboxilación, se producen seis moléculas de NADH y dos moléculas de $FADH_2$ mediante reacciones de oxidación y reducción y se generan dos moléculas de ATP mediante la fosforilación a nivel del sustrato. Una molécula de guanosina trifosfato (GTP), formada a partir de la guanosina difosfato (GDP + $P_i$), es similar al ATP y actúa como intermediario en este momento del ciclo. Muchos de los productos intermediarios del ciclo de Krebs también participan en otras vías metabólicas, sobre todo en la biosíntesis de aminoácidos (página 141).

Por último, el $CO_2$ que se produce en el ciclo de Krebs se libera en la atmósfera en la forma de un subproducto gaseoso de la respiración aeróbica. (Los seres humanos producen $CO_2$ mediante el ciclo de Krebs en la mayoría de las células corporales y lo eliminan a través de los pulmones durante la espiración). Las coenzimas reducidas NADH y $FADH_2$ son los productos más importantes del ciclo de Krebs debido a que contienen la mayor parte de la energía almacenada originalmente en la glucosa. Durante la siguiente fase de la respiración, una serie de reducciones transfiere indirectamente la energía almacenada en estas coenzimas al ATP. Estas reacciones se conocen globalmente como cadena transportadora de electrones.

**Cadena (sistema) transportadora de electrones** Una **cadena transportadora de electrones** consiste en una secuencia de moléculas transportadoras capaces de provocar reacciones de oxidación y reducción. A medida que los electrones transcurren a lo largo de la cadena, se produce una liberación gradual de energía que se utiliza para la generación quimioosmótica de ATP, que se describirá más adelante. La reacción de oxidación final es irreversible. En las células eucariontes, la cadena transportadora de electrones se encuentra en la membrana interna de las mitocondrias, mientras que en las células procariontes se localiza en la membrana citoplasmática.

En la cadena transportadora de electrones, existen tres clases de moléculas transportadoras:

1. Las **flavoproteínas** contienen flavina, una coenzima derivada de la riboflavina (vitaminas $B_2$), y poseen la capacidad de realizar reacciones de oxidación y reducción en forma alternativa. Una coenzima importante de la clase de las flavinas es la flavina mononucleótido (FMN).
2. Los **citocromos** son proteínas con un grupo que contiene hierro (grupo hemo) capaz de alternar entre un estado de reducción ($Fe^{2+}$) y un estado de oxidación ($Fe^{3+}$). Los citocromos implicados en la cadena transportadora de electrones incluyen el citocromo *b* (*cit b*), el citocromo $c_1$ (*cit* $c_1$), el citocromo *c* (*cit c*), el citocromo *a* (*cit a*) y el citocromo $a_3$ (*cit* $a_3$).
3. Las **ubiquinonas**, o **coenzima Q** (**Q**), son transportadores pequeños no proteicos.

Las cadenas transportadoras de electrones de las bacterias son algo diferentes debido a que las moléculas transportadoras utilizadas por una bacteria y la secuencia en la que operan pueden ser distintas de las de otras bacterias y de las de los sistemas mitocondriales de las células eucariontes. Una misma bacteria puede poseer varios tipos de cadena transportadora de electrones. No obstante, todas las cadenas transportadoras de electrones cumplen el mismo objetivo central, que es la liberación de energía a medida que los electrones pasan de compuestos de alta energía a compuestos con una menor cantidad de energía. La cadena transportadora de electrones de las mitocondrias de las células eucariontes es la que ha sido estudiada con mayor detalle, y por ese motivo es la que se describe a continuación.

1. Se transfieren electrones de alta energía desde NADH a FMN, el primer transportador de la cadena (**Fig. 5.14**). Un átomo de hidrógeno con dos electrones pasa a FMN, que capta otro $H^+$ del medio acuoso circundante. Como consecuencia, NADH se oxida y se convierte en $NAD^+$ y FMN se reduce y se convierte en $FMNH_2$.
2. $FMNH_2$ transfiere $2H^+$ al lado opuesto de la membrana mitocondrial (véase **Fig. 5.16**) y dos electrones a Q. En consecuencia, $FMNH_2$ experimenta una oxidación que la convierte en FMN. Además, Q incorpora otros $2H^+$ del medio acuoso circundante y los libera del lado opuesto de la membrana.
3. Los electrones pasan sucesivamente de Q a los citocromos *b*, $c_1$, *c*, *a* y $a_3$. Cada uno de estos citocromos de la cadena experimenta una reducción cuando capta electrones y una oxidación cuando los libera. El último citocromo (*cit* $a_3$) transfiere sus electrones al

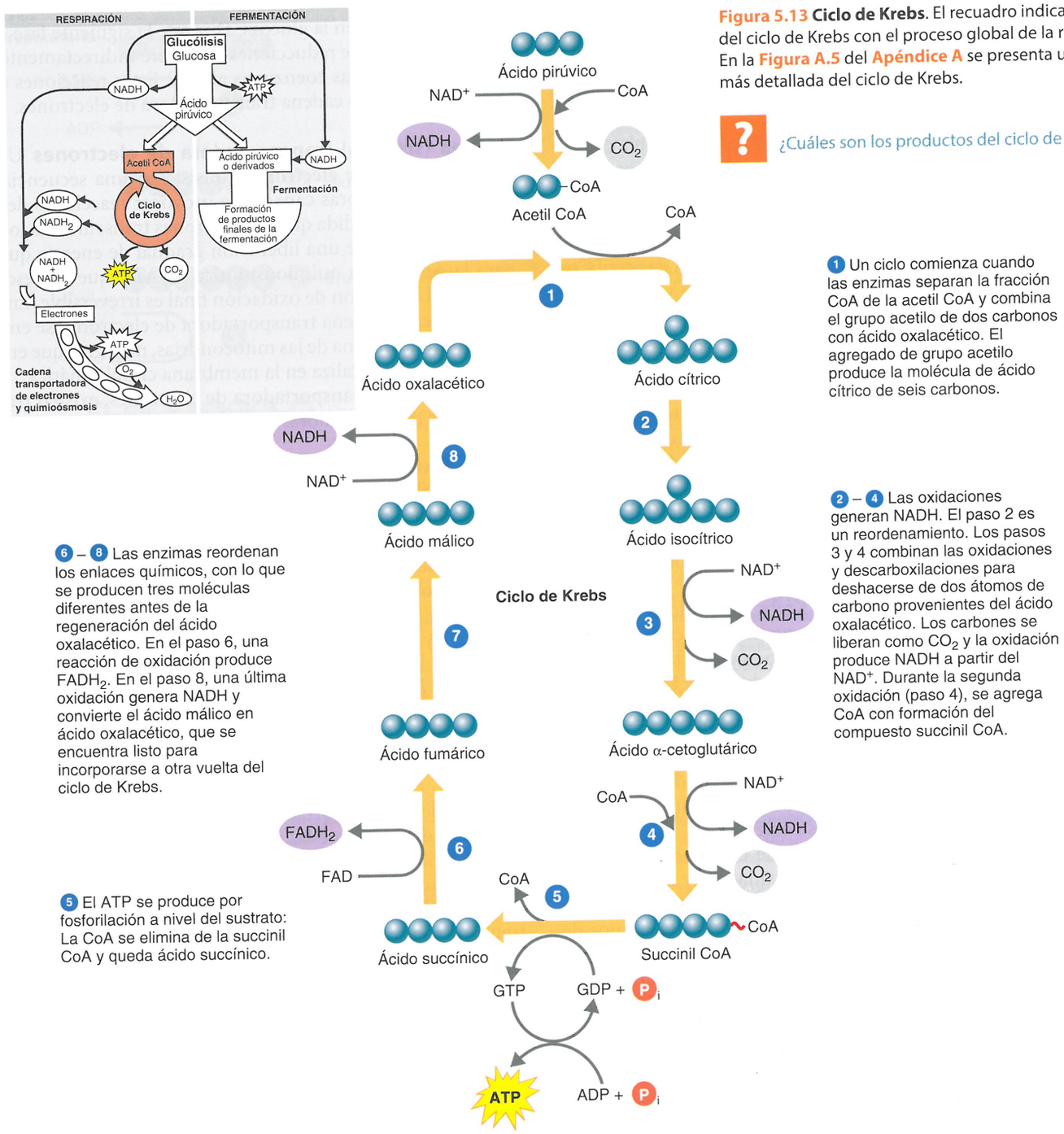



**Figura 5.13 Ciclo de Krebs.** El recuadro indica la relación del ciclo de Krebs con el proceso global de la respiración. En la **Figura A.5** del **Apéndice A** se presenta una versión más detallada del ciclo de Krebs.

**?** ¿Cuáles son los productos del ciclo de Krebs?

**1** Un ciclo comienza cuando las enzimas separan la fracción CoA de la acetil CoA y combina el grupo acetilo de dos carbonos con ácido oxalacético. El agregado de grupo acetilo produce la molécula de ácido cítrico de seis carbonos.

**2** – **4** Las oxidaciones generan NADH. El paso 2 es un reordenamiento. Los pasos 3 y 4 combinan las oxidaciones y descarboxilaciones para deshacerse de dos átomos de carbono provenientes del ácido oxalacético. Los carbones se liberan como $CO_2$ y la oxidación produce NADH a partir del $NAD^+$. Durante la segunda oxidación (paso 4), se agrega CoA con formación del compuesto succinil CoA.

**6** – **8** Las enzimas reordenan los enlaces químicos, con lo que se producen tres moléculas diferentes antes de la regeneración del ácido oxalacético. En el paso 6, una reacción de oxidación produce $FADH_2$. En el paso 8, una última oxidación genera NADH y convierte el ácido málico en ácido oxalacético, que se encuentra listo para incorporarse a otra vuelta del ciclo de Krebs.

**5** El ATP se produce por fosforilación a nivel del sustrato: La CoA se elimina de la succinil CoA y queda ácido succínico.

oxígeno molecular ($O_2$), que adquiere una carga negativa y luego capta protones del medio circundante para formar $H_2O$.

En la **Figura 5.14** se muestra que $FADH_2$, que proviene del ciclo de Krebs, es otra fuente de electrones. Sin embargo, $FADH_2$ agrega sus electrones a la cadena transportadora de electrones en menor nivel que NADH. Por ese motivo, la cadena transportadora de electrones produce alrededor de una tercera parte menos de energía para la generación de ATP cuando $FADH_2$ dona electrones que cuando provienen de NADH.

Una característica importante de la cadena transportadora de electrones consiste en la presencia de algunos transportadores, como FMN y Q, que aceptan y liberan protones además de electrones, y de otros transportadores, como los citocromos, que transfieren solo electrones. El flujo de electrones a lo largo de la cadena transportadora de electrones se asocia en varios sitios con el transporte activo (bombeo) de protones desde el lado de la matriz de la membrana mitocondrial interna hacia el lado opuesto. El resultado es la acumulación de protones de un lado de la membrana. Así como el agua contenida por un dique almacena energía que puede utilizarse para generar electricidad,

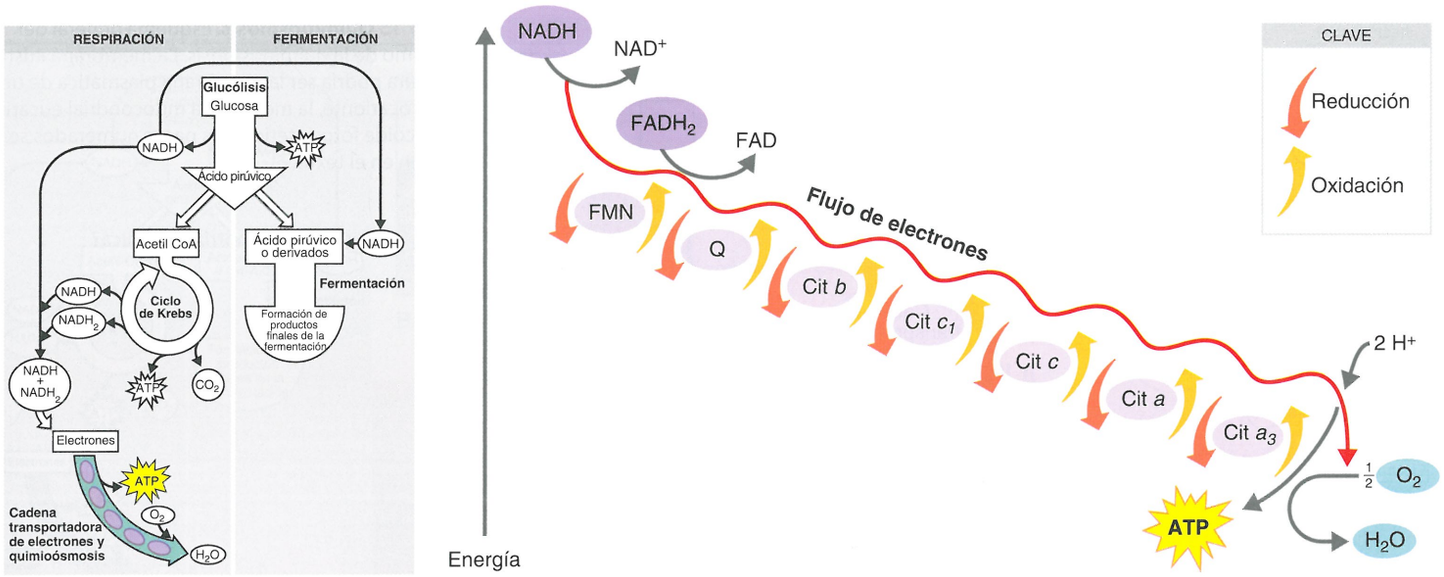



**Figura 5.14 Cadena (sistema) del transporte de electrones.** El recuadro indica la relación de la cadena del transporte de electrones con el proceso global de la respiración. En la cadena del transporte de electrones mitocondrial mostrada, los electrones pasan a lo largo de la cadena de una manera secuencial y paulatina de modo que la energía se libera en cantidades razonables (véase **Fig. 5.16** para ver dónde se forma el ATP).

**?** ¿Cuáles son las funciones de la cadena del transporte de electrones?

esta acumulación de protones aporta energía para la generación de ATP mediante el mecanismo quimioosmótico.

**Mecanismo quimioosmótico de generación de ATP** El mecanismo de síntesis de ATP dependiente de la cadena transportadora de electrones se conoce con el nombre de **quimioósmosis** e implica la **fosforilación oxidativa**. Para poder comprender este mecanismo, es necesario recordar algunos conceptos que se comentaron en el Capítulo 4 en la sección dedicada al desplazamiento de sustancias a través de las membranas (página 87). Las sustancias difunden en forma pasiva a través de las membranas desde una zona de alta concentración hacia una de baja concentración, y este proceso de difusión libera energía. El desplazamiento de sustancias *en contra* de un gradiente de concentración *consume* energía, y esta suele provenir del ATP. En la quimioósmosis, la energía liberada cuando una sustancia se desplaza en contra de un gradiente se utiliza para *sintetizar* ATP. En este caso, la "sustancia" está representada por los protones. En la respiración celular, la quimioósmosis determina la mayor parte del ATP generado. Los pasos del proceso quimioosmótico son los siguientes (Fig. 5.15):

1. A medida que los electrones de la NADH (o la clorofila) pasan a lo largo de la cadena transportadora de electrones, algunos de los transportadores de la cadena bombean (transporte activo) protones a través de las membranas. Estas moléculas transportadoras se conocen con el nombre de *bombas de protones.*
2. En condiciones normales, la membrana fosfolipídica es impermeable a los protones, de manera que este mecanismo de bombeo unidireccional genera un gradiente de protones (una diferencia de las concentraciones de protones a ambos lados de la membrana). Además de este gradiente de concentración, se crea un gradiente de carga eléctrica. La cantidad excesiva de $H^+$ de un lado de la membrana le confiere positividad en relación con el lado opuesto. El gradiente electroquímico resultante posee una energía potencial conocida con el nombre de *fuerza motriz protónica.*
3. Los protones del lado de la membrana asociado con una mayor concentración de protones pueden difundirse hacia el lado opuesto exclusivamente a través de canales proteicos especiales que contienen una enzima llamada *ATP sintasa* (*adenosintrifosfatasa*). Este flujo libera energía que la enzima utiliza para sintetizar ATP a partir del ADP y el $P_i$.

En la Figura 5.16 se ilustra en forma detallada el funcionamiento de la cadena transportadora de electrones como motor del mecanismo quimioosmótico en las células eucariontes:

1. Electrones energéticos provenientes de NADH pasan a lo largo de las cadenas transportadoras de electrones. En el interior de la membrana interna de las mitocondrias, las moléculas transportadoras de la cadena transportadora de electrones se organizan en tres complejos y Q transporta electrones entre los complejos primero y segundo, mientras que el cit *c* los transporta entre los complejos segundo y tercero.
2. Tres componentes del sistema de la bomba de protones. Al final de la cadena, los electrones se unen a los protones y al oxígeno ($O_2$) en el líquido de la matriz para formar agua ($H_2O$). Por lo tanto, el aceptor final es el $O_2$.
3. Tanto las células procariontes como las eucariontes utilizan el mecanismo quimioosmótico para generar energía y producir ATP. Sin embargo, en las células eucariontes los transportadores de electrones y la ATP sintasa se localizan en la membrana mitocondrial interna, mientras que en la mayoría de las células procariontes estos elementos se localizan en la membrana plasmática.

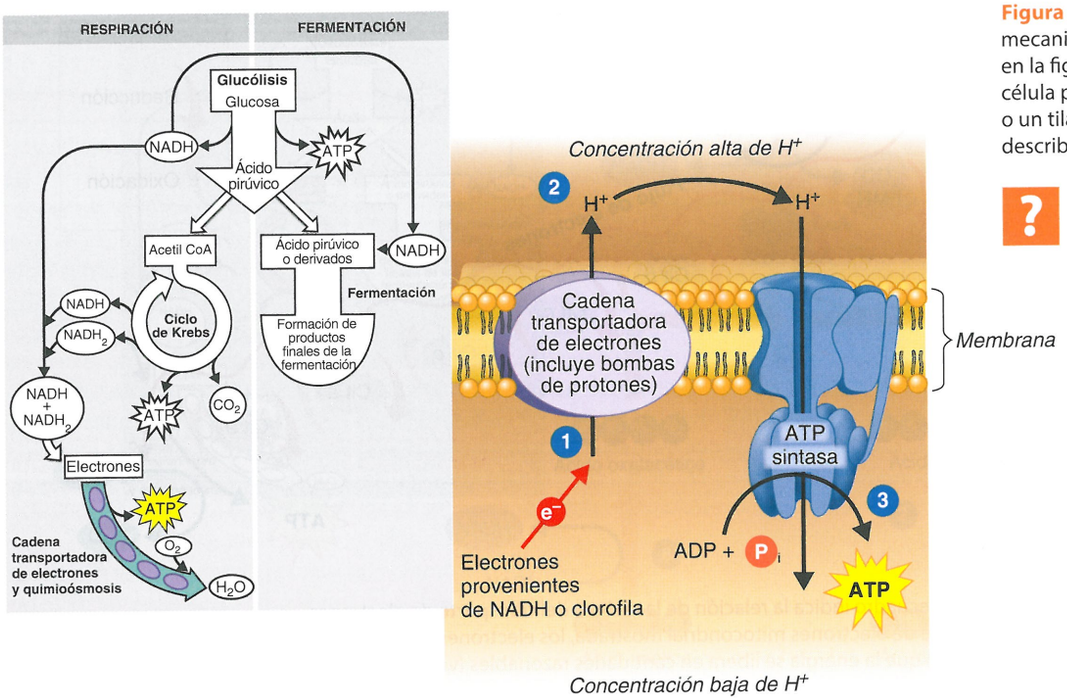



**Figura 5.15 Quimioósmosis.** Esquema general del mecanismo de la quimioósmosis. La membrana ilustrada en la figura podría ser la membrana plasmática de una célula procarionte, la membrana mitocondrial eucarionte o un tilacoide fotosintético. Los pasos numerados se describen en el texto.

? ¿Cuál es la fuerza motriz protónica?

En la fotofosforilación también participa una cadena transportadora de electrones, la que se localiza en la membrana tilacoide de las cianobacterias y en los cloroplastos de los eucariontes.

**Resumen de la respiración aeróbica** La cadena transportadora de electrones regenera $NAD^+$ y $FAD^+$ que pueden utilizarse de nuevo en la glucólisis y el ciclo de Krebs. Las distintas transferencias de electrones en la cadena transportadora de electrones generan alrededor de 34 moléculas de ATP a partir de cada molécula de glucosa oxidada: cerca de tres moléculas de cada una de las diez moléculas de NADH (un total de 30) y cerca de dos de cada una de las dos moléculas de $FADH_2$ (un total de cuatro). En las células procariontes, la respiración aeróbica puede generar 38 moléculas de ATP a partir de cada molécula de glucosa: 34 moléculas derivadas de la quimioósmosis más 4 generadas por oxidación durante la glucólisis y el ciclo de Krebs. En el **Cuadro 5.3** se presenta una descripción detallada de las moléculas de ATP generadas por la respiración aeróbica en las células procariontes. En la **Figura 5.17** se presenta un resumen de las etapas de la respiración aeróbica en las células procariontes.

En las células eucariontes, la respiración aeróbica genera solo 36 moléculas de ATP en total. La producción de ATP de las células eucariontes es menor que la de las células procariontes debido a la pérdida de una fracción de energía durante el pasaje de los electrones a través de las membranas mitocondriales que separan la glucólisis (en el citoplasma) de la cadena transportadora de electrones. En las células procariontes, esta separación no existe. En consecuencia, la reacción global de la respiración aeróbica en las células procariontes puede resumirse de la siguiente manera:

$$C_6H_{12}O_6 + 6\,O_2 + 38\,ADP + 38\,P_i \longrightarrow 6\,CO_2 + 6\,H_2O + 38\,ATP$$

Glucosa Oxígeno — Dióxido de carbono Agua

## Respiración anaeróbica

En la respiración anaeróbica, el aceptor final de electrones es otra sustancia inorgánica y no el oxígeno ($O_2$). Algunas bacterias, como *Pseudomonas* y *Bacillus*, pueden utilizar el ion nitrato ($NO_3^-$) como aceptor final de electrones; el ion nitrato es reducido a ion nitrito ($NO_2^-$), óxido nitroso ($N_2O$) o nitrógeno gaseoso ($N_2$). Hay otras bacterias, como *Desulfovibrio*, que utilizan sulfato ($SO_4^{2-}$) como aceptor final de electrones para formar sulfuro de hidrógeno ($H_2S$); otras utilizan carbonato ($CO_3^{2-}$) para formar metano ($CH_4$). La respiración anaeróbica de las bacterias que utilizan nitrato y sulfato como aceptores finales es un proceso esencial en los ciclos naturales del nitrógeno y el azufre. La cantidad de ATP generada durante la respiración anaeróbica varía según el organismo y la vía utilizada. Como en condiciones anaeróbicas el ciclo de Krebs solo opera en forma parcial y, dado que no todas las moléculas transportadoras de la cadena transportadora de electrones participan en la respiración, la producción de ATP siempre es menor que en la respiración aeróbica. En consecuencia, los microorganismos anaerobios tienden a crecer más lentamente que los aerobios.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Cuáles son los principales productos del ciclo de Krebs? **5-13**
- ✓ ¿Cómo funcionan las moléculas transportadoras en la cadena transportadora de electrones? **5-14**
- ✓ Compare el rendimiento de energía (ATP) de la respiración aeróbica y la anaeróbica. **5-15**

## Fermentación

Una vez que la glucosa ha sido degradada para formar ácido pirúvico, este compuesto puede experimentar una degradación completa durante la respiración, como se comentó antes, o puede convertirse en un producto orgánico durante la fermentación, en el transcurso de la cual se regeneran $NAD^+$ y $NADP^+$ que pueden ingresar en otro

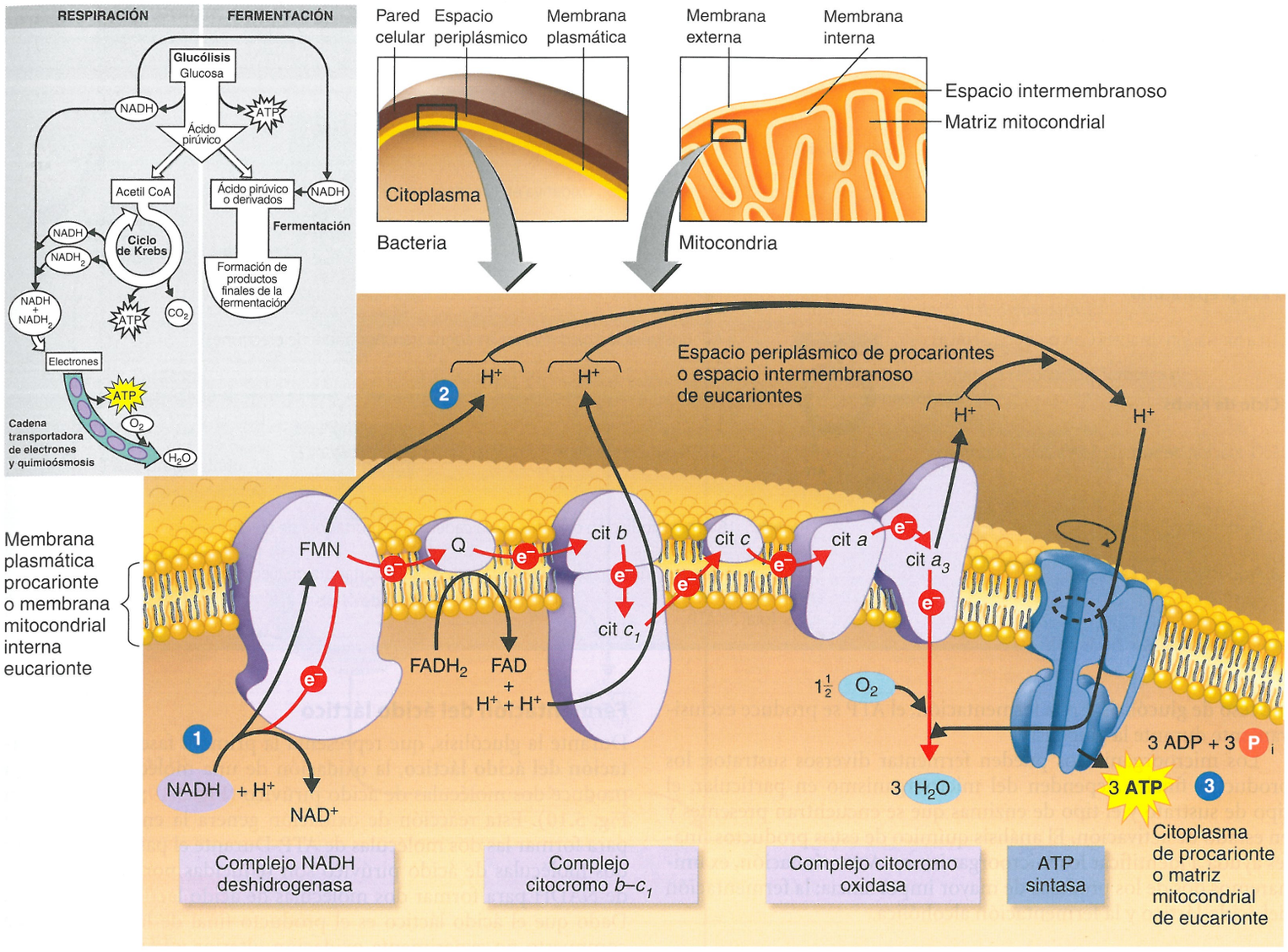



**Figura 5.16 Transporte de electrones y generación quimioosmótica de ATP.** Los transportadores de electrones están organizados en tres complejos y los protones ($H^+$) son bombeados a través de la membrana en tres puntos. En una célula procarionte, los protones son bombeados a través de la membrana plasmática desde el lado citoplasmático. En una célula eucarionte, son bombeados desde el lado de la matriz de la membrana mitocondrial hacia el lado opuesto. Las flechas rojas indican el flujo de electrones.

**?** ¿Dónde tiene lugar la quimioósmosis en las células eucariontes y en las procariontes?

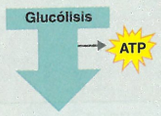
ciclo de glucólisis (véase Fig. 5.11). La **fermentación** se define como un proceso que:

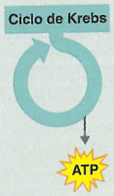
1. Libera energía a partir de azúcares u otras moléculas orgánicas, como aminoácidos, ácidos orgánicos, purinas y pirimidinas.
2. No necesita oxígeno (pero a veces tiene lugar en su presencia).
3. No necesita recurrir al ciclo de Krebs ni a una cadena transportadora de electrones.
4. Utiliza una molécula orgánica como aceptor final de electrones.
5. Solo produce pequeñas cantidades de ATP (una o dos moléculas por cada molécula de material inicial) debido a que una gran parte de la energía original almacenada en la glucosa permanece en los enlaces químicos de los productos finales orgánicos, como el ácido láctico o el etanol.

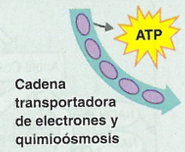
Durante la fermentación, los electrones se transfieren (junto con los protones) de coenzimas reducidas (NADH, NADPH) al ácido pirúvico o sus derivados (Fig. 5.18a). Los aceptores finales de electrones experimentan una reducción que los convierte en los productos finales ilustrados en la Figura 5.18b. Una de las funciones esenciales de la segunda etapa de la fermentación consiste en garantizar una provisión constante de $NAD^+$ y $NADP^+$ para que pueda continuar el

CUADRO **5.3** **Rendimiento de ATP a partir de una molécula de glucosa durante la respiración aeróbica en procariontes**

| Fuente | Rendimiento de ATP (método) |
|---|---|
| **Glucólisis** | |
| 1. Oxidación de glucosa a ácido pirúvico | 2 ATP (fosforilación a nivel de sustrato) |
| 2. Producción de 2 NADH | 6 ATP (fosforilación oxidativa en la cadena transportadora de electrones) |
| **Paso preparatorio** | |
| 1. La formación de acetil CoA produce 2 NADH | 6 ATP (fosforilación oxidativa en la cadena transportadora de electrones) |
| **Ciclo de Krebs** | |
| 1. Oxidación de succinil CoA a ácido succínico | 2 GTP (equivalente de ATP; fosforilación a nivel de sustrato) |
| 2. Producción de 6 NADH | 18 ATP (fosforilación oxidativa en la cadena transportadora de electrones) |
| 3. Producción de 2 FADH | 4 ATP (fosforilación oxidativa en la cadena transportadora de electrones) |
| | Total 38 ATP |




proceso de glucólisis. En la fermentación, el ATP se produce exclusivamente durante la glucólisis.

Los microorganismos pueden fermentar diversos sustratos; los productos finales dependen del microorganismo en particular, el tipo de sustrato y el tipo de enzimas que se encuentran presentes y en estado de activación. El análisis químico de estos productos finales ayuda a identificar los microorganismos. A continuación, examinaremos dos de los procesos de mayor importancia: la fermentación del ácido láctico y la fermentación alcohólica.

## Caso clínico: más que goloso

Con la sensación de que debía haber cierta relación entre el aumento de las caries dentales y las actividades de sus pacientes, la Dra. Riviera comenzó a hacer más preguntas acerca de las actividades de los niños. Así, encontró que ellos asistían a un programa de verano en la misma iglesia en un vecindario cercano. También descubrió que los que determinaban la presencia de las caries no eran los caramelos, sino las gomas de mascar. Los organizadores de la colonia de vacaciones repartían gomas de mascar como incentivo por la asistencia y el buen comportamiento. Si bien la Dra. Riviera estaba contenta al saber que sus pacientes se comportaban bien, estaba preocupada por la cantidad de gomas de mascar que habían consumido en forma diaria. La sacarosa presente en las gomas causa la disminución del pH de la saliva y el ácido erosiona el esmalte de los dientes, que los expone al detrimento bacteriano.

**Si el pH de la goma de mascar y de la sacarosa es de 7, ¿qué disminuye el pH de la saliva?**

110 128 133 135

### Fermentación del ácido láctico

Durante la glucólisis, que representa la primera fase de la **fermentación del ácido láctico**, la oxidación de una molécula de glucosa produce dos moléculas de ácido pirúvico (Fig. 5.19; véase también Fig. 5.10). Esta reacción de oxidación genera la energía necesaria para formar las dos moléculas de ATP. Durante el paso siguiente, las dos moléculas de ácido pirúvico son reducidas por dos moléculas de NADH para formar dos moléculas de ácido láctico (Fig. 5.19a). Dado que el ácido láctico es el producto final de la reacción, este compuesto no experimenta oxidación ulterior y la mayor parte de la energía producida por la reacción permanece almacenada en el ácido láctico. Por lo tanto, este tipo de fermentación solo genera una escasa cantidad de energía.

Dos géneros importantes de bacterias productoras de ácido láctico son *Streptococcus* y *Lactobacillus*. Dado que estos microorganismos producen exclusivamente ácido láctico, se conocen con el nombre de **homolácticos** (u *homofermentadores*). La fermentación del ácido láctico puede conducir a la descomposición de los alimentos, pero este proceso también permite producir yogur a partir de la leche, chucrut a partir del repollo fresco y pepinillos en salmuera.

### Fermentación alcohólica

La **fermentación alcohólica** también comienza con la glucólisis de una molécula de glucosa para formar dos moléculas de ácido pirúvico y dos de ATP. Durante el paso siguiente, las dos moléculas de ácido pirúvico se convierten en dos moléculas de acetaldehído y dos de $CO_2$ (Fig. 5.19b). Más tarde, las dos moléculas de acetaldehído son reducidas por dos moléculas de NADH para formar dos moléculas de etanol. La fermentación alcohólica también es un proceso que produce escasa cantidad de energía debido a que la mayor parte de la energía almacenada en la molécula de glucosa inicial permanece en el producto final, es decir, el etanol.

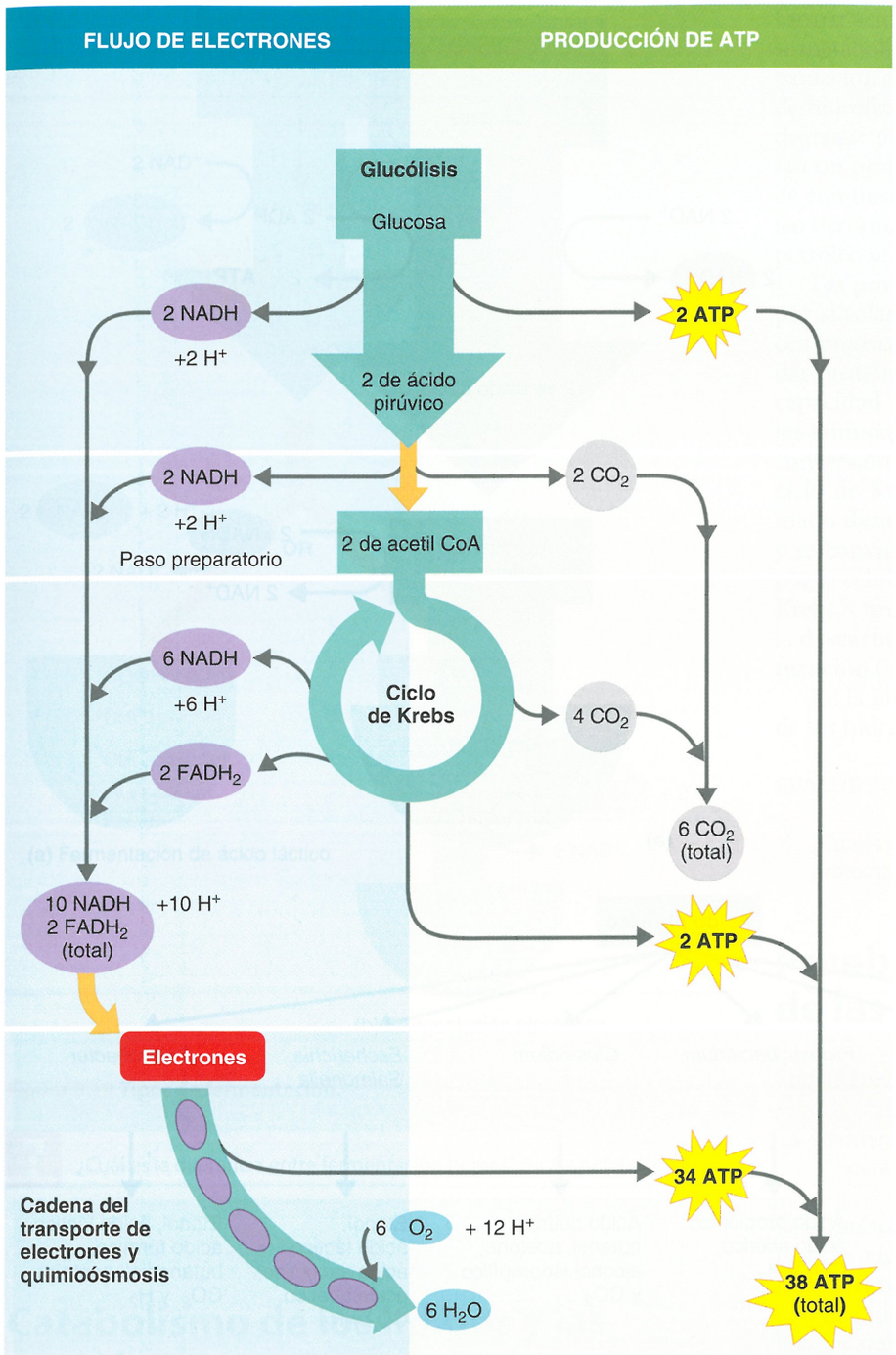



**Figura 5.17 Resumen de la respiración aeróbica en las células procariontes.** La glucosa se degrada por completo a dióxido de carbono y agua, y se genera ATP. Este proceso tienen tres fases principales: la glucólisis, el ciclo de Krebs y la cadena de transporte de electrones. El paso preparatorio es entre la glucólisis y el ciclo de Krebs. El acontecimiento fundamental en la respiración aeróbica es la captación de los electrones a partir de los intermediarios de la glucólisis y el ciclo de Krebs por $NAD^+$ o FAD, y son transportados por NADH o $FADH_2$ a la cadena del transporte de electrones. NADH también es producido durante la conversión de ácido pirúvico a acetil CoA. La mayor parte del ATP generado por respiración aeróbica es por un mecanismo quimioosmótico durante la cadena del transporte de electrones; esto se conoce como fosforilación oxidativa.

? ¿En qué difiere la respiración aeróbica de la anaeróbica?

La fermentación alcohólica es llevada a cabo por numerosas bacterias y levaduras. El etanol y el dióxido de carbono producidos por la levadura *Saccharomyces* son productos de desecho para las células de la levadura, pero resultan útiles para el ser humano. El etanol producido por las levaduras es el alcohol presente en las bebidas alcohólicas, y el dióxido de carbono elaborado por las levaduras es el que determina que la masa del pan aumente de tamaño ("leve").

Los organismos que además de ácido láctico producen otros ácidos o alcoholes se conocen con el nombre **heterolácticos** (o *heterofermentadores*) y a menudo utilizan la vía de las pentosas fosfato.

En el **Cuadro 5.4** se mencionan algunos de los distintos tipos de fermentaciones microbianas que se utilizan en la industria para convertir materias primas de bajo costo en productos finales útiles. En el **Cuadro 5.5** se ofrece una breve comparación entre la respiración aeróbica, la respiración anaeróbica y la fermentación.

## EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Mencione cuatro compuestos que puedan formarse a partir del ácido pirúvico por un organismo que utiliza la fermentación. **5-16**

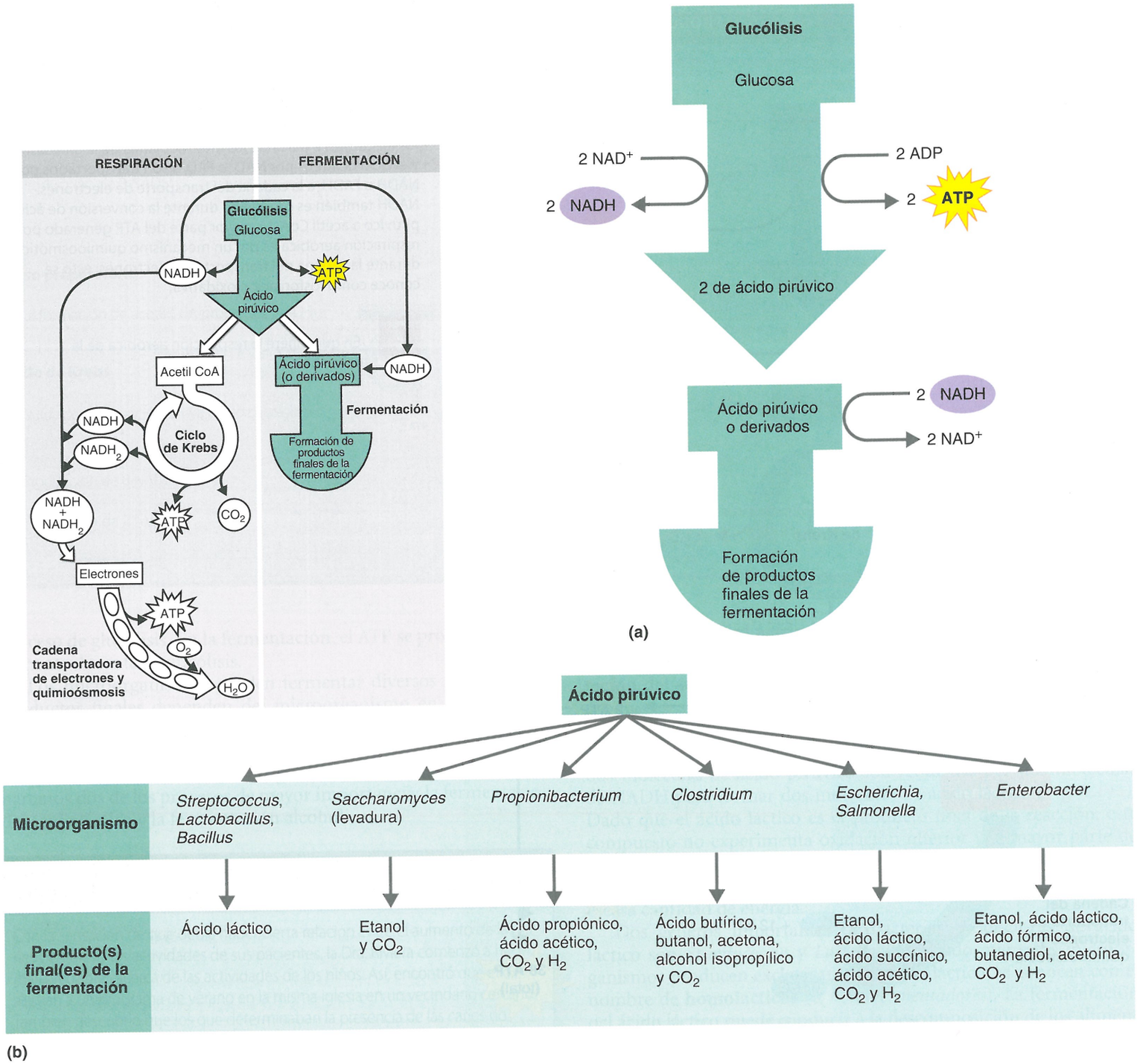



**Figura 5.18 Fermentación.** El recuadro indica la relación de la fermentación con los procesos globales que producen energía. **(a)** Esquema general de la fermentación. El primer paso es la glucólisis, la conversión de la glucosa a ácido pirúvico. En el segundo paso, las coenzimas reducidas provenientes de la glucólisis o sus alternativas (NADH o NADPH) donan sus electrones e iones hidrógeno al ácido pirúvico o a un derivado para formar un producto final de la fermentación. **(b)** Productos finales de varias fermentaciones microbianas.

? ¿Durante qué fase de la fermentación se genera ATP?

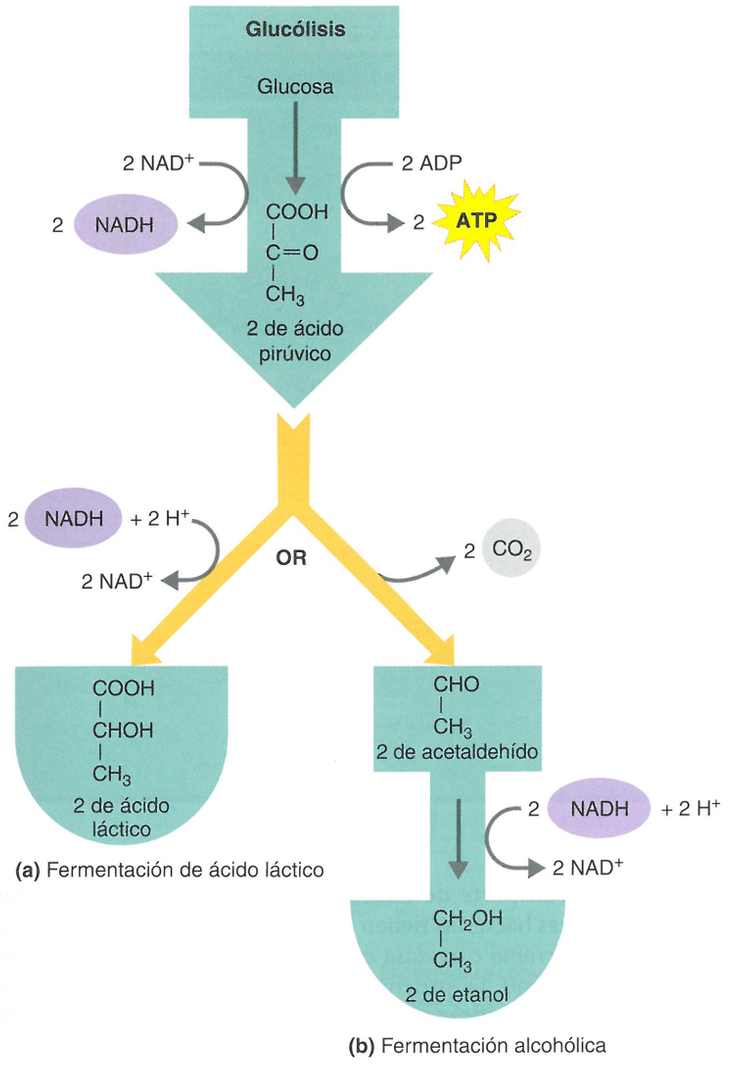



**Figura 5.19 Tipos de fermentación.**

? ¿Cuál es la diferencia entre fermentación homoláctica y heteroláctica?

## Catabolismo de los lípidos y las proteínas

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**5-17** Describir el modo en que los lípidos y las proteínas sufren catabolismo.

En los comentarios relacionados con la producción de energía resaltamos la oxidación de la glucosa, que representa el principal hidrato de carbono proveedor de energía. Sin embargo, los microorganismos también oxidan lípidos y proteínas, y las oxidaciones de todos estos nutrientes están relacionadas entre sí.

Es preciso tener presente que las grasas son lípidos compuestos por ácidos grasos y glicerol. Los microorganismos producen enzimas extracelulares llamadas *lipasas,* que degradan las grasas para formar ácidos grasos y glicerol. Luego, cada uno de estos componentes se metaboliza por separado (Fig. 5.20). El ciclo de Krebs participa en la oxidación del glicerol y los ácidos grasos. Numerosas bacterias capaces de hidrolizar ácidos grasos pueden utilizar las mismas enzimas para degradar productos derivados del petróleo. Estas bacterias representan un problema cuando se desarrollan en el interior de un depósito de combustible, pero son beneficiosas cuando proliferan en el petróleo derramado. La beta-oxidación (la oxidación de ácidos grasos) del petróleo se ilustra en el recuadro del Capítulo 2 (página 31).

Las proteínas son compuestos demasiado grandes para atravesar por sí solas la membrana plasmática. Los microorganismos producen *proteasas* y *peptidasas* extracelulares, enzimas capaces de degradar proteínas en los aminoácidos que las componen (que poseen la capacidad de atravesar la membrana). Sin embargo, antes de que los aminoácidos puedan ser catabolizados, deben experimentar una conversión enzimática en otras sustancias capaces de ingresar en el ciclo de Krebs. Durante uno de estos procesos de conversión, llamado **desaminación**, el grupo amino de un aminoácido se escinde y se convierte en un ion amonio ($NH_4^+$), que puede ser excretado por la célula. El ácido orgánico residual puede ingresar en el ciclo de Krebs. Otros procesos que participan en la conversión comprenden la **descarboxilación** (eliminación de un grupo –COOH) y la **desulfuración** (eliminación de un grupo –SH).

En la Figura 5.21 se ilustran las relaciones entre los catabolismos de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas.

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

✓ ¿Cuáles son los productos finales del catabolismo de los lípidos y las proteínas? **5-17**

## Pruebas bioquímicas e identificación de las bacterias

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**5-18** Mencionar dos ejemplos de aplicación de pruebas bioquímicas para identificar bacterias en el laboratorio.

Las pruebas bioquímicas se utilizan con frecuencia para identificar bacterias y levaduras porque las diferentes especies producen distintas enzimas. Estas pruebas tienen por finalidad detectar la presencia de enzimas. Un tipo de prueba bioquímica se basa en la detección de enzimas que catabolizan aminoácidos relacionadas con los procesos de descarboxilación y deshidrogenación (comentados en las páginas 118 y 123; Fig. 5.22).

Otro método bioquímico es la **prueba de fermentación** (Fig. 5.23). El medio de prueba contiene proteínas, un solo hidrato de carbono, un indicador del pH y un tubo de Durham invertido para la captación de gas. Las bacterias que se inoculan en el interior del tubo pueden utilizar las proteínas o el hidrato de carbono como fuentes de carbono y energía. Si las bacterias catabolizan el hidrato de carbono y producen ácido, el indicador de pH cambia de color. En algunos microorganismos, el catabolismo de los hidratos de carbono genera gas además de ácido. La presencia de una burbuja en el tubo de Durham refleja la formación de gas.

*E. coli* fermenta el hidrato de carbono sorbitol. Sin embargo, la cepa patógena *E. coli* O157 no fermenta el sorbitol, una característica que la diferencia de *E. coli* comensal, no patógena.

**CUADRO 5.4 Algunos usos industriales para diferentes tipos de fermentaciones***

| Producto(s) final(es) de la fermentación | Uso industrial o comercial | Material de inicio | Microorganismo |
|---|---|---|---|
| **Etanol** | Cerveza, vino | Almidón, azúcar | *Saccharomyces cerevisiae* (levadura) |
| | Combustible | Desechos agrícolas | *Saccharomyces cerevisiae* (levadura) |
| **Ácido acético** | Vinagre | Etanol | *Acetobacter* |
| **Ácido láctico** | Queso, yogur | Leche | *Lactobacillus, Streptococcus* |
| | Pan de centeno | Cereales, azúcar | *Lactobacillus delbrueckii* |
| | Chucrut | Repollo | *Lactobacillus plantarum* |
| | Salchicha ahumada | Carne | *Pediococcus* |
| **Ácido propiónico y dióxido de carbono** | Queso gruyer | Ácido láctico | *Propionibacterium freudenreichii* |
| **Acetona y butanol** | Producto farmacéutico, uso industrial | Melaza | *Clostridium acetobutylicum* |
| **Ácido cítrico** | Aromatizador | Melaza | *Aspergillus (hongo)* |
| **Metano** | Combustible | Ácido acético | *Methanosarcina (archeae)* |
| **Sorbosa** | Vitamina C (ácido ascórbico) | Sorbitol | *Gluconobacter* |

*Salvo que se indique lo contrario, los microorganismos mencionados son bacterias.

En la Figura 10.8 (página 276), se ofrece otro ejemplo de la utilización de pruebas bioquímicas.

Obsérvese que en algunos casos los productos de desecho de un microorganismo pueden ser utilizados como fuentes de carbono y energía por otras especies. Las bacterias del género *Acetobacter* oxidan el etanol producido por levaduras. Las bacterias del género *Propionibacterium* pueden utilizar el ácido láctico producido por otras bacterias. Las propionibacterias convierten el ácido láctico en ácido pirúvico como preparación para el ciclo de Krebs. Durante el ciclo de Krebs se producen ácido propiónico y $CO_2$. Los agujeros del queso gruyer son consecuencia de la acumulación del gas $CO_2$.

Existen pruebas bioquímicas que se usan para identificar bacterias que causan enfermedad. Todas las bacterias aerobias utilizan la cadena del transporte de electrones, si bien estas no son todas idénticas. Algunas bacterias tienen citocromo *c*, pero otras no. En las primeras, la *citocromo c oxidasa* es la última enzima, que transfiere electrones al oxígeno. La prueba de la oxidasa se utiliza de manera sistemática para identificar con rapidez *Neisseria gonorrhoeae. Neisseria* es positiva para citocromo oxidasa. La prueba de oxidasa también puede usarse para distinguir algunos bacilos gramnegativos: *Pseudomonas* es oxidasa positiva y *Escherichia* es oxidasa negativa.

*Shigella* causa disentería y se diferencia de *E. coli* por pruebas bioquímicas. A diferencia de *E. coli, Shigella* no produce gas a partir de la lactosa.

Las bacterias *Salmonella* se distinguen con facilidad de *E. coli* por la producción de sulfhidrilo ($H_2S$), que se libera cuando las bacterias eliminan azufre a partir de los aminoácidos (Fig. 5.24).

**CUADRO 5.5 Respiración aeróbica, respiración anaeróbica y fermentación**

| Proceso productor de energía | Condiciones de crecimiento | Aceptor final de hidrógeno (electrones) | Tipo de fosforilación usado para generar ATP | Moléculas de ATP producidas por molécula de glucosa |
|---|---|---|---|---|
| **Respiración aeróbica** | Aeróbicas | Oxígeno molecular ($O_2$) | Al nivel del sustrato y oxidativa | 36 (eucariontes)<br>38 (procariontes) |
| **Respiración anaeróbica** | Anaeróbicas | En general una sustancia inorgánica (p. ej., $NO_3^-$, $SO_4^-$, $CO_3^{2-}$) pero no oxígeno molecular ($O_2$) | Al nivel del sustrato y oxidativa | Variable (menos de 38, pero más de 2) |
| **Fermentación** | Aeróbicas o anaeróbicas | Una molécula orgánica | Al nivel del sustrato | 2 |

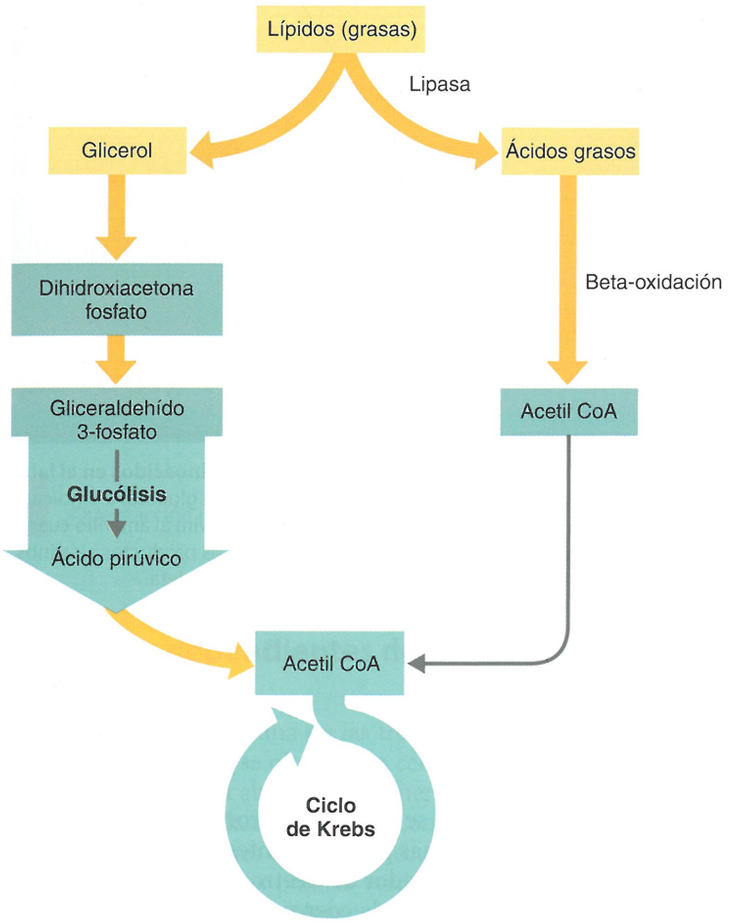



**Figura 5.20 Catabolismo de los lípidos.** El glicerol se convierte en dihidroxiacetona fosfato (DHAP) y este es catabolizado por la vía de la glucólisis y el ciclo de Krebs. Los ácidos grasos sufren beta-oxidación, en la que se separan dos fragmentos de carbono por vez para formar acetil CoA, que es catabolizada por la vía del ciclo de Krebs.

? ¿Cuál es la función de las lipasas?

## Caso clínico

Las caries dentales son causadas por estreptococos orales, que comprenden *S. mutans, S. salivarius* y *S. sobrinus*, que se adhieren a las superficies de los dientes. Los estreptococos orales fermentan la sacarosa y producen ácido láctico, que disminuye el pH salival. La Dra. Riviera decidió solicitar a los organizadores de la colonia de vacaciones que sustituyan las gomas de mascar por otras que no contengan azúcar, elaboradas con xilitol. Un estudio demostró que las gomas de mascar endulzadas con xilitol, un alcohol de azúcar que aparece en forma natural, puede reducir de manera significativa el número de caries dentales en niños porque disminuye la cantidad de *S. mutans* en la boca.

**¿Por qué el xilitol reduce la cantidad de *S. mutans*?**

110 128 133 135

En **Enfoque clínico** de la página 139 se describe cómo se usaron las pruebas para determinar la causa de enfermedad en un pequeño niño en Dallas, Texas.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Sobre qué base bioquímica se diferencian *Pseudomonas* y *Escherichia*? **5-18**

# Fotosíntesis

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**5-19** Comparar la fotofosforilación cíclica con la fotofosforilación no cíclica y mencionar las diferencias entre ellas.
**5-20** Comparar las reacciones de fotosíntesis dependientes de la luz con las reacciones independientes de la luz y mencionar las diferencias entre ellas.
**5-21** Comparar la fosforilación oxidativa con la fotofosforilación y mencionar las diferencias entre ellas.

En todas las vías metabólicas comentadas antes, los organismos obtienen energía para el trabajo celular mediante la oxidación de compuestos orgánicos. ¿De dónde provienen los compuestos orgánicos utilizados? Algunos organismos, incluidos los animales y muchos microbios, se alimentan de sustancias producidas por otros organismos. Por ejemplo, las bacterias pueden catabolizar compuestos derivados de plantas y animales muertos o alimentarse de un huésped vivo.

Otros organismos sintetizan compuestos orgánicos complejos a partir de sustancias inorgánicas simples. El principal mecanismo responsable de esta síntesis es un proceso denominado **fotosíntesis**, utilizado por las plantas y numerosos microbios. En esencia, la fotosíntesis es la conversión de energía lumínica proveniente del sol en energía química. Luego, la energía química se utiliza para convertir el $CO_2$ proveniente de la atmósfera en compuestos carbónicos más reducidos, sobre todo azúcares. El término *fotosíntesis* resume el proceso: *foto* significa luz y *síntesis* se refiere a la producción de compuestos orgánicos. La síntesis de azúcares mediante el empleo de átomos de carbono provenientes del $CO_2$ también se conoce con el nombre de **fijación del carbono**. La preservación de la vida tal como la conocemos en la Tierra depende del reciclado del carbono mediante este proceso (véase **Fig. 27.3**, página 775). Las cianobacterias, las algas y las plantas verdes contribuyen a este reciclado vital con la fotosíntesis.

La fotosíntesis puede resumirse en las siguientes ecuaciones:

1. Las plantas, las algas y las cianobacterias usan agua como fuente de hidrógeno y liberan $O_2$.

$$6\ CO_2 + 12\ H_2O + \text{energía lumínica} \rightarrow C_6H_{12}O_6 + 6\ H_2O + 6\ O_2$$

2. Las bacterias sulfurosas púrpuras y las bacterias sulfurosas verdes utilizan $H_2S$ como fuente de hidrógeno y producen gránulos de azufre.

$$6\ CO_2 + 12\ H_2S + \text{energía lumínica} \rightarrow C_6H_{12}O_6 + 6\ H_2O + 12\ S$$

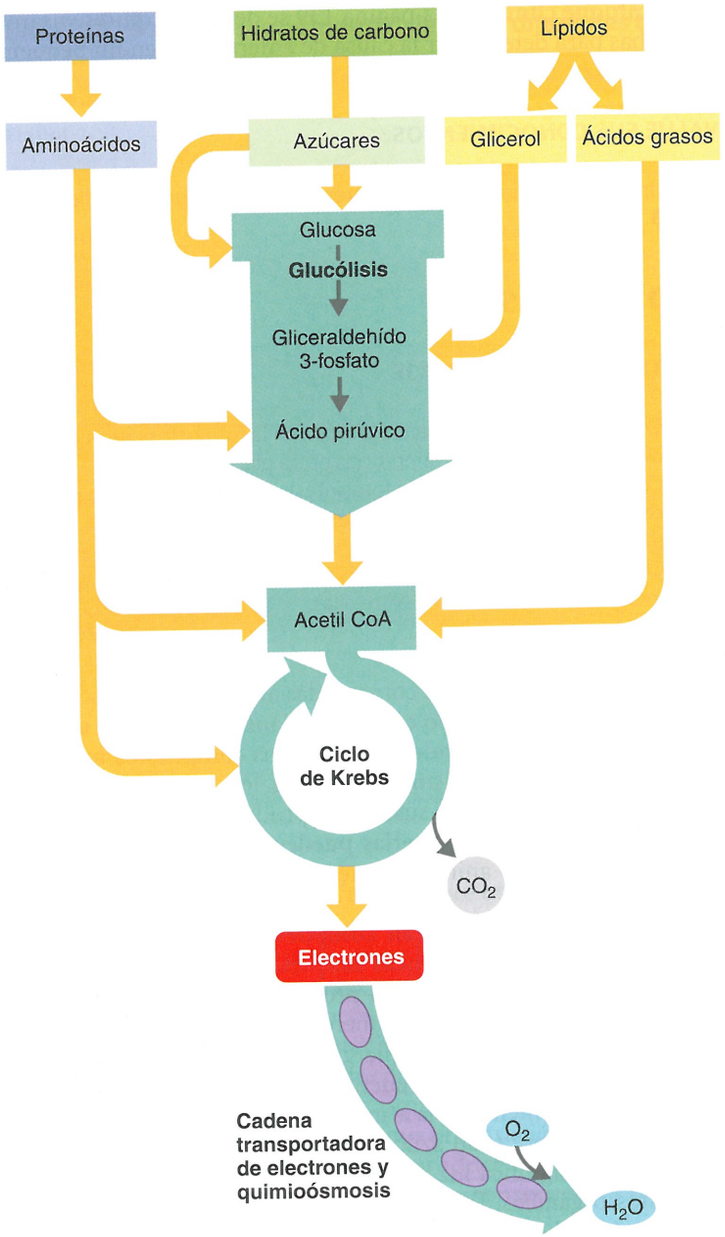



**Figura 5.21 Catabolismo de diversas moléculas alimenticias orgánicas.** Las proteínas, los hidratos de carbono y los lípidos pueden ser fuentes de electrones y protones para la respiración. Estas moléculas alimenticias ingresan a la glucólisis o al ciclo de Krebs en distintos sitios.

? ¿Cuáles son las vías metabólicas por las que los electrones de alta energía provenientes de diversos tipos de moléculas orgánicas fluyen a lo largo de sus vías liberadoras de energía?

Durante la fotosíntesis, se extraen electrones de los átomos de hidrógeno (moléculas con escasa cantidad de energía) y se los incorpora al azúcar (una molécula de alta energía). De esta manera, la energía lumínica es indirectamente responsable del refuerzo energético.

La fotosíntesis tiene lugar en dos estadios. En el primero, designado con el nombre de **reacciones dependientes de la luz** (o **lumínicas**), la energía lumínica se utiliza para convertir el ADP y el ● en ATP. Además, en las formas predominantes de reacciones dependientes de la luz, el transportador de electrones $NADP^+$ es reducido a NADPH. Al igual que NADH, la coenzima $NADP^+$ reducida (NADPH) es un transportador de electrones con alto contenido de energía. En el segundo estadio, o **reacciones independientes de la luz** (u **oscuras**), estos electrones se utilizan junto con la energía derivada del ATP para reducir $CO_2$ a azúcar.

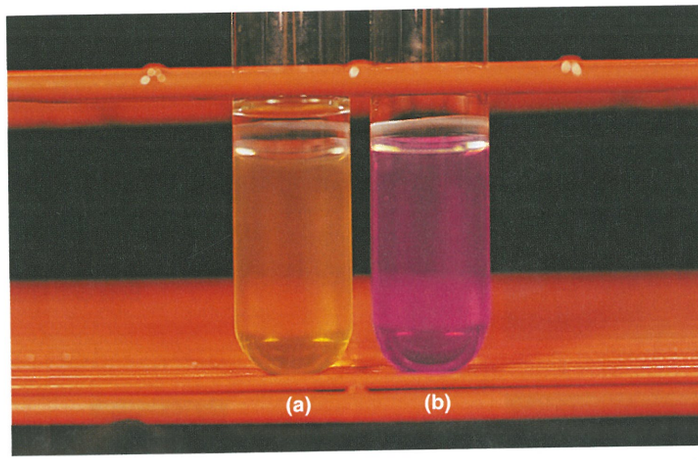



**Figura 5.22 Detección de enzimas que catabolizan aminoácidos en el laboratorio.** Las bacterias se inoculan en tubos que contienen glucosa, un indicador de pH y un aminoácido específico. **(a)** El indicador de pH vira al amarillo cuando las bacterias producen ácido a partir de la glucosa. **(b)** Los productos alcalinos provenientes de la descarboxilación viran el indicador al violeta.

? ¿Qué es la descarboxilación?

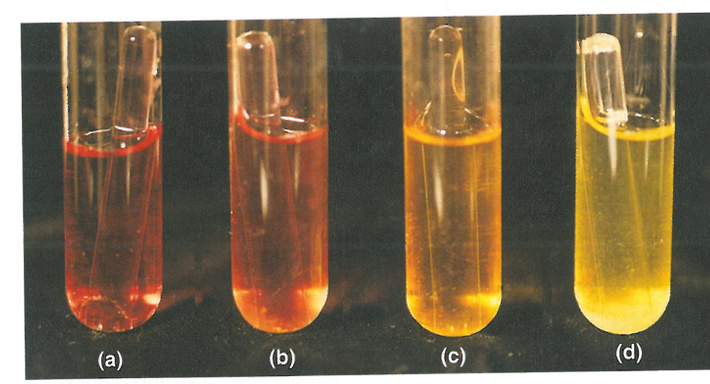



**Figura 5.23 Prueba de fermentación. (a)** Tubo de fermentación no inoculado que contiene el hidrato de carbono manitol. **(b)** *Staphylococcus epidermidis* creció en el medio con proteína, pero no utilizó el hidrato de carbono. Este microorganismo se describe como manitol –. **(c)** *Staphylococcus aureus* produjo ácido, pero no gas. Esta especie es manitol +. **(d)** *Escherichia coli* es también manitol + y produjo ácido y gas a partir del manitol. El gas fue atrapado en el tubo de Durham invertido.

? ¿Qué utiliza *S. epidermidis* como fuente de energía?

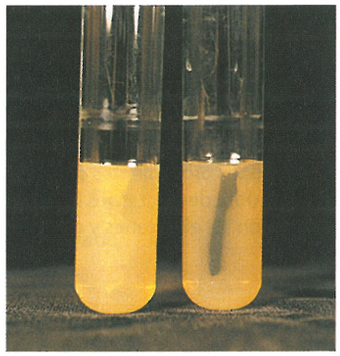


**Figura 5.24 Uso de agar hierro peptona para detectar la producción de $H_2S$.** El $H_2S$ producido en el tubo precipita con el hierro en el medio como producción de sulfuro ferroso.

? ¿Qué reacción química causa la liberación de $H_2S$?

## Reacciones dependientes de la luz: fotofosforilación

La **fotofosforilación** es una de las tres vías que determinan la formación de ATP y solo se observa en células fotosintéticas. Este mecanismo consiste en la absorción de energía lumínica por moléculas de clorofila de la célula fotosintética con la excitación resultante de algunos de los electrones de esas moléculas. La clorofila que utilizan con mayor frecuencia las plantas verdes, las algas y las cianobacterias es la *clorofila a*. En las algas y las plantas verdes, la clorofila se localiza en los tilacoides de la membrana de los cloroplastos (véase Fig. 4.28, página 102), mientras que en las cianobacterias se localiza en los tilacoides presentes en estructuras fotosintéticas de esos microorganismos. Otras bacterias utilizan *bacterioclorofilas*.

Los electrones excitados pasan de la clorofila a la primera de una serie de moléculas transportadoras; es decir, ingresan en una cadena transportadora de electrones similar a la utilizada en la respiración. A medida que los electrones pasan a lo largo de la serie de transportadores, se bombean protones a través de la membrana y el ADP se convierte en ATP por quimioósmosis. La clorofila y otros pigmentos están empacados en los tilacoides de los cloroplastos (véase Fig. 4.28, página 102) y se denominan **fotosistemas**. El *fotosistema II* se numeró así porque, aun cuando con probabilidad fue el primer fotosistema en evolucionar, fue el segundo en descubrirse. Contiene clorofila que es sensible a las longitudes de luz de 680 nm. El *fotosistema I* contiene clorofila que es sensible a las longitudes de luz de 700 nm. En el proceso llamado **fotofosforilación cíclica**, los electrones liberados de la clorofila en el fotosistema I regresan por último a la clorofila (Fig. 5.25a). Es decir, los electrones en el fotosistema I permanecen en el fotosistema I. En la **fotofosforilación no cíclica**, utilizada en los organismos oxigénicos, requieren ambos fotosistemas. Los electrones liberados desde la clorofila en el fotosistema II y el fotosistema I no retornan a ella, sino que se incorporan al NADPH (Fig. 5.25b). Los electrones que pierde la clorofila son sustituidos por electrones provenientes del $H_2O$. En síntesis, los productos de la fotofosforilación no cíclica son el ATP (formado por quimioósmosis con la energía liberada en la cadena transportadora de electrones), el $O_2$ (proveniente de las moléculas de agua) y NADPH (que transporta electrones desde la clorofila y protones provenientes en última instancia del agua).

## Reacciones independientes de la luz: ciclo de Calvin-Benson

Las reacciones independientes de la luz reciben ese nombre porque no necesitan luz en forma directa. Estas reacciones comprenden una vía cíclica compleja llamada **ciclo de Calvin-Benson** en la que el $CO_2$ está "fijo", es decir, se utiliza para sintetizar azúcares (Fig. 5.26, véase también la Fig. A1 en Apéndice A).

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Por qué la fotosíntesis es importante en el catabolismo? **5-19**
- ✓ ¿Qué se forma durante las reacciones dependientes de la luz? **5-20**
- ✓ ¿En qué se asemejan la fosforilación y la fotofosforilación? **5-21**

# Resumen de los mecanismos productores de energía

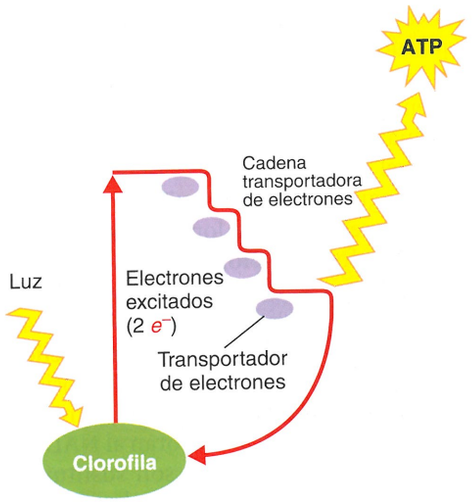
### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**5-22** Redactar un párrafo en el que se resuma la producción de energía por parte de las células.

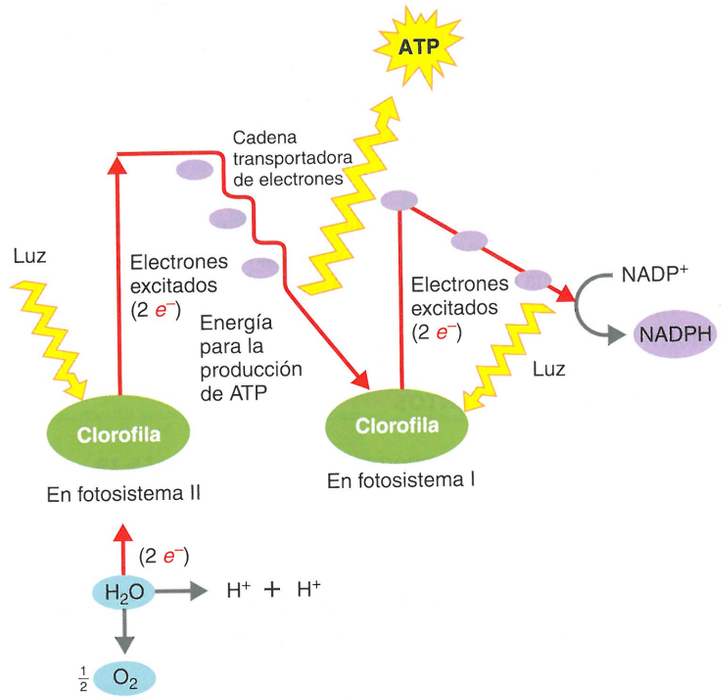
En el mundo de los seres vivos, la energía pasa de un organismo a otro en forma de energía potencial presente en los enlaces de los compuestos químicos. Los organismos obtienen energía de reacciones de oxidación. Para poder obtener energía en una forma utilizable, una célula debe contar con un donante de electrones (o hidrógeno) que actúe como fuente inicial de energía en el interior de la célula. Los donantes de electrones pueden ser tan diversos como pigmentos fotosintéticos, glucosa u otros compuestos orgánicos, azufre elemental, amoníaco o hidrógeno gaseoso (Fig. 5.27). A continuación, los electrones extraídos de la fuente de energía química se transfieren a moléculas transportadoras de electrones, como las coenzimas $NAD^+$, $NADP^+$ y FAD. Esta transferencia representa una reacción de

## Caso clínico resuelto

*S. mutans* no puede fermentar el xilitol; por consiguiente, no crece y no puede producir ácido en la boca. Los organizadores de la colonia de vacaciones estuvieron de acuerdo en cambiar a gomas de mascar sin azúcar elaborados con xilitol, y la Dra. Riviera quedó agradecida. Ella entiende que debe haber otras fuentes de sacarosa en las distas de los niños, pero al menos sus pacientes ya no estarán afectados en forma adversa por los incentivos bien intencionados de la colonia de vacaciones. Los investigadores analizan maneras en que pueden usar antimicrobianos y vacunas para reducir la colonización bacteriana. Sin embargo, la reducción del consumo de gomas de mascar que contienen sacarosa y caramelos puede ser una medida preventiva.




**(a)** Fotofosforilación cíclica




**(b)** Fotofosforilación no cíclica

**Figura 5.25 Fotofosforilación. (a)** En la fotofosforilación cíclica, los electrones liberados de la clorofila por la acción de la luz en el fotosistema I retornan a la clorofila después de recorrer la cadena transportadora de electrones. La energía proveniente de la transferencia de electrones se convierte en ATP. **(b)** En la fotofosforilación no cíclica, los electrones liberados de la clorofila en el fotosistema II son sustituidos por electrones provenientes de los átomos de hidrógeno del agua. Los electrones provenientes de la clorofila en el fotosistema I recorren la cadena transportadora de electrones hasta el aceptor de electrones $NADP^+$. El $NADP^+$ se combina con los electrones y con los iones hidrógeno del agua para formar NADPH.

**?** ¿En qué se asemejan la fosforilación y la fotofosforilación?

oxidación y reducción; la fuente de energía inicial se oxida simultáneamente con la reducción de esta primera molécula transportadora de electrones. Durante esta fase, se produce cierta cantidad de ATP. En el tercer estadio, los electrones pasan de las moléculas transportadoras de electrones a los aceptores finales de electrones mediante nuevas reacciones de oxidación y reducción, y el proceso produce una mayor cantidad de ATP.

En la respiración aeróbica, el aceptor final de electrones es el oxígeno ($O_2$). En la respiración anaeróbica, los aceptores finales de electrones son otras sustancias inorgánicas en lugar del oxígeno, como iones nitrato ($NO_3^-$) o iones sulfato ($SO_4^{2-}$). En la fermentación, los aceptores finales de electrones son compuestos orgánicos. Tanto en la respiración aeróbica como en la anaeróbica, una serie de transportadores de electrones, que se conocen globalmente como cadena transportadora de electrones, libera energía que luego se aprovecha para sintetizar ATP mediante el mecanismo de quimioósmosis. Independientemente de la fuente energética, todos los organismos recurren a reacciones de oxidación y reducción similares para utilizar la energía liberada y producir ATP.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Resuma el modo en que la oxidación les permite a los organismos obtener energía a partir de la glucosa, el azufre o la luz solar. **5-22**

## Diversidad metabólica entre los organismos

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**5-23** Clasificar los diversos patrones nutricionales de los organismos según la fuente de carbono y los mecanismos de catabolismo de los hidratos de carbono y la generación de ATP.

Ya examinamos en detalle algunas de las vías metabólicas generadoras de energía que utilizan los animales y las plantas y numerosos microbios. Los microbios se caracterizan por una gran diversidad metabólica, y algunos de ellos pueden alimentarse con sustancias inorgánicas mediante la utilización de vías metabólicas no disponibles para las plantas ni los animales. Todos los organismos, incluidos los microbios, se pueden clasificar desde el punto de vista metabólico según su *patrón nutricional*, es decir, según sus fuentes de energía y carbono.

ASM: las bacterias y las archaea muestran diversidad metabólica amplia y a menudo, exclusiva.

En primer lugar, en cuanto a la fuente de energía utilizada los organismos, pueden clasificarse en fotótrofos o quimiótrofos. Los **fotótrofos** emplean la luz como fuente de energía principal, mientras que los **quimiótrofos** dependen de reacciones de oxidación y reducción de compuestos inorgánicos u orgánicos para obtener energía. Los organismos **autótrofos** (se autoalimentan) utilizan dióxido de carbono como fuente principal de carbono y los **heterótrofos** (se alimentan de otros organismos) requieren una fuente de carbono orgánica. Los organismos autótrofos también se denominan *litótrofos* (comedores de roca), y los heterótrofos también son conocidos como *organótrofos*.

La combinación de las fuentes de energía y de carbono permite clasificar los organismos dentro de las siguientes categorías nutricionales:

*fotoautótrofos*, *fotoheterótrofos*, *quimioautótrofos* y *quimioheterótrofos* (Fig. 5.28). Casi todos los microorganismos de importancia médica comentados en este libro son quimioheterótrofos. Casi todos los microorganismos infecciosos catabolizan sustancias provenientes del huésped.

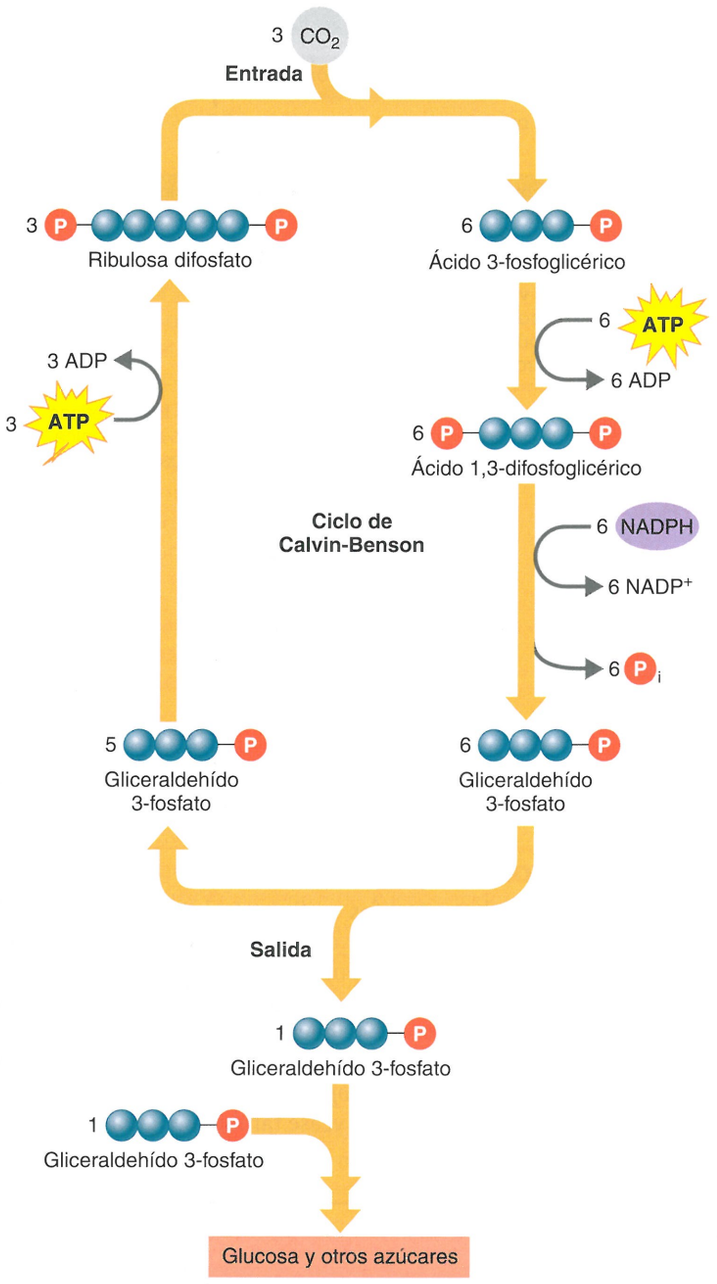



**Figura 5.26 Versión simplificada del ciclo de Calvin-Benson.** Este esquema muestra tres "vueltas" del ciclo en las que se fijan tres moléculas de $CO_2$ y se produce una molécula de gliceraldehído 3-fosfato que abandona el ciclo. Para producir una molécula de glucosa, se necesitan dos moléculas de gliceraldehído 3-fosfato. Por consiguiente, por cada molécula de glucosa producida se necesitan seis "vueltas" del ciclo, lo que implica un total de seis moléculas de $CO_2$, 18 moléculas de ATP y 12 moléculas de NADPH. En la **Figura A.1** del **Apéndice A** se presenta una descripción más detallada de este ciclo.

? ¿Qué molécula se utiliza para la síntesis de azúcares en el ciclo de Calvin-Benson?

## Fotoautótrofos

Los organismos **fotoautótrofos** utilizan la luz como fuente de energía y el dióxido de carbono como fuente principal de carbono. Estos organismos comprenden bacterias fotosintéticas (bacterias verdes y púrpura, y cianobacterias), algas y plantas verdes. En las reacciones fotosintéticas de las cianobacterias, las algas y las plantas verdes, se utilizan los átomos de hidrógeno provenientes del agua para reducir el dióxido de carbono y se libera oxígeno gaseoso. Dado que este proceso fotosintético genera $O_2$, a veces se llama proceso **oxigénico**.

Además de las cianobacterias (véase **Fig. 11.13**, página 328), existen muchas otras familias de procariontes fotosintéticos. Cada uno de estos organismos se clasifica según el mecanismo que utiliza para reducir el $CO_2$. Estas bacterias no pueden utilizar $H_2O$ para reducir el $CO_2$ y no pueden recurrir a la fotosíntesis en presencia de oxígeno (necesitan un medio anaeróbico). En consecuencia, su proceso fotosintético no genera $O_2$ y por ese motivo se denomina **anoxigénico**. Las bacterias verdes y las bacterias púrpuras son fotoautótrofas anoxigénicas. Las **bacterias verdes**, como las del género *Chlorobium*, utilizan azufre (S), compuestos sulfurosos (p. ej., sulfuro de hidrógeno, o $H_2S$) o hidrógeno gaseoso ($H_2$) para reducir el dióxido de carbono y formar compuestos orgánicos. Estas bacterias utilizan la energía lumínica y las enzimas apropiadas para oxidar el sulfuro ($S^{2-}$) o el azufre (S) y formar sulfato ($SO_4^{2-}$) u oxidar el hidrógeno gaseoso y formar agua ($H_2O$). Las **bacterias púrpuras**, como las del género *Chromatium*, también utilizan azufre, compuestos sulfurosos

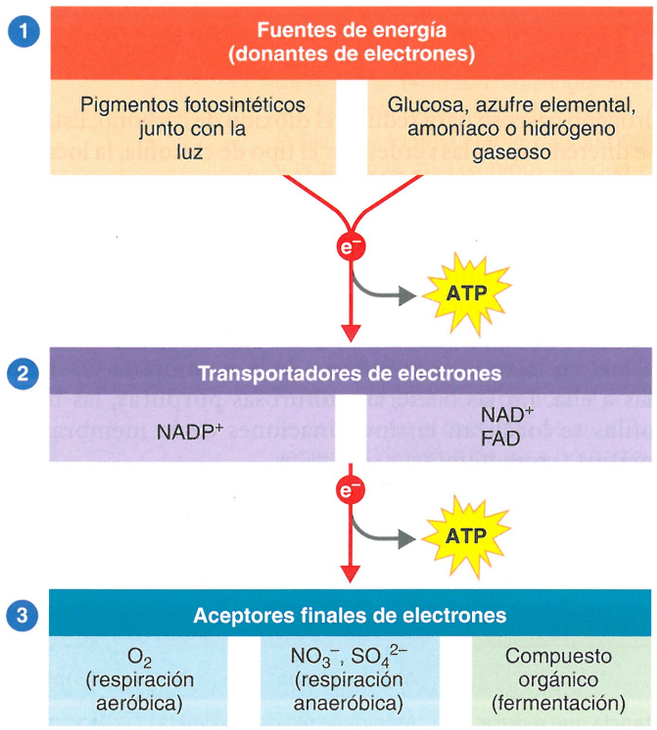



**Figura 5.27 Requisitos para la producción de ATP.** La producción de ATP requiere 1 una fuente de energía (donante de electrones), 2 la transferencia de electrones a un transportador de electrones durante una reacción de oxidación y reducción, y 3 la transferencia de electrones a un aceptor final de electrones.

? ¿Las reacciones que generan energía son reacciones de oxidación o de reducción?

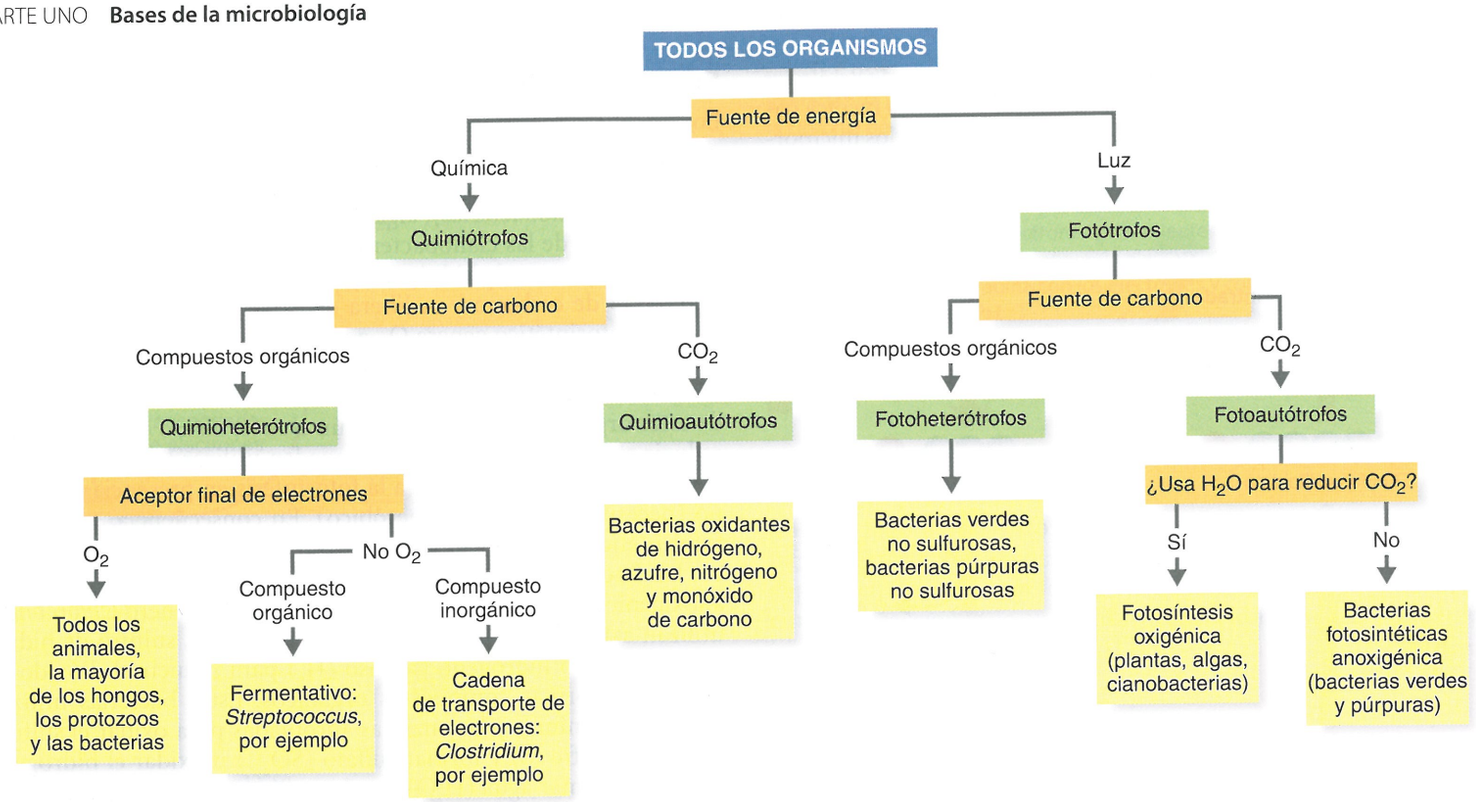



**Figura 5.28 Clasificación nutricional de los organismos.**

? ¿Cuál es la diferencia fundamental entre organismos quimiótrofos y organismos fotótrofos?

o hidrógeno gaseoso para reducir el dióxido de carbono. Estas bacterias se diferencian de las verdes por el tipo de clorofila, la localización del azufre almacenado y el RNA ribosómico.

Las clorofilas utilizadas por estas bacterias fotosintéticas se denominan *bacterioclorofilas* y absorben la luz en longitudes de onda de mayor magnitud que las de la luz absorbida por la clorofila *a*. Las bacterioclorofilas de las bacterias sulfurosas verdes se localizan en vesículas denominadas *clorosomas* (o *vesículas de clorobios*) en la superficie interna de la membrana plasmática y unidas a ella. En las bacterias sulfurosas púrpuras, las bacterioclorofilas se localizan en invaginaciones de la membrana citoplasmática (*cromatóforos*).

En el Cuadro 5.6 se mencionan diversas características que diferencian la fotosíntesis en los eucariontes de la fotosíntesis en los procariontes.

## Fotoheterótrofos

Los organismos **fotoheterótrofos** utilizan la luz como fuente de energía, pero no pueden convertir dióxido de carbono en azúcar y deben obtener el carbono de compuestos orgánicos como alcoholes, ácidos grasos, otros ácidos orgánicos e hidratos de carbono. Estos organismos son anoxigénicos. Las **bacterias verdes no sulfurosas**, como las del género *Chloroflexus*, y las **bacterias púrpuras no sulfurosas**, como las del género *Rhodopseudomonas*, representan ejemplos de bacterias fotoheterótrofas (véase también página 304).

CUADRO **5.6 Comparación de la fotosíntesis en eucariontes y procariontes seleccionados**

| Característica | Eucariontes | Procariontes | | |
|---|---|---|---|---|
| | Algas, plantas | Cianobacterias | Bacterias verdes | Bacterias púrpuras |
| Sustancia que reduce $CO_2$ | Átomos de hidrógeno del $H_2O$ | Átomos de hidrógeno del $H_2O$ | Azufre, compuestos sulfurosos, hidrógeno gaseoso | Azufre, compuestos sulfurosos, hidrógeno gaseoso |
| Producción de oxígeno | Oxigénica | Oxigénica (y anoxigénica) | Anoxigénica | Anoxigénica |
| Tipo de clorofila | Clorofila *a* | Clorofila *a* | Bacterioclorofila *a* | Bacterioclorofila *a* o *b* |
| Sitio de la fotosíntesis | Cloroplastos con tilacoides | Tilacoides | Clorosomas | Cromatóforos |
| Ambiente | Aeróbico | Aeróbico (y anaeróbico) | Anaeróbico | Anaeróbico |

ENFOQUE CLÍNICO

# Tuberculosis humana –Dallas, Texas

A medida que lea este recuadro, encontrará una serie de interrogantes que los técnicos de laboratorio se preguntan a sí mismos cuando identifican bacterias. Intente responder cada pregunta antes de continuar con la siguiente.

1. Julia, una niña latina de 12 meses de edad, es llevada por sus padres a una sala de guardia de un hospital de Dallas, Texas. Presentaba fiebre de 39 °C, abdomen distendido, cierto dolor abdominal y diarrea acuosa. Fue internada en el servicio de pediatría del hospital en espera de los resultados de las pruebas de laboratorio y radiológicas. Los resultados sugirieron tuberculosis (TB) peritoneal. Causada por una de las varias especies íntimamente relacionadas del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, TB es una enfermedad de notificación obligatoria en los Estados Unidos. La TB peritoneal es una enfermedad de los intestinos y la cavidad abdominal.

**¿Qué órgano suele estar asociado con la tuberculosis? ¿Cómo es que alguien puede contraer tuberculosis peritoneal?**

2. La TB pulmonar se contrae por la inhalación de bacterias; la ingestión de bacterias puede producir TB peritoneal. Una laparoscopia revela que en la cavidad abdominal de Julia hay nódulos. Se extirpa una porción del nódulo para realizar una biopsia de modo que pueda observarse la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes. Por la presencia de nódulos abdominales, el médico de Julia comienza con el tratamiento antituberculoso convencional. Este tratamiento prolongado puede durar hasta 12 meses.

**¿Cuál es el paso siguiente?**

3. Los resultados de laboratorio confirman que las bacterias ácido-alcohol resistentes están, en efecto, presentes en la cavidad abdominal de Julia. En el laboratorio es necesario identificar ahora la especie de *Mycobacterium*. La identificación de especie del complejo *M. tuberculosis* se realiza mediante pruebas bioquímicas en los laboratorios de referencia (**Fig. A**). Las bacterias necesitan crecer en medios de cultivo. Las micobacterias de crecimiento lento pueden tardar hasta 6 semanas para formar colonias.

**Tras haber aislado las colonias, ¿cuál es el paso siguiente?**

4. Dos semanas después, los resultados de laboratorio muestran que las bacterias son de crecimiento lento. Según el esquema de identificación, debe realizarse la prueba de la ureasa (**Fig. B**).

**¿Cuál es el resultado que se muestra en la figura B?**

5. Dado que la prueba de la ureasa es positiva, se realiza la prueba de reducción del nitrato. Revela que las bacterias no producen la enzima nitrato reductasa. El médico de Julia les comunica a los padres que están muy cerca de identificar al patógeno que causa la enfermedad.

**¿Cuál es la bacteria?**

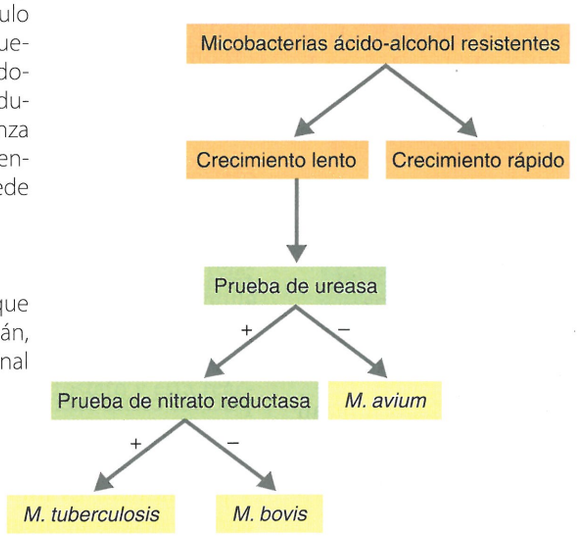



**Figura 5.A Esquema de identificación para especies seleccionadas de micobacterias de crecimiento lento.**

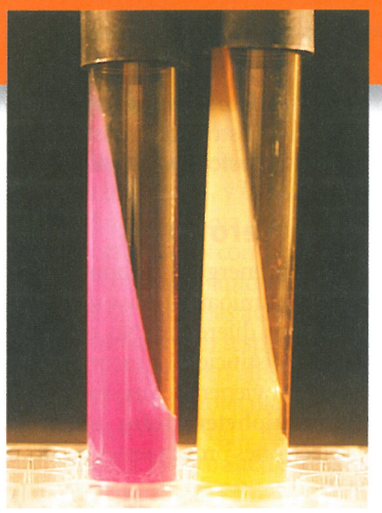



**Figura 5.B Prueba de la ureasa. En una prueba positiva, la ureasa bacteriana hidroliza la urea y produce amoníaco. Este último eleva el pH y determina que el indicador presente en el medio vire al fucsia.**

6. *M. bovis* es un patógeno que infecta sobre todo al ganado. Sin embargo, los seres humanos pueden infectarse por consumir productos lácteos no pasteurizados o por inhalar gotas infecciosas provenientes del ganado. La transmisión interhumana es rara. Las características clínicas y anatomopatológicas de TB por *M. bovis* son indistinguibles de la TB por *M. tuberculosis*, si bien la identificación de la bacteria es importante para la prevención y el tratamiento. Los niños pueden estar en alto riesgo. En un estudio, casi la mitad de los casos de TB pediátrica con cultivo positivo estuvo causada por *M. bovis*.

Lamentablemente, Julia no se recuperó de la enfermedad. Sufrió un colapso cardiovascular y falleció. La causa oficial del fallecimiento es tuberculosis peritoneal por *M. bovis*. Se debe evitar el consumo de productos provenientes de leche de vaca no pasteurizada, que tienen el riesgo de transmitir *M. bovis* si se importan de países donde la bacteria es común en el ganado.

*Fuente*: adaptado de B. Müller y cols. "Zoonotic Mycobacterium bovis-induced Tuberculosis in Humans". *Emerging Infectious Diseases*, 19(6), Junio 2013, http://dx.doi.org/10-3201/eid1906.120543.

## Quimioautótrofos

Los **quimioautótrofos** utilizan electrones provenientes de compuestos inorgánicos reducidos como fuente de energía y $CO_2$ como su fuente principal de carbono. Estos organismos fijan $CO_2$ en el ciclo de Calvin-Benson (véase Fig. 5.26). Las fuentes inorgánicas de energía de estos organismos comprenden el sulfuro de hidrógeno ($H_2S$) en el caso de *Beggiatoa*, el azufre elemental (S) en el caso de *Acidothiobacillus thiooxidans*, el amoníaco ($NH_3$) en el caso de *Nitrosomas*, los iones nitrito ($NO_2^-$) en el caso de *Nitrobacter*, el hidrógeno gaseoso ($H_2$) para las bacterias *Cupriavidus*, el ion ferroso ($Fe^{2+}$) en el caso de *Acidothiobacillus ferrooxidans* y el monóxido de carbono (CO) en

el caso de *Pseudomonas carboxydohydrogena*. La energía resultante de la oxidación de estos compuestos inorgánicos se almacena en el ATP derivado de la fosforilación oxidativa.

## Quimioheterótrofos

Las fuentes de energía y carbono de los fotoautótrofos, los fotoheterótrofos y los quimioautótrofos son fáciles de identificar porque se trata de organismos diferentes. No obstante, en los organismos quimioheterótrofos la distinción es menos clara porque, en general, la energía y el carbono provienen del mismo compuesto orgánico (p. ej., la glucosa). Los **quimioheterótrofos** específicamente utilizan como fuente de energía electrones provenientes de átomos de hidrógeno de compuestos orgánicos.

A su vez, los organismos heterótrofos se subdividen según la fuente de las moléculas orgánicas. Los **saprófitos** se nutren de materia orgánica muerta, mientras que los **parásitos** obtienen sus nutrientes de un huésped vivo. Los organismos quimioheterótrofos comprenden la mayoría de las bacterias y todos los hongos, los protozoos y los animales.

Las bacterias y los hongos pueden utilizar una gran diversidad de compuestos orgánicos como fuentes de carbono y energía. Esta capacidad permite que estos organismos vivan en medios muy diferentes. La comprensión cabal de la diversidad microbiana es interesante desde una perspectiva científica e importante desde el punto de vista económico. En algunas situaciones, el desarrollo microbiano es indeseable, por ejemplo, cuando bacterias capaces de degradar la goma destruyen una junta o una suela de goma. Sin embargo, estas mismas bacterias pueden ser beneficiosas si descomponen productos de goma de desecho, como cubiertas usadas. El microorganismo *Rhodococcus erythropolis* está ampliamente distribuido en el suelo y puede provocar enfermedad en el ser humano y otros animales. Sin embargo, esta especie también posee la capacidad de sustituir átomos de azufre presentes en el petróleo por átomos de oxígeno. La eliminación del azufre del petróleo crudo es un paso importante en el proceso de refinación del petróleo. El azufre corroe el equipamiento y los oleoductos y contribuye a la lluvia ácida, la niebla tóxica (smog) y los problemas respiratorios relacionados con la contaminación en las personas. En la actualidad, una empresa del estado de Texas, en Estados Unidos, está utilizando microorganismos *R. erythropolis* para producir petróleo sin azufre.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿A cuál de los cuatro grupos mencionados pertenecen casi todos los microbios más importantes desde el punto de vista médico? **5-23**

***

A continuación, describiremos la forma en que las células utilizan las vías metabólicas generadoras de ATP para la síntesis de compuestos orgánicos como hidratos de carbono, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos.

# Vías metabólicas para la utilización de energía

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**5-24** Describir los tipos principales de anabolismo y su relación con el catabolismo.

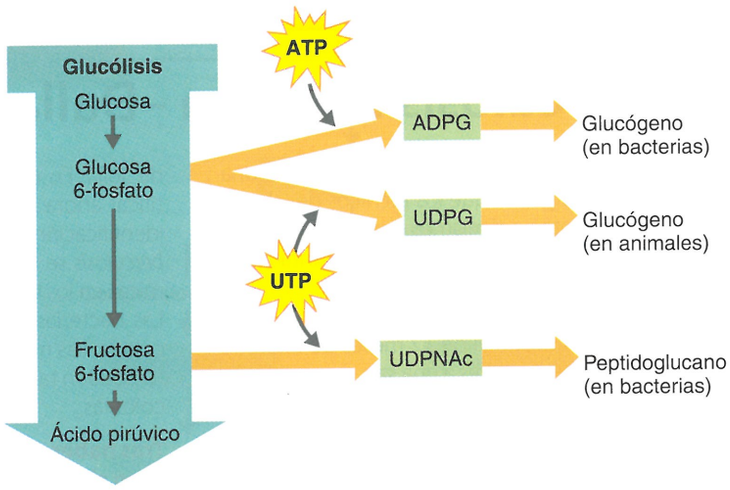



**Figura 5.29 Biosíntesis de los polisacáridos.**

? ¿Cómo se utilizan los polisacáridos en las células?

Hasta el momento, hemos considerado la producción de energía. A través de la oxidación de las moléculas orgánicas, los organismos producen energía mediante respiración aeróbica, respiración anaeróbica y fermentación. Gran parte de esta energía se libera en forma de calor. La oxidación metabólica completa de la glucosa a dióxido de carbono y agua se considera un proceso muy eficiente, pero alrededor del 45% de la energía almacenada en la glucosa se pierde en forma de calor. Las células utilizan la energía remanente que permanece atrapada en los enlaces de ATP para una diversidad de procesos. Los microbios utilizan el ATP como fuente de energía para el transporte de sustancias a través de la membrana plasmática, proceso que se denomina transporte activo (véase Capítulo 4, páginas 89-90). Los microbios también utilizan parte de su energía para el movimiento flagelar (también se comenta en el Capítulo 4). Sin embargo, la mayoría del ATP se usa para producir nuevos componentes celulares. Estos procesos se producen en forma continua en todas las células y en general son más rápidos en las células procariontes que en las eucariontes.

Los organismos autótrofos producen compuestos orgánicos mediante la fijación del dióxido de carbono en el ciclo de Calvin-Benson (véase Fig. 5.26). Este proceso requiere energía (ATP) y electrones (provenientes de la oxidación de NADPH). Por el contrario, los heterótrofos necesitan una fuente preexistente de compuestos orgánicos para la biosíntesis de sus componentes celulares, usualmente a partir de moléculas más simples. Las células utilizan estos compuestos como fuentes de carbono y energía. A continuación comentaremos la biosíntesis de algunas clases representativas de moléculas biológicas, como hidratos de carbono, lípidos, aminoácidos, purinas y pirimidinas. Es importante tener presente que las reacciones de síntesis necesitan un aporte neto de energía.

## Biosíntesis de polisacáridos

Los microorganismos sintetizan azúcares y polisacáridos. Los átomos de carbono necesarios para sintetizar glucosa provienen de los productos intermediarios producidos durante procesos como la glucólisis y el ciclo de Krebs, y de lípidos o aminoácidos. Después de sintetizar glucosa (u otros azúcares simples), las bacterias pueden utilizarla para formar polisacáridos más complejos, como el glucó-

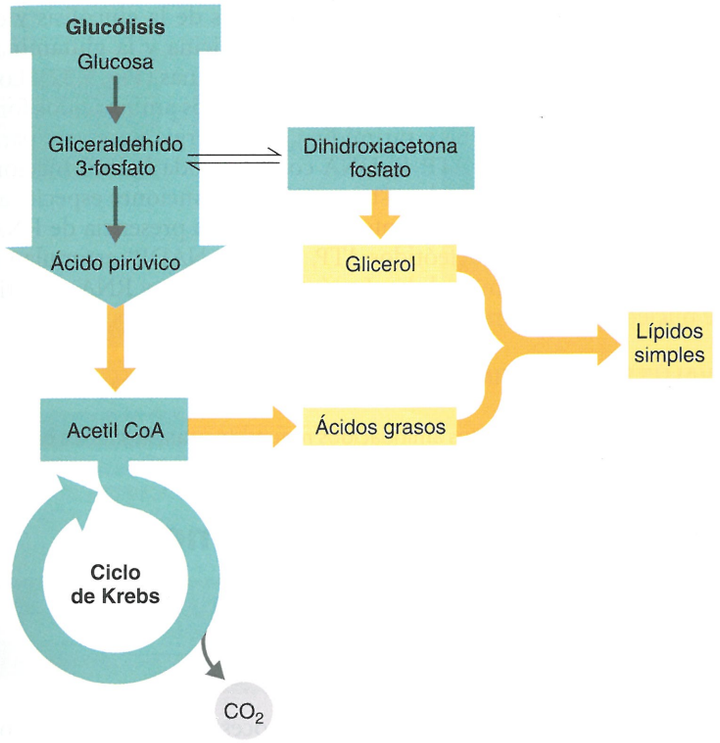



**Figura 5.30 Biosíntesis de los lípidos simples.**

? ¿Cuál es el uso principal de los lípidos en las células?

geno. Para que las bacterias puedan convertir la glucosa en glucógeno, es necesario que las unidades de glucosa experimenten un proceso de fosforilación y se unan entre sí. El producto de la fosforilación de la glucosa es la glucosa 6-fosfato. Este proceso consume energía, en general en forma de ATP. La síntesis bacteriana de glucógeno requiere el agregado de una molécula de ATP a la glucosa 6-fosfato para formar *adenosindifosfoglucosa* (*ADPG*) (Fig. 5.29). La ADPG se une a otras moléculas similares para formar glucógeno.

Los animales utilizan un nucleótido llamado uridintrifosfato (UTP) como fuente de energía y glucosa 6-fosfato para sintetizar glucógeno (y muchos otros hidratos de carbono) a partir de la *uridindifosfoglucosa* (*UDPG*) (véase Fig. 5.29). Un compuesto relacionado con la UDPG y denominado *UDP-N-acetilglucosamina* (*UDPNAc*) es el material inicial fundamental para la biosíntesis de peptidoglucano, la sustancia que forma la pared celular de las bacterias. La UDPNAc se forma a partir de fructosa 6-fosfato y esta reacción también consume ATP.

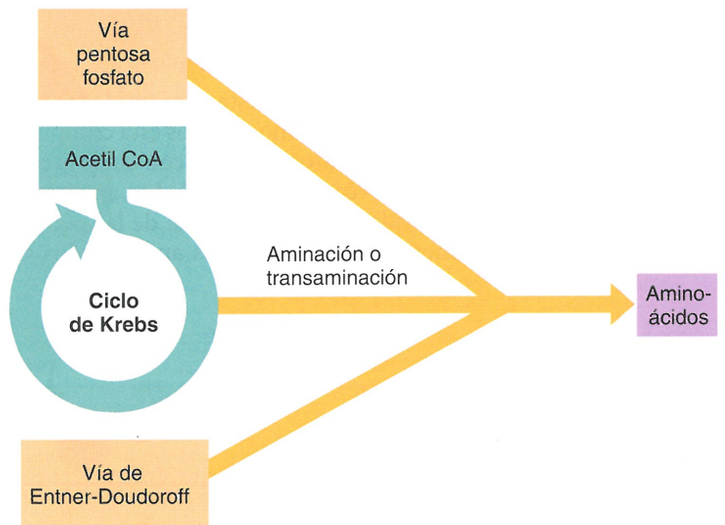
## Biosíntesis de lípidos

Dado que los lípidos presentan una composición química muy variable, su síntesis tiene lugar mediante diferentes vías. Las células sintetizan grasas mediante la unión del glicerol con ácidos grasos. La fracción glicerol de las grasas deriva de la dihidroxiacetona fosfato, un producto intermediario que se forma durante la glucólisis. Los ácidos grasos, que consisten en hidrocarburos (hidrógenos unidos a carbonos) de cadena larga, se forman por la unión sucesiva de fragmentos de dos carbonos de la acetil CoA (Fig. 5.30). Al igual que en el caso de la síntesis de polisacáridos, las unidades elementales de las grasas y otros lípidos se unen entre sí mediante reacciones de deshidratación que consumen energía, no siempre en la forma de ATP.

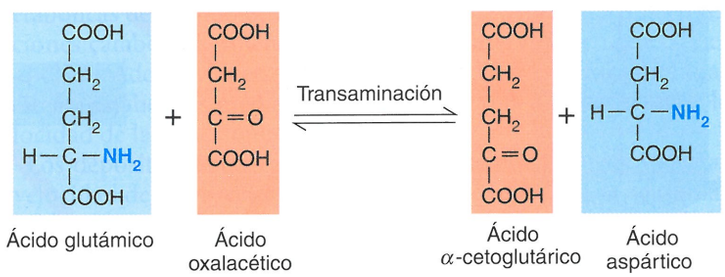
La función más importante de los lípidos es actuar como componentes estructurales de las membranas biológicas, y la mayoría de los lípidos de membrana son fosfolípidos. La membrana plasmática de las células eucariontes también contiene otro lípido con una estructura muy diferente llamado colesterol. Las ceras son lípidos importantes para la estructura de la pared celular de las bacterias ácido-alcohol resistentes. Otros lípidos, como los carotenoides, son responsables de los pigmentos rojo, anaranjado y amarillo presentes en algunos microorganismos. Algunos lípidos forman parte de las moléculas de clorofila. Los lípidos también sirven como depósitos de energía. Recuérdese que después del proceso de oxidación biológica los productos de degradación de los lípidos ingresan en el ciclo de Krebs.

## Biosíntesis de aminoácidos y proteínas

Los aminoácidos son indispensables para la biosíntesis de proteínas. Algunos microorganismos, como *E. coli*, contienen las enzimas necesarias para utilizar materiales iniciales, como la glucosa y las sales




**(a)** Biosíntesis de aminoácidos




**(b)** Proceso de transaminación

**Figura 5.31 Biosíntesis de los aminoácidos. (a)** Vías de la biosíntesis de los aminoácidos a través de la aminación o la transaminación de los productos intermediarios del metabolismo de los hidratos de carbono a partir del ciclo de Krebs, la vía pentosa fosfato y la vía de Entner-Doudoroff. **(b)** La transaminación, un proceso por el que se forman nuevos aminoácidos con grupos amino provenientes de los aminoácidos preexistentes. El ácido glutámico y el ácido aspártico son aminoácidos; los otros dos compuestos son intermediarios en el ciclo de Krebs.

? ¿Cuál es la función de los aminoácidos en las células?

inorgánicas, para la síntesis de los aminoácidos que necesitan. Los organismos con las enzimas necesarias pueden sintetizar directa o indirectamente todos los aminoácidos a partir de los productos intermedios del metabolismo de los hidratos de carbono (Fig. 5.31a). Otros microbios deben incorporar algunos aminoácidos preformados que provee el medio circundante.

Otra fuente importante de *precursores* (productos intermediarios) de la síntesis de aminoácidos es el ciclo de Krebs. El agregado de un grupo amino al ácido pirúvico o a un ácido orgánico del ciclo de Krebs apropiado convierte al ácido en un aminoácido. Este proceso se denomina **aminación**. Si el grupo amino proviene de un aminoácido preexistente, el proceso recibe el nombre de **transaminación** (Fig. 5.31b).

La mayoría de los aminoácidos presentes en el interior de las células están destinados a ser unidades fundamentales para la síntesis de proteínas. Las proteínas cumplen funciones celulares importantes como enzimas, componentes estructurales y toxinas, para mencionar solo algunas de sus propiedades. La unión de aminoácidos para formar proteínas requiere reacciones de deshidratación y consume energía en forma de ATP. El mecanismo de la síntesis de proteínas se relaciona con la participación de genes y se comenta en el Capítulo 8.

## Biosíntesis de purinas y pirimidinas

Las moléculas de DNA y RNA están compuestas por unidades repetitivas denominadas *nucleótidos*, y cada uno de estos está compuesto por una purina o pirimidina, una pentosa (azúcar con cinco átomos de carbono) y un grupo fosfato (véase Capítulo 2). Los azúcares de cinco carbonos de los nucleótidos derivan de la vía de las pentosas fosfato o de la vía de Entner-Doudoroff. Ciertos aminoácidos sintetizados a partir de productos intermediarios de la glucólisis y el ciclo de Krebs, como el ácido aspártico, la glicina y la glutamina, participan en la biosíntesis de purinas y pirimidinas (Fig. 5.32). Los átomos de carbono y nitrógeno derivados de estos aminoácidos forman los anillos de purina y pirimidina, y la energía necesaria para la síntesis proviene del ATP. El DNA contiene toda la información necesaria para determinar las estructuras y las funciones específicas de las células. La síntesis de proteínas requiere la presencia de RNA y DNA. Además, los nucleótidos ATP, $NAD^+$ y $NADP^+$ estimulan e inhiben el metabolismo celular. La síntesis de DNA y RNA a partir de nucleótidos se comentará en el Capítulo 8.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿De dónde provienen los aminoácidos requeridos para la síntesis de proteínas? **5-24**

# Integración del metabolismo

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**5-25** Definir las *vías anfibólicas*.

Hasta el momento, hemos visto que los procesos metabólicos de los microbios producen energía a partir de la luz, los compuestos inorgánicos y los compuestos orgánicos. También se producen reacciones en las que la energía se utiliza para la biosíntesis. Este alto grado de diversidad funcional lleva a pensar que las reacciones anabólicas y catabólicas son independientes entre sí, tanto desde una perspec-

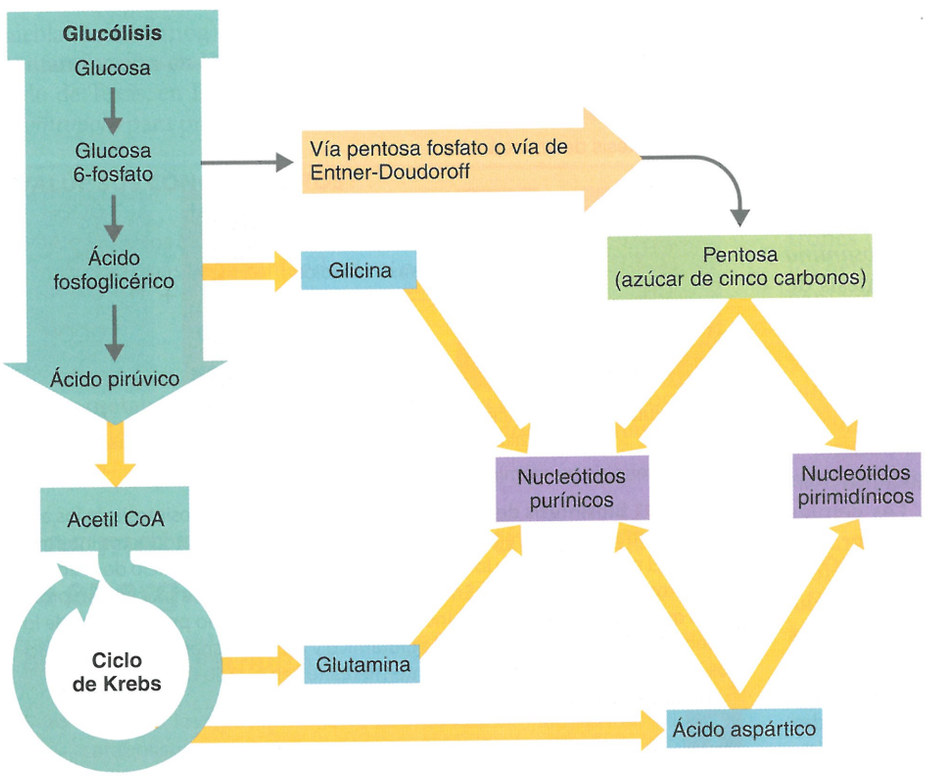



**Figura 5.32 Biosíntesis de los nucleótidos purina y pirimidina.**

? ¿Cuáles son las funciones de los nucleótidos en una célula?

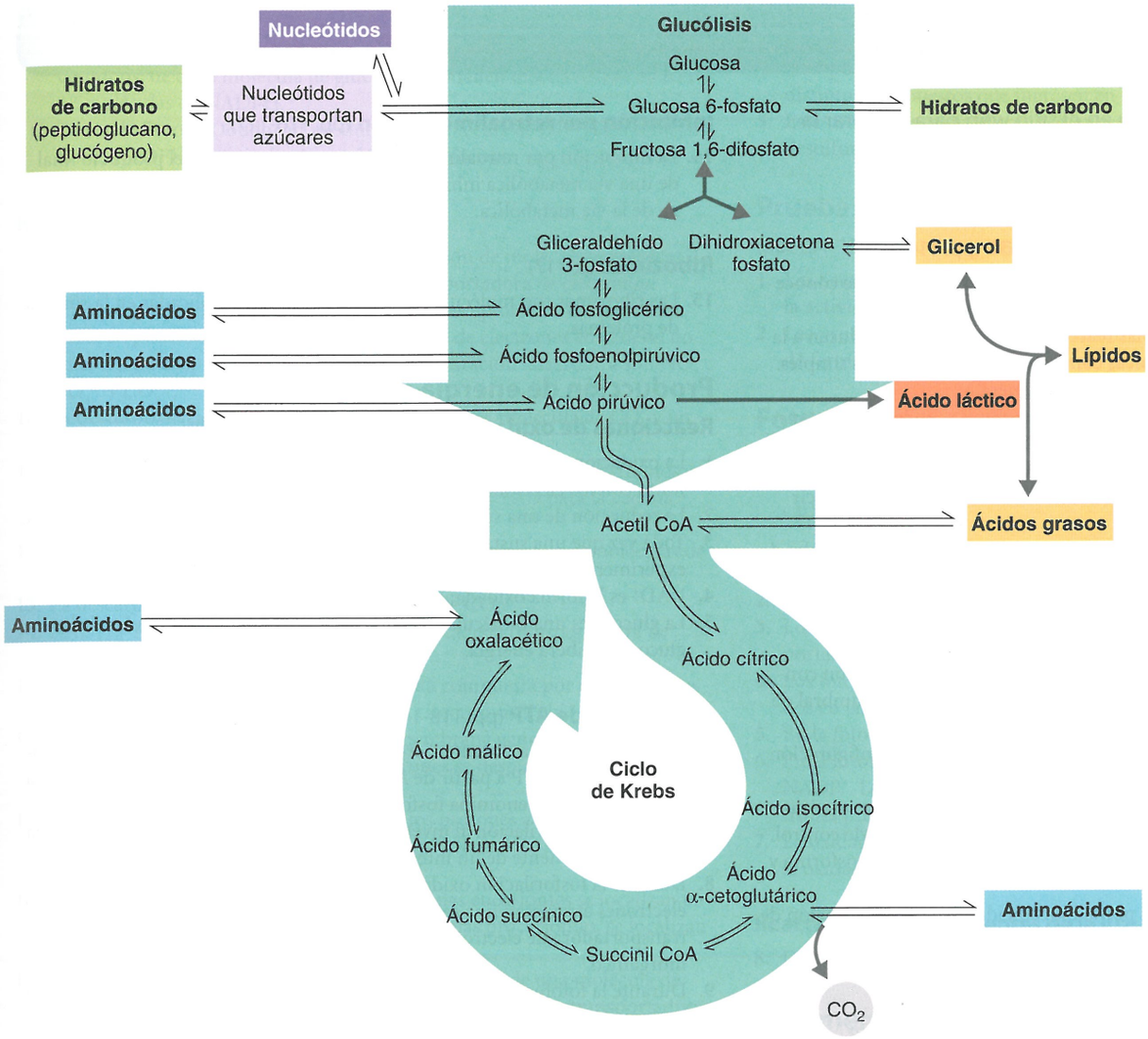



**Figura 5.33 Integración del metabolismo.** Se muestran los intermediarios fundamentales. Si bien no se indican en la figura, los aminoácidos y la ribosa se utilizan para la síntesis de los nucleótidos purinas y pirimidinas (véase **Fig. 5.32**). Las flechas dobles indican vías anfibólicas.

**?** ¿Cuál es el objetivo de la vía anfibólica?

tiva espacial como temporal. En realidad, las reacciones anabólicas y catabólicas se relacionan entre sí mediante un grupo de productos intermediarios comunes (identificados como productos intermediarios fundamentales en la **Fig. 5.33**). Además, las reacciones anabólicas y catabólicas comparten algunas vías metabólicas comunes, como el ciclo de Krebs. Por ejemplo, las reacciones del ciclo de Krebs no solo conducen a la oxidación de la glucosa, sino que también forman productos intermedios que se pueden convertir en aminoácidos. Las vías metabólicas comunes a las reacciones anabólicas y catabólicas se denominan **vías anfibólicas**, lo que significa que cumplen una doble función.

Las vías anfibólicas crean un nexo entre las reacciones que conducen a la degradación y la síntesis de hidratos de carbono, lípidos, proteínas y nucleótidos. Estas vías permiten que se produzcan reacciones simultáneas en las que el producto de degradación resultante de una de ellas se utilice para sintetizar un compuesto diferente en otra y viceversa. Dado que diversos productos intermediarios son comunes a las reacciones anabólicas y catabólicas, existen mecanismos que regulan las vías de síntesis y degradación, y permiten que estas reacciones se produzcan en forma simultánea. Uno de estos mecanismos consiste en el uso de diferentes coenzimas para las vías metabólicas de sentido opuesto. Por ejemplo, $NAD^+$ participa en reacciones catabólicas, mientras que $NADP^+$ interviene en reacciones anabólicas. Además, las enzimas pueden coordinar las reacciones anabólicas y catabólicas mediante la aceleración o la aminoración de la velocidad de las reacciones bioquímicas.

Los depósitos de energía de una célula también pueden afectar la velocidad de las reacciones bioquímicas. Por ejemplo, la acumulación de ATP es una señal para que una enzima bloquee la glucólisis; este mecanismo de control ayuda a sincronizar la glucólisis con el ciclo de Krebs. Así, un aumento del consumo de ácido cítrico, sea debido a una mayor demanda de ATP o a que las vías anabólicas agotan los productos intermediarios del ciclo del ácido cítrico, induce un aumento de la glucólisis para cubrir las demandas.

## EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Resuma la integración de las vías metabólicas con la síntesis de peptidoglucanos a modo de ejemplo. **5-25**

# Reseña de estudio

Visite el área de estudio en el sitio web para explorar la microbiología interactiva.

## Reacciones catabólicas y anabólicas (pp. 110-111)

1. La suma de todas las reacciones químicas de un organismo vivo se conoce con el nombre de metabolismo.
2. El término catabolismo designa las reacciones químicas que conducen a la degradación de moléculas orgánicas complejas en sustancias más simples. En general, las reacciones catabólicas liberan energía.
3. El término anabolismo designa las reacciones químicas en las que sustancias más simples se combinan para formar moléculas más complejas. En general, las reacciones catabólicas consumen energía.
4. La energía derivada de las reacciones catabólicas se utiliza para producir reacciones anabólicas.
5. La energía utilizada en las reacciones químicas se almacena en moléculas de ATP.

## Enzimas (pp. 111-117)

1. Las enzimas son proteínas producidas por células vivas cuya función consiste en catalizar reacciones químicas mediante la reducción del umbral de energía de activación.
2. Por lo general, las enzimas son proteínas globulares con una configuración tridimensional característica.
3. Las enzimas son eficientes, pueden funcionar a una temperatura relativamente reducida y están sujetas a diversos mecanismos celulares de control.
4. Cuando una enzima y un sustrato se combinan, el sustrato se transforma y la enzima se recupera.
5. Las enzimas están caracterizadas por la especificidad, que es una función de sus sitios activos.

### Denominación de las enzimas (p. 113)

6. En general, los nombres de las enzimas finalizan con el sufijo *-asa*.
7. Las seis clases de enzimas se definen según los tipos de reacciones que catalizan.

### Componentes de las enzimas (pp. 113-114)

8. La mayoría de las enzimas son holoenzimas compuestas por una fracción proteica (apoenzima) y una fracción no proteica (cofactor).
9. El cofactor puede ser un ion metálico (hierro, cobre, magnesio, manganeso, cinc, calcio o cobalto) o una molécula orgánica compleja denominada coenzima ($NAD^+$, $NADP^+$, FMN, FAD o coenzima A).

### Factores que inciden en la actividad enzimática (pp. 114-116)

10. En presencia de temperatura elevada, las enzimas experimentan un proceso de desnaturalización y pierden sus propiedades catalíticas; en presencia de baja temperatura, la velocidad de la reacción disminuye.
11. El pH asociado con una máxima actividad enzimática se conoce con el nombre de pH óptimo.
12. La actividad enzimática aumenta a medida que lo hace la concentración de sustrato hasta que las enzimas están saturadas.
13. Los inhibidores competitivos compiten con el sustrato normal por el sitio activo de la enzima. Los inhibidores no competitivos actúan sobre otras regiones de la apoenzima o sobre el cofactor y disminuyen la capacidad de la enzima de combinarse con su sustrato normal.

### Inhibición por retroalimentación (pp. 116-117)

14. La inhibición por retroalimentación tiene lugar cuando el producto final de una vía metabólica inhibe la actividad de una enzima cerca del comienzo de la vía metabólica.

### Ribozimas (p. 117)

15. Las ribozimas son moléculas de RNA enzimáticas implicadas en la síntesis de proteínas.

## Producción de energía (pp. 117-119)

### Reacciones de oxidación y reducción (pp. 117-118)

1. La oxidación es la eliminación de uno o más electrones de un sustrato. Junto con los electrones, a menudo se eliminan protones ($H^+$).
2. La reducción de una sustancia implica la ganancia de uno o más electrones.
3. Toda vez que una sustancia experimenta una oxidación, otra sustancia experimenta simultáneamente una reducción.
4. $NAD^+$ es la forma oxidada; NADH es la forma reducida.
5. La glucosa es una molécula reducida; durante la oxidación celular de la glucosa, se libera energía.

### Generación de ATP (pp. 118-119)

6. La energía liberada durante ciertas reacciones metabólicas puede ser captada para formar ATP a partir de ADP y $P_i$ (fosfato). El agregado de un $P_i$ a una molécula se denomina fosforilación.
7. Durante la fosforilación al nivel del sustrato se agrega un P de alta energía al ADP, proveniente de un intermediario del catabolismo.
8. Durante la fosforilación oxidativa, se libera energía a medida que los electrones atraviesan una serie de aceptores de electrones (una cadena transportadora de electrones) y finalmente pasan al $O_2$ o a otro compuesto inorgánico.
9. Durante la fotofosforilación, la energía proveniente de la luz es captada por la clorofila y los electrones atraviesan una serie de aceptores de electrones. La transferencia de electrones libera energía que se utiliza para la síntesis de ATP.

### Vías metabólicas de producción de energía (p. 119)

10. Una serie de reacciones químicas catalizadas por enzimas y denominadas globalmente vías metabólicas permiten el almacenamiento de energía en moléculas orgánicas y la liberación de energía desde estas moléculas.

## Catabolismo de los hidratos de carbono (pp. 119-131)

1. La mayor parte de la energía de una célula deriva de la oxidación de los hidratos de carbono.
2. Los dos tipos principales de catabolismo de la glucosa son la respiración celular, en la que la glucosa experimenta una degradación completa, y la fermentación, en la que experimenta una degradación parcial.

### Glucólisis (p. 121)

3. La vía más común de la oxidación de la glucosa es la glucólisis. El ácido pirúvico es el producto final.
4. A partir de una molécula de glucosa, se producen dos moléculas de ATP y dos moléculas de NADH.

### Otras vías de glucólisis (p. 121)

5. La vía de las pentosas fosfato se utiliza para metabolizar azúcares de cinco carbonos; de cada molécula de glucosa se obtienen una molécula de ATP y 12 moléculas de NADPH.
6. La vía de Entner-Doudoroff produce una molécula de ATP y dos moléculas de NADPH a partir de una molécula de glucosa.

### Respiración celular (pp. 121-126)

7. Durante la respiración, tiene lugar la oxidación de moléculas orgánicas. La energía se genera a partir de la cadena transportadora de electrones.
8. En la respiración aeróbica, el $O_2$ actúa como aceptor final de electrones.
9. En la respiración anaeróbica, el aceptor final de electrones en general no es el $O_2$; los aceptores de electrones en la respiración anaeróbica son $NO_3^-$, $SO_4^{2-}$ y $CO_3^{2-}$.
10. La descarboxilación del ácido pirúvico genera una molécula de $CO_2$ y un grupo acetilo.
11. Durante el ciclo de Krebs, se oxidan dos grupos acetilo de dos carbonos cada uno. Los electrones son captados por $NAD^+$ y FAD para la cadena transportadora de electrones.
12. A partir de una molécula de glucosa, la oxidación genera seis moléculas de NADH, dos moléculas de $FADH_2$ y dos moléculas de ATP.
13. La descarboxilación produce seis moléculas de $CO_2$.
14. NADH y $FADH_2$ transportan electrones a la cadena transportadora de electrones a través del NADH.
15. La cadena transportadora de electrones está compuesta por diversos tipos de transportadores, como flavoproteínas, citocromos y ubiquinonas.
16. Los protones bombeados a través de la membrana generan una fuerza motriz protónica a medida que los electrones se desplazan a través de una serie de aceptores o transportadores.
17. La energía producida por el reingreso de los protones a través de la membrana es utilizada por la ATP sintasa para producir ATP a partir de ADP y $P_i$.
18. Los transportadores de electrones en las células eucariontes se localizan en la membrana mitocondrial interna; en las células procariontes, se localizan en la membrana citoplasmática.
19. En los procariontes aerobios, la oxidación completa de una molécula de glucosa mediante la glucólisis, el ciclo de Krebs y la cadena transportadora de electrones genera 38 moléculas de ATP.
20. En los eucariontes, la oxidación completa de una molécula de glucosa genera 36 moléculas de ATP.
21. La producción total de ATP es menor que durante la respiración aeróbica porque en condiciones anaeróbicas solo funciona una parte del ciclo de Krebs.

### Fermentación (pp. 126-131)

22. La fermentación libera energía a partir de azúcares u otras moléculas orgánicas por oxidación.
23. La fermentación no necesita $O_2$.
24. La fosforilación a nivel del sustrato produce dos moléculas de ATP.
25. Los electrones provenientes del sustrato reducen $NAD^+$.
26. El aceptor final de electrones es una molécula orgánica.
27. En la fermentación del ácido láctico, el ácido pirúvico es reducido por NADH para formar ácido láctico.
28. En la fermentación alcohólica, el acetaldehído es reducido por NADH para formar etanol.
29. Los fermentadores heterolácticos pueden usar la vía de las pentosas fosfato para producir ácido láctico y etanol.

## Catabolismo de los lípidos y las proteínas (p. 131)

1. Las lipasas hidrolizan los lípidos para formar glicerol y ácidos grasos.
2. Los ácidos grasos y otros hidrocarburos son catabolizados por beta-oxidación.
3. Los productos del catabolismo pueden experimentar una nueva degradación en la glucólisis y el ciclo de Krebs.
4. Para poder ser catabolizados, los aminoácidos deben convertirse antes en distintos compuestos que ingresen en el ciclo de Krebs.
5. Esta conversión se produce mediante transaminación, descarboxilación y desulfuración.

## Pruebas bioquímicas e identificación de las bacterias (pp. 131-133)

1. Las bacterias y las levaduras pueden identificarse mediante la detección de la actividad de sus enzimas.
2. Las pruebas de fermentación permiten determinar si un organismo es capaz de fermentar un hidrato de carbono para producir ácido y gas.

## Fotosíntesis (pp. 133-135)

1. La fotosíntesis es la conversión de la energía lumínica proveniente del sol en energía química; la energía química se utiliza para el proceso de fijación del carbono.

### Reacciones dependientes de la luz: fotofosforilación (p. 135)

2. La clorofila *a* es utilizada por las plantas verdes, las algas y las cianobacterias.
3. Los electrones que provienen de la clorofila circulan por una cadena transportadora de electrones en la cual se produce ATP por quimioósmosis.
4. Los fotosistemas están formados por la clorofila y otros pigmentos empacados en las membranas tilacoides.
5. En la fotofosforilación cíclica los electrones retornan a la clorofila.
6. En la fotofosforilación no cíclica, los electrones se utilizan para reducir $NADP^+$. Los electrones eliminados de la clorofila son sustituidos por electrones provenientes de $H_2O$ o $H_2S$.
7. La oxidación del $H_2O$ por plantas verdes, algas o cianobacterias genera $O_2$; la oxidación de $H_2S$ por bacterias sulfurosas genera gránulos de $S^0$.

### Reacciones independientes de la luz: ciclo de Calvin-Benson (p. 135)

8. Durante el ciclo de Calvin-Benson, se utiliza $CO_2$ para sintetizar azúcares.

## Resumen de los mecanismos productores de energía (pp. 135-136)

1. La luz solar se convierte en energía química mediante reacciones de oxidación y reducción que se producen en los organismos fotótrofos. Los quimiótrofos pueden aprovechar esta energía química.
2. En las reacciones de oxidación y reducción, la energía deriva de la transferencia de electrones.
3. Para producir energía, una célula necesita un donante de electrones (orgánico o inorgánico), un sistema de transportadores de electrones y un aceptor final de electrones (orgánico o inorgánico).

## Diversidad metabólica entre los organismos (pp. 136-140)

1. Los organismos fotoautótrofos obtienen energía por fotofosforilación y fijan el carbono derivado del $CO_2$ mediante el ciclo de Calvin-Benson para sintetizar compuestos orgánicos.
2. Las cianobacterias son organismos fotótrofos oxigénicos. Las bacterias verdes y púrpuras son organismos fotótrofos anoxigénicos.
3. Los organismos fotoheterótrofos utilizan luz como fuente de energía y un compuesto orgánico como fuente de carbono y donante de electrones.
4. Los organismos quimioautótrofos utilizan compuestos inorgánicos como fuente de energía y dióxido de carbono como fuente de carbono.
5. Los organismos quimioheterótrofos utilizan moléculas orgánicas complejas como fuentes de energía y carbono.

## Vías metabólicas para la utilización de energía (pp. 140-142)

### Biosíntesis de polisacáridos (pp. 140-141)

1. El glucógeno se forma a partir de la ADPG.
2. La UDPNAc es el material inicial para la biosíntesis de peptidoglucano.

### Biosíntesis de lípidos (p. 141)

3. Los lípidos se sintetizan a partir de los ácidos grasos y el glicerol.
4. El glicerol proviene de dihidroxiacetona fosfato y los ácidos grasos se forman a partir de acetil CoA.

### Biosíntesis de aminoácidos y proteínas (p. 141-142)

5. Los aminoácidos son necesarios para la biosíntesis de proteínas.
6. Todos los aminoácidos pueden sintetizarse en forma directa o indirecta a partir de productos intermediarios del metabolismo de los hidratos de carbono, sobre todo los derivados del ciclo de Krebs.

### Biosíntesis de purinas y pirimidinas (p. 142)

7. Los azúcares que componen los nucleótidos derivan de la vía de las pentosas fosfato o de la vía de Entner-Doudoroff.
8. El esqueleto de las purinas y las pirimidinas está formado por átomos de carbono y nitrógeno derivados de ciertos aminoácidos.

## Integración del metabolismo (pp. 142-143)

1. Las reacciones anabólicas y catabólicas se integran a través de un grupo de productos intermediarios comunes.
2. Estas vías metabólicas integradas se designan con el nombre de vías anfibólicas.

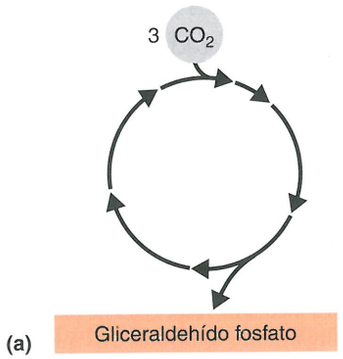
# Cuestionario de estudio

Al final del libro pueden consultarse las respuestas de las Preguntas de revisión, opciones múltiples, de razonamiento y de aplicación clínica.

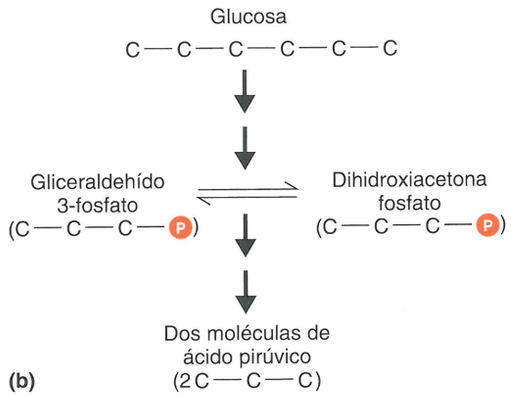
## Conocimientos y comprensión

### Preguntas de revisión

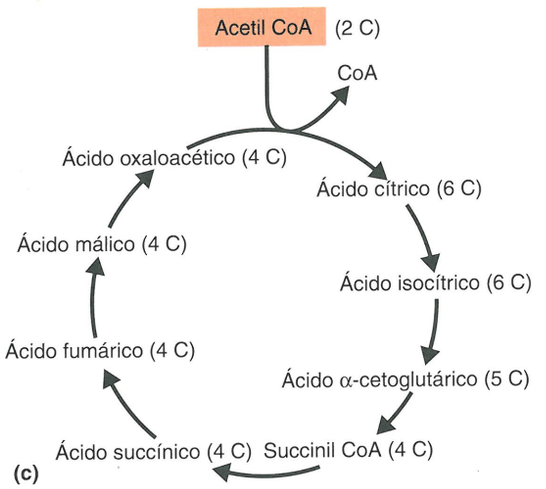
Utilice los diagramas (a), (b) y (c) para las pregunta 1.




(a)

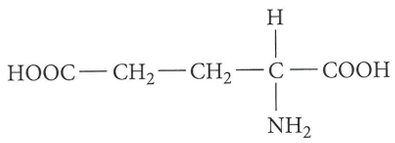



(b)



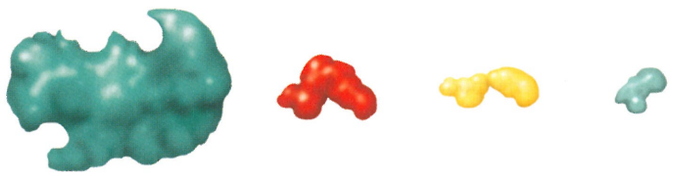

(c)

1. Nombre las vías diagramadas en (a), (b) y (c) de la figura.
   a. Indique dónde se cataboliza el glicerol y dónde se catabolizan los ácidos grasos.
   b. Indique dónde se cataboliza el aminoácido ácido glutámico:

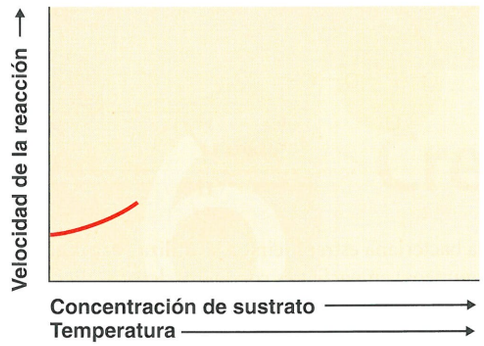



   c. Indique cómo se relacionan estas vías metabólicas.
   d. ¿Dónde se necesita ATP en las vías (a) y (b)?
   e. ¿Dónde se libera $CO_2$ en las vías (b) y (c)?
   f. Indique dónde se cataboliza un hidrocarburo de cadena larga, como el petróleo.
   g. ¿Dónde se utiliza y se produce NADH (o $FADH_2$ o NADPH) en estas vías?
   h. Indique cuatro sitios en los que las vías anabólicas y catabólicas están integradas.

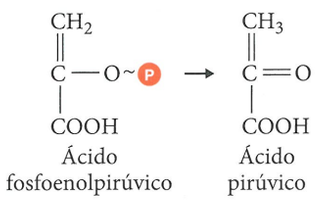
2. DIBÚJELO Utilice los diagramas que figuran a continuación para indicar:
   **a.** dónde se fijará el sustrato.
   **b.** dónde se fijará el inhibidor competitivo.
   **c.** dónde se fijará el inhibidor no competitivo.
   **d.** cuál de los cuatro elementos podría ser el inhibidor en la inhibición por retroalimentación.
   **e.** qué efecto tendrán las reacciones en (a), (b) y (c).




3. DIBÚJELO Una enzima y un sustrato se combinan. La velocidad inicial de la reacción es la indicada en el gráfico que figura a continuación. Para completar el gráfico, indique el efecto del aumento de la concentración de sustrato sobre una concentración constante de enzima. Indique el efecto del aumento de la temperatura.




4. Defina una *reacción de oxidación y reducción* y mencione las diferencias entre los siguientes términos:
   **a.** respiración aeróbica y respiración anaeróbica.
   **b.** respiración y fermentación.
   **c.** fotofosforilación cíclica y fotofosforilación no cíclica.
5. Existen tres mecanismos para la fosforilación del ADP con producción resultante de ATP. Escriba el nombre del mecanismo que corresponde a cada reacción mencionada en el cuadro siguiente.

| ATP generado por | Reacción |
|---|---|
| a._____ | Un electrón liberado desde la clorofila por la acción de la luz pasa a una cadena transportadora de electrones. |
| b._____ | El citocromo *c* transfiere dos electrones al citocromo *a*. |
| c._____ |  |



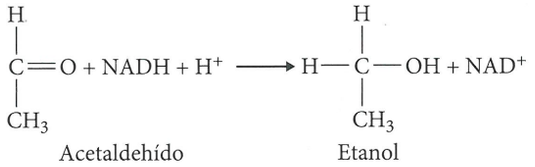
6. Todas las reacciones bioquímicas generadoras de energía que se producen en las células, como la fotofosforilación y la glucólisis, son reacciones _____.
7. Complete el cuadro siguiente con las fuentes de carbono y de energía de cada tipo de organismo

| Organismo | Fuente de carbono | Fuente de energía |
|---|---|---|
| Fotoautótrofo | a._____ | b._____ |
| Fotoheterótrofo | c._____ | d._____ |
| Quimioautótrofo | e._____ | f._____ |
| Quimioheterótrofo | g._____ | h._____ |

8. Defina con sus propios términos el mecanismo quimioosmótico de generación de ATP. En la **figura 5.16**, señale lo siguiente utilizando la letra correspondiente:
   **a.** el lado ácido de la membrana
   **b.** el lado con carga eléctrica positiva
   **c.** energía potencial
   **d.** energía cinética
9. ¿Por qué debe reoxidarse el NADH? ¿Cómo sucede esto en un organismo que utiliza la respiración? ¿La fermentación?
10. NÓMBRELO ¿Qué tipo nutricional es un microbio incoloro que utiliza el ciclo de Calvin, $H_2$ como donante de electrones a su cadena transportadora de electrones y S elemental como aceptor de electrones a su cadena transportadora de electrones?

## Preguntas de opciones múltiples

1. ¿Qué sustancia de la reacción siguiente experimenta un proceso de reducción?




   **a.** Acetaldehído
   **b.** NADH
   **c.** Etanol
   **d.** $NAD^+$
2. ¿Cuál de las siguientes reacciones produce una mayor cantidad de moléculas de ATP durante el metabolismo aeróbico?
   **a.** Glucosa → glucosa 6-fosfato
   **b.** Ácido fosfoenolpirúvico → ácido pirúvico
   **c.** Glucosa → ácido pirúvico
   **d.** Acetil CoA → $CO_2 + H_2O$.
   **e.** Ácido succínico → ácido fumárico
3. ¿Cuál de los siguientes procesos *no* genera ATP?
   **a.** Fotofosforilación
   **b.** Ciclo de Calvin-Benson
   **c.** Fosforilación oxidativa
   **d.** Fosforilación a nivel del sustrato
   **e.** Todos los anteriores generan ATP

4. ¿Cuál de los siguientes compuestos contiene la mayor cantidad de energía para una célula?
   **a.** $CO_2$
   **b.** ATP
   **c.** Glucosa
   **d.** $O_2$
   **e.** Ácido láctico
5. ¿Cuál de las siguientes es la mejor definición del ciclo de Krebs?
   **a.** La oxidación del ácido pirúvico
   **b.** La forma en la que una célula produce $CO_2$
   **c.** Una serie de reacciones químicas en las que se produce NADH a partir de la oxidación del ácido pirúvico
   **d.** Un método para producir ATP mediante la fosforilación del ADP
   **e.** Una serie de reacciones químicas en las que se produce ATP a partir de la oxidación del ácido pirúvico
6. ¿Cuál de las siguientes es la mejor definición de *respiración*?
   **a.** Una secuencia de moléculas transportadoras con $O_2$ como aceptor final de electrones
   **b.** Una secuencia de moléculas transportadoras con una molécula inorgánica como aceptor final de electrones
   **c.** Una forma de generar ATP
   **d.** La oxidación completa de glucosa a $CO_2$ y $H_2O$
   **e.** Una serie de reacciones en las que el ácido pirúvico es oxidado para formar $CO_2$ y $H_2O$

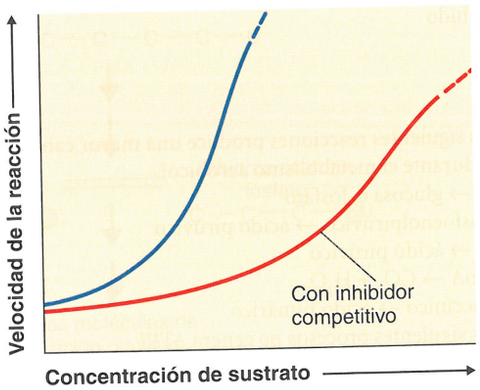
Utilice las siguientes opciones para responder a las preguntas 7 a 10.

   **a.** El crecimiento de *E. coli* en un caldo de glucosa a 35 °C con $O_2$ durante 5 días.
   **b.** El crecimiento de *E. coli* en un caldo de glucosa a 35 °C sin $O_2$ durante 5 días
   **c.** a y b
   **d.** Ni a ni b

7. ¿Qué cultivo produce la mayor cantidad de ácido láctico?
8. ¿Qué cultivo produce la mayor cantidad de ATP?
9. ¿Qué cultivo utiliza $NAD^+$?
10. ¿Qué cultivo utiliza la mayor cantidad de glucosa?

## Preguntas de razonamiento

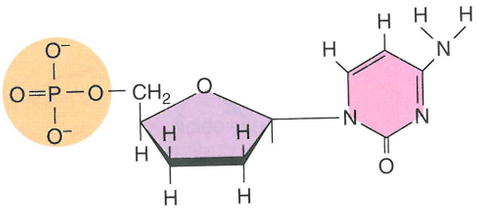
1. Explique por qué los microorganismos del género *Streptococcus* crecen lentamente incluso en condiciones ideales.
2. El gráfico que figura a continuación muestra la velocidad normal de la reacción entre una enzima y su sustrato (azul) y la velocidad de la reacción en presencia de un exceso de inhibidor competitivo (rojo). Explique por qué el gráfico presenta este aspecto.



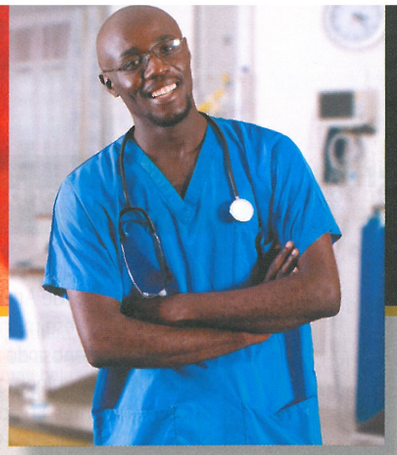

3. Compare y diferencie el catabolismo de los hidratos de carbono y la producción de energía en las siguientes bacterias:
   **a.** *Pseudomonas*, un quimioheterótrofo aerobio
   **b.** *Spirulina*, un fotoautótrofo oxigénico
   **c.** *Ectothiorhodospira*, un fotoautótrofo anoxigénico
4. ¿Qué cantidad de ATP puede obtenerse de la oxidación completa de una molécula de glucosa? ¿Qué cantidad de ATP es posible obtener de la oxidación de una molécula de grasa de la leche que contiene un glicerol y tres cadenas de 12 carbonos?
5. El quimioautótrofo *Acidothiobacillus* puede obtener energía de la oxidación del arsénico ($As^{3+} \rightarrow As^{5+}$). ¿Cómo aporta energía esta reacción? ¿De qué manera estas bacterias podrían ser de utilidad para el ser humano?

## Preguntas de aplicación clínica

1. *Haemophilus influenzae* requiere hemina (factor X) para sintetizar citocromos y $NAD^+$ (factor V) a partir de otras células. ¿Para qué utiliza la bacteria estos dos factores de crecimiento? ¿Qué enfermedades provoca *H. influenzae*?
2. El fármaco HIVID, también denominado ddC, inhibe la síntesis de DNA y se utiliza para el tratamiento de la infección por HIV y el sida. Compare la siguiente ilustración del ddC con la **Figura 2.16** de la página 44. ¿Cómo actúa este fármaco?



3. La enzima bacteriana estreptocinasa se utiliza para digerir la fibrina (coágulos sanguíneos) en pacientes con aterosclerosis. ¿Por qué la inyección de estreptocinasa no provoca una infección estreptocócica? ¿Cómo sabemos que la estreptocinasa digerirá exclusivamente la fibrina y no los tejidos normales?



## Desde la clínica

Como enfermero de un servicio de cirugía plástica, usted les da indicaciones a los pacientes acerca del cuidado posoperatorio de sus suturas. Les dice que se laven las manos antes de retirar los vendajes, que realicen un lavado suave alrededor del sitio quirúrgico con agua y jabón, y que limpien la herida con peróxido de hidrógeno. **Un día lo llama un paciente, alarmado porque el peróxido de hidrógeno hizo que se formaran burbujas en la herida. ¿Qué le diría al paciente?**

*Pista: lea sobre catalasa en la página 155.*

W Nota: las respuestas de **Desde la clínica** se encuentran en el sitio web de este libro.

# 6 Crecimiento microbiano

Cuando se habla de crecimiento microbiano, en realidad nos referimos a la *cantidad* de células, no a su *tamaño*. Los microorganismos que están "creciendo" van aumentando de número y acumulándose en *colonias* (grupos de células suficientemente grandes para ser vistos sin un microscopio) de cientos de miles de células o en *poblaciones* de miles de millones de células. Si bien cada célula duplica aproximadamente su tamaño durante su período de vida, este cambio no es muy significativo respecto de los aumentos de tamaño observados durante el ciclo de vida de los vegetales y los animales.

Numerosas bacterias sobreviven y crecen con lentitud en medios pobres en nutrientes mediante la formación de biopelículas. Las bacterias *Serratia marcescens* de la fotografía pueden formar biopelículas en sondas urinarias o lentes de contacto. Las biopelículas suelen ser fuentes de infecciones intrahospitalarias, como la descrita en el **Caso clínico**.

Las poblaciones bacterianas pueden volverse increíblemente grandes en un período muy breve. Si se conocen las condiciones necesarias para el crecimiento microbiano, podemos determinar cómo controlar el crecimiento de microorganismos que causan enfermedades y deterioro de los alimentos. Asimismo, podemos aprender cómo estimular el crecimiento de microorganismos útiles y de aquellos que deseamos estudiar.

En este capítulo, examinaremos los requerimientos físicos y químicos para el crecimiento microbiano, las diversas clases de medios de cultivo, la división de las células bacterianas, las fases del crecimiento microbiano y los métodos para medir el crecimiento microbiano.

***Serratia marcescens* en una galleta. Este bacilo gramnegativo produce el pigmento prodigiosina, que causa colonias de color rojo brillante cuando las bacterias crecen a temperatura ambiente.**

# Requerimientos para el crecimiento

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

- **6-1** Clasificar los microorganismos en cinco grupos sobre la base de los límites de temperatura preferidos.
- **6-2** Identificar cómo y por qué se controla el pH del medio de cultivo.
- **6-3** Explicar la importancia de la presión osmótica para el crecimiento microbiano.
- **6-4** Nombrar un uso para cada uno de los cuatros elementos (carbono, nitrógeno, azufre y fósforo) requeridos en grandes cantidades para el crecimiento microbiano.
- **6-5** Explicar cómo se clasifican los microorganismos sobre la base de los requerimientos de oxígeno.
- **6-6** Identificar maneras por medio de las cuales los aerobios evitan el daño por formas tóxicas del oxígeno.

**Caso clínico: brillando en la oscuridad**

Reginald MacGruder, un investigador de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de Atlanta, Georgia, tiene un misterio por resolver. Con anterioridad en ese mismo año, participó en la prohibición del uso de una solución intravenosa de heparina, que fue responsabilizada de causar infecciones del torrente sanguíneo por *Pseudomonas fluorescens* en pacientes de cuatro estados diferentes. En apariencia, todo estaba bajo control, pero ahora, tres meses después de la retirada, 19 pacientes de otros dos estados presentaron el mismo tipo de infección del torrente sanguíneo por *P. fluorescens*. El Dr. MacGruder no entiende cómo podría aparecer otra vez esta infección tan poco después de la retirada. ¿Podría estar contaminado otro lote de heparina?

**¿Qué es *P. fluorescens*? Siga leyendo para descubrirlo.**

150 162 170 172

Los requerimientos para el crecimiento microbiano pueden dividirse en dos categorías principales: físicos y químicos. Los aspectos físicos comprenden temperatura, pH y presión osmótica. Los requerimientos químicos son fuentes de carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno, oligoelementos y factores de crecimiento orgánicos.

ASM: la supervivencia y el crecimiento de cualquier microorganismo en un ambiente dado dependen de sus características metabólicas.

## Requerimientos físicos

### Temperatura

La mayoría de los microorganismos crecen bien a las temperaturas que favorecen a los seres humanos. Sin embargo, ciertas bacterias son capaces de crecer a temperaturas extremas que, sin duda, dificultarían la supervivencia de casi todos los organismos eucariontes.

Los microorganismos se clasifican en tres grupos principales en función de sus límites de temperatura preferidos: **sicrófilos** (microorganismos con afinidad por el frío), **mesófilos** (microorganismos con afinidad por temperaturas moderadas) y **termófilos** (microorganismos con afinidad por el calor). La mayoría de las bacterias crecen solo dentro de un intervalo limitado de temperaturas, y sus temperaturas de crecimiento mínima y máxima están separadas por solo alrededor de 30 °C. Crecen mal en los extremos alto y bajo de temperatura dentro de sus límites.

Cada especie bacteriana crece a temperaturas mínima, óptima y máxima. La **temperatura mínima de crecimiento** es la más baja a la que crecerá la especie. La **temperatura óptima de crecimiento** es a la que crece mejor la especie. La **temperatura máxima de crecimiento** es la más alta a la que es posible el crecimiento. Graficando la respuesta de crecimiento dentro de un límite de temperatura, se puede observar que la temperatura de crecimiento óptimo suele ser cercana al límite superior; por encima de esa temperatura, la velocidad de crecimiento desciende con rapidez (Fig. 6.1). Presumiblemente, esto sucede porque la alta temperatura ha inactivado los sistemas enzimáticos necesarios de la célula.

Los límites de temperatura de crecimiento y la temperatura de crecimiento máxima que definen a las bacterias como sicrófilas, mesófilas o termófilas no están rígidamente establecidos. Por ejem-

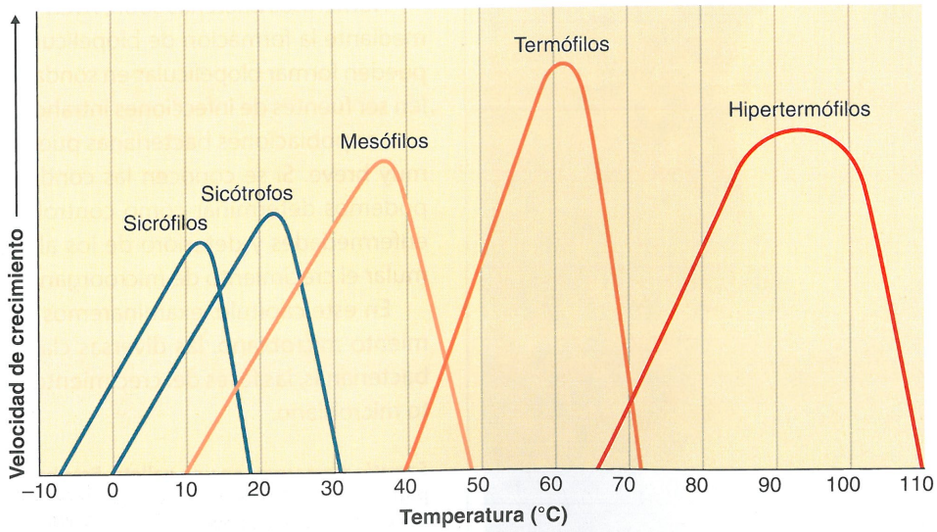



**Figura 6.1 Velocidades de crecimiento típicas de diferentes tipos de microorganismos en respuesta a la temperatura.** El pico de la curva representa el crecimiento óptimo (la reproducción más rápida). Obsérvese que la tasa de reproducción desciende con mucha rapidez a temperaturas solo un poco superiores a la óptima. En uno u otro extremo de los límites de temperatura, la tasa de reproducción es mucho más baja que la tasa a la temperatura óptima.

? ¿Por qué es difícil definir *sicrófilo, mesófilo y termófilo*?

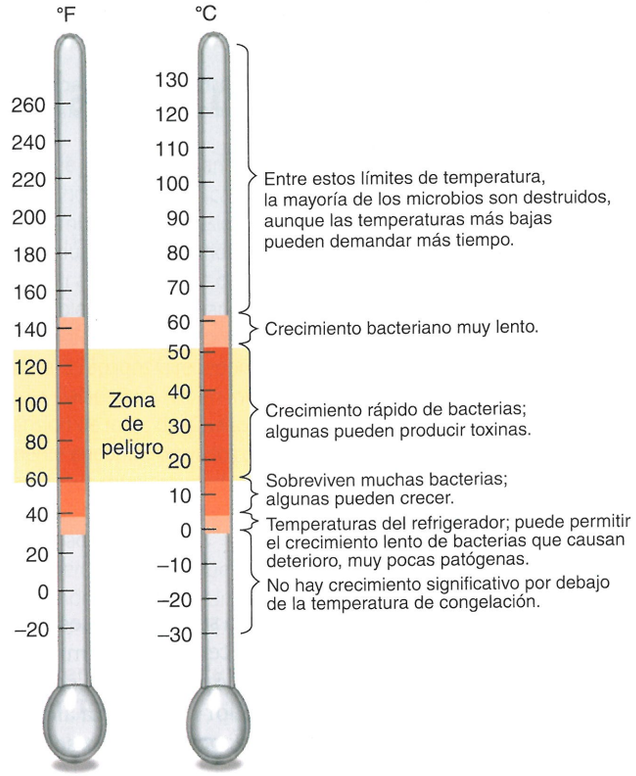



**Figura 6.2 Temperaturas de conservación de los alimentos.** Las temperaturas bajas disminuyen las tasas de reproducción microbiana, lo que constituye el principio básico de la refrigeración. Siempre existen algunas excepciones a las respuestas a la temperatura aquí mostradas; por ejemplo, ciertas bacterias crecen bien a temperaturas altas que causarían la muerte de la mayoría de ellas, y algunas en realidad pueden crecer a temperaturas bien por debajo de la congelación.

? En teoría, ¿qué bacteria tendría más probabilidades de crecer a las temperaturas del refrigerador: un patógeno intestinal de los seres humanos o un patógeno de las plantas transmitido por el suelo?

plo, al principio se consideró que los sicrófilos solo eran organismos capaces de crecer a 0 °C. Sin embargo, parece haber dos grupos bastantes distintos capaces de crecer a esa temperatura. Un grupo, compuesto por sicrófilos en el sentido más estricto, puede crecer a 0 °C, pero su temperatura óptima de crecimiento es de alrededor de 15 °C. La mayoría de estos organismos son tan sensibles a temperaturas más altas que ni siquiera crecerán en una habitación razonablemente cálida (25 °C). Estos organismos, hallados en su mayor parte en las profundidades de los océanos o en ciertas regiones polares, pocas veces causan problemas en la conservación de los alimentos. El otro grupo que puede crecer a 0 °C tiene temperaturas óptimas más altas, en general 20-30 °C, y no pueden crecer por encima de alrededor de 40 °C. Los organismos de este tipo son mucho más comunes que los sicrófilos y son los detectados con mayor probabilidad en el deterioro de los alimentos a baja temperatura porque crecen bastante bien a las temperaturas del refrigerador. Se utilizará el término **sicótrofos**, que prefieren los microbiólogos de alimentos, para este grupo de microorganismos que causan deterioro.

La refrigeración es el método más frecuente de conservación domiciliaria de los alimentos. Se basa en el principio de que las tasas de reproducción microbianas disminuyen a bajas temperaturas. Si bien los microorganismos suelen sobrevivir aun a temperaturas inferiores a la congelación (podrían volverse por completo latentes), se observa una declinación gradual del número. Algunas especies declinan con mayor rapidez que otras. Los sicótrofos no crecen bien a bajas temperaturas, excepto en comparación con otros organismos; sin embargo, con tiempo, pueden degradar lentamente los alimentos. Este deterioro podría adoptar la forma de micelios filamentosos o mucilaginosos en la superficie de los alimentos, o cambio del sabor o el color de los alimentos. La temperatura en el interior de un refrigerador bien regulado reducirá con lentitud el crecimiento de la mayoría de los organismos que causan deterioro y evitará por completo el crecimiento de casi todas las bacterias patógenas. La Figura 6.2 ilustra la importancia de las bajas temperaturas para prevenir el crecimiento de organismos que causan deterioro y enfermedad. Cuando se deben refrigerar grandes cantidades de alimentos, es importante recordar que la velocidad de enfriamiento de una gran cantidad de alimento tibio es relativamente lenta (Fig. 6.3).

Los mesófilos, con una temperatura óptima de crecimiento de 25-40 °C, son el tipo más común de microbio. Los organismos que se han adaptado a vivir en el cuerpo de los animales tienen una temperatura óptima cercana a la de sus huéspedes. La temperatura óptima para muchas bacterias patógenas es de alrededor de 37 °C, y las estufas para cultivos clínicos suelen regularse a aproximadamente esta temperatura. Los mesófilos incluyen la mayoría de los organismos habituales que causan deterioro y enfermedad.

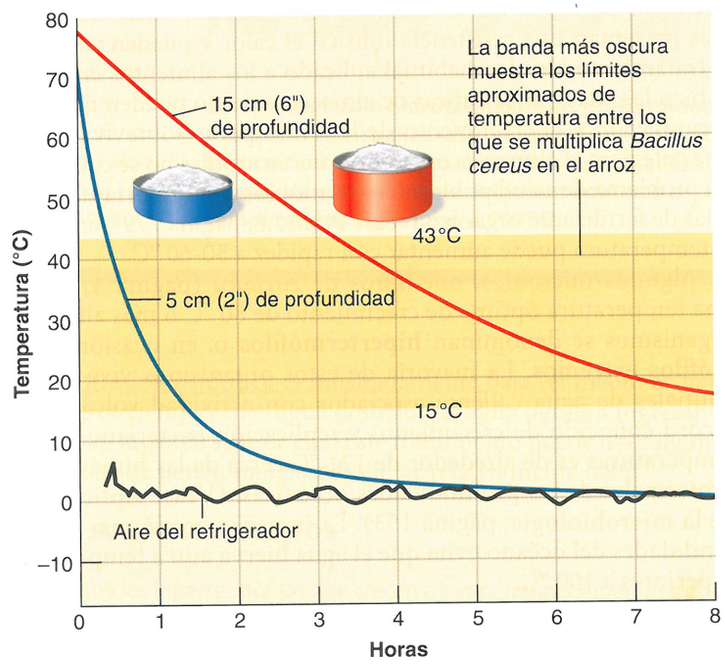
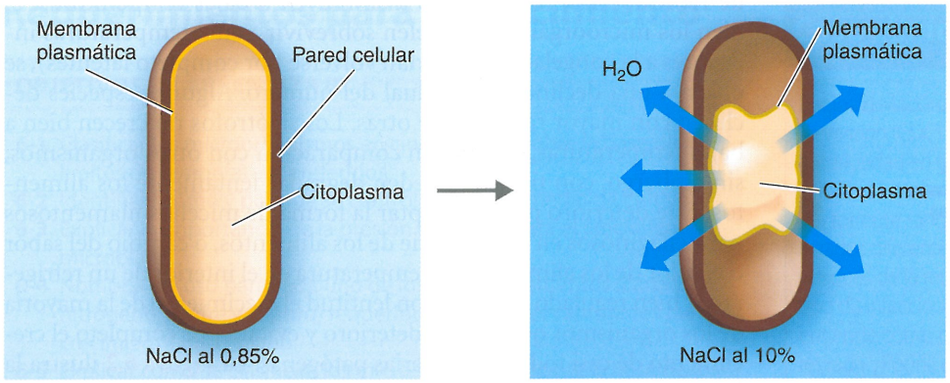



**Figura 6.3 Efecto de la cantidad de alimento sobre su velocidad de enfriamiento en un refrigerador y su posibilidad de deterioro.** Obsérvese que, en este ejemplo, el recipiente de arroz con una profundidad de 5 cm (2 pulgadas) se enfrió a través de los límites de temperatura de incubación de *Bacillus cereus* en alrededor de 1 hora, mientras que el recipiente de arroz con una profundidad de 15 cm (6 pulgadas) permaneció en este límite de temperatura durante aproximadamente 5 horas.

? Dados un recipiente poco profundo y otro profundo con el mismo volumen, ¿cuál se enfriará más rápido? ¿Por qué?




**(a) Célula en solución isotónica.** En estas condiciones, la concentración de solutos de la célula es equivalente a una concentración de solutos de cloruro del sodio (NaCl) al 0,85%

**(b) Célula que presenta plasmólisis en solución hipertónica.** Si la concentración de solutos, como NaCl, es más alta en el medio circundante que en la célula (el medio es hipertónico), el agua tiende a abandonar la célula. Se inhibe el crecimiento de la célula.

**Figura 6.4 Plasmólisis.**

? ¿Por qué la presión osmótica es un factor importante en el crecimiento microbiano?

Los termófilos son microorganismos capaces de crecer a altas temperaturas. Muchos de estos organismos tienen una temperatura óptima de crecimiento de 50-60 °C, más o menos la temperatura del agua de una canilla de agua caliente. Estas temperaturas también pueden alcanzarse en el suelo iluminado por la luz solar y en aguas termales, como manantiales de agua caliente. Cabe destacar que muchos termófilos no pueden crecer a temperaturas por debajo de alrededor de 45 °C. Las endosporas formadas por bacterias termófilas presentan una resistencia inusual al calor y pueden sobrevivir al tratamiento térmico habitual aplicado a los alimentos enlatados. Si bien las altas temperaturas de almacenamiento pueden inducir la germinación y el crecimiento de las endosporas sobrevivientes, lo que deteriora el alimento, estas bacterias termófilas no se consideran un problema de salud pública. Los termófilos son importantes en las pilas de fertilizante orgánico (véase **Fig. 27.8**, página 779), en las que la temperatura puede aumentar con rapidez a 50-60 °C.

Algunos microbios, miembros de *Archaea* (página 4), tienen una temperatura óptima de crecimiento de 80 °C o más alta. Estos organismos se denominan **hipertermófilos** o, en ocasiones, **termófilos extremos**. La mayoría de estos organismos vive en manantiales de agua caliente asociados con actividad volcánica. El récord conocido de crecimiento y replicación bacterianos a altas temperaturas es de alrededor de 121 °C cerca de las fumarolas hidrotermales de las profundidades oceánicas. (Véase **Aplicaciones de la microbiología**, página 153). La inmensa presión en las profundidades del océano evita que el agua hierva aun a temperaturas superiores a 100 °C.

## pH

Recuérdese que en el **Capítulo 2** (páginas 33-34) se explicó que pH hace referencia a la acidez o alcalinidad de una solución. La mayoría de las bacterias crecen mejor dentro de límites de pH cercanos a la neutralidad, entre pH 6,5 y 7,5. Muy pocas bacterias crecen a un pH ácido por debajo de alrededor de pH 4. Esto explica por qué una serie de alimentos, como el chucrut, los pickles y numerosos quesos, son preservados del deterioro por los ácidos producidos por fermentación bacteriana. No obstante, algunas bacterias, denominadas **acidófilas**, son muy tolerantes a la acidez. Un tipo de bacterias quimioautótrofas, que se hallan en el agua de drenaje de las minas de carbón y oxidan el azufre para formar ácido sulfúrico, pueden sobrevivir a pH 1. Los mohos y las levaduras crecerán entre límites de pH más amplios que las bacterias, pero su pH óptimo suele ser inferior al de las bacterias, en general pH de alrededor de 5 a 6. La alcalinidad también inhibe el crecimiento microbiano, pero rara vez se la utiliza para conservar alimentos.

Cuando se cultivan bacterias en el laboratorio, a menudo estas producen ácidos que finalmente interfieren con su propio crecimiento. Para neutralizar los ácidos y mantener el pH adecuado, se incluyen tampones (*buffers*) químicos en el medio de crecimiento. Las peptonas y los aminoácidos de algunos medios actúan como tampones, y muchos medios también contienen sales de fosfato. Las sales de fosfato tienen la ventaja de mostrar su efecto amortiguador en los límites de pH para el crecimiento de la mayor parte de las bacterias. Tampoco son tóxicas; de hecho, aportan fósforo, un nutriente esencial.

## Presión osmótica

Los microorganismos obtienen casi todos sus nutrientes en solución del agua circundante. Por consiguiente, necesitan agua para el crecimiento, y su composición es 80-90% agua. Las altas presiones osmóticas tienen el efecto de eliminar el agua necesaria de una célula. Cuando una célula microbiana se encuentra en una solución cuya concentración de solutos es más alta que la de la célula (el medio es *hipertónico* respecto de la célula), el agua celular atraviesa la membrana plasmática hacia la alta concentración de solutos. (Véase el apartado de ósmosis en el **Capítulo 4**, páginas 88-89, y repase los tres tipos de medios de solución que puede hallar una célula en la **Fig. 4.18**). Esta pérdida osmótica de agua causa plasmólisis o contracción del citoplasma de la célula (**Fig. 6.4**).

El crecimiento de la célula se inhibe cuando la membrana plasmática se separa de la pared celular. En consecuencia, el agregado de sales (u otros solutos) a una solución y el aumento consiguiente de la presión osmótica pueden utilizarse para conservar los alimentos. En gran medida, el pescado salado, la miel y la leche condensada endulzada se conservan por este mecanismo; las altas concentraciones de sal o azúcar atraen agua de cualquier célula microbiana presente, lo que evita su crecimiento. En líneas generales, estos efectos de la

APLICACIONES DE LA MICROBIOLOGÍA

# Vida en ambientes extremos

Hasta que los seres humanos exploraron el lecho de las profundidades oceánicas, los científicos creían que en ese ambiente con presión elevada, ausencia completa de luz y escasa cantidad de oxígeno solo podían sobrevivir algunas formas de vida. En 1977, *Alvin*, un sumergible capaz de llegar a gran profundidad, llevó a dos científicos a 2 600 m por debajo de la superficie de la grieta Galápagos (alrededor de 350 km al noreste de las Islas Galápagos). Allí, en medio de la vasta y árida extensión de rocas de basalto, los científicos inesperadamente encontraron varios oasis ricos en formas de vida. El agua supercalentada debajo del fondo marino ascendía a través de fracturas de la corteza terrestre denominadas fumarolas.

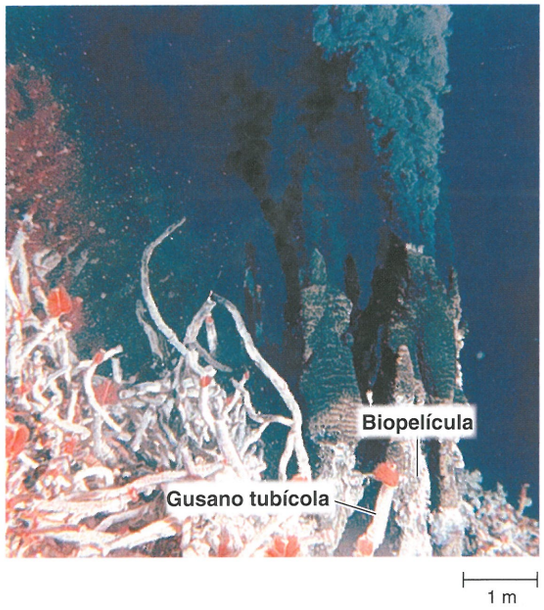
Descubrieron que a lo largo de los lados de las fumarolas, donde las temperaturas superaban los 100 °C, crecían conglomerados de bacterias (véase la figura).

## Ecosistemas de las fumarolas hidrotermales

La vida en la superficie de los océanos del mundo depende de organismos fotosintéticos, como las bacterias y las algas, que aprovechan la energía del sol para fijar dióxido de carbono ($CO_2$) destinado a la síntesis de hidratos de carbono. En el lecho de las profundidades oceánicas, donde no penetra la luz, no es posible la fotosíntesis. Los científicos observaron que, en esta zona, los principales productores son las bacterias quimioautótrofas. Mediante la utilización de la energía química obtenida del sulfuro de hidrógeno ($H_2S$) como fuente de energía para fijar $CO_2$, los quimioautótrofos crecen en un ambiente que mantiene formas de vida superiores. Las fumarolas hidrotermales de las profundidades oceánicas aportan $H_2S$ y $CO_2$.

## Nuevos productos de los sistemas hidrotermales

Los hongos y las bacterias terrestres han tenido una importante repercusión en el desarrollo de la biotecnología. Las fumarolas hidrotermales son la siguiente frontera para buscar nuevos productos. En 2010 se observó que un péptido producido por *Thermovibrio ammonificans* inducía apoptosis (muerte celular) y, por consiguiente, posible actividad contra el cáncer. Los investigadores están cultivando *Pyrococcus furiosu* porque produce combustibles alternativos, gas hidrógeno y butanol. Se están utilizando DNA polimerasas (enzimas que sintetizan DNA) aisladas de dos miembros de Archaea que viven cerca de las fumarolas submarinas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), una técnica que permite crear numerosas copias de DNA. En la PCR, se forma DNA monocatenario por calentamiento de un fragmento cromosómico a 98 °C y enfriamiento, de manera que la DNA polimerasa pueda copiar cada cadena. Las DNA polimerasas provenientes de *Thermococcus litoralis*, denominadas $Vent_R$, y de *Pyrococcus*, denominadas $Deep\ Vent_R$, no son desnaturalizadas a 98 °C. Estas enzimas se pueden emplear en termocicladores para repetir los ciclos de calentamiento y enfriamiento, lo que permite obtener muchas copias de DNA de manera fácil y rápida.




**En esta fumarola hidrotermal de las profundidades oceánicas se visualiza una biopelícula microbiana blanca. Son visibles gusanos tubícolas gigantes. El agua se emite a través del fondo oceánico a temperaturas superiores a 100 °C.**

presión osmótica se relacionan con el *número* de moléculas e iones disueltos en un volumen de solución.

Algunos organismos, denominados **halófilos extremos**, se han adaptado bastante bien a las concentraciones elevadas de sal que en realidad necesitan para su crecimiento. En este caso, se los puede denominar **halófilos estrictos**. Los organismos de aguas saladas como las del Mar Muerto a menudo requieren casi un 30% de sal, y el ansa de inoculación (un dispositivo para manipular bacterias en el laboratorio) utilizada para transferirlas debe sumergirse primero en una solución salina saturada. Más comunes son los **halófilos facultativos**, que no requieren concentraciones elevadas de sal, pero pueden crecer en concentraciones salinas de hasta el 2%, una concentración que inhibe el crecimiento de muchos otros organismos. Algunas especies de halófilos facultativos pueden tolerar incluso un 15% de sal.

Sin embargo, la mayoría de los microorganismos deben ser cultivados en un medio constituido casi en su totalidad por agua. Por ejemplo, la concentración de agar (un polisacárido complejo aislado de algas marinas) utilizado para solidificar medios de cultivo microbianos suele ser de alrededor del 1,5%. Si se emplean concentraciones mucho más altas, el aumento de presión osmótica puede inhibir el crecimiento de algunas bacterias.

Si la presión osmótica es inusitadamente baja (el medio es *hipotónico*), por ejemplo en el agua destilada, el agua tiende a ingresar en la célula en lugar de salir de ella. Este tratamiento puede lisar algunos microbios que tienen una pared celular relativamente débil.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Por qué los hipertermófilos que crecen a temperaturas superiores a 100 °C se limitan, en apariencia, a las profundidades oceánicas? **6-1**
- ✓ Además de controlar la acidez, ¿cuál es la ventaja de utilizar sales de fosfato como tampones en los medios de crecimiento? **6-2**
- ✓ ¿Por qué las civilizaciones primitivas podrían haber empleado técnicas de conservación de alimentos que se basan en la presión osmótica? **6-3**

## Requerimientos químicos

### Carbono

Aparte del agua, uno de los requerimientos más importantes para el crecimiento microbiano es el carbono. El carbono es el esqueleto estructural de la materia viva; es necesario para todos los compues-

tos orgánicos que componen una célula viva. La mitad del peso seco de una célula bacteriana típica es carbono. Los quimioheterótrofos obtienen la mayor parte de su carbono de su fuente de energía: materiales orgánicos como proteínas, hidratos de carbono y lípidos. Los quimioautótrofos y los fotoautótrofos obtienen su carbono del dióxido de carbono.

### Nitrógeno, azufre y fósforo

Además del carbono, los microorganismos necesitan otros elementos para sintetizar material celular. Por ejemplo, la síntesis de proteínas requiere cantidades considerables de nitrógeno, así como algo de azufre. La síntesis de DNA y RNA también requiere nitrógeno y algo de fósforo, al igual que la síntesis de ATP, la molécula tan importante para el almacenamiento y el transporte de energía química dentro de la célula. El nitrógeno representa hasta alrededor del 14% del peso seco de una célula bacteriana, y juntos, el azufre y el fósforo constituyen alrededor del 4%.

Los organismos utilizan nitrógeno, fundamentalmente para formar el grupo amino de los aminoácidos de las proteínas. Muchas bacterias satisfacen este requerimiento descomponiendo material con contenido proteico y reincorporando los aminoácidos a proteínas recién sintetizadas y otros compuestos que contienen nitrógeno. Otras bacterias usan nitrógeno de los iones amonio ($NH_4^+$), que ya están en forma reducida y suelen hallarse en material celular orgánico. Otras son capaces de obtener nitrógeno de nitratos (compuestos que se disocian para dar un ion nitrógeno, $NO_3^-$, en solución).

Algunas bacterias importantes, incluidas muchas de las cianobacterias fotosintetizadoras (página 137), utilizan nitrógeno gaseoso ($N_2$) directamente de la atmósfera. Este proceso se denomina **fijación de nitrógeno**. Algunos organismos que pueden emplear este método son de vida libre, en su mayor parte en el suelo, pero otros viven cooperativamente en simbiosis con las raíces de legumbres, como trébol, soja, alfalfa, frijoles y guisantes. El nitrógeno fijado en la simbiosis es utilizado tanto por el vegetal como por la bacteria (véase capítulo 27).

El azufre se emplea para sintetizar aminoácidos con contenido de azufre y vitaminas, como la tiamina y la biotina. Las fuentes naturales importantes de azufre son el ion sulfato ($SO_4^{2-}$), el sulfuro de hidrógeno y los aminoácidos azufrados.

El fósforo es esencial para la síntesis de ácidos nucleicos y los fosfolípidos de las membranas celulares. Entre otros lugares, también se encuentra en los enlaces de energía del ATP. Una fuente de fosfato es el ion fosfato ($PO_4^{3-}$). El potasio, el magnesio y el calcio también son elementos que requieren los microorganismos, a menudo como cofactores para enzimas (véase Capítulo 5, páginas 113-114).

### Oligoelementos

Los microbios requieren muy pequeñas cantidades de otros elementos minerales, como hierro, cobre, molibdeno y cinc; estos se denominan **oligoelementos**. La mayoría son esenciales para el funcionamiento de ciertas enzimas, en general como cofactores. Si bien estos elementos a veces se agregan a un medio de laboratorio, por lo general se asume que están presentes naturalmente en el agua corriente y otros compuestos de los medios. Aun el agua más destilada contiene cantidades adecuadas, pero a veces se especifica agua corriente para garantizar que estos oligoelementos estén presentes en los medios de cultivo.

### Oxígeno

Estamos acostumbrados a pensar en el oxígeno molecular ($O_2$) como una necesidad de la vida, pero en realidad es, en un sentido, un gas venenoso. Durante la mayor parte de la vida sobre la Tierra, existía muy poco oxígeno molecular en la atmósfera; de hecho, es posible que la vida no hubiera surgido en presencia de oxígeno. Sin embargo, muchas formas de vida actuales tienen sistemas metabólicos que requieren oxígeno para la respiración aerobia. Los átomos de hidrógeno que se han separado de compuestos orgánicos se combinan con oxígeno para formar agua, como muestra la Figura 5.14 (página 125). Este proceso genera una gran cantidad de energía a la vez que neutraliza un gas potencialmente tóxico –una solución muy hábil, considerándolo todo–.

Los microbios que utilizan oxígeno molecular (aerobios) extraen más energía de los nutrientes que los microbios que no utilizan oxígeno (anaerobios). Los organismos que requieren oxígeno para vivir se denominan **aerobios estrictos** (Cuadro 6.1a).

Los aerobios estrictos presentan una desventaja, porque el oxígeno es escasamente soluble en el agua de su ambiente. Por lo tanto, muchas de las bacterias aerobias han adquirido, o conservado, la capacidad de continuar creciendo en ausencia de oxígeno. Estos organismos se denominan **anaerobios facultativos** (Cuadro 6.1b). En otras palabras, los anaerobios facultativos pueden emplear oxígeno cuando este está presente, pero pueden continuar creciendo recurriendo a fermentación o respiración anaerobia cuando no se dispone de oxígeno. Sin embargo, su eficiencia para producir energía disminuye en ausencia de oxígeno. Un ejemplo de anaerobios facultativos es la familiar *Escherichia coli* que se aloja en el tubo digestivo humano. Numerosas levaduras también son anaerobios facultativos. Muchos microbios pueden sustituir oxígeno por otros aceptores de electrones, como iones nitrato, que es algo que los seres humanos son incapaces de hacer. (Véase comentario sobre respiración anaeróbica en el Capítulo 5, página 126).

Los **anaerobios estrictos** (Cuadro 6.1c) son bacterias incapaces de utilizar oxígeno molecular para reacciones que generan energía. De hecho, la mayoría es dañada por este. El género *Clostridium*, que contiene la especie causante del tétanos y el botulismo, es el ejemplo más familiar. Estas bacterias sí utilizan átomos de oxígeno presentes en materiales celulares; por lo general, los átomos se obtienen del agua.

Es preciso analizar sucintamente las formas tóxicas del oxígeno para comprender cómo este puede dañar a los organismos:

1. El **oxígeno singulete** ($^1O_2^-$) es oxígeno molecular normal que ha sido promovido a un estado de energía más alto y es sumamente reactivo.
2. Los **radicales superóxido** ($O_2^-$) o **aniones superóxido** se forman en pequeñas cantidades durante la respiración normal de organismos que emplean oxígeno como aceptor final de electrones y forman agua. En presencia de oxígeno, los anaerobios estrictos también parecen formar algunos radicales superóxido, que son tan tóxicos para los componentes celulares que todos los organismos que intentan crecer en oxígeno atmosférico deben producir una enzima, **superóxido dismutasa (SOD)**, para neutralizarlos. Su toxicidad se debe a su gran inestabilidad, que hace que roben un electrón de una molécula vecina, la que a su vez se convierte en un radical y roba un electrón, y así sucesivamente. Las bacterias anaerobias, los anaerobios facultativos que crecen en aerobiosis y los anaerobios aerotolerantes (comentados en breve)

CUADRO **6.1** **Efecto del oxígeno sobre el crecimiento de diversos tipos de bacterias**

| | a. Aerobios estrictos | b. Anaerobios facultativos | c. Anaerobios estrictos | d. Anaerobios aerotolerantes | e. Microaerófilos |
|---|---|---|---|---|---|
| **Efecto del oxígeno sobre el crecimiento** | Solo crecen los aerobios; se requiere oxígeno | Crecen tanto los aerobios como los anaerobios; mayor crecimiento en presencia de oxígeno | Solo crecen los anaerobios; el crecimiento se detiene en presencia de oxígeno | Solo crecen los anaerobios, pero el crecimiento continúa en presencia de oxígeno | Solo crecen los aerobios; se requieren bajas concentraciones de oxígeno |
| **Crecimiento bacteriano en tubo de medio de cultivo sólido** |  |  |  |  |  |
| **Explicación de los patrones de crecimiento** | El crecimiento tiene lugar solo cuando altas concentraciones de oxígeno difunden en el medio | El crecimiento es mejor donde hay más oxígeno, pero se produce en todo el tubo | El crecimiento tiene lugar solo donde no hay oxígeno | El crecimiento es uniforme; el oxígeno no ejerce ningún efecto | El crecimiento se produce solo cuando una baja concentración de oxígeno difunde en el medio |
| **Explicación de los efectos del oxígeno** | La presencia de enzimas catalasa y superóxido dismutasa (SOD) permite neutralizar las formas tóxicas del oxígeno; pueden usar oxígeno | La presencia de enzimas catalasa y SOD permite neutralizar las formas tóxicas del oxígeno; pueden usar oxígeno | Carece de enzimas para neutralizar las formas lesivas del oxígeno; no pueden tolerar el oxígeno | La presencia de una enzima, SOD, permite neutralizar parcialmente las formas lesivas del oxígeno; toleran el oxígeno | Produce cantidades letales de formas tóxicas del oxígeno ante la exposición a oxígeno atmosférico normal |

producen SOD, con la que convierten el radical superóxido en oxígeno molecular ($O_2$) y peróxido de hidrógeno ($H_2O_2$):

$$O_2^- + O_2^- + 2\,H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$$

3. El peróxido de hidrógeno producido en esta reacción contiene el **anión peróxido** $O_2^{2-}$ y también es tóxico. Es el principio activo de los agentes antimicrobianos peróxido de hidrógeno y peróxido de benzoílo. (Véase Capítulo 7, página 194). Como el peróxido de hidrógeno producido durante la respiración aerobia normal es tóxico, los microbios han desarrollado enzimas para neutralizarlo. La más conocida de ellas es la **catalasa**, que lo convierte en agua y oxígeno:

$$2\,H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$$

La catalasa es fácil de detectar por su acción sobre el peróxido de hidrógeno. Cuando se añade una gota de peróxido de hidrógeno a una colonia de células bacterianas que producen catalasa, se liberan burbujas de oxígeno. Cualquiera que haya aplicado peróxido de hidrógeno a una herida reconocerá que las células del tejido humano también contienen catalasa. La otra enzima que degrada el peróxido de hidrógeno es la **peroxidasa**, que difiere de la catalasa en que su reacción no produce oxígeno:

$$H_2O_2 + 2\,H^+ \rightarrow 2\,H_2O$$

Otra forma importante de oxígeno reactivo es el ozono ($O_3$) (comentado en la página 194).

4. El **radical hidroxilo** (OH·) es otra forma intermedia del oxígeno y, probablemente, el más reactivo. Se forma en el citoplasma celular por radiación ionizante. La mayor parte de la respiración aerobia produce vestigios de radicales hidroxilo, pero son transitorios.

Estas formas tóxicas del oxígeno son un componente esencial de una de las defensas más importantes del organismo contra los patógenos, la fagocitosis (véase página 450 y Fig. 16.7). En el fagolisosoma de la célula fagocítica, los patógenos ingeridos son destruidos por exposición a oxígeno singulete, a radicales libres superóxido, a aniones de peróxido de hidrógeno y a radicales hidroxilo y otros compuestos oxidativos.

Por lo general, los anaerobios estrictos no producen superóxido dismutasa ni catalasa. Como es probable que las condiciones aerobias lleven a una acumulación de radicales libres superóxido en su citoplasma, los anaerobios estrictos son sumamente sensibles al oxígeno.

Los **anaerobios aerotolerantes** (Cuadro 6.1d) no pueden utilizar oxígeno para su crecimiento, pero lo toleran bastante bien. En la superficie de un medio sólido, crecen sin la utilización de las técnicas especiales (véase su descripción más adelante) requeridas para los anaerobios estrictos. Una característica de muchas de las bacterias aerotolerantes es que fermentan hidratos de carbono para formar ácido láctico. A medida que se acumula ácido láctico, este inhibe el crecimiento de los competidores aerobios y establece un nicho

ecológico favorable para los productores de ácido láctico. Ejemplos comunes de anaerobios aerotolerantes productores de ácido láctico son los lactobacilos empleados en la producción de varios alimentos ácidos fermentados, como los pickles y los quesos. En el laboratorio, se los manipula y cultiva como a cualquier otra bacteria, pero no utilizan el oxígeno del aire. Estas bacterias pueden tolerar el oxígeno porque poseen SOD o un sistema equivalente que neutraliza las formas tóxicas del oxígeno descritas con anterioridad.

Algunas bacterias son **microaerófilas** (Cuadro 6.1e). Son microorganismos aerobios pero, de hecho, requieren oxígeno. Sin embargo, solo crecen con concentraciones de oxígeno inferiores a las presentes en el aire. En un tubo de ensayo de medio nutritivo sólido, crecen solo a una profundidad donde una pequeña cantidad de oxígeno ha difundido en el medio; no crecen cerca de la superficie rica en oxígeno ni por debajo de la estrecha zona de oxígeno adecuado. Es probable que esta tolerancia limitada se deba a su sensibilidad a los radicales superóxido y peróxidos, que se producen en concentraciones letales cuando hay abundante oxígeno.

### Factores de crecimiento orgánicos

Se denomina **factores de crecimiento orgánicos** a los compuestos orgánicos esenciales que un organismo es incapaz de sintetizar; deben ser obtenidos directamente del ambiente. Para los seres humanos, las vitaminas son un grupo de factores de crecimiento orgánicos. La mayoría de las vitaminas actúan como coenzimas, los cofactores orgánicos requeridos por ciertas enzimas para funcionar. Muchas bacterias pueden sintetizar todas sus vitaminas y no dependen de fuentes externas. En cambio, algunas bacterias carecen de las enzimas necesarias para la síntesis de ciertas vitaminas, y para ellas, esas vitaminas son factores de crecimiento orgánicos. Otros factores de crecimiento requeridos por algunas bacterias son aminoácidos, purinas y pirimidinas.

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ Si se diera a las células bacterianas una fuente de azufre que contuviera azufre radiactivo ($^{35}S$) en su medio de cultivo, ¿en qué moléculas se hallaría el $^{35}S$ en las células? **6-4**
- ✓ ¿Cómo se determina si un microbio es un anaerobio estricto? **6-5**
- ✓ El oxígeno es tan generalizado en el ambiente que sería muy difícil para un microbio evitar siempre el contacto físico con este. Por lo tanto, ¿cuál es la manera más obvia de evitar el daño para un microbio? **6-6**

## Biopelículas

#### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**6.7** Describa la formación de biopelículas y su potencial para causar infección.

En la naturaleza, los microorganismos pocas veces viven en las colonias aisladas de una única especie que observamos en el laboratorio. Es más habitual que vivan en comunidades denominadas **biopelículas**, que son una capa delgada, mucilaginosa, que reviste las bacterias que se adhieren a una superficie. Este hecho no fue bien apreciado hasta el desarrollo de la microscopia confocal (véase página 58), que tornó más visible la estructura tridimensional de las biopelículas. Una biopelícula también puede considerarse un *hidrogel*, que es un polímero complejo que contiene muchas veces su peso seco en agua.

La comunicación química intercelular, o *detección de autoinducción (quorum sensing)*, permite a las bacterias coordinar su actividad y agruparse en comunidades que les proporcionan beneficios similares a los de los organismos multicelulares (véase **Aplicaciones de la microbiología** del Capítulo 3, página 54). Por lo tanto, las biopelículas no son solo capas de limo bacteriano, sino sistemas biológicos; las bacterias se organizan en comunidades funcionales coordinadas. Por lo general, las biopelículas se adhieren a una superficie, que puede ser una roca en un estanque, un diente humano (placa bacteriana; véase Fig. 25.3, página 710) o una mucosa. Esta comunidad podría ser de una única especie o de un grupo diverso de microorganismos. Asimismo, las biopelículas podrían adoptar otras formas más variadas. En las corrientes de flujo rápido, la biopelícula podría tener la forma de cintas filamentosas. Dentro de la comunidad de una biopelícula, las bacterias pueden compartir nutrientes y refugiarse para evitar factores nocivos del ambiente, como la desecación, los antibióticos y el sistema inmunitario humano. La estrecha proximidad de los microorganismos en la biopelícula podría facilitar la transmisión de información genética mediante, por ejemplo, la conjugación.

ASM: en la naturaleza, la mayoría de las bacterias viven en comunidades de biopelículas.

En general, la biopelícula comienza a formarse cuando una bacteria acuática libre (plancton) se adhiere a una superficie. (Véase Fig. 1.8, página 15). El crecimiento de estas bacterias en una monocapa gruesa uniforme crearía hacinamiento y generaría escasez de nutrientes en las capas más profundas y acumulación de residuos tóxicos. En las comunidades de la biopelícula, los microorganismos a veces evitan estos problemas mediante la formación de estructuras similares a pilares (Fig. 6.5) con canales intermedios a través de los cuales penetra el agua que aporta nutrientes y se lleva las sustancias residuales. Esto constituye un sistema circulatorio primitivo. En ocasiones, microbios aislados o agrupaciones de limo abandonan la biopelícula y se establecen en una nueva ubicación, con lo que se extiende la biopelícula. Por lo general, una biopelícula de este tipo está compuesta por una capa superficial de alrededor de 10 µm de espesor, con pilares que se extienden hasta 200 µm por encima de ella.

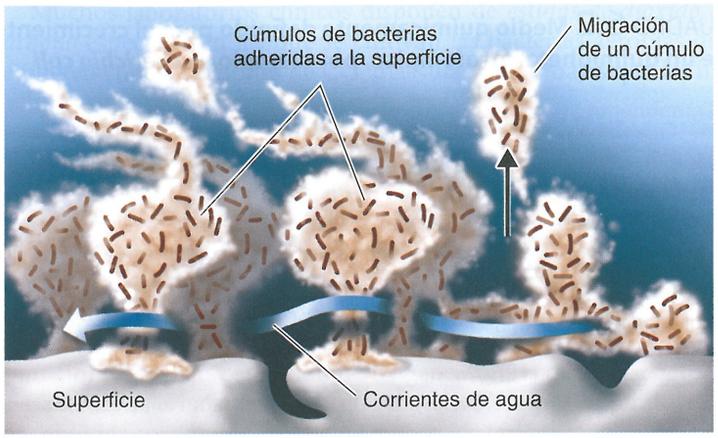
Los microorganismos de las biopelículas pueden desempeñar tareas complejas en forma cooperativa. Por ejemplo, el aparato digestivo de los rumiantes necesita por lo menos cinco tipos diferentes de especies microbianas para descomponer la celulosa. En su mayor parte, los microbios del aparato digestivo de un rumiante se localizan dentro de comunidades de biopelículas. Asimismo, las biopelículas son esenciales para el funcionamiento adecuado de los sistemas de tratamiento de aguas residuales, que analizaremos en el Capítulo 27. Sin embargo, también pueden representar un problema en las cañerías, donde su acumulación obstaculiza la circulación.

Las biopelículas son un factor importante en la salud humana. Por ejemplo, es probable que los microbios de las biopelículas sean 1 000 veces más resistentes a los microbicidas. Expertos de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) estiman que el 70% de las infecciones bacterianas humanas se relaciona con biopelículas. Probablemente, la mayoría de las infecciones intrahospitalarias se vinculen con biopelículas presentes en catéteres médicos (véanse Fig. 1.8, página 15 y Fig. 21.3, página 582). De hecho, se forman biopelículas en casi todos los dispositivos médicos de uso interno, incluidas válvulas cardíacas mecánicas. Las biopelículas, que también pueden incluir las formadas por hongos como *Candida*, se observan en muchas enfermedades, como infecciones relacionadas con el uso

de lentes de contacto, caries dentales (véase página 709) e infecciones por *Pseudomonas* (véase página 296).

Un método para prevenir la formación de biopelículas consiste en la incorporación de antibióticos a las superficies sobre las que podrían formarse (véase página 54). Como las señales químicas que permiten la comunicación interbacteriana son esenciales para la formación de las biopelículas, se las está investigando para determinar su composición y, quizá, bloquearlas. Otro enfoque se basa en el descubrimiento de que la lactoferrina (véase página 461), abundante en muchas secreciones humanas, puede inhibir la formación de biopelículas. La lactoferrina se une al hierro, en especial entre las pseudomonas responsables de las biopelículas en la fibrosis quística, la causa de la patología de esta enfermedad hereditaria. La ausencia de hierro inhibe la motilidad superficial esencial para la agregación de las bacterias en biopelículas.

En la microbiología actual, la mayoría de los métodos de laboratorio utilizan organismos cultivados en su modo planctónico. Sin embargo, ahora los microbiólogos predicen que se centrarán más en la manera en que los microorganismos viven realmente entre sí y que esto se considerará investigación industrial y médica.




Las corrientes de agua se desplazan, como indica la flecha azul, entre los pilares de limo formados por el crecimiento de las bacterias adheridas a superficies sólidas. Esto permite el acceso eficaz a nutrientes y la eliminación de productos de desecho bacterianos. Bacterias formadoras de limo individuales o agrupadas se desprenden y se trasladan a nuevas localizaciones.

**Figura 6.5 Biopelículas.**

? ¿Por qué la prevención de las biopelículas es importante en un ambiente hospitalario?

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Identifique una manera en la que los patógenos encuentran ventajoso formar biopelículas. **6-7**

## Medios de cultivo

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**6-8** Distinguir entre los medios de cultivo químicamente definidos y complejos.
**6-9** Justificar el uso de cada uno de los siguientes elementos: técnicas anaerobias, células huésped viables, frascos con vela, medios selectivos y diferenciales, medio de enriquecimiento.
**6-10** Diferenciar los niveles de bioseguridad 1, 2, 3 y 4.

Un material nutritivo preparado para el crecimiento de microorganismos en un laboratorio se denomina **medio de cultivo.** Algunas bacterias pueden crecer bien en casi cualquier medio de cultivo, otras requieren medios especiales, y otras no pueden crecer en ninguno de los medios inertes existentes hasta ahora. Los microbios que se introducen en un medio de cultivo para que comiencen a crecer se denominan **inóculo**. Los microbios que crecen y se multiplican en un medio de cultivo se denominan **cultivo**.

Supóngase que se desea cultivar un microorganismo determinado, quizá los microbios provenientes de una muestra clínica particular. ¿Qué criterios debe satisfacer el medio de cultivo? Primero, debe contener los nutrientes apropiados para el microorganismo específico que se desea cultivar. También debe contener la humedad suficiente, un pH ajustado de manera adecuada y una concentración conveniente de oxígeno. El medio debe ser inicialmente **estéril**, es decir que al principio no debe contener microorganismos viables, de manera que el cultivo contenga solo los microbios (y su descendencia) que se agreguen al medio. Por último, el medio de cultivo sembrado debe incubarse a la temperatura correcta.

Se dispone de una amplia variedad de medios de cultivo para el crecimiento de microorganismos en el laboratorio. Casi todos esos medios, disponibles en el comercio, están constituidos por componentes premezclados y solo requieren el agregado de agua y, luego, esterilización. De manera constante, se elaboran y revisan medios de cultivo para ser utilizados en el aislamiento y la identificación de bacterias que son de interés para los investigadores en los campos de la alimentación, el agua y la microbiología clínica.

Cuando se desea que las bacterias se desarrollen sobre un medio sólido, se agrega un agente solidificante como el **agar**, un polisacárido complejo derivado de un alga marina que se utiliza desde hace mucho como espesante de alimentos, por ejemplo, jaleas y helados.

El agar tiene algunas propiedades importantes que lo tornan valioso para la microbiología, y nunca se encontró un sustituto satisfactorio. Pocos microorganismos pueden degradar el agar, de modo que permanece en estado sólido. Además, el agar se licua a una temperatura de alrededor de 100 °C (el punto de ebullición del agua) y, a nivel del mar, permanece líquido hasta que la temperatura disminuye a alrededor de 40 °C. Para el uso en el laboratorio, el agar se mantiene en baños de agua a 50 °C. A esta temperatura, no altera a la mayor parte de las bacterias cuando se vierte sobre ellas (como se muestra en la Fig. 6.17a, página 168). Una vez que el agar se solidifica, es posible incubarlo a temperaturas que se aproximan a los 100 °C antes de que vuelva a licuarse; esta propiedad es particularmente útil cuando se cultivan bacterias termófilas.

Por lo general, los medios con agar se utilizan en tubos de ensayo o *placas de Petri.* Los tubos de ensayo se denominan *tubos en pico de flauta* o *inclinados* cuando el medio se solidifica manteniendo el tubo en un ángulo adecuado para lograr una gran superficie de crecimiento. Cuando el agar se solidifica en un tubo vertical, se denomina *profundo.* Las placas de Petri, denominadas así en honor a su inventor, son platos poco profundos con una tapa de cubre perfectamente la base para evitar la contaminación.

CUADRO **6.2** **Medio químicamente definido para el crecimiento de un quimioheterótrofo típico, por ejemplo, *Escherichia coli***

| Componente | Cantidad |
|---|---|
| Glucosa | 5 g |
| Fosfato de amonio, monobásico ($NH_4H_2PO_4$) | 1 g |
| Cloruro de sodio (NaCl) | 5 g |
| Sulfato de magnesio ($MgSO_4 \times 7H_2O$) | 0,2 g |
| Fosfato de potasio, dibásico ($K_2HPO_4$) | 1 g |
| Agua | 1 litro |

## Medios de cultivo químicamente definidos

Para favorecer el crecimiento microbiano, un medio debe proporcionar una fuente de energía, así como fuentes de carbono, nitrógeno, azufre, fósforo y cualquier otro factor de crecimiento que el organismo no pueda sintetizar. Un **medio químicamente definido** es uno del que se conoce la composición química exacta. En el caso de un quimioheterótrofo, el medio químicamente definido debe contener factores de crecimiento orgánicos que actúen como fuente de carbono y energía. Por ejemplo, como se muestra en el Cuadro 6.2, se incluye glucosa en el medio para favorecer el crecimiento del quimioheterótrofo *E. coli*.

Como muestra el Cuadro 6.3, para cultivar una especie de *Leuconostoc* se deben agregar muchos factores de crecimiento orgánicos al medio químicamente definido. Los organismos que requieren numerosos factores orgánicos se describen como *microorganismos con requerimientos especiales de crecimiento*. Los organismos de este tipo, como *Lactobacillus* (página 310), a veces se utilizan en pruebas que determinan la concentración de una determinada vitamina en una sustancia. Para llevar a cabo un *análisis microbiológico* de este tipo, se prepara un medio de crecimiento que contiene todos los requerimientos de crecimiento de la bacteria, excepto la vitamina que se va a estudiar. Luego, se combinan el medio, la sustancia de prueba y la bacteria, y se mide el crecimiento de bacterias. Este crecimiento bacteriano, que se refleja en la cantidad de ácido láctico producido, será proporcional a la cantidad de vitamina presente en la sustancia de prueba. Cuanto más ácido láctico se haya producido, más células de *Lactobacillus* habrán podido crecer, de modo que la cantidad de vitamina será mayor.

## Medios complejos

Por lo general, los medios químicamente definidos se reservan para el trabajo experimental de laboratorio o para el crecimiento de bacterias autótrofas. La mayoría de las bacterias heterótrofas y los hongos, como aquellos con los que se trabaja en un curso de introducción al laboratorio, se cultivan de modo sistemático en **medios complejos**, compuestos por nutrientes como extractos de levaduras, carne o plantas, o digeridos de proteínas de estas y otras fuentes. La composición química exacta varía ligeramente entre los distintos lotes. El Cuadro 6.4 muestra una fórmula utilizada con mucha frecuencia.

En los medios complejos, los requerimientos de energía, carbono, nitrógeno y azufre de los microorganismos son aportados sobre todo por proteínas. Las proteínas son moléculas grandes, relativamente insolubles, que solo la minoría de los microorganismos puede utilizar de forma directa. La digestión parcial por ácidos o enzimas las reducen a cadenas más cortas de aminoácidos denominadas *peptonas*. La mayoría de las bacterias pueden digerir estos pequeños fragmentos solubles.

Las vitaminas y otros factores de crecimiento orgánicos se suministran por medio de extractos de carne o de levadura. Las vitaminas y los minerales solubles provenientes de las carnes o las levaduras se disuelven en el agua de extracción, que después se evapora, con la consiguiente concentración de estos factores. (Estos extractos también aportan nitrógeno orgánico y compuestos de carbono). Si el medio complejo se encuentra en forma líquida, se lo denomina **caldo nutritivo**. Cuando se agrega agar, se lo denomina **agar nutritivo**. (Esta terminología puede resultar confusa; solo recuérdese que el agar propiamente dicho no es un nutriente).

## Medios y métodos de crecimiento para anaerobios

El cultivo de bacterias anaerobias plantea un problema especial. Como los anaerobios podrían ser destruidos por exposición al oxí-

CUADRO **6.3** **Medio de cultivo químicamente definido para *Leuconostoc mesenteroides***

| |
|---|
| **Carbono y energía** |
| Glucosa, 25 g |
| **Sales** |
| $NH_4Cl$, 3,0 g |
| $K_2HPO_4$*, 0,6 g |
| $KH_2PO_4$*, 0,6 g |
| $MgSO_4$, 0,1 g |
| **Aminoácidos, 100-200 µg de cada uno** |
| Alanina, arginina, asparagina, aspartato, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina |
| **Purinas y pirimidinas, 10 mg de cada una** |
| Adenina, guanina, uracilo, xantina |
| **Vitaminas, 0,01-1 mg de cada una** |
| Biotina, ácido fólico, ácido nicotínico, piridoxal, piridoxamina, piridoxina, riboflavina, tiamina, ácido pantoténico, ácido *p*-aminobenzoico |
| **Oligoelementos, 2-10 µg de cada uno** |
| Fe, Co, Mn, Zn, Cu, Ni, Mo |
| **Tampón, pH 7** |
| Acetato de sodio, 25 g |
| **Agua destilada, 1 000 mL** |
| *También sirve como tampón. |

CUADRO **6.4** **Composición del agar nutritivo, un medio complejo para el crecimiento de bacterias heterótrofas**

| Componente | Cantidad |
|---|---|
| Peptona (proteína parcialmente digerida) | 5 g |
| Extracto de carne | 3 g |
| Cloruro de sodio | 8 g |
| Agar | 15 g |
| Agua | 1 litro |

geno, es preciso emplear medios especiales denominados **medios reductores**. Estos medios contienen ingredientes, como el tioglicolato de sodio, que se combinan químicamente con el oxígeno disuelto y producen una disminución de oxígeno en el medio de cultivo. Para lograr el crecimiento sistemático y el mantenimiento de cultivos puros de anaerobios estrictos, los microbiólogos utilizan medios almacenados en tubos de ensayo comunes con tapas bien ajustadas. Estos medios se calientan poco antes de ser empleados para eliminar el oxígeno absorbido.

Cuando el cultivo debe realizarse en placas de Petri para observar colonias individuales, existen varios métodos. Los laboratorios que trabajan con una cantidad relativamente escasa de placas de cultivo por vez pueden emplear sistemas que permiten incubar los microorganismos en cajas y jarras selladas, en las que el oxígeno es eliminado por medios químicos después de haber introducido las placas de cultivo y sellado el recipiente, como muestra la Figura 6.6. El sobre de las sustancias químicas (el ingrediente activo es ácido ascórbico) simplemente se abre para exponerlo al oxígeno de la atmósfera del recipiente. En estos recipientes, la atmósfera suele tener menos del 5% de oxígeno, alrededor del 18% de $CO_2$ y nada de hidrógeno. En un sistema presentado hace poco, cada placa de Petri individual (OxyPlate®) se convierte en una cámara anaerobia. El medio de la placa contiene una enzima, oxirrasa, que combina oxígeno con hidrógeno para formar agua.

Los laboratorios que tienen un gran volumen de trabajo con anaerobios utilizan a menudo una cámara para anaerobios, como la que muestra la Figura 6.7. La cámara se llena de gases inertes (en general, alrededor de 85% de $N_2$, 10% de $H_2$ y 5% de $CO_2$) y está equipada con esclusas de cierre hermético para introducir cultivos y materiales.

## Técnicas especiales de cultivo

Muchas bacterias nunca se han cultivado de modo exitoso en medios artificiales de laboratorio. En la actualidad, *Mycobacterium leprae*, el bacilo de la lepra, suele cultivarse en armadillos, cuya temperatura corporal relativamente baja es compatible con los requerimientos del microorganismo. Otro ejemplo es la espiroqueta que causa la sífilis, aunque ciertas cepas no patógenas de este microbio crecen en medios de laboratorio. Con pocas excepciones, las bacterias intracelulares obligadas, como las rickettsias y las clamidias, no crecen en medios artificiales. Al igual que los virus, estos microorganismos solo pueden reproducirse en una célula huésped viable. Véase el comentario sobre cultivo celular en la página 367.

Muchos laboratorios clínicos disponen de *estufas de dióxido de carbono* especiales en las que se cultivan las bacterias aerobias que requieren concentraciones de $CO_2$ más altas o más bajas que las halladas en la atmósfera y se mantienen por medio de controles electrónicos. También se obtienen concentraciones elevadas de $CO_2$ con un simple *frasco con vela.* Se colocan los cultivos en un gran frasco tapado con una vela encendida en su interior que consume el oxígeno. La vela se apaga cuando la concentración de oxígeno del aire del frasco se reduce (alrededor de 17% de $O_2$, aún adecuado para el crecimiento de bacterias aerobias). También hay una alta concentración de $CO_2$ (alrededor del 3%). Los microbios que crecen mejor con altas concentraciones de $CO_2$ se denominan **capnófilos.** Las condiciones de bajo contenido de oxígeno y alto contenido de $CO_2$ se asemejan a las halladas en el tubo digestivo, las vías respiratorias y otros tejidos corporales en los que crecen bacterias patógenas.

Los frascos con vela todavía se utilizan en algunas ocasiones, pero con mayor frecuencia se usan sobres con sustancias químicas exis-

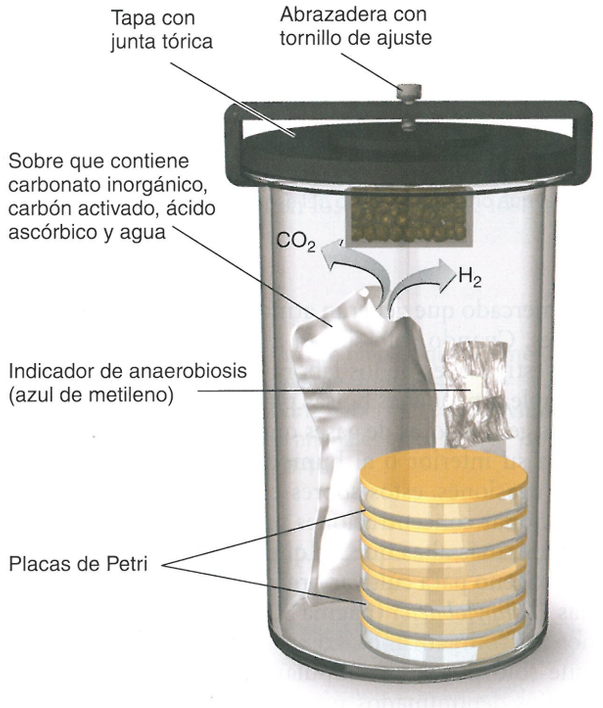



**Figura 6.6 Jarra para el cultivo de bacterias anaerobias en placas de Petri.** Cuando el agua se mezcla con las sustancias químicas del sobre que contiene bicarbonato de sodio y borohidruro de sodio, se generan hidrógeno y dióxido de carbono. Al reaccionar en la superficie del catalizador paladio en una cámara de reacción con una malla metálica, que también puede estar incorporada al sobre químico, el hidrógeno y el oxígeno atmosférico presentes en la jarra se combinan para formar agua. De este modo, se elimina el oxígeno. Además, en la jarra se coloca un indicador de anaerobiosis que contiene azul de metileno; el indicador es azul cuando está oxidado y se torna incoloro cuando se elimina el oxígeno (como se muestra aquí).

? ¿Cuál es el nombre técnico de las bacterias que requieren una concentración de $CO_2$ mayor que la atmosférica para su crecimiento?

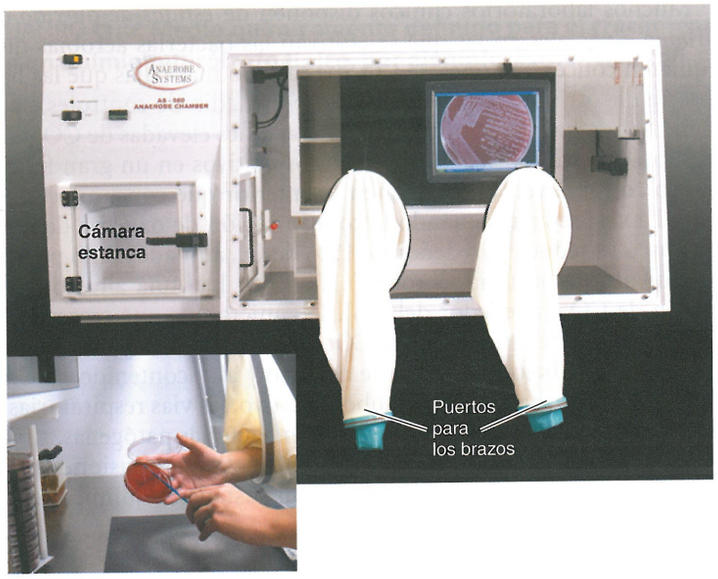



**Figura 6.7 Cámara para anaerobios.** Los materiales se introducen a través de las pequeñas puertas de la cámara estanca de la izquierda. El operador trabaja a través de puertos para los brazos con mangas herméticas. Las mangas herméticas se extienden hasta el interior del gabinete cuando este se encuentra en uso. Esta unidad también tiene una cámara y monitor internos.

? ¿En qué se asemeja una cámara para anaerobios a un laboratorio espacial que orbita en el vacío del espacio?

tentes en el mercado que generan atmósferas de dióxido de carbono en recipientes. Cuando solo se van a incubar una o dos placas de Petri, los investigadores de los laboratorios de microbiología clínica suelen emplear pequeñas bolsas plásticas herméticas con sustancias químicas generadoras de gases que se activan al apretar el sobre contenido en su interior o al humedecerlo con algunos mililitros de agua. En ocasiones, estos sobres están especialmente diseñados para proporcionar concentraciones precisas de dióxido de carbono (por lo general, más altas que las que pueden obtenerse en frascos con vela) y oxígeno para cultivar organismos como las bacterias microaerófilas *Campylobacter* (página 302).

Algunos microorganismos, como el virus del Ébola, son tan peligrosos que solo pueden manipularse en sistemas de contención extraordinarios denominados *nivel de bioseguridad 4 (NBS-4)*. Los laboratorios de nivel 4 se conocen popularmente como "la zona caliente". En los Estados Unidos, solo hay unos pocos laboratorios de este tipo. El laboratorio es un ambiente sellado, dentro de un edificio más grande, y tiene una atmósfera con presión negativa, de modo que no escapen aerosoles que contengan patógenos. El aire tanto de ingreso como de salida se filtra a través de filtros de alta eficiencia en el control de partículas suspendidas (véase filtros HEPA, página 183); el aire de salida se filtra dos veces. Todos los materiales de desecho que abandonan el laboratorio se convierten en no infecciosos. El personal usa "trajes espaciales" que están conectados a un suministro de aire (Fig. 6.8).

Los organismos menos peligrosos se manipulan con niveles de bioseguridad más bajos. Por ejemplo, un laboratorio de enseñanza de microbiología básica tendría NBS-1. Los organismos que plantean un riesgo moderado de infección pueden manipularse con NBS-2, es decir, en sobremesas de laboratorio abiertas con guantes y batas de laboratorio adecuadas, o posiblemente protectores faciales y oculares. Los laboratorios con NBS-3 están destinados a patógenos de transmisión aérea muy contagiosos, como el agente de la tuberculosis. Se utilizan gabinetes de seguridad biológica, similares en aspecto a la cámara para anaerobios ilustrada en la Figura 6.7. El propio laboratorio debe estar presurizado negativamente y equipado con filtros de aire para evitar la liberación del patógeno desde el laboratorio.

## Medios selectivos y diferenciales

En la microbiología clínica y de salud pública, a menudo es necesario detectar la presencia de microorganismos específicos asociados con enfermedad o malas condiciones sanitarias. Para esta tarea, se utilizan medios selectivos y diferenciales. Los **medios selectivos** están ideados para suprimir el crecimiento de bacterias no deseadas y favorecer el crecimiento de las deseadas. Por ejemplo, el agar sulfito de bismuto se emplea para aislar la bacteria gramnegativa que provoca la fiebre tifoidea, *Salmonella typhi*, de la materia fecal. El sulfito de bismuto inhibe las bacterias grampositivas y también la mayor parte de las bacterias intestinales gramnegativas (distintas de *S. typhi*). El agar dextrosado de Sabouraud, con un pH de 5,6, se utiliza para aislar hongos que se desarrollan mejor que la mayor parte de las bacterias a este pH.

Los **medios diferenciales** permiten distinguir con mayor facilidad las colonias del organismo deseado de otras que crecen en la misma placa. De manera similar, los cultivos puros de microorganismos tienen reacciones identificables con los medios diferenciales en tubos o placas. El agar sangre (que contiene eritrocitos) es un medio que los microbiólogos suelen utilizar para identificar especies bacterianas que destruyen los eritrocitos. Estas especies, como la bacteria *Streptococcus pyogenes* que causa angina estreptocócica, muestran un halo claro alrededor de sus colonias donde han lisado las células sanguíneas circundantes (Fig. 6.9).

En ocasiones, se combinan las características selectivas y diferenciales en un solo medio. Supóngase que se desea aislar la bacteria común *Staphylococcus aureus*, hallada en las vías respiratorias nasales. Este microorganismo tolera concentraciones elevadas de cloruro de sodio; además, puede fermentar el hidrato de carbono manitol para formar ácido. El agar manitol salado contiene 7,5% de cloruro de sodio, que inhibe el crecimiento de otros microorganismos y, por consiguiente, *selecciona* (favorece el crecimiento) *S. aureus*. Este medio con alto contenido de sal también contiene un indicador de pH que cambia de color si se produce la fermentación del manitol del medio, con formación de ácido; en consecuencia, las colonias de *S. aureus* que fermentan el manitol son *diferenciadas de* las colonias de bacterias que no lo fermentan. Las bacterias que crecen en presencia de concentraciones elevadas de sales y fermentan el manitol con producción de ácido pueden identificarse con facilidad por el cambio de color (Fig. 6.10). Es probable que estas colonias correspondan a *S. aureus*, y su identificación puede confirmarse mediante pruebas adicionales. En el Capítulo 5, página 136, se comenta la utilización de medios diferenciales para identificar *E. coli* productora de toxina.

## Cultivo de enriquecimiento

En ocasiones, hay que recurrir a un **cultivo de enriquecimiento** porque las bacterias presentes en pequeños números pueden no detec-



**Figura 6.8 Técnicos de un laboratorio con nivel de bioseguridad 4 (NBS-4).** El personal que trabaja en una instalación con NBS-4 usa un "traje espacial" que está conectado a un suministro de aire externo. La presión del aire en el traje es más alta que la atmosférica, lo que evita que los microbios ingresen en el traje.

**?** Si un técnico estuviera trabajando con priones patógenos, ¿cómo se tornaría no infeccioso el material que sale del laboratorio? (*Pista:* véase el **Capítulo 7**).

tarse, en especial si hay otras bacterias presentes en mucha mayor cantidad. Esto es frecuente en muestras de suelo o de materia fecal. El medio (medio de enriquecimiento) para un cultivo de enriquecimiento suele ser líquido y aporta nutrientes y condiciones ambientales que favorecen el crecimiento de un microbio particular, pero no de otros. En este sentido, también es un medio selectivo, pero está concebido para aumentar cantidades muy pequeñas del tipo de organismo deseado hasta niveles detectables.

Supóngase que se desea aislar de una muestra de suelo un microorganismo que puede crecer en presencia de fenol y se encuentra en cantidades mucho más pequeñas que otras especies. Si la muestra de suelo se coloca en un medio de enriquecimiento líquido en el cual el fenol es la única fuente de carbono y energía, los microorganismos que no pueden metabolizar el fenol no crecerán. El medio de cultivo se incuba durante algunos días y después se transfiere una alícuota a otro recipiente del mismo medio. Tras una serie de pasajes de este tipo, la población sobreviviente estará constituida por bacterias capaces de metabolizar el fenol. Entre los pasajes, se deja transcurrir cierto tiempo para que las bacterias crezcan en el medio; esta es la etapa de enriquecimiento. (Véase **Aplicaciones de la microbiología** del **Capítulo 28**, página 801). Los nutrientes del inóculo original se diluyen con rapidez en los sucesivos pasajes. Cuando se siembre la última dilución en un medio sólido de la misma composición, solo crecerán las colonias de organismos capaces de utilizar el fenol. Un aspecto notable de esta técnica particular es que el fenol suele ser letal para la mayoría de las bacterias.

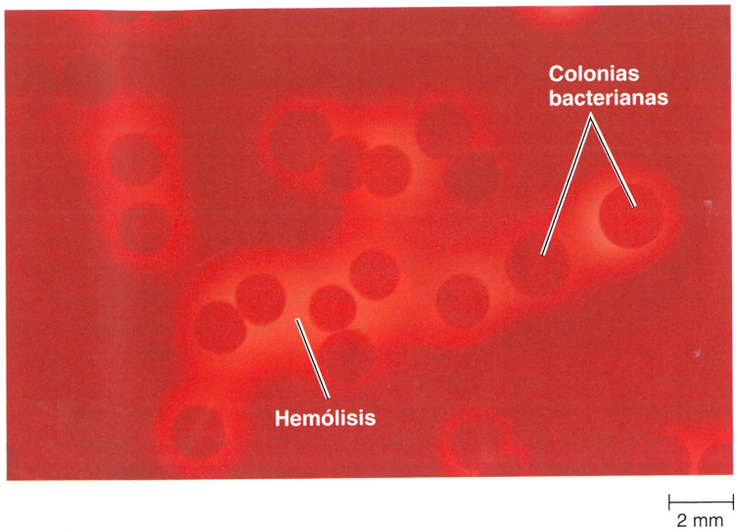



**Figura 6.9 Agar sangre, un medio diferencial que contiene eritrocitos.** Las bacterias que lisan los eritrocitos (beta-hemólisis) causan áreas claras alrededor de las colonias.

**?** ¿Qué valor tienen las hemolisinas para los patógenos?

En el **Cuadro 6.5**, se resumen los objetivos de los principales tipos de medios de cultivo.

## EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

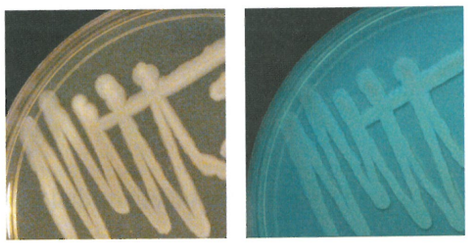
- ✓ ¿Podrían existir los seres humanos en medios químicamente definidos, por lo menos en condiciones de laboratorio? **6-8**
- ✓ En el siglo XIX, ¿Louis Pasteur podría haber cultivado el virus de la rabia en cultivo celular en lugar de en animales vivos? **6-9**
- ✓ ¿Qué NBS tiene su laboratorio? **6-10**

### CUADRO 6.5 Medios de cultivo

| Tipo | Objetivo |
|---|---|
| **Químicamente definido** | Crecimiento de autótrofos y fotoautótrofos; análisis microbiológicos |
| **Complejo** | Crecimiento de la mayoría de los organismos quimioheterótrofos |
| **Reductor** | Crecimiento de anaerobios estrictos |
| **Selectivo** | Supresión de microorganismos no deseados; favorece el crecimiento de los microorganismos deseados |
| **Diferencial** | Diferenciación de las colonias de los microorganismos deseados de otras |
| **De enriquecimiento** | Similar a los medios selectivos, pero destinado a aumentar la cantidad de los microorganismos deseados hasta niveles detectables |

## Caso clínico

*P. fluorescens* es un bacilo aerobio, gramnegativo, que crece mejor entre 25 y 30 °C, y crece poco a las altas temperaturas de incubación estándares del laboratorio de microbiología hospitalario (35 a 37 °C). Las bacterias se denominan así porque producen un pigmento que emite fluorescencia bajo luz ultravioleta. Al revisar los datos del último brote, el doctor MacGruder se entera de que los pacientes más recientes se expusieron por última vez a la heparina contaminada de 84 a 421 días antes del comienzo de sus infecciones. Las investigaciones en los sitios confirmaron que las clínicas de los pacientes ya no empleaban la heparina retirada y, de hecho, habían devuelto todas las existencias no utilizadas. El doctor MacGruder, cuya conclusión es que estos pacientes no presentaron infecciones durante el brote previo, debe buscar una nueva fuente de infección. Todos los pacientes tenían catéteres venosos permanentes: tubos que se introducen en una vena para la administración a largo plazo de soluciones concentradas, como fármacos antineoplásicos. El Dr. MacGruder solicita cultivos de la nueva heparina utilizada, pero los resultados no recuperan ningún organismo. Entonces, solicita hemocultivo y cultivos de catéter de cada uno de los pacientes.



Iluminado con luz blanca | Iluminado con luz ultravioleta

**En la figura se muestra el organismo cultivado de la sangre y los catéteres de los pacientes. ¿Qué organismo es?**

150 162 170 172

# Obtención de cultivos puros

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

**6-11** Definir *colonia*.
**6-12** Describir cómo pueden aislarse cultivos puros por el método de siembra en estría en placa.

La mayoría de los materiales infecciosos, como esputo, pus y orina, contienen varias clases diferentes de bacterias, lo que también se observa en muestras de suelo, agua o alimento. Si estos materiales se siembran en una placa sobre la superficie de un medio sólido, se formarán colonias que son copias exactas del organismo original. En teoría, una **colonia** visible se origina a partir de una única espora o célula vegetativa, o de un grupo de los mismos microorganismos adheridos entre sí en agregados o cadenas. Se estima que solo alrededor del 1% de las bacterias de ecosistemas producen colonias por métodos de cultivos convencionales. Las colonias microbianas suelen tener un aspecto distintivo que diferencia a los microorganismos entre sí (véase Fig. 6.10). Las bacterias deben distribuirse de forma bastante amplia para que las colonias estén visiblemente separadas entre sí.

La mayor parte de los trabajos bacteriológicos requieren cultivos puros, o clones, de bacterias. El método de aislamiento empleado con mayor frecuencia para obtener cultivos puros es el **método de siembra en estría en placa** (Fig. 6.11). Se introduce un ansa de inoculación estéril en un cultivo mixto que contenga más de un tipo de microorganismo y se lo distribuye en forma estriada sobre la superficie del medio nutritivo; las bacterias se desprenden del ansa y pasan al medio. Las últimas células que se desprenden del ansa están bastante separadas para crecer en colonias aisladas. Estas colonias pueden recogerse con un ansa de inoculación y sembrarse en un tubo de ensayo con medio nutritivo para formar un cultivo puro que contiene un único tipo de bacteria.

El método de siembra en estría en placa funciona bien cuando el microorganismo que se desea aislar está presente en grandes cantidades respecto de la población total. En cambio, cuando el microorganismo que se desea aislar está presente solo en cantidades muy pequeñas, estas deben incrementarse mucho mediante enriquecimiento selectivo antes de que puedan aislarse por el método de siembra en estría en placa.

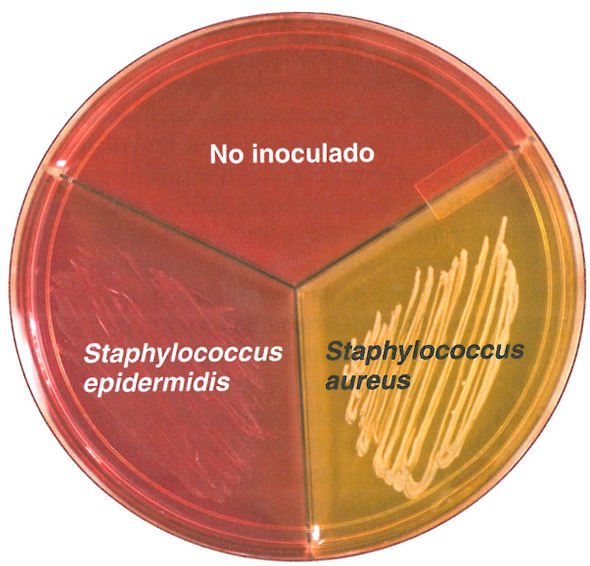



**Figura 6.10 Medio diferencial.** Este medio es agar manitol salado, y las bacterias capaces de fermentar el manito del medio a ácido (*Staphylococcus aureus*) hacen que el medio cambie de color y se vuelva amarillo. Esto **diferencia** a las bacterias que pueden fermentar manitol de aquellas que no pueden. En realidad, este medio también es **selectivo**, porque la alta concentración de sal evita el crecimiento de la mayoría de las bacterias, pero no de especies de *Staphylococcus*.

? ¿Es probable que las bacterias capaces de crecer con alta presión osmótica puedan crecer en el modo hallado en las fosas nasales?

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Puede pensar en alguna razón por la que una colonia no crezca hasta un tamaño infinito o, por lo menos, hasta llenar los límites de la placa de Petri? **6-11**
- ✓ ¿Sería posible obtener un cultivo puro de bacterias mediante el método de siembra en estría en placa si solo hubiera un microorganismo deseado en una suspensión bacteriana de miles de millones? **6-12**

## Conservación de cultivos bacterianos

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**6-13** Explicar cómo se conservan los microorganismos por congelación profunda y liofilización (congelación-desecación).

Se puede utilizar refrigeración para el almacenamiento a corto plazo de cultivos bacterianos. Dos métodos comunes para preservar los cultivos microbianos por períodos prolongados son la congelación profunda y la liofilización. La congelación profunda es un proceso por el cual un cultivo puro de microorganismos se coloca en un líquido de suspensión y se congela con rapidez a temperaturas de –50 a –95 °C. Por lo general, el cultivo se puede descongelar y cultivar incluso varios años después. Durante la **liofilización (congelación-desecación)**, se congela rápidamente una suspensión de microbios a temperaturas que varían de –54 a –72 °C y se elimina el agua a alto vacío (sublimación). Mientras se produce el vacío, se sella el recipiente fundiendo el vidrio con un soplete a alta temperatura. El residuo pulverulento restante que contiene los microbios sobrevivientes puede almacenarse durante muchos años. Los microorganismos pueden reconstituirse en cualquier momento por hidratación con un medio nutritivo líquido adecuado.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ Si súbitamente se rompiera la Estación Espacial en la órbita terrestre, los seres humanos a bordo morirían de inmediato por el frío y el vacío. ¿También serían destruidas todas las bacterias de la cápsula? **6-13**

## Crecimiento de cultivos bacterianos

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**6-14** Definir *crecimiento bacteriano,* incluida *fisión binaria.*
**6-15** Comparar las fases del crecimiento microbiano y describir sus relaciones con el tiempo de generación.
**6-16** Explicar cuatro métodos directos para medir el crecimiento celular.
**6-17** Diferenciar métodos directos e indirectos para medir el crecimiento celular.
**6-18** Explicar tres métodos indirectos para medir el crecimiento celular.

Una parte esencial de la microbiología es la capacidad de representar gráficamente las enormes poblaciones que se producen como resultado del crecimiento de los cultivos bacterianos. También es necesario ser capaz de determinar las cantidades de microorganismos, sea de modo directo, por recuento, o de modo indirecto, por medición de su actividad metabólica.

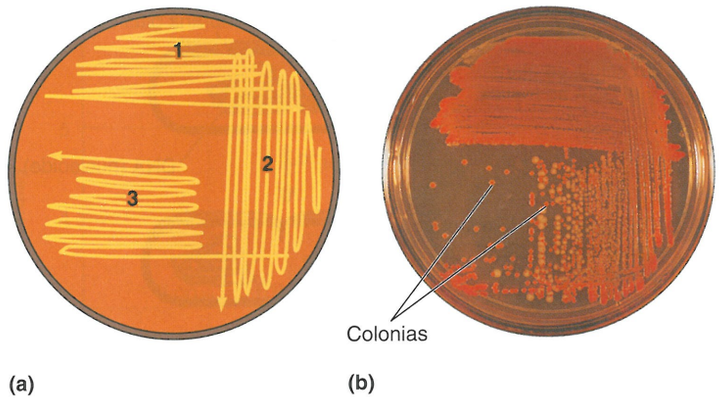



**Figura 6.11 Método de siembra en estría en placa para el aislamiento de cultivos bacterianos puros. (a)** Las flechas indican la dirección del estriado. La estría de la serie 1 se forma a partir del cultivo bacteriano original. El ansa de inoculación se esteriliza después de cada serie de estrías. En las series 2 y 3, el ansa toma bacterias de la serie previa, con lo que se diluye el número de células cada vez. Hay numerosas variantes de estos patrones. **(b)** En la serie 3 de este ejemplo, obsérvese que se obtuvieron colonias bien aisladas de dos tipos diferentes de bacterias, rojas y amarillas.

**?** ¿Una colonia formada como resultado de una siembra en estría en placa siempre proviene de una única bacteria? ¿Por qué sí o por qué no?

### División bacteriana

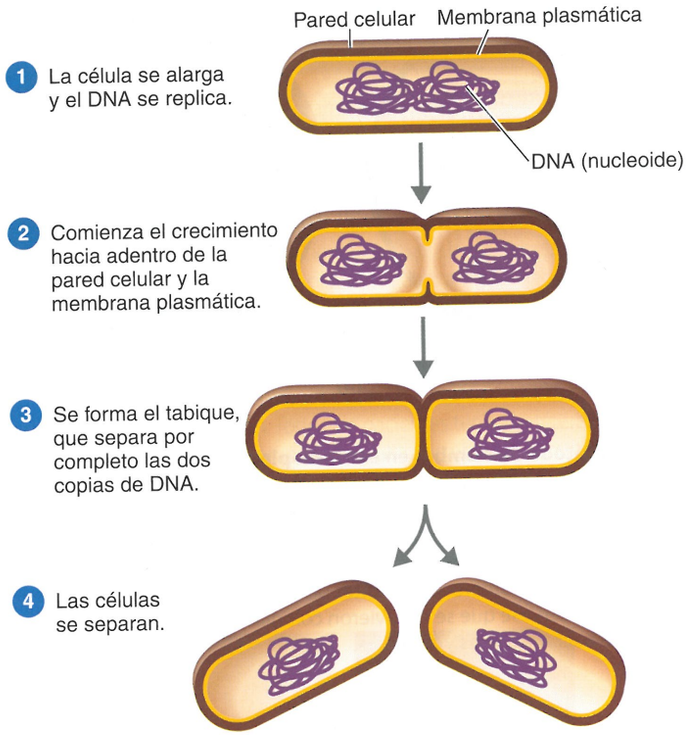
Como se mencionó al comienzo de este capítulo, el término crecimiento bacteriano se refiere a un aumento de la cantidad de bacterias, no a un incremento del tamaño de las células individuales. Las bacterias suelen reproducirse por **fisión binaria** (Fig. 6.12).

Algunas especies bacterianas se reproducen por **brotación**; forman una pequeña protuberancia inicial (un brote) que se agranda hasta que su tamaño se aproxima al de la célula parental y entonces se separa. Algunas bacterias filamentosas (ciertos actinomicetos) se reproducen por formación de cadenas de conidiosporas (véase Fig. 11.25) (una espora asexual) situadas externamente en los extremos de los filamentos. Unas pocas especies filamentosas simplemente se fragmentan, y estos fragmentos inician el crecimiento de células nuevas.

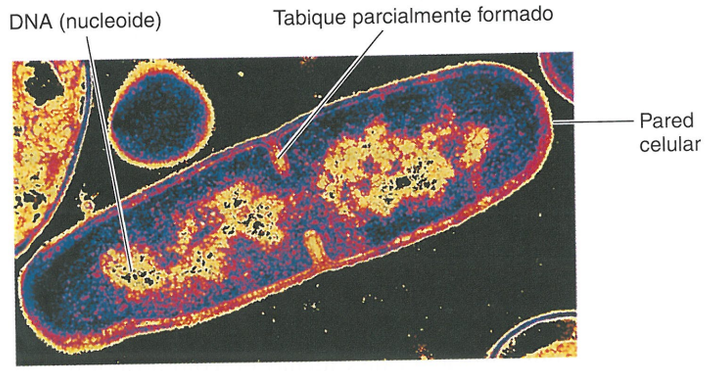
### Tiempo de generación

Para calcular el tiempo de generación de las bacterias, solo se considerará la reproducción por fisión binaria, que de hecho es el método más frecuente. Como ilustra la Figura 6.13, la división de una célula produce dos células, la división de dos células produce cuatro células, y así sucesivamente. Cuando el número de células de cada generación se expresa como una potencia de 2, el exponente indica el número de duplicaciones (generaciones) que se han producido.

El tiempo necesario para que una célula se divida (y su población se duplique) se denomina **tiempo de generación**. Este tiempo varía considerablemente según los microorganismos y las condiciones ambientales, como la temperatura. La mayoría de las bacterias tienen un tiempo de generación de 1 a 3 horas; otras requieren más de 24 horas por generación. (En el Apéndice B se presentan los cálculos




**(a)** Diagrama de la secuencia de la división celular




**(b)** Corte delgado de una célula de *Bacillus licheniformis* que comienza a dividirse

**Figura 6.12 Fisión binaria en las bacterias.**

**?** ¿En qué se diferencia la brotación de la fisión binaria?

matemáticos necesarios para calcular los tiempos de generación). Si la fisión binaria continúa sin control, se producirá una cantidad enorme de células. Si la duplicación se produjera cada 20 minutos –como es el caso de *E. coli* en condiciones favorables–, después de 20 generaciones una única célula inicial aumentaría a más de 1 millón de células. Esto requeriría algo menos de 7 horas. En 30 generaciones, o 10 horas, la población llegaría a ser de mil millones de células y, en 24 horas, sería de un número seguido de 21 ceros. Resulta difícil graficar cambios poblacionales de una magnitud tan grande mediante números aritméticos; por eso suelen emplearse escalas logarítmicas para graficar el crecimiento bacteriano. La comprensión de las representaciones logarítmicas de las poblaciones bacterianas requiere cierta aplicación de la matemática que es necesaria para cualquiera que estudie microbiología. (Véase **Apéndice B**).

## Representación logarítmica de las poblaciones bacterianas

Para ilustrar la diferencia entre la representación gráfica logarítmica y aritmética de las poblaciones bacterianas, se expresarán 20 generaciones bacterianas de ambos modos. En cinco generaciones ($2^5$) habrá 32 células; en diez generaciones ($2^{10}$) habrá 1 024 células, y así sucesivamente. (Si su calculadora tiene una tecla $y^x$ y una tecla log, usted puede repetir los números de la tercera columna de la **Fig. 6.13**).

| Número de células | Número expresado como una potencia de 2 | Representación visual de los números |
|---|---|---|
| 1 | $2^0$ | ● |
| 2 | $2^1$ | ●● |
| 4 | $2^2$ | ●●●● |
| 8 | $2^3$ | ●●●●●●●● |
| 16 | $2^4$ | ●●●●●●●●●●●●●●●● |
| 32 | $2^5$ | ●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●● |

**(a)** Representación visual del aumento del número de bacterias a lo largo de cinco generaciones. La cantidad de bacterias se duplica en cada generación. El superíndice indica la generación; es decir, $2^5 = 5$ generaciones.

| Número de generación | Número de células | $Log_{10}$ del número de células |
|---|---|---|
| 0 | $2^0 =$ 1 | 0 |
| 5 | $2^5 =$ 32 | 1,51 |
| 10 | $2^{10} =$ 1 024 | 3,01 |
| 15 | $2^{15} =$ 32 768 | 4,52 |
| 16 | $2^{16} =$ 65 536 | 4,82 |
| 17 | $2^{17} =$ 131 072 | 5,12 |
| 18 | $2^{18} =$ 262 144 | 5,42 |
| 19 | $2^{19} =$ 524 288 | 5,72 |
| 20 | $2^{20} =$ 1 048 576 | 6,02 |

**(b)** Conversión del número de células de una población en la expresión logarítmica de este número. Para obtener los números de la columna central, utilice la tecla $y^x$ de su calculadora. Ingrese 2 en la calculadora; presione $y^x$; ingrese 5; después, presione el signo =. La calculadora mostrará el número 32. Así, la población de bacterias de la quinta generación tendrá un total de 32 células. Para obtener los números de la columna derecha, utilice la tecla log de su calculadora. Ingrese el número 32; luego, presione la tecla log. La calculadora mostrará, redondeado, que el $\log_{10}$ de 32 es 1,51.

**Figura 6.13 División celular.**

**?** Si una sola bacteria se reprodujera cada 30 minutos, ¿cuántas habría en 2 horas?

En la Figura 6.14, la línea graficada aritméticamente (línea llena) no muestra con claridad los cambios poblacionales en los estadios tempranos de la curva de crecimiento en esta escala. De hecho, las primeras diez generaciones ni siquiera parecen separadas de la línea basal, mientras que el punto del gráfico logarítmico para la décima generación (3,01) se ubica en la mitad del gráfico. Más aún, una o dos generaciones aritméticas más graficadas en la misma escala aumentarían mucho la altura del gráfico, y la línea sobrepasaría el extremo de la página.

La línea de puntos de la Figura 6.14 muestra cómo pueden evitarse estos problemas mediante la representación gráfica del $\log_{10}$ de los números de la población. El $\log_{10}$ de la población se grafica a las 5, 10, 15 y 20 generaciones. Obsérvese que se forma una línea recta y que una población mil veces mayor (1 000 000 000, o $\log_{10}$ 9) podría caber en un espacio adicional relativamente pequeño. Sin embargo, esta ventaja se obtiene a expensas de la distorsión de nuestra percepción por "sentido común" de la situación real. No estamos acostumbrados a pensar en relaciones logarítmicas, pero es necesario hacerlo para entender los gráficos de las poblaciones microbianas.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Puede un organismo complejo, como un escarabajo, dividirse por fisión binaria? **6-14**

## Fases de crecimiento

Cuando se inoculan algunas bacterias en un medio de cultivo líquido y se cuenta la población a intervalos, es posible graficar la **curva de crecimiento bacteriano,** que muestra el crecimiento de las células en función del tiempo (Fig. 6.15). Hay cuatro fases básicas de crecimiento: de retraso, logarítmica, estacionaria y de declinación.

### Fase de retraso

Durante un tiempo, el número de células cambia muy poco, debido a que las células no se reproducen de inmediato en un medio nuevo. Este período de escasa o nula división celular se denomina **fase de retraso** y puede durar 1 hora o varios días. Sin embargo, durante este tiempo, las células no están inactivas. La población microbiana atraviesa un período de intensa actividad metabólica que comprende, sobre todo, la síntesis de enzimas y diversas moléculas. (La situación es análoga a la de una fábrica que está siendo equipada para producir automóviles; hay una considerable actividad de instalación de maquinarias, pero no un aumento inmediato en la población de automóviles).

### Fase logarítmica

Finalmente, las células comienzan a dividirse e ingresan en un período de crecimiento o de incremento logarítmico denominado **fase logarítmica** o **de crecimiento exponencial**. La reproducción celular alcanza una actividad máxima durante este período, y su tiempo de generación (intervalos durante los cuales se duplica la población) llega a un mínimo constante. Como el tiempo de generación es constante, la representación logarítmica del crecimiento durante esta fase exponencial es una línea recta. La fase logarítmica es el período en el cual las células presentan mayor actividad metabólica y es la preferida para la producción industrial donde, por ejemplo, un producto debe ser producido de manera eficaz.

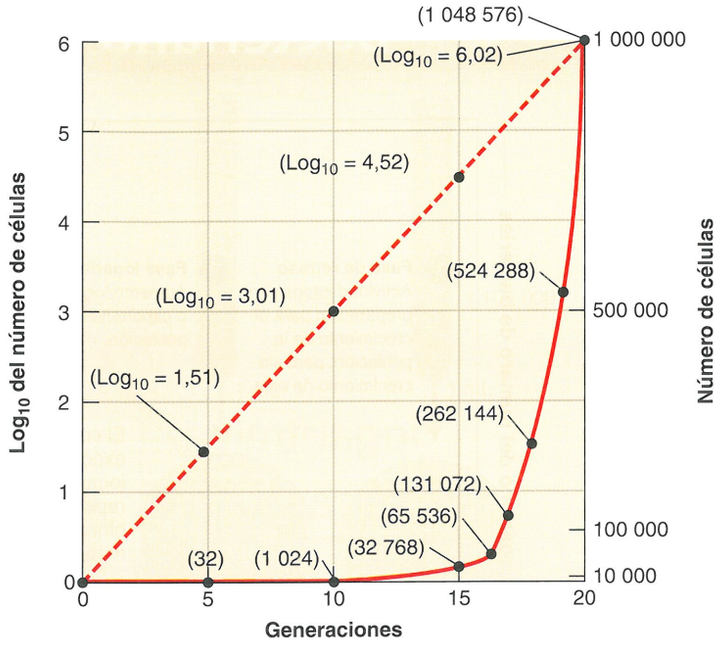



**Figura 6.14 Curva de crecimiento que muestra el aumento exponencial de una población, graficada de forma logarítmica (línea interrumpida) y aritmética (línea llena).** Para los fines de la demostración, este gráfico se trazó de modo que la intersección de las curvas aritmética y logarítmica tenga lugar al alcanzar 1 millón de células. Esta figura demuestra por qué es necesario graficar los cambios de los inmensos números de poblaciones bacterianas mediante gráficos logarítmicos y no mediante números aritméticos. Por ejemplo, obsérvese que a las diez generaciones, la línea que representa los números aritméticos ni siquiera se ha separado perceptiblemente de la línea basal, mientras que el punto del gráfico logarítmico para la décima generación (3,01) está a la mitad del gráfico.

**?** Si se graficaran los números aritméticos (línea llena) por dos generaciones más, ¿la línea todavía entraría en esta página?

### Fase estacionaria

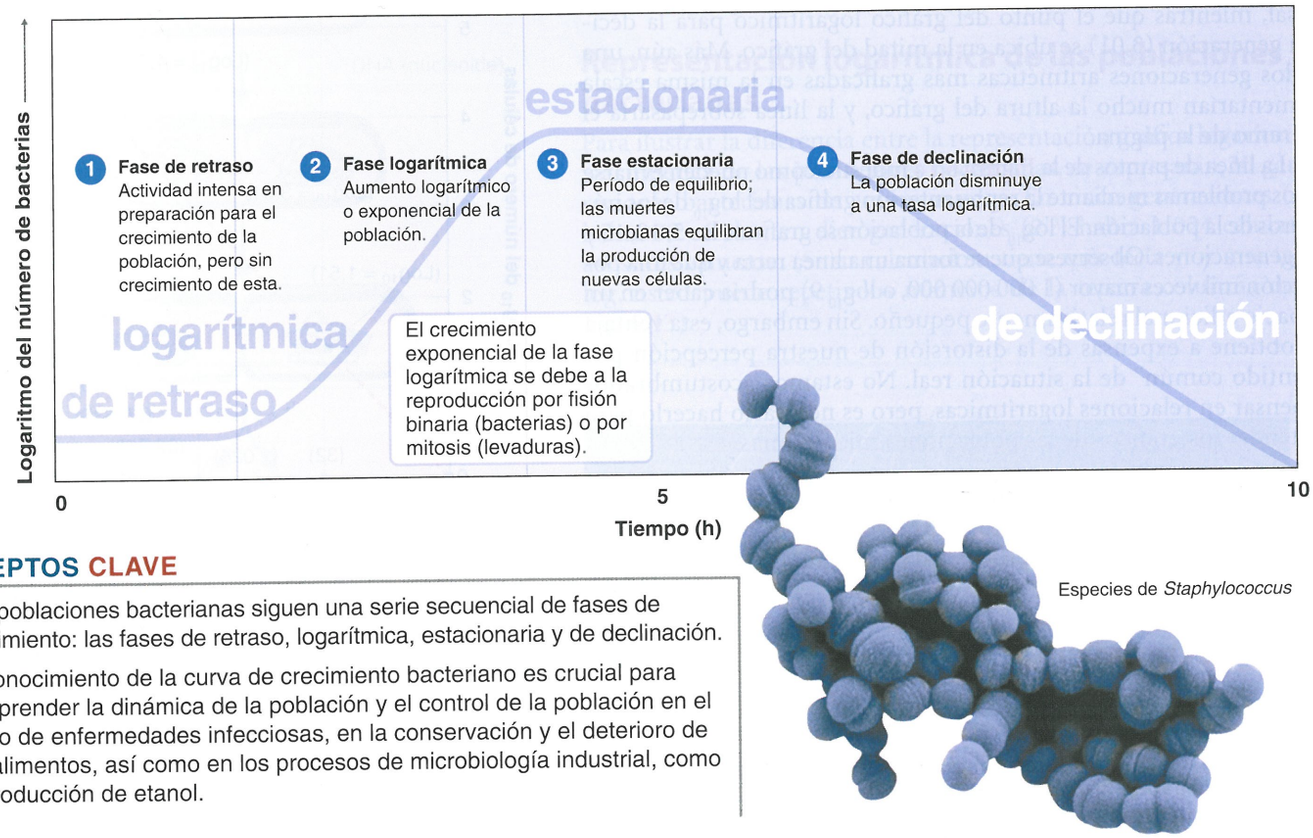
Si el crecimiento exponencial continuara sin control, podría dar lugar a un número de células extraordinariamente elevado. Por ejemplo, una sola bacteria (con un peso de $9{,}5 \times 10^{-13}$ g por célula) que se divide cada 20 minutos durante solo 25,5 horas puede producir, en teoría, una población de células con un peso equivalente al de un portaaviones de 80 000 toneladas. En la realidad, esto no sucede. En algún momento, la velocidad de crecimiento se enlentece, el número de muertes microbianas compensa el de células nuevas y la población se estabiliza. Este período de equilibrio se denomina **fase estacionaria**.

Las razones de la detención del crecimiento exponencial no siempre son claras. Es posible que intervengan el agotamiento de los nutrientes, la acumulación de productos de desecho y los cambios perjudiciales del pH.

### Fase de declinación

Por último, el número de muertes supera el número de nuevas células formadas y la población entra en la **fase de declinación** o **fase de declinación logarítmica**. Esta fase continúa hasta que la población

# FIGURA INTEGRADORA 6.15 Conocimiento de la curva de crecimiento bacteriano






Especies de *Staphylococcus*

**CONCEPTOS CLAVE**

- Las poblaciones bacterianas siguen una serie secuencial de fases de crecimiento: las fases de retraso, logarítmica, estacionaria y de declinación.
- El conocimiento de la curva de crecimiento bacteriano es crucial para comprender la dinámica de la población y el control de la población en el curso de enfermedades infecciosas, en la conservación y el deterioro de los alimentos, así como en los procesos de microbiología industrial, como la producción de etanol.

disminuye a una pequeña fracción de la cantidad de células de la fase previa o hasta que toda la población muere. Algunas especies atraviesan toda la serie de fases en solo unos pocos días; otras mantienen algunas células sobrevivientes casi indefinidamente. La muerte microbiana se comentará con más detalles en el Capítulo 7.

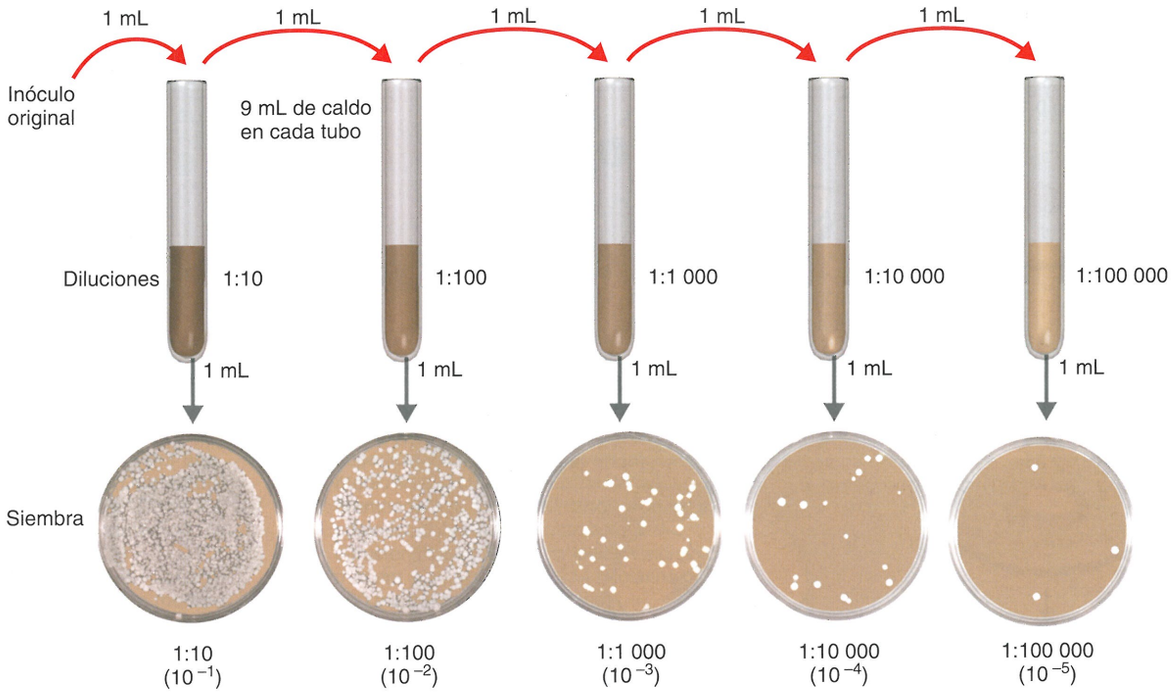
### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Si dos ratones comenzaran una familia dentro de un recinto fijo, con un suministro de alimentos fijo, ¿sería la curva de población igual a la curva de crecimiento bacteriano? **6-15**

## Medición directa del crecimiento bacteriano

El crecimiento de las poblaciones microbianas puede medirse de diferentes maneras. Algunos métodos determinan el número de células; otros miden la masa total de la población, que suele ser directamente proporcional al número de células. Por lo general, la magnitud de la población se registra como el número de células que hay en un mililitro de líquido o en un gramo de material sólido. Como las poblaciones bacterianas en general son muy grandes, la mayoría de los métodos de cuantificación se basan en recuentos directos o indirectos de muestras muy pequeñas; después, mediante cálculos se determina el tamaño de la población total. Por ejemplo, supóngase que una millonésima parte de un mililitro ($10^{-6}$ mL) de leche agria contiene 70 células bacterianas. Entonces, debe haber 70 veces 1 millón, o 70 millones, de células por mililitro.

Sin embargo, no resulta práctico medir una millonésima parte de un mililitro de líquido o de un gramo de alimento. Por consiguiente, el procedimiento se efectúa indirectamente en una serie de diluciones. Por ejemplo, si añadimos un mililitro de leche a 99 mililitros de agua, cada mililitro de esta dilución tiene ahora una centésima parte de las bacterias que contenía cada mililitro de la muestra inicial. Mediante una serie de diluciones de este tipo, es posible estimar con facilidad el número de bacterias de la muestra original. Para contar las poblaciones microbianas en alimentos sólidos (como en una hamburguesa), se realiza un homogeneizado en una licuadora de alimentos con una parte de alimento y nueve partes de agua. Después, pueden tomarse muestras de esta preparación diluida al 10% y transferirlas con una pipeta para realizar más diluciones o recuentos de células.




Cálculo: número de colonias en la placa × el inverso de la dilución de la muestra = número de bacterias/mL
(Por ejemplo, si se observan 54 colonias en la placa correspondiente a la dilución 1:1 000, el recuento es 54 × 1 000 = 54 000 bacterias/mL de muestra).

**Figura 6.16 Diluciones seriadas y recuentos de placas.** En las diluciones seriadas, el inóculo original se diluye en una serie de tubos. En nuestro ejemplo, cada tubo de dilución sucesiva tendrá solo la décima parte del número de células microbianas del tubo precedente. Luego, se utilizan muestras de la dilución para inocular placas de Petri, en las cuales crecerán las colonias y podrán ser contadas. Después, este recuento se utiliza para estimar el número de bacterias presentes en la muestra original.

? ¿Por qué no se contaron las diluciones 1:10 000 y 1:100 000? En teoría, ¿cuántas colonias deberían aparecer en la placa correspondiente a la dilución 1:100?

## Recuento de placas

El método utilizado con más frecuencia para la medición de poblaciones bacterianas es el **recuento de placas**. Una ventaja importante de esta técnica es que mide el número de células viables. Una desventaja es que la formación de colonias visibles puede demandar bastante tiempo, por lo general 24 horas o más. Esto puede plantear un grave problema en algunas aplicaciones, por ejemplo el control de calidad de la leche, cuando no es posible retener un lote determinado durante tanto tiempo.

El recuento de placas se basa en la suposición de que cada bacteria viva crece y se divide para producir una sola colonia. Esto no siempre es cierto, porque con frecuencia las bacterias crecen unidas en cadenas o como agregados (véase Fig. 4.1, página 74). Por consiguiente, a menudo una colonia no se produce a partir de una única bacteria, sino de segmentos cortos de una cadena o de un agregado bacteriano. Para reflejar esta realidad, los recuentos de placas suelen informarse como **unidades formadoras de colonias** (UFC).

Cuando se realiza un recuento de placas, es importante que solo crezca un número limitado de colonias en la placa. Cuando hay demasiadas colonias, algunas células se encuentran hacinadas y no se desarrollan; estas condiciones causan inexactitudes en el recuento. La convención de la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos consiste en que se cuenten solo las placas con 25 a 250 colonias, si bien muchos microbiólogos prefieren placas con 30 a 300 colonias. Para asegurar que algunos recuentos estén dentro de estos límites, se diluye varias veces el inóculo original en un proceso denominado **dilución seriada** (Fig. 6.16).

**Diluciones seriadas** Por ejemplo, considérese que una muestra de leche contiene 10 000 bacterias por mililitro. Si se sembrara 1 mL de esta muestra, se formarían, en teoría, 10 000 colonias en el medio de la placa de Petri. Obviamente, sería imposible contarlas en la placa. Si se transfiriera 1 mL de la muestra a un tubo que contuviera 9 mL de agua estéril, cada mililitro del líquido resultante contendría ahora 1 000 bacterias. Si se inoculara de nuevo 1 mL de esta muestra en una placa de Petri, el número

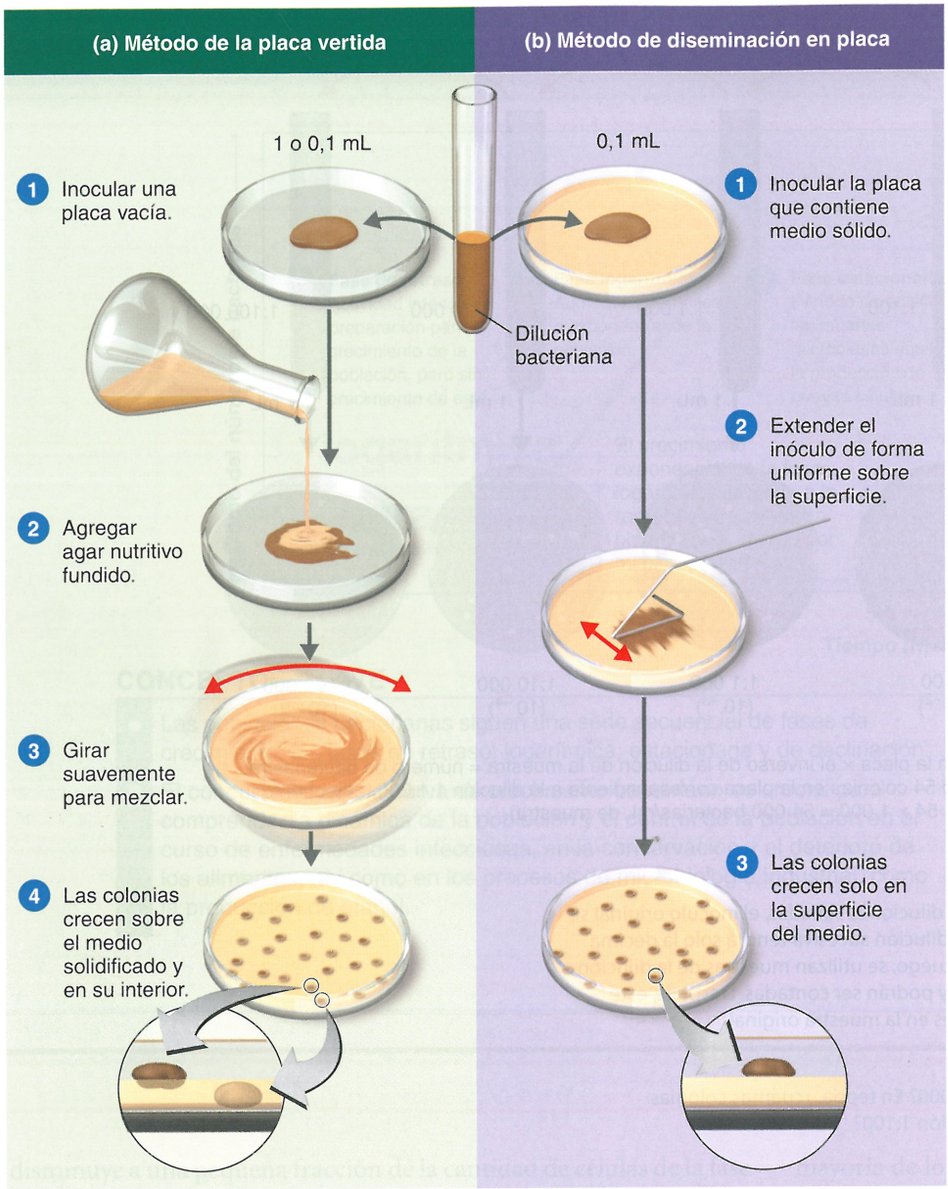


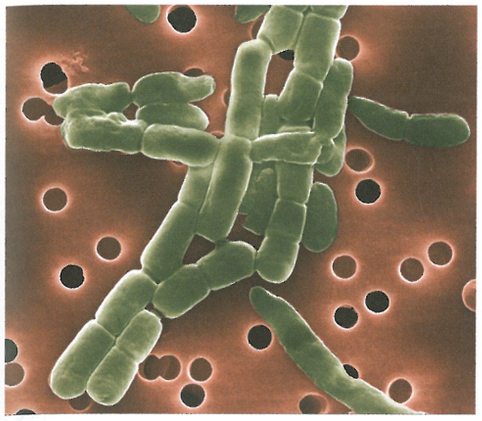

**Figura 6.17 Métodos de preparación de las placas para recuentos. a)** Método de la placa vertida. **b)** Método de diseminación en placa.

? ¿En qué casos sería más apropiado el método de la placa vertida que el método de diseminación en placa?

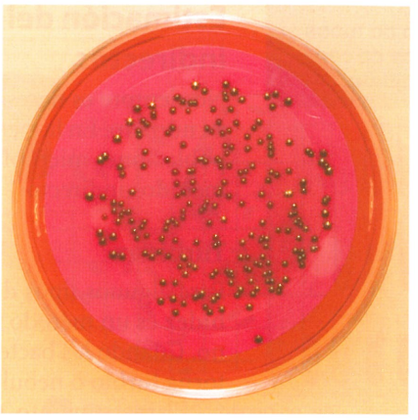
de colonias potenciales todavía sería excesivo para el recuento. Por lo tanto, podría hacerse otra dilución seriada. Se transferiría 1 mL del líquido que contuviera 1 000 bacterias a un segundo tubo con 9 mL de agua. Ahora, cada mililitro de este tubo contendría solo 100 bacterias, y si se sembrara 1 mL de ese contenido en una placa posiblemente se formarían 100 colonias, un número fácil de contar.

**Placa vertida y diseminación en placa** El recuento de placas se efectúa con el método de la placa vertida o con el de diseminación en placa. El método de la placa vertida sigue el procedimiento ilustrado en la Figura 6.17a. Se inocula 1 mL o 0,1 mL de la dilución de la suspensión bacteriana en una placa de Petri. El medio nutritivo, en el que el agar se mantiene líquido en un baño de agua a alrededor de 50 °C, se vierte sobre la muestra, que luego se mezcla en el medio mediante agitación suave de la placa. Cuando el agar se solidifica, se incuba la placa. Con la técnica de la placa vertida, las colonias crecerán dentro del agar nutritivo (a partir de las células suspendidas en el medio nutritivo cuando el agar solidifica), así como en la superficie de la placa de agar.

Esta técnica tiene algunas desventajas, porque algunos microorganismos relativamente sensibles al calor pueden resultar dañados por el agar fundido y, por consiguiente, serán incapaces de formar colonias. Asimismo, cuando se utilizan ciertos medios diferenciales, el aspecto característico de la colonia desarrollada en la superficie es esencial para el diagnóstico. Las colonias que se forman por debajo de la superficie de una placa vertida no son satisfactorias para estas pruebas. A fin de evitar estos problemas, suele recurrirse al **método de diseminación en placa** (Fig. 6.17b). Se añade un inóculo de 0,1 mL a la superficie de un medio de agar solidificado, previamente vertido. Luego, se extiende de manera uniforme el inóculo sobre la superficie del medio con una varilla esterilizada de vidrio o de metal de forma especial. Este método permite el crecimiento de todas las colonias sobre la superficie del medio y evita el contacto de las células con el agar fundido.




**(a)** Se pueden determinar las poblaciones bacterianas de masas de agua haciendo pasar una muestra por una membrana filtrante. Aquí, se han separado las bacterias de una muestra de 100 mL de agua vertiéndolas sobre la superficie de una membrana filtrante. Estas bacterias forman colonias visibles cuando se las coloca en la superficie de un medio adecuado.



**(b)** Se ha colocado en medio Endo agar una membrana filtrante con bacterias en su superficie, como se describe en (a). Este medio es selectivo para las bacterias gramnegativas; los fermentadores de lactosa, como los coliformes, forman colonias características. Hay 214 colonias visibles, de manera que registramos 214 bacterias por 100 mL de la muestra de agua.

**Figura 6.18 Recuento de bacterias por filtración.**

**?** ¿Podría preparar una placa vertida en la placa de Petri habitual con un inóculo de 10 mL? ¿Por qué sí o por qué no?

## Filtración

Cuando la cantidad de bacterias es muy pequeña, como en lagos o arroyos relativamente limpios, las bacterias pueden contarse mediante **métodos de filtración** (Fig. 6.18). En esta técnica, se hacen pasar por lo menos 100 mL de agua a través de un filtro consistente en una membrana delgada cuyos poros son demasiado pequeños como para permitir el paso de las bacterias. Por consiguiente, estas son filtradas y retenidas en la superficie del filtro. Después, se transfiere este filtro a una placa de Petri que contiene un medio nutritivo, donde se originan colonias a partir de las bacterias presentes en la superficie del filtro. Este método se aplica con frecuencia para la detección y cuantificación de bacterias coliformes, que son indicadoras de contaminación fecal de los alimentos o el agua (véase Capítulo 27). Las colonias formadas por estas bacterias son características cuando se utiliza un medio nutritivo diferencial. (Las colonias mostradas en la Fig. 6.18b son ejemplos de coliformes).

## Método del número más probable (NMP)

Otro método para determinar el número de bacterias presentes en una muestra es el **método del número más probable (NMP)**, ilustrado en la Figura 6.19. Esta técnica de estimación estadística se basa en el hecho de que cuanto mayor sea el número de bacterias en una muestra, mayor será la dilución necesaria para reducir la densidad hasta el punto en el cual no crezca ninguna bacteria en los tubos de una serie de diluciones. El método del NMP es el más útil cuando los microorganismos por contar no crecen en medios sólidos (como las bacterias quimioautótrofas nitrificantes). También es útil cuando se utiliza el crecimiento de bacterias en un medio líquido diferencial para identificar los microorganismos (como en el caso de las bacterias coliformes, que fermentan selectivamente la lactosa con producción de ácido, en análisis del agua). El NMP es solo una afirmación de que existe un 95% de probabilidades de que la población bacteriana se encuentre dentro de ciertos límites y de que el NMP es el número estadísticamente más probable.

## Recuento microscópico directo

En el método conocido como **recuento microscópico directo**, se coloca un volumen medido de una suspensión bacteriana dentro de un área definida de un portaobjeto. Debido a consideraciones sobre el tiempo, este método a menudo se emplea para contar el número de bacterias de la leche. Se extiende una muestra de 0,01 mL sobre un recuadro de un centímetro cuadrado marcado sobre el portaobjetos, se agrega un colorante para que puedan verse las bacterias y se observa la muestra con la lente del objetivo de inmersión. Es posible determinar el área del campo de visión de este objetivo. Una vez contado el número de bacterias en varios campos, se calcula el número promedio de bacterias por campo. A partir de estos datos, también es posible calcular el número de bacterias en el centímetro cuadrado sobre el que se extendió la muestra. Como esta área del portaobjetos contenía 0,01 mL de la muestra, el número de bacterias por mililitro de suspensión es el número de bacterias de la muestra multiplicado por cien.

Para los recuentos microscópicos directos, se utiliza un portaobjetos diseñado especialmente denominado *cámara de Petroff-Hausser* (Fig. 6.20).

Las bacterias móviles son difíciles de contar mediante este método y, como sucede con otros métodos microscópicos, la probabilidad de contar células tanto muertas como vivas es similar. Además de estas desventajas, se necesita una concentración bastante alta de células, alrededor de 10 millones de bacterias por mililitro. La principal ventaja de los recuentos microscópicos es que no se requiere un tiempo de incubación, por lo que su utilización suele reservarse para aplicaciones en las que el tiempo es la consideración fundamental. Esta ventaja también es válida en los *contadores electrónicos de células,* denominados a veces *contadores Coulter,* que cuentan automáticamente la cantidad de células en un volumen medido de líquido. Estos instrumentos se emplean en algunos laboratorios de investigación y hospitalarios.

| Conjunto de medios nutritivos (5 tubos por conjunto) | Cantidad de inóculo agregado | Número de tubos positivos de cada conjunto |
|---|---|---|
| Conjunto 1 | 10 mL | 5 |
| Conjunto 2 | 1 mL | 3 |
| Conjunto 3 | 0,1 mL | 1 |

**(a) Serie de diluciones para el número más probable (NMP).**

| Combinación de positivos | Índice de NMP/100 mL | Límites de confianza del 95% | |
|---|---|---|---|
| | | Inferior | Superior |
| 4-2-0 | 22 | 6,8 | 50 |
| 4-2-1 | 26 | 9,8 | 70 |
| 4-3-0 | 27 | 9,9 | 70 |
| 4-3-1 | 33 | 10 | 70 |
| 4-4-0 | 34 | 14 | 100 |
| 5-0-0 | 23 | | 70 |
| 5-0-1 | 31 | 10 | 70 |
| 5-0-2 | 43 | 14 | 100 |
| 5-1-0 | 33 | 10 | 100 |
| 5-1-1 | 46 | 14 | 120 |
| 5-1-2 | 63 | 22 | 150 |
| 5-2-0 | 49 | 15 | 150 |
| 5-2-1 | 70 | 22 | 170 |
| 5-2-2 | 94 | 34 | 230 |
| 5-3-0 | 79 | 22 | 220 |
| 5-3-1 | 110 | 34 | 250 |
| 5-3-2 | 140 | 52 | 400 |

**(b) Tabla del NMP.** Estas tablas del NMP permiten calcular en una muestra el número de microorganismos que por cálculos estadísticos es probable que conduzca a ese resultado. Se registra en cada conjunto el número de tubos positivos (amarillos) para cada conjunto: en el ejemplo sombreado: 5, 3 y 1. Si se busca esta combinación en una tabla de NMP, se comprueba que el índice de NMP por 100 mL es 110. Desde el punto de vista estadístico, esto significa que el 95% de las muestras de agua que dan este resultado contienen 34-250 bacterias y que el número más probable es 110.

**Figura 6.19 Método del número más probable (NMP).**

? ¿En qué circunstancias se utiliza el método del NMP para determinar el número de bacterias de una muestra?

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Por qué es difícil medir de manera realista el crecimiento de un aislamiento de mohos filamentosos mediante el método de recuento de placas? **6-16**

## Estimación del número de bacterias por métodos indirectos

No siempre es necesario contar las células microbianas para estimar su número. En la ciencia y en la industria, también se determinan las poblaciones microbianas o su actividad por alguno de los siguientes métodos indirectos.

### Turbidez

Para algunos tipos de trabajo experimental, la estimación de la **turbidez** es un método práctico para controlar el crecimiento bacteriano. Cuando las bacterias se multiplican en un medio líquido, este se torna turbio o nebuloso por las células.

El instrumento utilizado para medir la turbidez es un *espectrofotómetro* (o colorímetro). En el espectrofotómetro, un haz de luz se transmite a través de una suspensión bacteriana hasta un detector fotosensible (Fig. 6.21). A medida que aumenta la cantidad de bacterias, menos luz alcanza el detector. Este cambio de luz se registra en la escala del instrumento como el *porcentaje de transmisión (%T)*. En la escala del instrumento, también hay una expresión logarítmica impresa denominada *absorbancia* (llamada a veces *densidad óptica* o *DO*). La absorbancia se utiliza para graficar el crecimiento bacteriano. Cuando las bacterias están en fase logarítmica de crecimiento o de declinación, la representación de la absorbancia frente al tiempo forma una línea casi recta. Si las lecturas de la absorbancia concuerdan con los recuentos de placas del mismo cultivo, puede utilizarse esta correlación en estimaciones futuras del número de bacterias obtenidas directamente por turbidimetría.

Para que se visualicen las primeras trazas de turbidez, debe haber más de un millón de células por mililitro. Se precisan alrededor de 10 a 100 millones de células por mililitro para que la suspensión se vuelva lo bastante turbia para ser leída en un espectrofotómetro. Por lo tanto, la turbidez no es un parámetro útil de contaminación de líquidos por un número relativamente pequeño de bacterias.

### Caso clínico

Las bacterias de la sangre y los cultivos de catéter emiten fluorescencia bajo luz ultravioleta. Los resultados de los cultivos muestran presencia de *P. fluorescens* en la sangre de 15 pacientes, en 17 catéteres y en la sangre y los catéteres de 4 pacientes. Las bacterias sobrevivieron aun después de la retirada de la heparina. El doctor MacGruder desearía tener alguna idea de cuántas bacterias están colonizando el catéter de un paciente. Como la cantidad de nutrientes en el catéter de un paciente es mínima, su conclusión es que las bacterias crecen con lentitud. Realiza algunos cálculos basados en la presunción de que cinco células de *Pseudomonas*, con un tiempo de generación de 35 horas, pueden haberse introducido originalmente en los catéteres.

**¿Aproximadamente cuántas células habría después de un mes?**

150 162 170 172

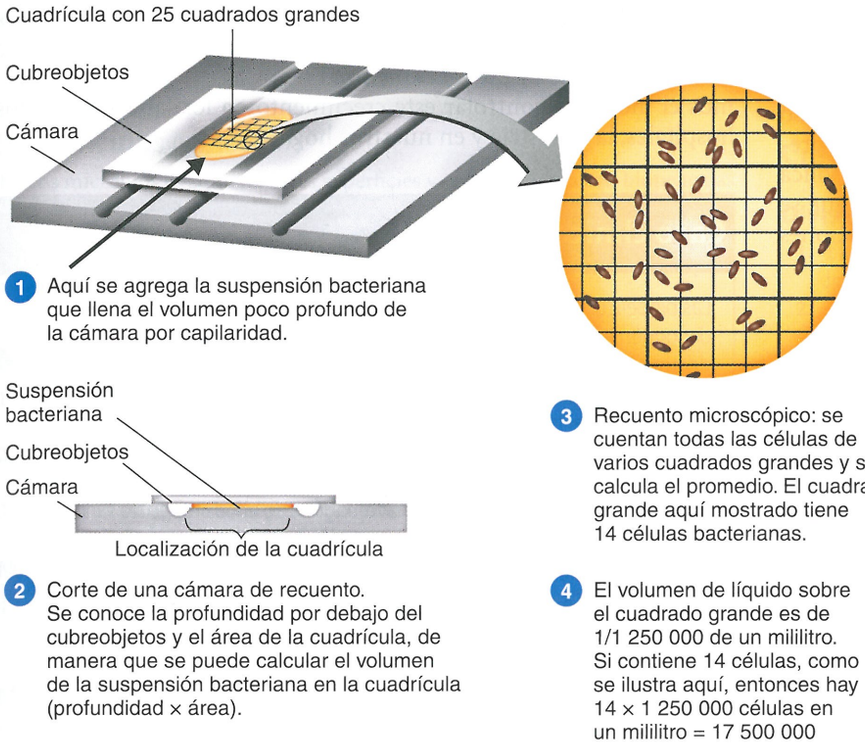
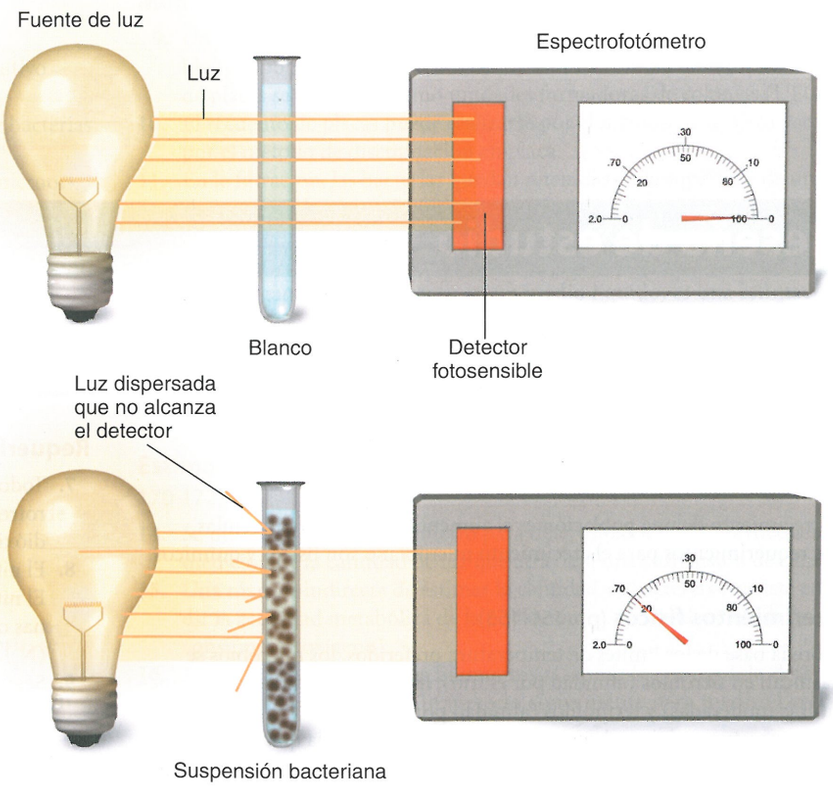



**Figura 6.20 Recuento microscópico directo de bacterias con una cámara de Petroff-Hausser.** El número promedio de células dentro de un cuadrado grande multiplicado por un factor de 1 250 000 da el número de bacterias por mililitro.

? Pese a sus evidentes desventajas, este tipo de recuento se utiliza a menudo para estimar la población bacteriana en los productos lácteos. ¿Por qué?

**Figura 6.21 Estimación de la cantidad de bacterias por la turbidez.** La cantidad de luz que llega al detector fotosensible del espectrofotómetro es inversamente proporcional al número de bacterias en condiciones estandarizadas. Cuanto menor es la cantidad de luz transmitida, mayor es la cantidad de bacterias de la muestra. La turbidez podría comunicarse como transmitancia del 20% o absorbancia de 0,7. Las lecturas de absorbancia son una función logarítmica y a veces resultan útiles al graficar los datos.

? ¿Por qué la turbidez es más útil para medir contaminación de líquidos por grandes cantidades de bacterias que por cantidades pequeñas?



### Actividad metabólica

Otra manera indirecta de estimar el número de bacterias es medir la *actividad metabólica* de la población. Este método presume que la cantidad de un determinado producto metabólico, como ácido o $CO_2$, es directamente proporcional a la cantidad de bacterias presentes. Un ejemplo de aplicación práctica de la prueba metabólica es el análisis microbiológico (descrito en la página158) en el que se utiliza la producción de ácido para determinar las concentraciones de vitaminas.

### Peso seco

En el caso de bacterias y mohos filamentosos, los métodos habituales de medición son menos satisfactorios. El recuento de placas no permitiría medir este aumento de la masa filamentosa. En cambio, en los recuentos de placas de actinomicetos (véase **Fig. 11.26**, página 313) y mohos se cuenta el número de esporas asexuales. Este no es un buen parámetro de crecimiento. Una de las mejores formas de medir el crecimiento de los organismos filamentosos es por *peso seco*. En este procedimiento, se extrae el hongo del medio de crecimiento, se lo filtra para eliminar el material extraño y se lo seca en un desecador para luego pesarlo. En el caso de las bacterias, se sigue el mismo procedimiento básico.

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ Por lo general, los métodos directos requieren un tiempo de incubación para una colonia. ¿Por qué esto no siempre es factible para analizar alimentos? **6-17**
- ✓ Si no hay ningún buen método para analizar el contenido de vitaminas de un producto, ¿cuál es un método factible para determinar el contenido de vitaminas? **6-18**

Ahora el lector ya cuenta con un conocimiento básico sobre los requerimientos necesarios para el crecimiento microbiano y sobre las formas de medir ese crecimiento. En el **Capítulo 7**, consideraremos el modo de controlar este crecimiento en los laboratorios, los hospitales, la industria y en nuestros hogares.

### Caso clínico resuelto

Las biopelículas son acumulaciones densas de células. Cinco células podrían dar origen a 20 generaciones en un mes y producir $7{,}79 \times 10^6$ células. Ahora, el doctor MacGruder sabe que las bacterias *P. fluorescens* están presentes en los catéteres permanentes de los pacientes. Pide que se reemplacen los catéteres y que los CDC examinen los catéteres usados por microscopia electrónica de barrido. Así se descubre que *P. fluorescens* colonizó el interior de los catéteres y formó biopelículas. En su informe a los CDC, el doctor MacGruder explica que las bacterias *P. fluorescens* pueden haber ingresado en los torrentes sanguíneos de estos pacientes al mismo tiempo que el brote inicial, pero no en cantidades suficientes para provocar síntomas en ese momento. La formación de biopelículas permitió que las bacterias persistieran en los catéteres de los pacientes. Observa que los estudios previos de microscopia electrónica indican que casi todos los catéteres vasculares permanentes son colonizados por microorganismos incluidos en una biopelícula y se ha comunicado que la heparina estimula la formación de biopelículas. El doctor MacGruder concluyó que soluciones intravenosas no contaminadas ulteriores desalojaron las bacterias de la biopelícula y las liberaron al torrente sanguíneo, lo que finalmente causó infecciones meses después de la colonización inicial.

150 162 170 172

## Reseña de estudio

Visite el área de estudio en el sitio web para explorar la microbiología interactiva.

### Requerimientos para el crecimiento (pp. 150-156)

1. El crecimiento de una población es el aumento del número de células.
2. Los requerimientos para el crecimiento microbiano son físicos y químicos.

#### Requerimientos físicos (pp. 150-153)

3. Sobre la base de los límites de temperatura preferidos, los microbios se clasifican en sicrófilos (afinidad por el frío), mesófilos (afinidad por temperaturas moderadas) y termófilos (afinidad por el calor).
4. La temperatura mínima de crecimiento es la más baja a la que crece una especie, la temperatura óptima de crecimiento es aquella a la que crece mejor y la temperatura máxima de crecimiento es la más alta a la que es posible el crecimiento.
5. La mayoría de las bacterias crecen mejor entre valores de pH de 6,5 a 7,5.
6. En una solución hipertónica, la mayoría de los microbios sufren plasmólisis; los halófilos pueden tolerar altas concentraciones de sal.

#### Requerimientos químicos (pp. 153-156)

7. Todos los organismos requieren una fuente de carbono; los quimioheterótrofos utilizan una molécula orgánica y los autótrofos suelen utilizar dióxido de carbono.
8. El nitrógeno es necesario para la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos. El nitrógeno puede obtenerse a partir de la descomposición de las proteínas o del $NH_4^+$ o $NO_3^-$; algunas bacterias son capaces de fijar nitrógeno ($N_2$).
9. Según los requerimientos de oxígeno, los organismos se clasifican en aerobios estrictos, anaerobios facultativos, anaerobios estrictos, anaerobios aerotolerantes y microaerófilos.
10. Los aerobios, los anaerobios facultativos y los anaerobios aerotolerantes poseen las enzimas superóxido dismutasa ($2\ O_2^- + 2\ H^+ \rightarrow O_2 + H_2O_2$) y catalasa ($2\ H_2O_2 \rightarrow 2\ H_2O + O_2$) o peroxidasa ($H_2O_2 + 2\ H^+ \rightarrow 2\ H_2O$).

11. Otras sustancias químicas necesarias para el crecimiento microbiano son azufre, fósforo, oligoelementos y, para algunos microorganismos, factores de crecimiento orgánicos.

## Biopelículas (pp. 156-157)

1. Los microbios se adhieren a las superficies y se acumulan como biopelículas sobre superficies sólidas en contacto con el agua.
2. La mayoría de las bacterias viven en biopelículas.
3. Los microbios de las biopelículas son más resistentes a los antibióticos que los microbios acuáticos libres.

## Medios de cultivo (pp. 157-162)

1. Un medio de cultivo es todo material preparado para el crecimiento de bacterias en el laboratorio.
2. Los microorganismos que crecen y se multiplican en un medio de cultivo se conocen como cultivo.
3. El agar es un agente solidificante común para los medios de cultivo.

### Medios de cultivo químicamente definidos (p. 158)

4. Un medio químicamente definido es aquel del que se conoce la composición química exacta.

### Medios complejos (p. 158)

5. Un medio complejo es aquel cuya composición química exacta presenta variaciones leves entre los lotes.

### Medios y métodos de crecimiento para anaerobios (pp. 158-159)

6. Los medios reductores eliminan el oxígeno molecular ($O_2$) por un proceso químico que podría interferir con el crecimiento de los anaerobios.
7. Las placas de Petri pueden incubarse en una jarra para anaerobios, en una cámara para anaerobios o en una OxyPlate.

### Técnicas especiales de cultivo (pp. 159-160)

8. Algunas bacterias parásitas y con requerimientos especiales de cultivo deben cultivarse en animales vivos o en cultivos celulares.
9. Las estufas de $CO_2$ o los frascos con vela se emplean para cultivar bacterias que requieren una concentración más alta de $CO_2$.
10. Los procedimientos y el equipo para minimizar la exposición a microorganismos patógenos se denominan niveles de bioseguridad 1 a 4.

### Medios selectivos y diferenciales (p. 160)

11. Mediante la inhibición de los organismos no deseados con sales, colorantes u otras sustancias químicas, los medios selectivos permiten solo el crecimiento de los microbios deseados.
12. Los medios diferenciales se utilizan para distinguir diferentes microorganismos.

### Cultivo de enriquecimiento (pp. 160-162)

13. El cultivo de enriquecimiento se utiliza para favorecer el crecimiento de un microorganismo particular en un cultivo mixto.

## Obtención de cultivos puros (pp. 162-163)

1. Una colonia es una masa visible de células microbianas que, en teoría, se origina en una célula.
2. Los cultivos puros suelen obtenerse por el método de siembra en estría en placa.

## Conservación de cultivos bacterianos (p. 163)

1. Los microbios pueden conservarse durante períodos prolongados por congelación profunda o liofilización (congelación-desecación).

## Crecimiento de cultivos bacterianos (pp. 163-172)

### División bacteriana (pp. 163)

1. El método de reproducción normal de las bacterias es la fisión binaria, en la cual una célula se divide en dos células idénticas.
2. Algunas bacterias se reproducen por brotación, formación de esporas aéreas o fragmentación.

### Tiempo de generación (pp. 163-164)

3. El tiempo requerido para que una célula se divida o una población se duplique se conoce como tiempo de generación.

### Representación logarítmica de las poblaciones bacterianas (pp. 164-165)

4. La división bacteriana sucede según una progresión logarítmica (dos células, cuatro células, ocho células, etc.).

### Fases de crecimiento (pp. 165-166)

5. Durante la fase de retraso, hay poco o ningún cambio del número de células, pero la actividad metabólica es elevada.
6. Durante la fase logarítmica, las bacterias se multiplican a la velocidad más rápida posible en las condiciones proporcionadas.
7. Durante la fase estacionaria, hay un equilibrio entre la división y la muerte celular.
8. Durante la fase de declinación, el número de muertes excede el número de células nuevas formadas.

### Medición directa del crecimiento microbiano (pp. 166-170)

9. Un recuento de placas heterotrófico refleja el número de microbios viables y supone que cada bacteria crece en una colonia única; los recuentos de placas se informan como unidades formadoras de colonias (UFC).
10. El recuento de placas puede realizarse por el método de la placa vertida o por el método de diseminación en placa.
11. En la filtración, las bacterias quedan retenidas en la superficie de una membrana filtrante y después se transfieren a un medio de cultivo para su crecimiento y posterior recuento.
12. El método del número más probable (NMP) puede utilizarse para microorganismos que crecen en un medio líquido; es una estimación estadística.
13. En un recuento microscópico directo, los microorganismos presentes en un volumen medido de una suspensión bacteriana se cuentan mediante el empleo de un portaobjetos especialmente diseñado.

### Estimación del número de bacterias por métodos indirectos (pp. 170-172)

14. Se utiliza un espectrofotómetro para determinar la turbidez mediante la medición de la cantidad de luz que atraviesa una suspensión de células.
15. Una manera indirecta de estimar la cantidad de bacterias consiste en medir la actividad metabólica de la población (p. ej., producción de ácido o consumo de oxígeno).
16. En el caso de organismos filamentosos, como los hongos, la determinación del peso seco es un método conveniente para medir el crecimiento.

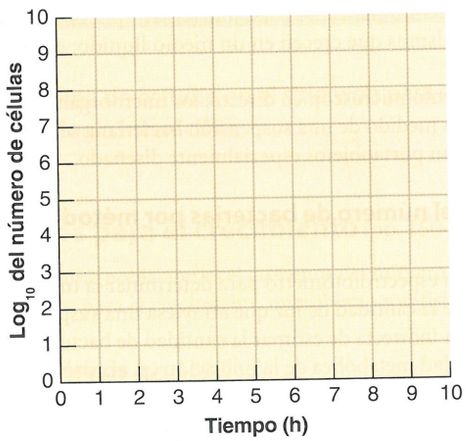
# Cuestionario de estudio

Al final del libro pueden consultarse las respuestas de las Preguntas de revisión, opciones múltiples, de razonamiento y de aplicación clínica.

## Conocimientos y comprensión

### Revisión

1. Describa la fisión binaria.
2. Los macronutrientes (necesarios en cantidades relativamente grandes) a menudo se mencionan como CHONPS. ¿Qué significa cada una de estas letras y por qué son necesarios para las células?
3. Defina y explique la importancia de cada uno de los siguientes elementos:
   **a.** catalasa
   **b.** peróxido de hidrógeno
   **c.** peroxidasa
   **d.** radical superóxido
   **e.** superóxido dismutasa
4. En este capítulo, se explicaron siete métodos de medición del crecimiento microbiano. Clasifique cada uno como método directo o indirecto.
5. Por congelación profunda, las bacterias pueden conservarse durante períodos prolongados sin alteraciones. ¿Por qué la refrigeración y la congelación conservan los alimentos?
6. Un pastelero inoculó de forma accidental seis células de *S. aureus* en un pastel de crema. Si *S. aureus* tiene un tiempo de generación de 60 minutos, ¿cuántas células habría en el pastel de crema después de 7 horas?
7. El nitrógeno y el fósforo agregados a las playas después de un derrame de petróleo favorecen el crecimiento de las bacterias naturales que degradan el petróleo. Explique por qué las bacterias no crecen si no se agregan nitrógeno y fósforo.
8. Diferencie los medios de cultivo complejos de los químicamente definidos.
9. DIBÚJELO Dibuje las siguientes curvas de crecimiento de *E. coli*, a partir de 100 células con un tiempo de generación de 30 minutos a 35 °C, de 60 minutos a 20 °C y de 3 horas a 5 °C.
   **a.** Las células se incuban durante 5 horas a 35 °C.
   **b.** Después de 5 horas, se modifica la temperatura a 20 °C durante 2 horas.
   **c.** Después de 5 horas a 35 °C, se modifica la temperatura a 5 °C durante 2 horas y, después, a 35 °C durante 5 horas.




10. NÓMBRELO Una célula procarionte viajó a la Tierra en un transbordador espacial desde algún planeta desconocido. El microorganismo es un sicrófilo, halófilo estricto y aerobio estricto. Sobre la base de las características del microorganismo, describa el planeta.

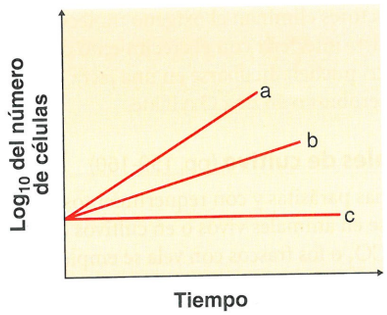
## Preguntas de opciones múltiples

Utilice la siguiente información para responder las preguntas 1 y 2. Se inocularon cuatro bacterias diferentes en dos medios de cultivo. Después de la incubación, se obtuvieron los siguientes resultados:

| Organismo | Medio 1 | Medio 2 |
|---|---|---|
| *Escherichia coli* | Colonias rojas | Ausencia de crecimiento |
| *Staphylococcus aureus* | Ausencia de crecimiento | Crecimiento |
| *Staphylococcus epidermidis* | Ausencia de crecimiento | Crecimiento |
| *Salmonella enterica* | Colonias incoloras | Ausencia de crecimiento |

1. El medio 1 es
   **a.** selectivo.
   **b.** diferencial.
   **c.** selectivo y diferencial.
2. El medio 2 es
   **a.** selectivo.
   **b.** diferencial.
   **c.** selectivo y diferencial

Utilice el siguiente gráfico para responder las preguntas 3 y 4.

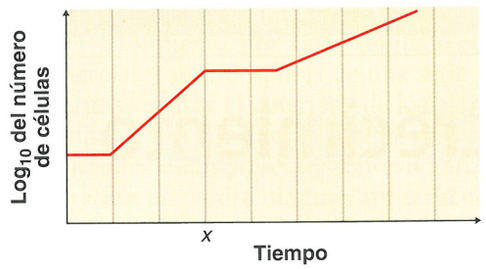



3. ¿Cuál de las líneas representa mejor la fase logarítmica o exponencial de un termófilo incubado a temperatura ambiente?
4. ¿Cuál de las líneas representa mejor la fase logarítmica de *Listeria monocytogenes* que crece en un ser humano?
5. Suponga que sembró 100 células de un microorganismo anaerobio facultativo en agar nutritivo e incubó la placa en aerobiosis. Después, inoculó 100 células de la misma especie en agar nutritivo e incubó la segunda placa en anaerobiosis. Tras la incubación de 24 horas, usted debería tener
   **a.** más colonias en la placa incubada en aerobiosis.
   **b.** más colonias en la placa incubada en anaerobiosis.
   **c.** el mismo número de colonias en ambas placas.
6. El término oligoelementos se refiere a
   **a.** los elementos CHONPS.
   **b.** vitaminas.
   **c.** nitrógeno, fósforo y azufre.
   **d.** cantidades muy pequeñas de minerales.
   **e.** sustancias tóxicas.
7. ¿Cuál de las siguientes temperaturas tendría mayor probabilidad de destruir a un mesófilo?
   **a.** –50 °C
   **b.** 0 °C
   **c.** 9 °C
   **d.** 37 °C
   **c.** 9 °C
   **e.** 60 °C

8. ¿Cuál de las siguientes características *no* corresponde a las biopelículas?
   **a.** Resistencia a antibióticos
   **b.** Hidrogel
   **c.** Deficiencia de hierro
   **d.** Detección de autoinducción
9. ¿Cuál de los siguientes tipos de medios *no* sería utilizado para cultivos en aerobiosis?
   **a.** Medios selectivos
   **b.** Medios reductores
   **c.** Medios de enriquecimiento
   **d.** Medios diferenciales
   **e.** Medios complejos
10. Un microorganismo que posee peroxidasa y superóxido dismutasa pero que carece de catalasa es más probable que sea:
    **a.** aerobio
    **b.** anaerobio aerotolerante
    **c.** anaerobio estricto

## Preguntas de razonamiento

1. *E. coli* se incubó en presencia de aire en un medio nutritivo que contenía dos fuentes de carbono y se obtuvo la siguiente curva de crecimiento a partir de este cultivo.
   **a.** Explique qué sucedió en el tiempo marcado como *x*.
   **b.** ¿Qué sustrato proporcionó las "mejores" condiciones de crecimiento para la bacteria? ¿Qué puede decir sobre esto?




2. Tanto *Clostridium* como *Streptococcus* son negativos para catalasa. *Streptococcus* crece por fermentación. ¿Por qué el oxígeno es letal para *Clostridium* pero no para *Streptococcus*?
3. La mayoría de los medios de cultivo de laboratorio contienen un hidrato de carbono fermentable y peptona, dado que la mayoría de las bacterias requieren fuentes de carbono, nitrógeno y energía en estas formas. ¿Cómo se satisfacen estas necesidades en un medio salino mínimo con glucosa? (*Ayuda:* véase el **Cuadro 6.2**).
4. El matraz A contiene células de una levadura en un caldo salino mínimo con glucosa que se incubó a 30 °C con aireación. El matraz B contiene células de una levadura en un caldo salino mínimo con glucosa que se incubó a 30 °C en una jarra para anaerobios. Las levaduras son microorganismos anaerobios facultativos.
   **a.** ¿Qué cultivo produjo más ATP?
   **b.** ¿Qué cultivo produjo más alcohol?
   **c.** ¿Qué cultivo tuvo el tiempo de generación más breve?
   **d.** ¿Qué cultivo tuvo la mayor masa de células?
   **e.** ¿Qué cultivo tuvo mayor absorbancia?

## Preguntas de aplicación clínica

1. Suponga que después de lavarse las manos dejó diez células bacterianas sobre una pastilla de jabón nueva. Entonces, decide realizar un recuento de placas del jabón después de haberlo dejado en la jabonera durante 24 horas. Diluye 1 g del jabón 1:$10^6$ y lo siembra en una placa de agar para recuento heterotrófico. Tras de 24 horas de incubación, hay 168 colonias. ¿Cuántas bacterias había en el jabón? ¿Cómo llegaron allí?
2. Las lámparas de calor se utilizan con frecuencia para mantener los alimentos a 50 °C durante 12 horas en las fuentes para autoservicio de los restaurantes. Se realizó el siguiente experimento para determinar si esta práctica plantea un riesgo sanitario potencial.

   Se inocularon 500 000 células bacterianas en la superficie de algunos cubos de carne y se incubaron a 43-53 °C a fin de establecer los límites de temperatura para el crecimiento bacteriano. Se obtuvieron los siguientes resultados de los recuentos de placas heterotróficos realizados en los cubos de carne a las 6 y a las 12 horas de la inoculación:

| | | Bacterias por gramo de carne después de | |
|---|---|---|---|
| | **Temp. (°C)** | **6 h** | **12 h** |
| *Staphylococcus aureus* | 43 | 140 000 000 | 740 000 000 |
| | 51 | 810 000 | 59 000 |
| | 53 | 650 | 300 |
| *Salmonella typhimurium* | 43 | 3 200 000 | 10 000 000 |
| | 51 | 950 000 | 83 000 |
| | 53 | 1 200 | 300 |
| *Clostridium perfringens* | 43 | 1 200 000 | 3 600 000 |
| | 51 | 120 000 | 3 800 |
| | 53 | 300 | 300 |

   Dibuje las curvas de crecimiento de cada microorganismo. ¿Qué temperatura de mantenimiento recomendaría? Suponiendo que la cocción causa la muerte de las bacterias en los alimentos, ¿cómo podrían estas bacterias contaminar los alimentos cocidos? ¿Qué enfermedad causa cada uno de estos microorganismos? (*Pista:* véase **Capítulo 25**).
3. Se determinó la cantidad de bacterias en muestras de saliva mediante la recolección de saliva, la realización de diluciones seriadas y la inoculación en agar nutritivo por el método de la placa vertida. Las placas se incubaron en aerobiosis durante 48 horas a 37 °C.

| | Bacterias por mL de saliva | |
|---|---|---|
| | **Antes de usar enjuague bucal** | **Después de usar enjuague bucal** |
| Enjuague bucal 1 | $13{,}1 \times 10^6$ | $10{,}9 \times 10^6$ |
| Enjuague bucal 2 | $11{,}7 \times 10^6$ | $14{,}2 \times 10^5$ |
| Enjuague bucal 3 | $9{,}3 \times 10^5$ | $7{,}7 \times 10^5$ |

   ¿A qué conclusiones puede arribar con estos datos? ¿Crecieron todas las bacterias presentes en la muestra de saliva?



## Desde la clínica

Como enfermero de control de infecciones de un hospital, advierte que 15 pacientes presentaron infecciones por *Clostridium difficile* en el término de un mes. La tasa de infecciones es de 10 cada 1 000 pacientes, casi 300% más alta que el promedio de 2,7 casos cada 1 000 pacientes observada en los meses previos. Usted solicita que el servicio de limpieza utilice un desinfectante a base de hipoclorito, en lugar del desinfectante habitual del hospital (compuesto de amonio cuaternario), para limpiar las habitaciones y el equipo. Al mes siguiente, la tasa de infección es de 3 casos cada 1 000. **¿Dio resultado su programa de limpieza? ¿Cómo llegó a su conclusión?**

*Pista: lea acerca del cloro (página 188) y compuestos de amonio cuaternario (página 191); véase* ***Cuadro 7.7****.*

W Nota: las respuestas de **Desde la clínica** se encuentran en el sitio web de este libro.

# 7 Control del crecimiento microbiano

El control científico del crecimiento microbiano comenzó hace solo alrededor de 100 años. Recuérdese que en el **Capítulo 1** se explicó que el trabajo de Pasteur sobre los microorganismos llevó a que los científicos consideraran que los microbios eran una posible causa de enfermedad. A mediados del siglo XIX, el médico húngaro Ignaz Semmelweis y el médico inglés Joseph Lister aplicaron este razonamiento para desarrollar algunas de las primeras prácticas de control microbiano durante los procedimientos médicos. Estas prácticas incluían el lavado de las manos con cloruro de calcio [$Ca(OCl)_2$] para destruir los microbios y la aplicación de técnicas de **cirugía aséptica** para prevenir la contaminación microbiana de las heridas quirúrgicas. Hasta ese momento las infecciones intrahospitalarias, o *infecciones nosocomiales*, eran la causa de muerte en no menos del 10% de los casos quirúrgicos y hasta el 25% de las parturientas. La ignorancia acerca de los microorganismos era tal que, durante la Guerra Civil Norteamericana, un cirujano podría haber limpiado su bisturí en la suela de sus botas entre las incisiones. Ahora, sabemos que el lavado de las manos es la mejor manera de prevenir la transmisión de patógenos, como los norovirus de la fotografía.

Durante el siglo pasado, los científicos continuaron desarrollando una variedad de métodos físicos y agentes químicos para controlar el crecimiento microbiano. En el **Capítulo 20**, se considerarán los métodos empleados para el control de los microbios una vez aparecida una infección, sobre todo la farmacoterapia antibiótica.

***Norovirus.***

# Terminología del control microbiano

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**7.1** Definir los siguientes términos clave relacionados con el control microbiano: *esterilización, desinfección, antisepsia, desgerminación, sanitización, biocida, germicida, bacteriostasis* y *asepsia*.

Una palabra que se utiliza con frecuencia, e incorrectamente, cuando se habla de control del crecimiento microbiano es *esterilización*. La **esterilización** es la eliminación o destrucción de *todos* los microorganismos vivientes. El calentamiento es el método más común para destruir microbios, incluidas las formas más resistentes, como las endosporas. Un agente que causa esterilización se denomina **esterilizante**. Los líquidos o los gases pueden esterilizarse por filtración.

ASM: el crecimiento de los microorganismos puede controlarse por medios físicos, químicos, mecánicos o biológicos.

Cabría pensar que los alimentos enlatados que se encuentran en los supermercados son completamente estériles. En realidad, el tratamiento por calor necesario para asegurar la esterilidad absoluta podría degradar de manera innecesaria la calidad del alimento. Por ende, los alimentos se someten solo al calor suficiente para destruir las endosporas de *Clostridium botulinum*, que puede producir una toxina mortal. Este tratamiento por calor limitado se denomina **esterilización comercial**. Las endosporas de una serie de bacterias termófilas, capaces de provocar el deterioro de los alimentos, pero no enfermedad humana, son considerablemente más resistentes al calor que *C. botulinum*. Si están presentes sobrevivirán, pero por lo general su supervivencia no tendrá ninguna consecuencia práctica; no crecerán a las temperaturas habituales de almacenamiento de los alimentos. Si los alimentos enlatados de un supermercado se incubaran a temperaturas correspondientes a los límites de crecimiento de estos microorganismos termófilos (por encima de alrededor de 45 °C), se produciría un deterioro importante de los alimentos.

En otros contextos, a menudo no se requiere una esterilización completa. Por ejemplo, las defensas normales del organismo pueden hacer frente a algunos microbios que ingresan en una herida quirúrgica. En un restaurante, un vaso o un tenedor solo requieren un control microbiano suficiente para prevenir la transmisión de microbios potencialmente patógenos de una persona a otra.

El control dirigido a la destrucción de microorganismos perjudiciales se denomina **desinfección**, término que suele referirse a la destrucción de patógenos vegetativos (no formadores de endosporas), que no es lo mismo que la esterilidad completa. La desinfección podría efectuarse con sustancias químicas, radiación ultravioleta, agua en ebullición o vapor. En la práctica, la mayoría de las veces el término se aplica al uso de una sustancia química (un *desinfectante*) para tratar una superficie o una sustancia inerte. Cuando este tratamiento está dirigido a un tejido vivo, se denomina **antisepsia**, y la sustancia química se denomina *antiséptico*. Por consiguiente, en la práctica, la misma sustancia química podría denominarse desinfectante para un uso, y antiséptico para otro. Por supuesto, muchas sustancias químicas adecuadas para limpiar una mesa serían demasiado fuertes para emplearlas en tejidos vivos.

Hay modificaciones de la desinfección y la antisepsia. Por ejemplo, cuando alguien está a punto de recibir una inyección, se limpia la piel con alcohol: el proceso de **desgerminación**, cuyo efecto principal es la eliminación mecánica más que la muerte de la mayor parte de los microbios en una zona limitada. La cristalería, la loza y la vajilla de un restaurante se someten a **sanitización**, destinada a disminuir los recuentos microbianos a niveles sanitarios seguros y a minimizar las posibilidades de transmisión de enfermedades de un usuario a otro. Por lo general, esto se logra mediante un lavado a alta temperatura o, en el caso de la cristalería en un bar, el lavado en un fregadero seguido de inmersión en un desinfectante químico.

En el Cuadro 7.1 se resume la terminología relacionada con el control del crecimiento microbiano.

Los nombres de los tratamientos que producen la muerte directa de los microbios llevan el sufijo *-cida*, que significa muerte. Un **biocida**, o **germicida**, mata a los microorganismos (por lo general, con ciertas excepciones como las endosporas), un *fungicida* mata a los hongos, un *viricida* inactiva a los virus, y así sucesivamente. Otros tratamientos solo inhiben el crecimiento y la multiplicación de las bacterias; sus nombres llevan el sufijo *-stático* o *-stasis*, que significa

CUADRO **7.1** **Terminología relacionada con el control del crecimiento microbiano**

| | Definición | Comentarios |
|---|---|---|
| **Esterilización** | Destrucción o eliminación de todas las formas de vida microbiana, incluidas las endosporas, con la posible excepción de priones. | Por lo general, se realiza mediante vapor a presión o con un gas esterilizante, como el óxido de etileno. |
| **Esterilización comercial** | Tratamiento con calor suficiente para destruir las endosporas de *Clostridium botulinum* en los alimentos enlatados. | Las endosporas más resistentes de las bacterias termófilas pueden sobrevivir, pero no germinarán ni crecerán en las condiciones habituales de almacenamiento. |
| **Desinfección** | Destrucción de las formas vegetativas de los patógenos en objetos inanimados. | Se puede llevar a cabo por métodos físicos o químicos. |
| **Antisepsia** | Destrucción de las formas vegetativas de los patógenos en tejidos vivos. | El tratamiento casi siempre se realiza con antimicrobianos químicos. |
| **Desgerminación** | Eliminación de microbios de un área limitada, como la piel alrededor de un sitio de inyección. | En su mayor parte, se trata de la eliminación mecánica mediante una torunda embebida en alcohol. |
| **Sanitización** | Tratamiento destinado a disminuir los recuentos microbianos en utensilios de comida y bebida hasta niveles sanitarios seguros. | Se puede realizar por lavado a altas temperaturas o por inmersión en un desinfectante químico. |

CUADRO **7.2** **Tasa exponencial de muerte microbiana: ejemplo**

| Tiempo (min) | Muertes por minuto | Número de supervivientes |
|---|---|---|
| 0 | 0 | 1 000 000 |
| 1 | 900 000 | 100 000 |
| 2 | 90 000 | 10 000 |
| 3 | 9 000 | 1 000 |
| 4 | 900 | 100 |
| 5 | 90 | 10 |
| 6 | 9 | 1 |

detener o estabilizar, como en **bacteriostasis**. Una vez eliminado el agente bacteriostático, podría reanudarse el crecimiento.

**Sepsis**, una palabra derivada del griego que significa descomposición o putrefacción, indica contaminación bacteriana, como en los tanques sépticos para el tratamiento de las aguas residuales. (El término también se utiliza para describir una patología; véase Capítulo 23, página 639). *Aséptico* significa que un objeto o una zona están libres de patógenos. La **asepsia** es la ausencia de contaminación significativa (véase Capítulo 1). Las técnicas asépticas son importantes en cirugía para minimizar la contaminación de los instrumentos, el personal de quirófano y el paciente.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ La definición habitual de *esterilización* es la eliminación o la destrucción de todas las formas de vida microbiana; ¿de qué manera podría haber excepciones prácticas a esta definición simple? **7-1**

## Tasa de muerte microbiana

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**7-2** Describir los patrones de muerte microbiana causada por tratamientos con agentes de control microbiano.

Cuando las poblaciones bacterianas se calientan o se tratan con sustancias químicas antimicrobianas, suelen morir a una tasa constante. Por ejemplo, supóngase que se trató una población de 1 millón de microbios durante 1 minuto y que el 90% de la población murió, es decir, que quedan 100 000 microbios. Si se vuelve a tratar a la población durante otro minuto, muere el 90% de *esos* microbios, y quedan 10 000 sobrevivientes. En otras palabras, por cada minuto de tratamiento aplicado, muere el 90% de la población restante (Cuadro 7.2). Si se grafica la curva de declinación en forma logarítmica, la tasa de mortalidad es constante, como muestra la línea recta de la Figura 7.1a.

Varios factores influyen en la eficacia de los tratamientos antimicrobianos:

- La *cantidad de microbios*. Cuantos más microbios haya al comienzo del tratamiento, más tiempo insumirá eliminar la población completa (Fig. 7.1b).
- Las *influencias ambientales*. La mayoría de los desinfectantes actúan algo mejor en soluciones tibias.

La presencia de materia orgánica a menudo inhibe la acción de los antimicrobianos químicos. En los hospitales, la presencia de materia orgánica de sangre, vómitos o heces influye en la selección de los desinfectantes. Cuando los microbios de las biopelículas superficiales están revestidos de la matriz mucoide (véase página 156), es difícil que los biocidas accedan a ellos de manera eficaz. Dado que su actividad se debe a reacciones químicas dependientes de la temperatura, los desinfectantes actúan un poco mejor en condiciones templadas.

La naturaleza del medio de suspensión también es un factor que influye en el tratamiento térmico. Las grasas y las proteínas son especialmente protectoras, y un medio con alto contenido de estas sustancias protege a los microbios, que entonces tienen una tasa de supervivencia más elevada. El calor también es mensurablemente más eficaz en condiciones ácidas.

- *Tiempo de exposición*. Los antimicrobianos químicos a menudo requieren exposiciones prolongadas para afectar a los microbios más resistentes o a las endosporas. Véase el comentario sobre tratamientos equivalentes de la página 182.
- *Características microbianas*. En la sección de conclusiones de este capítulo, se considera el modo en que las características microbianas inciden en la elección de los métodos de control químicos y físicos.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Cómo es posible que una solución que contiene un millón de bacterias tarde más en esterilizarse que una que contiene medio millón de bacterias? **7-2**

## Acciones de los agentes de control microbiano

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**7-3** Describir los efectos de los agentes de control microbiano sobre las estructuras celulares.

En esta sección, se examinarán las maneras en que diversos agentes matan o inhiben realmente a los microbios.

### Caso clínico: epidemia escolar

Son las 9:00 a.m. de un miércoles Amalia Garza, la enfermera escolar de la *Westview Elementary School de Rockville*, Maryland, ha estado hablando por teléfono desde que llegó a trabajar a las 7:00 a.m. Esta mañana ha recibido informes de alumnos que no pueden asistir a la escuela ese día debido a alguna clase de trastorno gastrointestinal. Todos tienen los mismos síntomas: náuseas y vómitos, diarrea y fiebrícula. Cuando Amalia toma el teléfono para llamar a la directora y darle la información actualizada, recibe la octava llamada del día. Keith Jackson, un maestro de primer grado que ha estado enfermo desde el lunes, llama para decirle que su médico envió una muestra de materia fecal al laboratorio para estudio. Los resultados fueron positivos para norovirus.

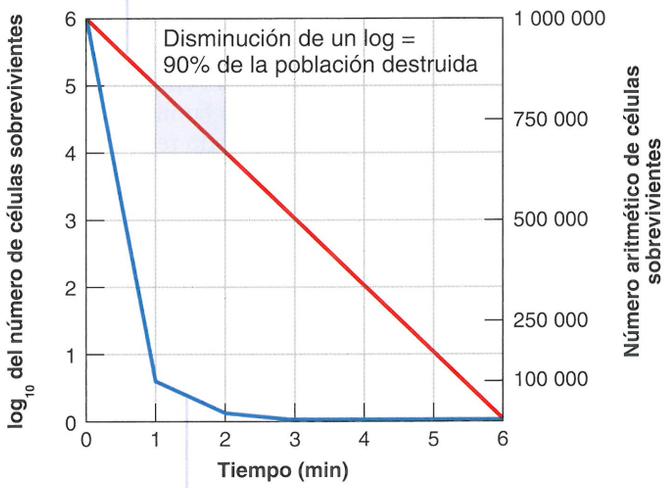
**¿Qué es el norovirus? Siga leyendo para descubrirlo.**

178 192 194 195

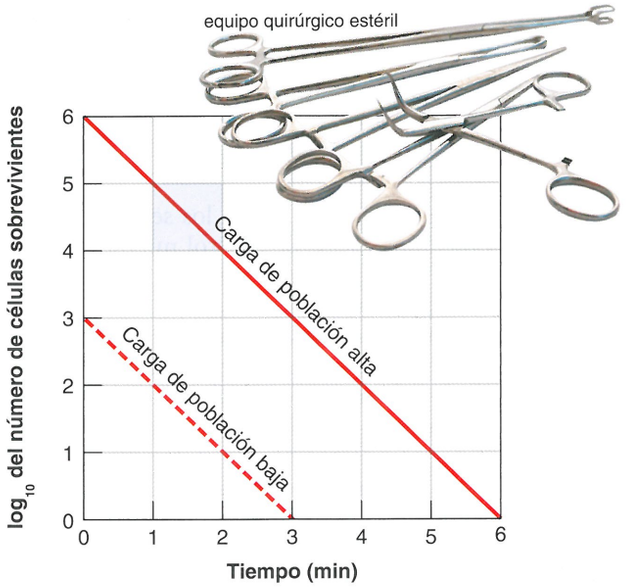
FIGURA INTEGRADORA 7.1

# Conocimiento de la curva de declinación microbiana

El gráfico **logarítmico** (**línea roja**) de la curva de declinación microbiana típica da por resultado una línea recta.




**(a)** El gráfico **aritmético** (**línea azul**) de la curva de declinación microbiana típica es poco práctico: a los 3 minutos, la población de 1 000 células sería solo la centésima parte de la distancia graficada entre 100 000 y la línea basal.




**(b)** El gráfico **logarítmico** (**rojo**) revela que si la tasa de muerte es la misma, insumirá más tiempo eliminar a todos los miembros de una población más grande que a los de una más pequeña, ya sea que se utilicen tratamientos por calor o químicos.

## CONCEPTOS CLAVE

- Por lo general, las poblaciones bacterianas mueren a una tasa constante cuando son calentadas o tratadas con sustancias químicas antimicrobianas.
- Es necesario utilizar números logarítmicos para graficar de manera eficaz las poblaciones bacterianas.
- El conocimiento de las curvas logarítmicas de declinación de poblaciones microbianas, incluidos los elementos de tiempo y tamaño de la población inicial, es de especial utilidad en la conservación de alimentos y en la esterilización de medios de cultivo o suministros médicos.



Alimentos conservados por calor

## Alteración de la permeabilidad de la membrana

La membrana plasmática de un microorganismo (véase Fig. 4.14, página 86), localizada justo por dentro de la pared celular, es la diana de numerosos agentes de control microbiano. Esta membrana regula activamente el pasaje de nutrientes al interior de la célula y la eliminación de desechos de la célula. El daño de los lípidos o las proteínas de la membrana plasmática por agentes antimicrobianos determina la filtración de contenido celular al medio circundante e interfiere en el crecimiento de la célula.

## Daño de las proteínas y los ácidos nucleicos

Algunas veces se considera que las bacterias son "pequeñas bolsas de enzimas". Las enzimas, que son fundamentalmente proteínas, resultan vitales para todas las actividades celulares. Recuérdese que las propiedades funcionales de las proteínas son el resultado de su estructura tridimensional (véase Fig. 2.15, página 43). Esta forma es mantenida por enlaces químicos que unen porciones adyacentes de la cadena de aminoácidos cuando esta se pliega sobre sí misma hacia adelante y hacia atrás. Algunos de esos enlaces son puentes de hidrógeno, que son susceptibles a la rotura por calor o por ciertas sustancias químicas; esta rotura causa la desnaturalización de la proteína. Los enlaces covalentes son más resistentes, pero también están sujetos a ataque. Por ejemplo, ciertas sustancias químicas o el calor suficiente pueden romper los puentes disulfuro, que desempeñan un papel importante en la estructura proteica porque unen los aminoácidos con grupos sulfhidrilo (–SH) expuestos.

Los ácidos nucleicos DNA y RNA son los portadores de la información genética de la célula. Con frecuencia, el daño de estos ácidos nucleicos por calor, radiación o sustancia químicas resulta letal para la célula, que ya no podrá replicarse ni llevar a cabo funciones metabólicas normales, como la síntesis de enzimas.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Afectaría a los seres humanos un agente químico de control microbiano que afecta las membranas plasmáticas? **7-3**

# Métodos físicos de control microbiano

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

- **7-4** Comparar la eficacia del calor húmedo (ebullición, autoclave, pasteurización) y del calor seco.
- **7-5** Describir de qué manera la filtración, las bajas temperaturas, la presión elevada y la presión osmótica suprimen el crecimiento microbiano.
- **7-6** Explicar el modo en que la radiación destruye las células.

Es probable que ya en la Edad de Piedra los seres humanos hayan utilizado algunos métodos físicos de control microbiano para conservar los alimentos. La desecación y el salado (presión osmótica) podrían figurar entre las primeras técnicas.

Cuando se seleccionan métodos de control microbiano, es preciso considerar cuál será el efecto de un método particular sobre otros elementos, además de los microbios. Por ejemplo, el calor podría inactivar ciertas vitaminas o algunos antibióticos de una solución. El calentamiento repetido daña muchos materiales de laboratorio u hospitalarios, como las sondas de goma y de látex. También hay consideraciones económicas; por ejemplo, puede ser menos costoso utilizar material plástico desechable y preesterilizado que lavar y volver a esterilizar el material de vidrio.

## Calor

Una visita a cualquier supermercado demostrará que los alimentos enlatados conservados por calor representan uno de los métodos más comunes de conservación de alimentos. Por lo general, el calor también se utiliza para esterilizar medios de cultivo y material de vidrio del laboratorio, y los instrumentos hospitalarios. El calor parece destruir los microorganismos por desnaturalización de sus enzimas; los cambios resultantes de la estructura tridimensional de estas proteínas producen su inactivación (véase **Figura 5.6**, página 115).

La resistencia al calor varía entre los diferentes microorganismos; esta diferencia puede expresarse mediante el concepto de punto de muerte térmica. El **punto de muerte térmica (PMT)** es la temperatura mínima necesaria para destruir todas las bacterias de una suspensión líquida particular en 10 minutos.

Otro factor que debe considerarse en la esterilización es el tiempo requerido, que se expresa como **tiempo de muerte térmica (TMT)**, el tiempo mínimo necesario para que todas las bacterias de un cultivo líquido particular mueran a una temperatura determinada. Tanto el PMT como el TMT son guías útiles que indican la intensidad del tratamiento requerido para destruir una población dada de bacterias.

El **tiempo de reducción decimal** (**TRD** o *valor D*) es un tercer concepto relacionado con el grado de resistencia bacteriana al calor. Es el tiempo, en minutos, en el que se destruirá el 90% de una población de bacterias a una temperatura determinada (en el **Cuadro 7.2** y en la **Figura 7.1a**, el TRD es de 1 minuto). En el capítulo 28, se menciona una aplicación importante del TRD en la industria de las conservas.

### Esterilización por calor húmedo

El calor húmedo destruye los microorganismos fundamentalmente por coagulación de las proteínas (desnaturalización), que se debe a la rotura de los puentes de hidrógeno que mantienen su estructura tridimensional. Este proceso de coagulación es familiar para cualquiera que haya observado cómo se fríe la clara del huevo.

Un tipo de "esterilización" por calor húmedo es la ebullición, que destruye las formas vegetativas de los patógenos bacterianos, casi todos los virus, y los hongos y sus esporas en alrededor de 10 minutos, por lo general mucho más rápido. El vapor fluyente (no presurizado) tiene una temperatura equivalente a la del agua hirviendo. Sin embargo, las endosporas y algunos virus no son destruidos con tanta rapidez. Por ejemplo, algunas endosporas bacterianas pueden resistir la ebullición durante más de 20 horas. Por consiguiente, la ebullición no siempre es un procedimiento de esterilización fiable. De todos modos, la ebullición breve causará la muerte de la mayoría de los patógenos, incluso a grandes alturas. El empleo de la ebullición para sanitizar los biberones es un ejemplo familiar.

La esterilización fiable con calor húmedo requiere temperaturas superiores a la de la ebullición del agua. La mayoría de las veces, estas temperaturas elevadas se alcanzan mediante vapor a presión en un **autoclave** (**Fig. 7.2**). La esterilización en autoclave es el método preferido en ambientes hospitalarios, a menos que el material que se desea esterilizar pueda ser dañado por el calor o la humedad. Cuanto mayor sea la presión en el autoclave, mayor será la temperatura. Por ejemplo, cuando el vapor que fluye libremente a una temperatura de 100 °C es sometido a una presión de 1 atmósfera por encima de la presión a nivel del mar –es decir, alrededor 1,05 kg de presión por centímetro cuadrado (15 libras de presión por pulgada cuadrada, psi)– la temperatura se eleva a 121 °C. El aumento de la presión a 1,40 kg por centímetro cuadrado (20 psi) aumenta la temperatura a 126 °C. El **Cuadro 7.3** muestra la relación entre temperatura y presión.

La esterilización en autoclave es muy eficaz cuando los microorganismos se hallan en contacto directo con el vapor o están contenidos en un volumen pequeño de líquido acuoso (fundamentalmente, agua). En estas condiciones, el vapor a una presión de alrededor de 15 psi (121 °C) destruirá *todos* los microorganismos (pero no los priones; véase página 195) y sus endosporas en alrededor de 15 minutos. Esterilizar la superficie de un sólido exige contacto real del vapor con este. Para esterilizar material de vidrio seco, vendajes y elementos similares, hay que tener cuidado de que el vapor entre en contacto con todas las superficies. Por ejemplo, el papel de aluminio es impermeable al vapor y no debe utilizarse para envolver materiales secos que deben ser esterilizados; en su lugar, es preciso emplear papel. Asimismo, se debe tener cuidado de no atrapar aire en la parte inferior de un recipiente seco: el aire atrapado no será reemplazado por vapor, porque el vapor es más liviano que el aire. El aire atrapado es el equivalente de un pequeño horno de aire caliente que, como se comentará enseguida, requiere una temperatura más alta y un tiempo más prolongado para esterilizar los materiales. Los recipientes que pueden atrapar aire deben colocarse en posición inclinada, de manera que el vapor fuerce la salida del aire. Los productos que no permiten la penetración de la humedad, como el aceite mineral o la vaselina, no son esterilizados con los mismos métodos empleados para las soluciones acuosas. Los autoclaves industriales grandes se denominan *retortas* (véase **Fig. 7.2**), pero el mismo principio es aplicable a olla de presión doméstica usada en la elaboración de conservas caseras.

El autoclave se utiliza para esterilizar medios de cultivo, instrumentos, apósitos, equipo intravenoso, aplicadores, soluciones, jeringas, equipos de transfusión y muchos otros artículos que pueden soportar temperaturas y presiones altas.

El calor necesita más tiempo para alcanzar el centro de los materiales sólidos, como las carnes enlatadas, porque en estos materiales no se forman las corrientes de convección que distribuyen el calor de

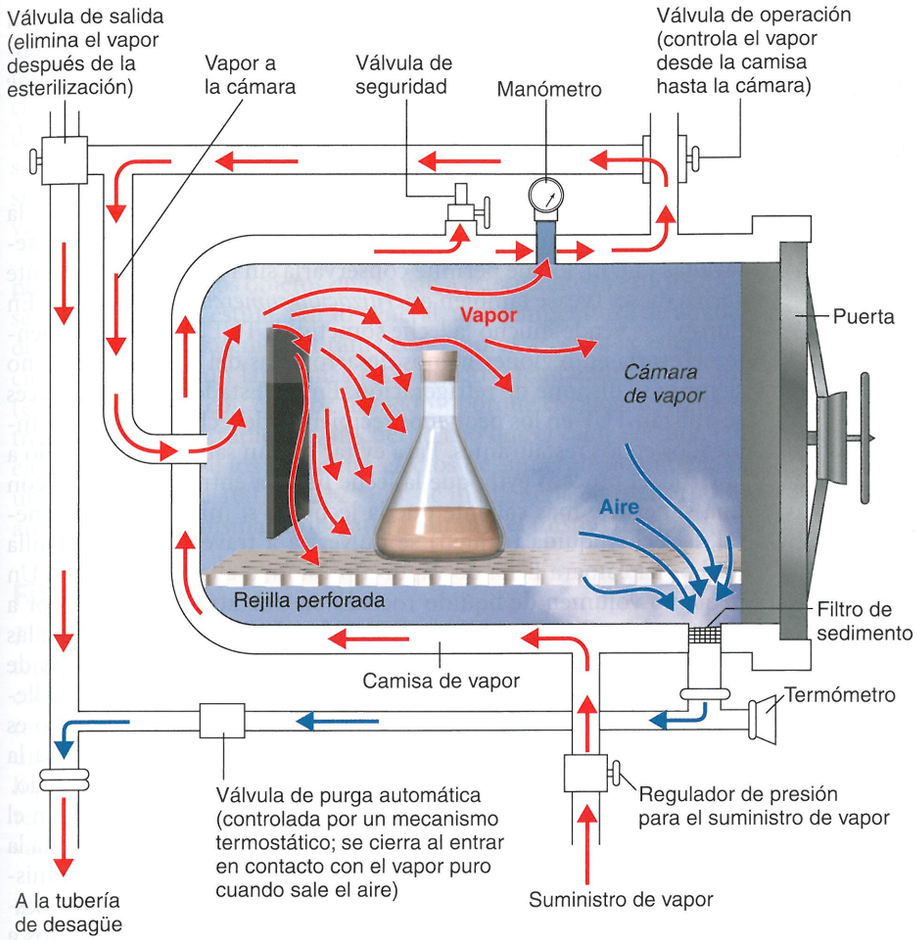



**Figura 7.2 Autoclave.** El vapor que ingresa obliga al aire a salir por la parte inferior (flechas azules). La válvula de purga automática permanece abierta mientras la mezcla aire-vapor sale por la tubería de desagüe. Cuando se ha eliminado todo el aire, la temperatura más alta del vapor puro cierra la válvula, y entonces aumenta la presión en la cámara.

? ¿Cómo debe colocarse un frasco vacío y destapado dentro del autoclave para su esterilización?

manera eficaz como en los líquidos. También se necesita más tiempo para el calentamiento de grandes recipientes. El Cuadro 7.4 muestra los tiempos necesarios para esterilizar líquidos en recipientes de distintos tamaños.

En el mercado existen varios métodos que pueden indicar si el tratamiento con calor ha logrado la esterilización. Algunos de ellos son reacciones químicas en las cuales un indicador cambia de color cuando se han alcanzado los tiempos y las temperaturas apropiadas (Fig. 7.3). En algunos diseños, aparece la palabra *estéril* o *esterilizado en autoclave* en los envoltorios o las cintas. Esta prueba tiene una ventaja práctica; no requiere tiempo de incubación para el crecimiento de un organismo de prueba, lo que es importante si el producto esterilizado está destinado a consumo inmediato. Una prueba muy utilizada consiste en preparados de especies especificadas de endosporas bacterianas impregnadas en tiras de papel. Después de esterilizarlas en el autoclave, se las puede inocular de modo aséptico en medios de cultivo. El crecimiento bacteriano en los medios de cultivo indica la supervivencia de las endosporas y, por consiguiente, un procesamiento inadecuado. Otros diseños utilizan suspensiones de endosporas que pueden ser liberadas, después del calentamiento, a un medio de cultivo circundante dentro del mismo frasco ampolla.

El vapor a presión no esteriliza cuando no se extrae por completo el aire. Esto puede suceder cuando se procede al cierre prematuro de la válvula automática de purga del autoclave (véase Fig. 7.2). Los principios de la esterilización por calor tienen una relación directa con la preparación de las conservas caseras. Como sabe cualquiera que esté familiarizado con la preparación de estas conservas, el vapor debe fluir enérgicamente por la válvula de la tapa durante varios minutos para extraer todo el aire antes de cerrar la olla a presión. Si el aire no se elimina por completo, el recipiente no alcanzará la temperatura esperada para una presión dada. Dada la posibilidad de botulismo, un tipo de intoxicación alimentaria que se produce como resultado de métodos inapropiados de envasado (véase Capítulo 22, página 614), las per-

CUADRO **7.3 Relación entre presión y temperatura del vapor a nivel del mar***

| Presión (psi por encima de la presión atmosférica) | Temperatura (°C) |
|---|---|
| 0 | 100 |
| 5 | 110 |
| 10 | 116 |
| 15 | 121 |
| 20 | 126 |
| 30 | 135 |

*A mayor altitud, la presión atmosférica es menor, un fenómeno que debe tenerse en cuenta al operar un autoclave. Por ejemplo, para alcanzar temperaturas de esterilización (121 °C) en Denver, Colorado, cuya altitud es de 1 600 metros (5 280 pies), la presión indicada por el manómetro del autoclave debería ser mayor que las 15 psi mostradas en la tabla.

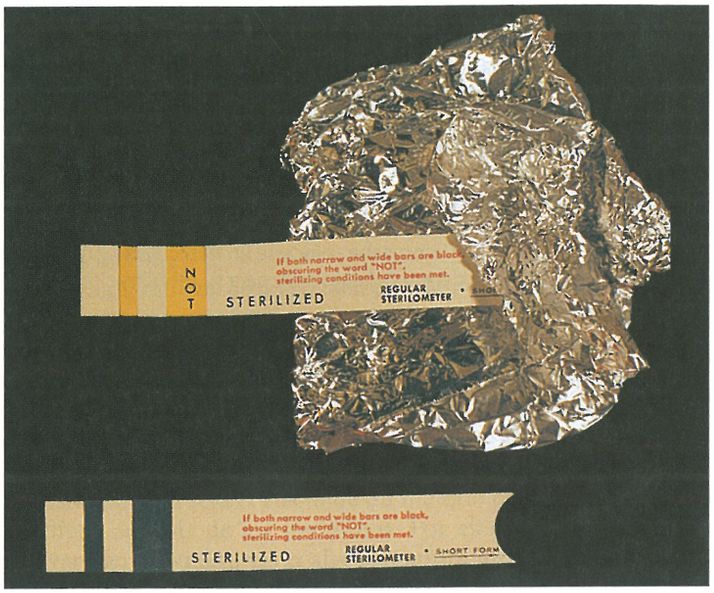



**Figura 7.3 Ejemplos de indicadores de esterilización.** Las tiras indican si el artículo fue correctamente esterilizado. Si el calentamiento fue inadecuado, aparece la palabra *NO*. En la ilustración, el indicador que fue envuelto en papel de aluminio no fue esterilizado porque el vapor no pudo atravesar el papel.

**?** ¿Qué material debería haberse usado para envolver los artículos en lugar de papel de aluminio?

sonas que participan en la preparación de conservas caseras deben obtener directivas fiables y seguirlas con precisión.

## Pasteurización

En los primeros tiempos de la microbiología, Louis Pasteur descubrió un método práctico para prevenir el deterioro de la cerveza y del vino (véase Cap. 1). Pasteur utilizaba un calentamiento leve, que bastaba para destruir los microorganismos que causaban el problema de deterioro particular sin alterar de modo notorio el sabor del producto. Más tarde, se aplicó el mismo principio a la leche para producir lo que hoy denominamos leche pasteurizada. El objetivo de la **pasteurización** de la leche era eliminar los microbios patógenos. También disminuye la cantidad de microorganismos, lo que prolonga la buena calidad de la leche en condiciones de refrigeración. Muchas bacterias relativamente resistentes al calor (**termodúricas**) sobreviven a la pasteurización, pero es poco probable que causen enfermedades o deterioro de la leche refrigerada.

Otros productos además de la leche, como el helado, el yogur y la cerveza, tienen sus propios tiempos y temperaturas de pasteurización, que a menudo muestran diferencias considerables. Hay varias razones que explican estas variaciones. Por ejemplo, el calentamiento es menos eficaz en los alimentos que son más viscosos, y las grasas de la carne pueden ejercer un efecto protector sobre los microorganismos. En la industria láctea, se emplea de modo sistemático una prueba para determinar si los productos fueron pasteurizados: la *prueba de la fosfatasa* (una enzima naturalmente presente en la leche). Si el producto ha sido pasteurizado, la fosfatasa se habrá inactivado.

La mayoría de los procedimientos de pasteurización utilizados en la actualidad emplean temperaturas de por lo menos 72 °C, pero solo durante 15 segundos. Este tratamiento, conocido como **pasteurización de alta temperatura y corta duración** (**HTST**, *high-temperature short-time*), se aplica mientras la leche fluye continuamente por un intercambiador de calor. Además de eliminar los patógenos, la pasteurización HTST reduce el número total de bacterias para que la leche se conserve bien con refrigeración.

## Esterilización

La leche también puede esterilizarse –algo bastante distinto de la pasteurización– mediante **tratamientos con temperaturas ultraelevadas** (**TUE**), lo que permite conservarla sin refrigeración durante varios meses (véase también *esterilización comercial*, página 795). En Europa, se vende mucho la leche sometida a TUE, y es especialmente necesaria en regiones menos desarrolladas del mundo donde no siempre se dispone de refrigeración. En los Estados Unidos, a veces se utilizan TUE en los pequeños recipientes de leche para el café empleados en los restaurantes. Para evitar dar un sabor caramelizado a la leche, el proceso evita que la leche líquida entre en contacto con una superficie más caliente que la leche en sí misma. Por lo general, la leche líquida (o jugo) se pulveriza a través de una boquilla hacia una cámara llena de vapor a presión, a alta temperatura. Un pequeño volumen de líquido rociado en una atmósfera de vapor a alta temperatura expone una superficie relativamente grande de las gotitas de líquido al calentamiento por vapor; las temperaturas de esterilización se alcanzan de forma casi instantánea. Después de llegar a una temperatura de 140 °C durante 4 segundos, el líquido es enfriado con rapidez en una cámara de vacío. Luego, se envasa la leche o el jugo en un recipiente hermético previamente esterilizado.

Los tratamientos con calor que se acaban de describir ilustran el concepto de **tratamientos equivalentes**: a medida que se aumenta la temperatura, se necesita mucho menos tiempo para destruir el mismo número de microorganismos. Por ejemplo, supóngase que la destrucción de endosporas altamente resistentes requiera 70 minutos a 115 °C, mientras que a 125 °C solo se necesitarían 7 minutos en este ejemplo hipotético. Ambos tratamientos logran el mismo resultado.

## Esterilización por calor seco

El calor seco mata por los efectos de la oxidación. Una analogía simple es la carbonización lenta del papel en un horno calentado, aun

CUADRO **7.4 Efecto del tamaño del recipiente sobre los tiempos de esterilización en autoclave de soluciones líquidas***

| Tamaño del recipiente | Volumen de líquido | Tiempo de esterilización (min) |
|---|---|---|
| Tubo de ensayo 18 × 150 mm | 10 mL | 15 |
| Matraz de Erlenmeyer: 125 mL | 95 mL | 15 |
| Matraz de Erlenmeyer: 2 000 mL | 1 500 mL | 30 |
| Frasco de fermentación: 9 000 mL | 6 750 mL | 70 |

*Los tiempos de esterilización en autoclave incluyen el necesario para que el contenido de los recipientes alcance temperaturas de esterilización. En el caso de recipientes más pequeños, este es solo de 5 minutos o menos, pero en el caso de un frasco de 9 000 mL, podría ser hasta de 70 minutos. En un autoclave, los líquidos presentan ebullición enérgica, de manera que los recipientes en general solo se llenan hasta el 75% de su capacidad.

cuando la temperatura permanezca por debajo del punto de ignición del papel. Uno de los métodos más sencillos de esterilización por calor seco es el **flameado** directo. Este método se utiliza muchas veces en el laboratorio de microbiología para esterilizar ansas de inoculación, y todo lo que hay que hacer para que la esterilización sea eficaz es calentar el alambre al rojo vivo. Se utiliza un principio similar en la *incineración*, una forma eficaz de esterilizar y desechar vasos de papel, bolsas y apósitos contaminados.

Otra forma de esterilización por calor seco es la **esterilización por aire caliente**. Los objetos que se van a esterilizar con este método se colocan en una estufa. Por lo general, una temperatura de alrededor de 170 °C mantenida durante casi 2 horas asegura la esterilización. Se requiere un lapso más prolongado y temperatura más alta (en comparación con el calor húmedo), porque el calor del agua se transfiere con más rapidez a un cuerpo frío que el calor del aire. Por ejemplo, imagínese los diferentes efectos de sumergir una mano en un baño de agua a 100 °C (212 °F) y de mantenerla en un horno de aire caliente a la misma temperatura durante el mismo tiempo.

## Filtración

*Filtración* es el pasaje de un líquido o de un gas a través de un material similar a un cedazo con poros lo suficientemente pequeños como para retener los microorganismos (a menudo el mismo aparato utilizado para el recuento; véase Fig. 6.18, página 169). Se crea un vacío en el frasco receptor; entonces, la presión del aire fuerza el líquido a través del filtro. La filtración se utiliza para esterilizar materiales termosensibles, como algunos medios de cultivo, enzimas, vacunas y soluciones de antibióticos.

Algunos quirófanos y salas para pacientes quemados reciben aire filtrado para disminuir la cantidad de microbios de transmisión aérea. Los **filtros de alta eficacia en el control de partículas suspendidas** (**HEPA**, *high-efficiency particulate air*) eliminan casi todos los microorganismos de más de 0,3 µm de diámetro.

En los comienzos de la microbiología, se utilizaban filtros huecos de porcelana no vitrificada en forma de vela para filtrar los líquidos. Los pasajes largos e indirectos a través de las paredes del filtro adsorbían las bacterias. Los patógenos desconocidos que pasaban a través de los filtros (y que causaban enfermedades como la rabia) se denominaban *virus filtrables*. (Véase el comentario sobre filtración en el tratamiento moderno del agua, página 785).

En los últimos años, los **filtros de membrana**, compuestos por sustancias como ésteres de celulosa o polímeros plásticos, se han convertido en una herramienta de uso frecuente en la industria y el laboratorio (Fig. 7.4). Estos filtros tienen solo 0,1 mm de espesor. Los poros de los filtros de membrana, por ejemplo de 0,22 y 0,45 µm, tienen por objeto retener bacterias. Sin embargo, algunas bacterias muy flexibles, como las espiroquetas o los micoplasmas sin paredes celulares, a veces atraviesan estos filtros. Existen filtros con poros de apenas 0,01 µm, un tamaño que retendrá virus e, incluso, algunas moléculas proteicas grandes.

## Bajas temperaturas

El efecto de las bajas temperaturas sobre los microorganismos depende del microorganismo en particular y de la intensidad de la aplicación. Por ejemplo, a la temperatura habitual de refrigeración (0-7 °C), la actividad metabólica de la mayoría de los microorganismos es tan reducida que no pueden reproducirse ni elaborar toxinas. En otras palabras, la refrigeración habitual tiene un efecto bacteriostático. Aun así, los sicótrofos sí crecen lentamente a la temperatura del refrigerador y, con el tiempo, pueden alterar el aspecto y el sabor de los alimentos. Por ejemplo, un único microorganismo que se reproduzca solamente tres veces por día alcanzará una población de más de 2 millones en el término de una semana. Por lo general, las bacterias patógenas no crecen a las temperaturas del refrigerador, aunque *Listeria* representa una excepción importante (véase comentario sobre listeriosis en el Capítulo 22, página 611).

Es sorprendente que algunas bacterias puedan crecer a temperaturas de varios grados por debajo del punto de congelación. La mayoría de los alimentos permanecen sin congelar hasta –2 °C o menos. Las temperaturas por debajo del punto de congelación, alcanzadas con rapidez, tienden a mantener inactivos a los microbios pero no necesariamente los destruyen. La congelación lenta es más perjudicial para las bacterias; los cristales de hielo que se forman y crecen alteran su estructura celular y molecular. En realidad, la descongelación, que es inherentemente más lenta, constituye la parte más perjudicial del ciclo de congelación-descongelación. Una vez congelada, la tercera parte de la población de algunas bacterias vegetativas podría sobrevivir un año, mientras que otras especies podrían tener muy pocos sobrevivientes después de este tiempo. Numerosos parásitos eucariontes, como los nematodos que causan la triquinosis humana, son destruidos por varios días a temperaturas de congelación. La




**Figura 7.4 Esterilización por filtración mediante una unidad de plástico preesterilizada desechable.** Se coloca la muestra en la cámara superior y se fuerza su paso a través de la membrana filtrante mediante la aplicación de vacío en la cámara inferior. Los poros de la membrana filtrante son más pequeños que las bacterias, de modo que estas son retenidas en el filtro. Después, la muestra esterilizada puede decantarse de la cámara inferior. Se utiliza un equipo similar, con filtros desechables, para contar bacterias en las muestras (véase Fig. 6.18).

? ¿Cómo se preesteriliza un aparato de filtración de plástico? (Suponga que el plástico no puede esterilizarse por calor).

Figura 6.2 muestra algunas temperaturas importantes asociadas con microorganismos y deterioro de los alimentos (página 151).

## Alta presión

La alta presión aplicada a suspensiones líquidas se transmite de modo instantáneo y uniforme por toda la muestra. Si la presión es lo suficientemente alta, altera las estructuras moleculares de las proteínas y los hidratos de carbono, lo que provoca la rápida inactivación de las células bacterianas vegetativas. Las endosporas son relativamente resistentes a la alta presión. En Japón y los Estados Unidos se comercializan jugos de fruta conservados mediante tratamientos a alta presión. Una ventaja es que estos tratamientos conservan los sabores, los colores y los valores nutritivos de los productos.

## Desecación

En ausencia de agua, una condición conocida como **desecación**, los microorganismos no pueden crecer ni reproducirse, pero sí permanecer viables durante años. Después, cuando vuelven a disponer de agua, pueden recuperar su capacidad de crecimiento y división. Este es el principio básico de la liofilización, o congelación-desecación, un proceso de laboratorio para conservar microorganismos descrito en el Capítulo 6 (página 163). Ciertos alimentos también se someten a congelación-desecación (p. ej., café y algunos aditivos de frutas para cereales secos).

La resistencia de las células vegetativas a la desecación varía según la especie y el ambiente que rodea al microorganismo. Por ejemplo, la bacteria causante de la gonorrea solo puede tolerar la desecación durante alrededor de una hora, mientras que el bacilo de la tuberculosis puede mantener su viabilidad durante meses. Los virus suelen ser resistentes a la desecación, aunque no tanto como las endosporas bacterianas, algunas de las cuales han sobrevivido durante siglos. Esta capacidad de permanecer viables que tienen ciertos microorganismos y endosporas desecados es importante en el ámbito hospitalario. En el polvo, la vestimenta, la ropa de cama y los apósitos, puede haber microorganismos infecciosos de secreciones mucosas, purulentas, orina y heces desecadas.

## Presión osmótica

La utilización de altas concentraciones de sales y azúcares para conservar los alimentos se basa en los efectos de la *presión osmótica*. Las altas concentraciones de estas sustancias crean un ambiente hipertónico que determina que el agua abandone la célula microbiana (véase Fig. 6.4, página 152). Este proceso se asemeja a la conservación por desecación, porque ambos métodos privan a la célula de la humedad necesaria para su crecimiento. El principio de la presión osmótica se utiliza en la conservación de alimentos. Por ejemplo, se emplean soluciones concentradas de sal para curar carnes y soluciones concentradas de azúcar para conservar frutas.

Como regla general, los hongos filamentosos y las levaduras tienen mucha mayor capacidad que las bacterias de crecer en materiales con baja humedad o alta presión osmótica. Esta propiedad de los hongos filamentosos, algunas veces combinada con su capacidad de crecer en condiciones ácidas, explica por qué el deterioro de las frutas y los cereales es causado por los hongos filamentosos más que por las bacterias. También explica en parte por qué los hongos filamentosos forman moho en una pared húmeda o en una cortina de ducha.

## Radiación

La radiación ejerce varios efectos sobre las células, lo que depende de su longitud de onda, intensidad y duración. La radiación que destruye los microorganismos (radiación esterilizante) es de dos tipos: ionizante y no ionizante.

La **radiación ionizante** –rayos gamma, rayos X o haces de electrones de alta energía– tiene una longitud de onda más corta que la de la radiación no ionizante, menor de alrededor de 1 nm. Por consiguiente, transporta mucha más energía (Fig. 7.5). Los *rayos gamma* son emitidos por ciertos elementos radiactivos, como el cobalto. Los haces de electrones se generan mediante la aceleración de electrones hasta altas energías en aparatos especiales, y los *rayos X*, producidos por aparatos de una manera similar a la producción de haces de electrones, son similares a los rayos gamma. Los rayos gamma penetran profundamente, pero pueden requerir horas para esterilizar grandes masas; los *haces de electrones de alta energía* tienen un poder de penetración mucho menor, pero en general bastan solo algunos segundos de exposición. El principal efecto de la radiación ionizante es la ionización del agua, que forma radicales hidroxilo altamente reactivos (véase la explicación sobre las formas tóxicas del oxígeno en el Capítulo 6, páginas 155-156). Estos radicales reaccionan con componentes celulares orgánicos, en especial el DNA, y los dañan.

La así llamada teoría del daño por radiación "en diana" supone que las partículas ionizantes, o paquetes de energía, atraviesan partes vitales de la célula o se aproximan a ellas; estos constituyen "golpes" (*hits*). Un golpe o algunos golpes pueden causar solo mutaciones no letales, algunas de ellas posiblemente útiles, pero es probable que más golpes provoquen mutaciones suficientes para matar al microorganismo.

La industria alimentaria está ampliando la utilización de la radiación en la conservación de alimentos (tema que se considera con mayor detalle en el Capítulo 28). La radiación ionizante de bajo nivel, usada durante años en muchos países, se ha aprobado en los Estados Unidos para la elaboración de especias, y ciertas carnes y vegetales. La radiación ionizante, en especial los haces de electrones de alta energía, se utiliza para la esterilización de productos farmacéuticos y suministros odontológicos y médicos desechables, como jeringas plásticas, guantes de cirugía, materiales de sutura y catéteres. Como protección contra el bioterrorismo, el servicio postal suele emplear radiación por haces de electrones para esterilizar ciertas clases de correspondencia.

La **radiación no ionizante** tiene una longitud de onda mayor que la de la radiación ionizante, por lo general superior a 1 nm. El mejor ejemplo de radiación no ionizante es la luz ultravioleta (UV). La luz UV lesiona el DNA de las células expuestas porque induce la formación de enlaces entre bases pirimidínicas adyacentes, en general timinas, de las cadenas de DNA (véase Fig. 8.21, página 222). Estos *dímeros de timina* inhiben la replicación correcta del DNA durante la reproducción celular. La longitud de onda UV más eficaz para destruir microorganismos es de alrededor de 260 nm; estas longitudes de onda específicas son absorbidas por el DNA de la célula. La radiación UV también se utiliza para controlar los microbios del aire. En las habitaciones de los hospitales, las salas de recién nacidos, los quirófanos y las cafeterías es frecuente hallar lámparas UV o "germicidas". Asimismo, la luz UV se emplea para desinfectar vacunas y otros productos médicos. La principal desventaja de la luz UV como desinfectante reside en que no es muy penetrante, de modo que debe haber exposición directa a los rayos para que los microorganismos sean destruidos. Los microorganismos protegidos por sustancias só-

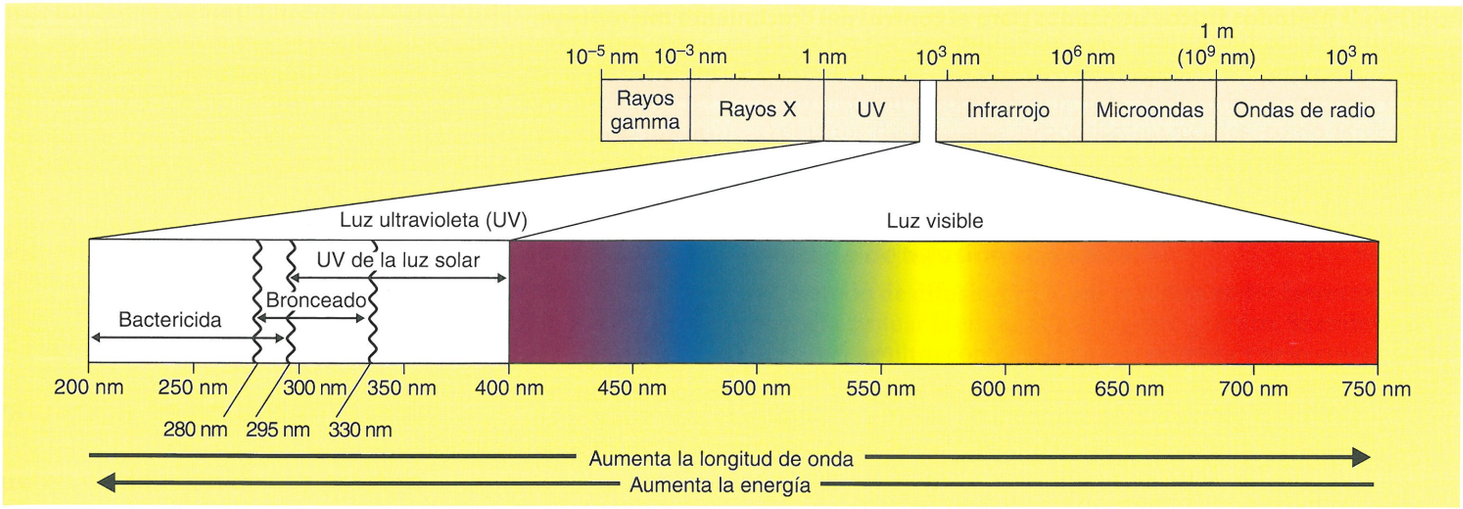



**Figura 7.5 Espectro de energía radiante.** La luz visible y otras formas de energía radiante se irradian a través del espacio como ondas de diversas longitudes. La radiación ionizante, como los rayos gamma y los rayos X, tiene una longitud de onda menor de 1 nm. La radiación no ionizante, como la luz ultravioleta (UV), tiene una longitud de onda de alrededor de 1 a 380 nm, donde comienza el espectro visible.

**?** ¿De qué manera podría afectar un aumento de la radiación UV (debido a la reducción de la capa de ozono) a los ecosistemas de la Tierra?

lidas, como papel, vidrio y tela, no resultan afectados. Otro posible problema es que la luz UV puede dañar los ojos de los seres humanos, y una exposición prolongada puede provocar quemaduras y cáncer de piel.

La luz solar contiene algo de radiación UV, pero las longitudes de onda más cortas –las más eficaces contra las bacterias– son eliminadas por la capa de ozono de la atmósfera. El efecto antimicrobiano de la luz solar se debe casi por completo a la formación de oxígeno singulete en el citoplasma (véase Capítulo 6, página 155). Muchos de los pigmentos producidos por las bacterias les confieren protección contra la luz solar.

Las **microondas** no tienen mucho efecto directo sobre los microorganismos, y es fácil aislar bacterias en el interior de hornos de microondas que recién han terminado su ciclo. Los alimentos que contienen humedad se calientan por acción de las microondas, y el calor destruirá la mayor parte de las formas vegetativas de los patógenos. Los alimentos sólidos se calientan de modo no uniforme, debido a la distribución irregular de la humedad. Por esta razón, el cerdo cocinado en un horno de microondas ha provocado brotes de triquinosis.

El Cuadro 7.5 resume los métodos físicos de control microbiano.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Cómo se previene el crecimiento microbiano en los alimentos enlatados? **7-4**
- ✓ ¿Por qué una lata de carne de cerdo tardaría más en ser esterilizada a una temperatura dada que una lata de sopa que también contuviera trozos de carne de cerdo? **7-5**
- ✓ ¿Cuál es la relación entre el efecto letal de la radiación y las formas radical hidroxilo del oxígeno? **7-6**

## Métodos químicos de control microbiano

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- **7-7** Enumerar los factores relacionados con la desinfección eficaz.
- **7-8** Interpretar los resultados de las pruebas de dilución de uso práctico y el método difusión con disco.
- **7-9** Identificar los mecanismos de acción y los usos preferidos de los desinfectantes químicos.
- **7-10** Diferenciar los halógenos empleados como antisépticos de los halógenos empleados como desinfectantes.
- **7-11** Identificar los usos apropiados de los agentes tensioactivos.
- **7-12** Enumerar las ventajas del glutaraldehído respecto de otros desinfectantes químicos.
- **7-13** Identificar esterilizadores químicos.

Los agentes químicos se utilizan para el control del crecimiento microbiano tanto en tejidos vivos como en objetos inanimados. Lamentablemente, son pocos los agentes químicos que logran la esterilidad; la mayor parte de ellos solo reducen las poblaciones microbianas a niveles seguros o eliminan las formas vegetativas de los patógenos de objetos. Un problema habitual en la desinfección es la selección de un agente. No existe un desinfectante único que sea apropiado para todas las circunstancias.

### Principios de desinfección eficaz

La lectura de la etiqueta del envase permite obtener bastante información acerca de las propiedades de un desinfectante. Por lo general, la etiqueta indica los grupos de microorganismos contra los que actúa de manera eficaz el desinfectante. Es necesario recordar que la concentra-

## CUADRO 7.5 Métodos físicos utilizados para el control del crecimiento microbiano

| Métodos | Mecanismo de acción | Comentario | Uso preferido |
|---|---|---|---|
| **Calor**<br>1. Calor húmedo<br>a. Ebullición o vapor | Desnaturalización de las proteínas | Elimina las formas vegetativas de los patógenos bacterianos y micóticos y casi todos los virus dentro de los 10 min; menos eficaz contra las endosporas. | Platos, cuencos, jarros, equipamiento diverso |
| b. Autoclave | Desnaturalización de las proteínas | Método de esterilización muy eficaz; a alrededor de 15 psi (1,05 kg/cm$^2$) (121 °C), mueren todas las células vegetativas y sus endosporas en 15 min. | Medios de cultivo, soluciones, ropa de cama, utensilios, apósitos, equipamiento y otros artículos que pueden soportar la temperatura y la presión |
| 2. Pasteurización | Desnaturalización de las proteínas | Tratamiento por calor para la leche (72 °C durante alrededor de 15 segundos) que elimina todos los patógenos y la mayoría de los no patógenos. | Leche, cremas y ciertas bebidas alcohólicas (cerveza y vino) |
| 3. Calor seco<br>a. Flameado directo | Combustión de contaminantes hasta la producción de cenizas | Método de esterilización muy eficaz. | Ansas de inoculación |
| b. Incineración | Combustión hasta la producción de cenizas | Método de esterilización muy eficaz. | Vasos de papel, apósitos contaminados, cadáveres de animales, bolsas y toallas |
| c. Esterilización por aire caliente | Oxidación | Método de esterilización muy eficaz, pero requiere temperaturas de 170 °C durante alrededor de 2 h. | Recipientes de vidrio vacíos, instrumentos, agujas y jeringas de vidrio |
| **Filtración** | Separación de bacterias del líquido en el que están suspendidas | Elimina los microbios por pasaje de un líquido o de un gas a través de un material similar a un cedazo; la mayoría de los filtros que se utilizan están formados por acetato de celulosa o nitrocelulosa. | Útil para la esterilización de líquidos (enzimas, vacunas) que son destruidos por el calor |
| **Frío**<br>1. Refrigeración | Disminución de las reacciones químicas y posibles cambios en las proteínas | Tiene un efecto bacteriostático. | Conservación de alimentos, fármacos y cultivos |
| 2. Congelación profunda (véase **Capítulo 6**, página 163) | Disminución de las reacciones químicas y posibles cambios en las proteínas | Método eficaz para conservar cultivos microbianos, en el que se somete a los cultivos a congelación rápida entre –50 y –95 °C. | Conservación de alimentos, fármacos y cultivos |
| 3. Liofilización (véase **Capítulo 6**, página 163) | Disminución de las reacciones químicas y posibles cambios en las proteínas | El método más eficaz para conservar cultivos microbianos durante períodos prolongados; el agua se elimina por alto vacío a baja temperatura. | Conservación de alimentos, fármacos y cultivos |
| **Alta presión** | Alteración de la estructura molecular de las proteínas y los hidratos de carbono | Preserva colores, sabores, valores nutritivos. | Jugos de fruta |
| **Desecación** | Alteración del metabolismo | Implica la eliminación del agua de los microbios; fundamentalmente, bacteriostático. | Conservación de alimentos |
| **Presión osmótica** | Plasmólisis | Induce pérdida de agua de las células microbianas. | Conservación de alimentos |
| **Radiación**<br>1. Ionizante | Destrucción del DNA | No muy utilizada en la esterilización sistemática. | Esterilización de productos farmacéuticos, y suministros médicos y odontológicos |
| 2. No ionizante | Daño del DNA | Radiación no muy penetrante. | Control de ambientes cerrados con lámpara UV (germicida) |

ción de un desinfectante influye en su actividad, de modo que siempre es preciso diluirlo exactamente según las indicaciones del fabricante.

Asimismo, debe considerarse la naturaleza del material que se va a desinfectar. Por ejemplo, ¿hay materia orgánica que pueda interferir en la acción del desinfectante? De modo similar, el pH del medio suele ejercer un gran efecto sobre la actividad del desinfectante.

Otra consideración muy importante es si el desinfectante puede entrar en contacto fácilmente con los microorganismos. A veces es preciso lavar y enjuagar la zona antes de aplicar el desinfectante. Por lo general, la desinfección es un proceso gradual. Por lo tanto, un desinfectante podría requerir varias horas de contacto con la superficie por tratar para que sea eficaz.

## Evaluación de un desinfectante

### Pruebas de dilución de uso práctico

Existe la necesidad de evaluar la eficacia de los desinfectantes y los antisépticos. El estándar actual es la **prueba de dilución de uso práctico** de la *American Official Analytical Chemist*. Se sumergen cilindros de metal o vidrio (8 × 10 mm) en cultivos estandarizados de las bacterias de prueba que crecieron en medios líquidos, fueron retiradas y secadas a 37 °C durante un período breve. Luego, se colocan los cultivos secos en una solución del desinfectante a la concentración recomendada por el fabricante y se dejan allí durante 10 minutos a 20 °C. Tras esta exposición, se transfieren los cilindros a un medio que permita el crecimiento de cualquier bacteria sobreviviente. Entonces, puede determinarse la eficacia del desinfectante por el número de cultivos que crecen.

Se utilizan variaciones de este método para investigar la eficacia de los agentes antimicrobianos contra endosporas, virus, hongos y micobacterias que causan la tuberculosis, porque son difíciles de controlar con sustancias químicas. Asimismo, las pruebas de antimicrobianos destinadas a propósitos especiales, como la desinfección de utensilios para la elaboración de productos lácteos, pueden sustituir las bacterias de prueba por otras.

### Método de difusión con disco

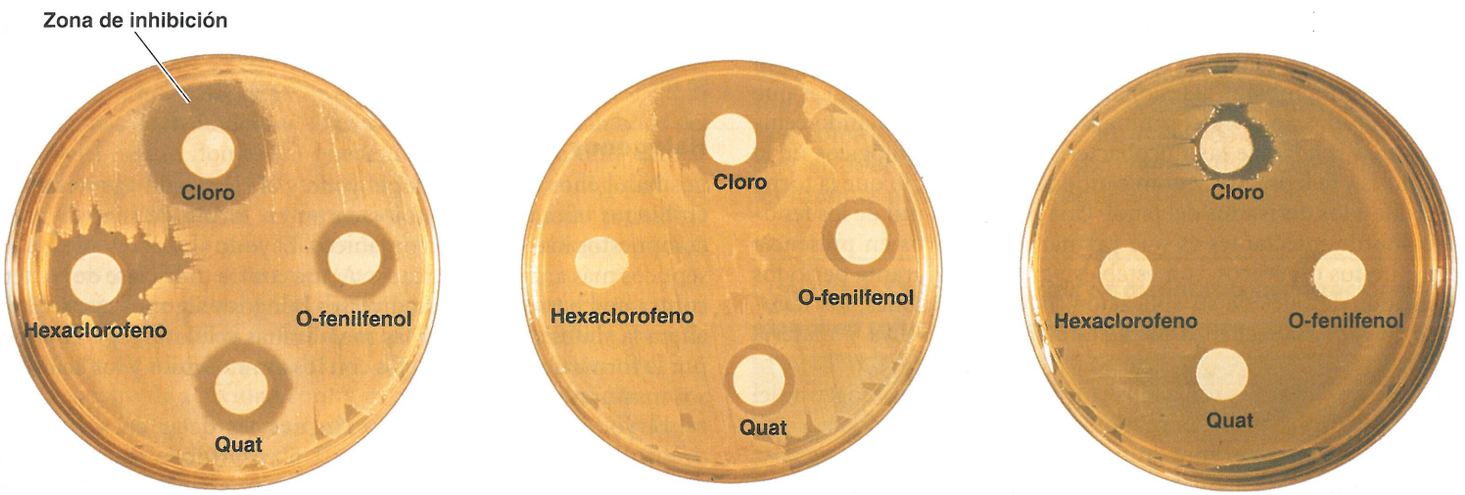
El **método de difusión en disco** se utiliza en los laboratorios docentes para evaluar la eficacia de un agente químico. Se embebe un disco de papel de filtro con una sustancia química y se lo coloca sobre una placa de agar previamente inoculada e incubada con el microorganismo de prueba. Después de la incubación, si la sustancia química es eficaz, es posible observar una zona clara que representa la inhibición del crecimiento alrededor del disco (Fig. 7.6).

En el mercado, hay discos que contienen antibióticos que se utilizan para determinar la susceptibilidad microbiana a los antibióticos (antibiograma) (véase Fig. 20.17, página 568).

## Tipos de desinfectantes

### Fenol y fenólicos

Lister fue el primero en utilizar **fenol** (ácido carbólico) para controlar las infecciones quirúrgicas en el quirófano. Su uso había sido sugerido por su eficacia para controlar el olor de las aguas residuales.




*Staphylococcus aureus* (grampositivo)

*Escherichia coli* (gramnegativa)

*Pseudomonas aeruginosa* (gramnegativa)

**Figura 7.6 Evaluación de los desinfectantes por el método de difusión con disco.** En este experimento se embeben discos de papel de filtro en una solución del desinfectante y se los coloca sobre la superficie de un medio nutritivo sembrado con las bacterias de prueba para producir un crecimiento uniforme.
En la parte superior de cada placa, las pruebas muestran que el cloro (como hipoclorito de sodio) fue eficaz contra todas las bacterias de prueba, pero fue más activo contra las bacterias grampositivas.
En la fila inferior de cada placa, se observa que el compuesto de amonio cuaternario ("quat") también fue más eficaz contra las bacterias grampositivas, pero no afectó en absoluto a *Pseudomonas*.
A la izquierda de cada placa, las pruebas muestran que el hexaclorofeno solo fue eficaz contra las bacterias grampositivas.
A la derecha de cada placa, el O-fenilfenol no fue eficaz contra *Pseudomonas*, pero tuvo una eficacia casi igual contra las bacterias grampositivas y gramnegativas.
Las cuatro sustancias químicas actuaron contra las bacterias grampositivas de prueba, pero solo una de las cuatro afectó a *Pseudomonas*.

? ¿Por qué las *Pseudomonas* son menos afectadas por las cuatro sustancias químicas mostradas en la figura?

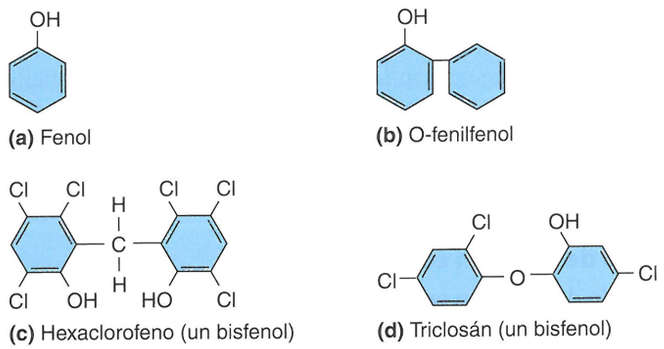



**Figura 7.7 Estructura de los fenólicos y los bisfenoles.**

**?** Algunas pastillas destinadas a aliviar el dolor de garganta contienen fenol. ¿Por qué incluyen este componente?

En la actualidad, rara vez se lo utiliza como antiséptico o desinfectante debido a sus efectos irritantes sobre la piel y a su olor desagradable. A menudo, se lo usa en pastillas para el dolor de garganta por su efecto anestésico local, pero tiene escaso efecto antimicrobiano en las bajas concentraciones empleadas. En cambio, en concentraciones por encima del 1% (como en algunos aerosoles para las fauces), el fenol tiene un efecto antibacteriano importante. En la Figura 7.7a se muestra la estructura de una molécula de fenol.

Los derivados del fenol, denominados **fenólicos**, contienen una molécula de fenol modificada químicamente para reducir sus cualidades irritantes o para aumentar su actividad antibacteriana en combinación con un jabón o un detergente. Los fenólicos ejercen su actividad antimicrobiana al lesionar las membranas plasmáticas que contienen lípidos, lo que determina la filtración del contenido celular. La pared celular de las micobacterias, agentes etiológicos de la tuberculosis y la lepra, tiene gran cantidad de lípidos, lo que la torna susceptible a los derivados del fenol. Una propiedad útil de los fenólicos como desinfectantes es que permanecen activos en presencia de compuestos orgánicos, son estables y persisten durante períodos prolongados después de su aplicación. Por estas razones, los fenólicos son agentes adecuados para desinfectar pus, saliva y materia fecal.

Uno de los fenólicos utilizados con mayor frecuencia deriva del alquitrán y forma parte de un grupo de sustancias químicas denominadas *cresoles*. Un cresol muy importante es el *O-fenilfenol* (véanse Figs. 7.6 y 7.7b), el principal componente de la mayoría de las formulaciones de Lysol. Los cresoles son muy buenos desinfectantes de superficie.

## Bisfenoles

Los **bisfenoles** son derivados del fenol que contienen dos grupos fenólicos unidos por un puente (*bis* indica *dos*). Un bisfenol, el *hexaclorofeno* (Figs. 7.6 y 7.7c), es un componente de una loción de venta bajo receta, pHisoHex®, utilizada en procedimientos de control microbiano quirúrgicos y hospitalarios. Los estafilococos y los estreptococos grampositivos, que pueden causar infecciones cutáneas en recién nacidos, son particularmente susceptibles al hexaclorofeno, de modo que se lo utiliza con frecuencia para controlar estas infecciones en las salas de neonatología.

Otro bisfenol muy utilizado es el *triclosán* (Fig. 7.7d), un componente de jabones antibacterianos y de por lo menos una pasta dentífrica. Incluso, el triclosán ha sido incorporado en tablas de cocina para cortar y en los mangos de los cuchillos y otros utensilios de cocina de plástico. En la actualidad, su uso es tan difundido que ya se han informado bacterias resistentes, lo que ha planteado preocupación acerca de su efecto sobre la resistencia de los microbios a ciertos antibióticos. El triclosán inhibe una enzima necesaria para la biosíntesis de ácidos grasos (lípidos), lo que afecta sobre todo la integridad de la membrana plasmática. Es especialmente eficaz contra las bacterias grampositivas, pero también actúa bien contra levaduras y bacterias gramnegativas. Hay ciertas excepciones, como *Pseudomonas aeruginosa*, una bacteria gramnegativa que es muy resistente al triclosán, así como a muchos otros antibióticos y desinfectantes (véanse las explicaciones en las páginas 296, 403 y 586).

## Biguanidas

Las biguanidas tienen un amplio espectro de actividad, con un modo de acción que afecta principalmente las membranas celulares de las bacterias. Son eficaces en especial contra bacterias grampositivas pero también lo son contra gramnegativas, con la significativa excepción de las pseudomonas. Las biguanidas no son esporicidas, pero muestran cierta actividad contra virus envueltos. La biguanida mejor conocida es la *clorhexidina*, que suele utilizarse para el control microbiano en la piel y las mucosas. Combinada con un detergente o alcohol, la clorhexidina también se emplea muy a menudo para el lavado quirúrgico de las manos y la preparación prequirúrgica de la piel de los pacientes. La *alexidina* es una biguanida similar pero de acción más rápida que la clorhexidina. Se espera que, con el tiempo, la alexidina reemplace al Betadine® en numerosas aplicaciones (véase más adelante).

## Halógenos

Los **halógenos**, en particular el yodo y el cloro, son agentes antimicrobianos eficaces, tanto solos como en forma de ingredientes en compuestos inorgánicos u orgánicos. El yodo ($I_2$) es uno de los antisépticos más antiguos y eficaces. Actúa contra toda clase de bacterias, contra muchas endosporas, diversos hongos y algunos virus. El yodo altera la síntesis proteica y las membranas celulares, aparentemente por la formación de complejos con los aminoácidos y los ácidos grasos insaturados.

El yodo se presenta como **tintura**, es decir en solución hidroalcohólica, y como yodóforo. Un **yodóforo** es una combinación de yodo y una molécula orgánica, a partir de la cual se libera con lentitud el yodo. Los yodóforos tienen la actividad antimicrobiana del yodo, pero no manchan y son menos irritantes. El preparado comercial más común es Betadine®, que es una *yodopovidona*. La povidona es un yodóforo tensioactivo que mejora la acción humectante y actúa como un reservorio de yodo libre. Los productos de yodo se utilizan, sobre todo, para la desinfección de la piel y el tratamiento de las heridas. Muchos acampantes están familiarizados con la utilización de yodo para el tratamiento del agua.

El *cloro* ($Cl_2$), como gas o en combinación con otras sustancias químicas, es otro desinfectante muy utilizado. Su acción germicida depende del ácido hipocloroso (HOC1), que se forma cuando se agrega cloro al agua:

1)

$$Cl_2 + H_2O \rightleftharpoons H^+ + Cl^- + HOCl$$

Cloro — Agua — Ion hidrógeno — Ion cloruro — Ácido hipocloroso

2)

$$HOCl \rightleftharpoons H^+ + OCl^-$$

Ácido hipocloroso — Ion hidrógeno — Ion hipoclorito

El hipoclorito es un agente oxidante fuerte que impide el funcionamiento de gran parte del sistema enzimático celular. El ácido hipocloroso es la forma más eficaz del cloro, porque es neutro respecto de su carga eléctrica y se difunde con igual rapidez que el agua a través de la pared celular. Debido a su carga negativa, el ion hipoclorito ($OCl^-$) no puede entrar libremente en la célula.

Una forma líquida de gas cloro comprimido se usa ampliamente para la desinfección del agua potable municipal, el agua de las piscinas y las aguas residuales. Varios compuestos de cloro también son desinfectantes eficaces. Por ejemplo, las soluciones de *hipoclorito de calcio* [$Ca(OCl)_2$] se usan para desinfectar los equipos empleados para los productos lácteos y los utensilios de cocina de los restaurantes. Este compuesto, alguna vez llamado cloruro de cal, se utilizaba ya en 1825, mucho antes del concepto de una teoría germinal de la enfermedad, para empapar los apósitos en los hospitales de París. También fue el desinfectante utilizado en 1840-1850 por Semmelweis para controlar las infecciones hospitalarias durante el parto, como se mencionó en el **Capítulo 1** (página 9). Otro compuesto del cloro, el *hipoclorito de sodio* (NaOCl; véase **Fig. 7.6**), se emplea como desinfectante y blanqueador doméstico (Clorox®), y como desinfectante en los establecimientos de productos lácteos y de elaboración de alimentos, así como en los sistemas de hemodiálisis. Cuando se duda de la potabilidad del agua, la lejía de uso doméstico puede dar un resultado muy similar a la cloración municipal. Después de agregar dos gotas de lejía a un litro de agua (cuatro gotas si el agua está turbia) y de dejar reposar la mezcla durante 30 minutos, se considera que el agua es segura para el consumo en condiciones de emergencia.

La industria de elaboración de alimentos utiliza mucho la solución de dióxido de cloro como desinfectante de superficie, porque no deja sabores ni olores residuales. Como desinfectante, tiene un amplio espectro de actividad contra bacterias y virus, y en altas concentraciones, incluso es eficaz contra quistes y endosporas. En bajas concentraciones, el dióxido de cloro puede utilizarse como antiséptico. (Véase también el uso de dióxido de cloro como esterilizante y desinfectante en la página 193).

Las *cloraminas*, un grupo importante de compuestos de cloro, son combinaciones de cloro y amoníaco. La mayoría de los sistemas municipales de tratamiento de aguas mezclan amoníaco con cloro para formar cloraminas. (Las cloraminas son tóxicas para peces de acuario, pero los negocios para mascotas venden sustancias químicas para neutralizarlas). En incursiones militares, el ejército estadounidense proporciona a los soldados comprimidos (Chlor-Floc®) que contienen *dicloroisocianurato de sodio*, una forma de cloro combinada con un agente que flocula (coagula) materiales suspendidos en una muestra de agua, lo que permite su sedimentación y el aclaramiento del agua. Las cloraminas también se utilizan para sanitizar la cristalería y los cubiertos, y para tratar el equipo de elaboración de lácteos y alimentos. Son compuestos relativamente estables que liberan cloro durante períodos prolongados. Son bastante eficaces en la materia orgánica, pero tienen la desventaja de actuar con más lentitud y de ser menos eficaces que el hipoclorito.

## Alcoholes

Los **alcoholes** destruyen de manera eficaz las bacterias y los hongos, pero no las endosporas y los virus no envueltos. Por lo general, el alcohol desnaturaliza las proteínas, pero también puede romper las membranas y disolver muchos lípidos, entre ellos el componente lipídico de los virus envueltos. La ventaja de los alcoholes es que actúan y luego se evaporan con rapidez sin dejar residuo alguno. Cuando se frota la piel antes de administrar una inyección, la principal acción antiséptica proviene de un simple barrido de la suciedad y los microorganismos, junto con las secreciones cutáneas oleosas. En cambio, los alcoholes son antisépticos poco satisfactorios cuando se los aplica en heridas. Producen la coagulación de una capa de proteínas, debajo de la cual las bacterias continúan proliferando.

Dos de los alcoholes utilizados con mayor frecuencia son el etanol y el isopropanol. La concentración óptima recomendada de *etanol* es del 70%, si bien las concentraciones del 60 al 95% también parecen eliminar los microorganismos (**Cuadro 7.6**). El etanol puro es menos eficaz que las soluciones acuosas (alcohol mezclado con agua), porque la desnaturalización requiere agua. El *isopropanol*, a menudo vendido como alcohol para fricciones, es ligeramente superior al etanol como antiséptico y desinfectante. Además es menos volátil, menos costoso y más fácil de obtener que el etanol.

El uso de sanitizantes para manos a base de alcohol (alrededor del 62% de alcohol), como Purell® y Germ-X®, es muy popular cuando las manos no tienen suciedad visible. Se debe friccionar el producto sobre la superficie de las manos y los dedos hasta que se sequen. Corresponde ser cauto respecto de las afirmaciones de que los productos destruirán el 99,9% de los gérmenes; esta eficacia pocas veces se alcanza en las condiciones típicas de uso. Además, ciertos patógenos, como *Clostridium difficile* formador de esporas y los virus que carecen de envoltura lipídica, son comparativamente resistentes a los sanitizantes para manos a base de alcohol.

CUADRO **7.6** **Acción biocida de distintas concentraciones de etanol en solución acuosa contra *Streptococcus pyogenes***

| | Tiempo de exposición (s) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Concentración de etanol (%)** | **10** | **20** | **30** | **40** | **50** |
| 100 | C | C | C | C | C |
| 95 | AC | AC | AC | AC | AC |
| 90 | AC | AC | AC | AC | AC |
| 80 | AC | AC | AC | AC | AC |
| 70 | AC | AC | AC | AC | AC |
| 60 | AC | AC | AC | AC | AC |
| 50 | C | C | AC | AC | AC |
| 40 | C | C | C | C | C |

*Nota:*
C = crecimiento
AC = ausencia de crecimiento



**Figura 7.8 Acción oligodinámica de los metales pesados.** Alrededor de un talismán en forma de sombrero (apartado), la moneda de diez centavos y el penique, se observan zonas claras donde se ha inhibido el crecimiento bacteriano. El talismán en forma de sombrero y la moneda de diez centavos son de plata; el penique es de cobre.

**?** Las monedas utilizadas en esta demostración fueron acuñadas hace muchos años, ¿por qué no se utilizaron monedas actuales?

A menudo, el etanol y el isopropanol se utilizan para aumentar la eficacia de otros agentes químicos. Por ejemplo, una solución acuosa de Zephiran® (cloruro de benzalconio, descrito en la página 191) elimina alrededor del 40% de la población de un microorganismo de prueba en dos minutos, mientras que la tintura de Zephiran® destruye alrededor del 85% en el mismo período. Véase la comparación de eficacia de las tinturas y las soluciones acuosas en la **Figura 7.10**.

## Metales pesados y sus compuestos

Varios metales pesados, como la plata, el mercurio y el cobre, pueden ser biocidas o antisépticos. La capacidad de cantidades muy pequeñas de metales pesados, en especial plata y cobre, de ejercer actividad antimicrobiana se denomina **acción oligodinámica** (*oligo* significa poco). Hace siglos, los egipcios descubrieron que la colocación de monedas de plata en barriles de agua servía para mantener el agua libre de crecimientos orgánicos no deseados. Esta acción puede observarse cuando se coloca una moneda u otra pieza limpia de metal que contenga plata o cobre sobre una placa de Petri inoculada. Cantidades ínfimas del metal que difunden desde la moneda inhiben el crecimiento de las bacterias a cierta distancia alrededor de ella (**Fig. 7.8**). Este efecto se debe a la acción de los iones de los metales pesados sobre los microorganismos. Cuando estos iones se combinan con los grupos sulfhidrilo de las proteínas celulares, se produce su desnaturalización.

La plata se utiliza como antiséptico en una solución de *nitrato de plata* al 1%. En alguna época, muchos estados exigían el tratamiento de los ojos de los recién nacidos con unas gotas de nitrato de plata para protegerlos contra la infección ocular conocida como oftalmía gonocócica neonatal, que los recién nacidos podían haber contraído en su paso por el canal de parto. En los últimos años, los antibióticos han reemplazado al nitrato de plata para este propósito.

Recientemente, ha habido un renovado interés por la plata como agente antimicrobiano. Los apósitos impregnados en plata que liberan lentamente iones de plata han resultado de especial utilidad contra las bacterias resistentes a los antibióticos. Cada vez es mayor el entusiasmo por incorporar plata en todo tipo de productos de consumo. Entre los nuevos productos en venta, hay recipientes plásticos para alimentos con nanopartículas de plata infundidas, cuyo objetivo es mantener los alimentos más frescos, y camisas y medias deportivas infundidas con plata, que se alega minimizan los olores.

La formulación más común es una combinación de plata con el fármaco sulfadiazina, la *sulfadiazina argéntica*, que se presenta en crema tópica para uso en quemaduras. La plata también puede incorporarse en catéteres permanentes, que representan una fuente común de infecciones intrahospitalarias, y en vendajes para heridas. La *surfacina* es un antimicrobiano relativamente nuevo para aplicar sobre superficies, sean animadas o inertes. Contiene yoduro de plata insoluble en agua, en un polímero transportador, y es muy persistente, con una duración de por lo menos 13 días. Cuando una bacteria entra en contacto con la superficie, se reconoce la membrana externa de la célula y se libera una cantidad letal de iones de plata.

Los compuestos inorgánicos de mercurio, como el *cloruro mercúrico*, tienen una larga historia de uso como desinfectantes. Tienen un espectro de actividad muy amplio; su efecto es fundamentalmente bacteriostático. Sin embargo, en la actualidad, su uso se ve limitado por su toxicidad, su acción corrosiva y su falta de eficacia en presencia de materia orgánica. Hoy en día, el uso principal de los mercuriales consiste en controlar el moho en las pinturas.

El cobre, en la forma de *sulfato de cobre* u otros aditivos que contienen cobre, se utiliza sobre todo para destruir las algas verdes que crecen en reservorios, estanques de reserva, piscinas y peceras. Si el agua no contiene materia orgánica en exceso, el sulfato de cobre es eficaz en concentraciones de una parte por millón de agua. Para evitar la formación de moho, a veces se incluyen compuestos de cobre, como *8-hidroxiquinolina de cobre*, en las pinturas. En el siglo XIX, las regiones vitivinícolas de Europa estaban plagadas de enfermedades micóticas que afectaban las vides. Se observó que las vides cerca del camino eran menos afectadas que las que se encontraban más adentro en el campo. La razón era que estas vides al lado del camino habían sido rociadas con una mezcla de sulfato de cobre y cal (ambos visibles y de sabor amargo) para disuadir a los transeúntes de comer las uvas. Debido a esta observación casual, se han empleado desde hace tiempo mezclas a base de iones de cobre (conocidas como mezcla de Burdeos) para controlar las micosis de las plantas.

El uso prolongado de sanitizantes a base de alcohol suele causar problemas de sequedad cutánea. Un sanitizante para manos relativamente nuevo, Xgel®, no contiene alcohol, sino que utiliza cobre contenido en una formulación de loción para la piel. Xgel® puede ser más eficaz como antimicrobiano que los sanitizantes para manos a base de alcohol.

Otro metal utilizado como antimicrobiano es el cinc. El efecto de los vestigios de cinc puede observarse en los techos erosionados de construcciones con pendientes de instalaciones galvanizadas (recubiertas de cinc). El techo es de color más claro donde se evita el crecimiento biológico, en su mayor parte algas. Se dispone de placas de tejado tratadas con cobre y cinc. El *cloruro de cinc* es un componente común de los colutorios, y la *piritiona de cinc* es un componente de los champúes anticaspa.

## Agentes tensioactivos

Los **agentes tensioactivos**, o **surfactantes**, pueden disminuir la tensión superficial entre las moléculas de un líquido. Estos agentes incluyen jabones y detergentes.

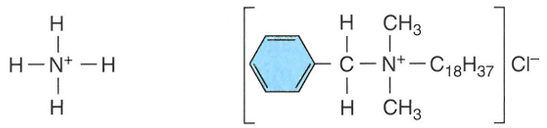



**Figura 7.9 Ion amonio y un compuesto de amonio cuaternario, cloruro de benzalconio (Zephiran®).** Obsérvese cómo otros grupos reemplazan los hidrógenos del ion amonio.

? ¿Los compuestos de amonio cuaternario son más eficaces contra las bacterias grampositivas o contra las gramnegativas?

**Jabones y detergentes** El jabón tiene escaso valor como antiséptico pero, de hecho, desempeña una importante función en la eliminación mecánica de microorganismos por frotamiento. Normalmente, la piel contiene células muertas, polvo, sudor seco, microbios y secreciones oleosas de las glándulas sebáceas. El jabón rompe la película de oleosa en gotas diminutas, un proceso denominado *emulsificación*, y el agua y el jabón juntos levantan el aceite emulsionado y los residuos, y los arrastran cuando se enjuaga la espuma. En este sentido, los jabones son buenos agentes desgerminizantes. El lavado de las manos con agua y jabón es un método de sanitización eficaz. Debe utilizarse jabón y agua *tibia* (si es posible) y frotarse las manos durante 20 segundos (imagine cantar "Feliz cumpleaños" dos veces hasta el final). Luego, hay que enjuagarse, secarse con una toalla de papel o un secador de aire, e intentar utilizar una toalla de papel para cerrar la canilla.

**Sanitizantes ácido-aniónicos** Los *sanitizantes ácido-aniónicos* son muy importantes en la limpieza de las instalaciones de elaboración de alimentos, en especial los utensilios y los equipos de las industrias lácteas. Por lo general, son combinaciones de ácido fosfórico con un agente tensioactivo. Su capacidad de sanitización está relacionada con la parte de la molécula con carga negativa (anión) que reacciona con la membrana plasmática. Estos sanitizantes actúan sobre un amplio espectro de microbios, entre ellos las problemáticas bacterias termodúricas, y son inodoros, atóxicos, no corrosivos y de rápida acción.

**Compuestos de amonio cuaternario (quats)** Los agentes tensioactivos más utilizados son los detergentes catiónicos, en especial los **compuestos de amonio cuaternario (quats)**. Su capacidad limpiadora se debe a la porción de la molécula con carga positiva, el catión. Su nombre se debe al hecho de que son derivados del ion amonio tetravalente, $NH_4^+$ (Fig. 7.9). Los compuestos de amonio cuaternario presentan potente actividad bactericida contra las bacterias grampositivas y son algo menos activos contra las gramnegativas (véase Fig. 7.6).

También son fungicidas, amebicidas y viricidas contra los virus envueltos. No destruyen las endosporas ni las micobacterias (véase **Enfoque clínico**, página 193). Se desconoce su mecanismo de acción químico, pero lo más probable es que afecten la membrana plasmática. Modifican la permeabilidad de la célula y provocan la pérdida de componentes citoplasmáticos esenciales, por ejemplo, potasio.

Dos compuestos de amonio cuaternario muy utilizados son el Zephiran®, nombre comercial del *cloruro de benzalconio* (véase la Fig. 7.9), y el Cepacol®, nombre comercial del *cloruro de cetilpiridinio*. Son antimicrobianos potentes, incoloros, inodoros, insípidos, estables, fácilmente solubles y atóxicos, salvo en concentraciones elevadas. Si su frasco de colutorio hace espuma cuando lo agita, es probable que contenga un compuesto de amonio cuaternario. Sin embargo, la materia orgánica interfiere en su actividad, y son neutralizados con rapidez por jabones y detergentes aniónicos.

Cualquier persona involucrada en las aplicaciones médicas de los compuestos de amonio cuaternario debe recordar que ciertas bacterias, como algunas especies de *Pseudomonas*, no solo sobreviven en los compuestos de amonio cuaternario, sino que crecen activamente en ellos. Estos microorganismos no solo son resistentes a la solución desinfectante, sino también a las gasas y los vendajes humedecidos con ella, porque las fibras tienden a neutralizar los compuestos de amonio cuaternario.

Antes de pasar al siguiente grupo de agentes químicos, obsérvese la Figura 7.10, en la que se compara la eficacia de algunos de los antisépticos descritos hasta ahora.

## Conservantes químicos de los alimentos

Es frecuente que se agreguen conservantes químicos a los alimentos para retrasar su deterioro. El *dióxido de azufre* ($SO_2$) se ha utilizado durante mucho tiempo como desinfectante, sobre todo en la elaboración del vino. En la *Odisea* de Homero, escrita hace casi 2 800 años, se menciona su uso. Entre los aditivos más comunes se encuentran el benzoato de sodio, el ácido sórbico y el propionato de calcio. Estas sustancias químicas son ácidos orgánicos simples o sales de ácidos orgánicos que el organismo metaboliza con facilidad y que por lo general se consideran seguras en los alimentos. El *ácido sórbico*, o su sal más soluble *sorbato de potasio*, y el *benzoato de sodio* impiden el cre-

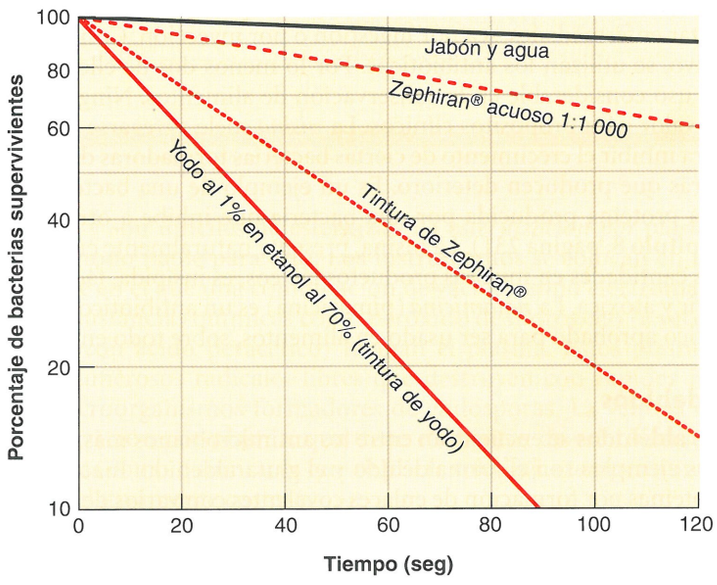



**Figura 7.10 Comparación de la eficacia de diversos antisépticos.** Cuanto más abrupta es la pendiente descendente de la curva de declinación, más eficaz es el antiséptico. El más eficaz es la solución de yodo al 1% en etanol al 70%; el jabón y el agua son los menos eficaces. Obsérvese que la tintura de Zephiran® es más eficaz que una solución acuosa del mismo antiséptico.

? ¿Por qué la tintura de Zephiran® es más eficaz que la solución acuosa?

cimiento de hongos filamentosos en ciertos alimentos ácidos, como el queso y las gaseosas. Estos alimentos, por lo general con un pH de 5,5 o menor, son los más susceptibles al deterioro causado por los hongos filamentosos. El *propionato de calcio*, un fungistático eficaz utilizado en el pan, previene el crecimiento de hongos filamentosos y de la bacteria *Bacillus*, que produce la secreción similar a moco causante del pan viscoso. Estos ácidos orgánicos inhiben el crecimiento de los hongos filamentosos no por afectar el pH, sino por interferir en el metabolismo del hongo filamentoso o en la integridad de la membrana plasmática.

Se agregan *nitrato de sodio* y *nitrito de sodio* a muchos productos cárnicos, como jamón, tocino, salchichas y embutidos. El ingrediente activo es el nitrito de sodio, que también pueden producir ciertas bacterias en las carnes a partir del nitrato de sodio. Estas bacterias utilizan el nitrato como sustituto del oxígeno en condiciones anaerobias. El nitrito cumple dos funciones principales: conservar el color rojo agradable de la carne al reaccionar con los componentes de la sangre de la carne, e impedir la germinación y el crecimiento de las endosporas botulínicas que podrían estar presentes. El nitrito inhibe selectivamente ciertas enzimas de *Clostridium botulinum* que contienen hierro. Ha habido cierta preocupación acerca de que la reacción de los nitritos con los aminoácidos pueda formar ciertos productos cancerígenos conocidos como **nitrosaminas**, y por esa razón, en general se ha reducido la cantidad de nitrito agregado a los alimentos en los últimos años. Sin embargo, los nitritos se siguen usando debido a su valor establecido para prevenir el botulismo. Como las nitosaminas se forman en el cuerpo a partir de otras fuentes, el riesgo agregado que plantea el uso limitado de nitratos y nitritos en las carnes es más bajo de lo que alguna vez se pensó.

### Antibióticos

Los antimicrobianos considerados en este capítulo no son útiles para tratar enfermedades, sea por ingestión o por inyección. Con este objetivo, se utilizan los antibióticos. Por lo menos dos de ellos tienen un uso considerable en la conservación de alimentos. Ninguno tiene valor para propósitos clínicos. La *nisina* suele agregarse al queso para inhibir el crecimiento de ciertas bacterias formadoras de endosporas que producen deterioro. Es un ejemplo de una bacteriocina, una proteína producida por una bacteria que inhibe a otra (véase Capítulo 8, página 231). La nisina, presente naturalmente en pequeñas cantidades en muchos productos lácteos, es insípida, fácil de digerir y atóxica. La *natamicina* (pimaricina) es un antibiótico antimicótico aprobado para ser usado en alimentos, sobre todo en quesos.

### Aldehídos

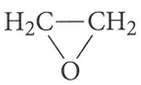
Los **aldehídos** se encuentran entre los antimicrobianos más eficaces. Dos ejemplos son el formaldehído y el glutaraldehído. Inactivan las proteínas por formación de enlaces covalentes con varios de sus grupos funcionales (—$NH_2$, —OH, —COOH y —SH). El *formaldehído gaseoso* es un desinfectante excelente. Sin embargo, se utiliza con más frecuencia como *formol*, una solución acuosa de formaldehído al 37%. En otros tiempos, se utilizaba formol para conservar muestras biológicas, embalsamar cadáveres e inactivar bacterias y virus en la preparación de vacunas.

El *glutaraldehído* es una sustancia química emparentada con el formaldehído que resulta menos irritante y más eficaz. Se lo utiliza para esterilizar instrumentos hospitalarios, como endoscopios y equipo de terapia respiratoria. Cuando es usado en solución al 2% (Cidex®), es bactericida, tuberculicida y viricida en 10 minutos, y esporicida en 3 a 10 horas. Es uno de los pocos desinfectantes líquidos que puede ser considerado un agente esterilizante. En la práctica, a menudo se considera que 30 minutos es el tiempo máximo permitido para que actúe un esporicida, criterio que el glutaraldehído no puede cumplir. Tanto el glutaraldehído como el formaldehído se utilizan en las funerarias para embalsamamiento.

Un sustituto posible del glutaraldehído para muchos usos es el *orto-ftalalaldehído* (OPA), que resulta más eficaz contra muchos microbios y tiene menos propiedades irritantes.

### Esterilización química

La esterilización con sustancias químicas líquidas es posible, pero aun las sustancias químicas esporicidas no suelen ser consideradas esterilizantes prácticos. En cambio, los esterilizantes químicos gaseosos son sustancias químicas que suelen utilizarse como sustitutos de los procesos de esterilización físicos. Su aplicación requiere una cámara hermética similar a un autoclave de vapor. Es probable que el ejemplo más familiar sea el *óxido de etileno*:



Su actividad depende de la *alquilación*, es decir, el reemplazo en las proteínas de los átomos de hidrógeno lábiles de un grupo químico (p. ej., —SH, —COOH o —$CH_2CH_2OH$) por un radical químico. Esto induce la formación de enlaces covalentes entre ácidos nucleicos y proteínas, e inhibe funciones celulares vitales. El óxido de etileno destruye todos los microbios y las endosporas, pero requiere un tiempo de exposición prolongado de varias horas. En su forma pura, es tóxico y explosivo, por lo que se lo suele mezclar con un gas no inflamable, como el dióxido de carbono. Algunas de sus ventajas consisten en que lleva a cabo la esterilización a temperatura ambiente y es sumamente penetrante. A menudo, los hospitales más grandes pueden esterilizar incluso colchones en esterilizadores especiales de óxido de etileno.

## Caso clínico

El norovirus, un virus no envuelto, causa gastroenteritis aguda. Puede diseminarse por consumo de alimentos o agua con contaminación fecal, por contacto directo con una persona infectada o por contacto con una superficie contaminada. Amalia puede descartar de inmediato la transmisión por alimentos. La pequeña escuela privada no tiene un programa de almuerzo escolar; todos los alumnos y el personal traen el almuerzo de sus casas. Tras reunirse con la directora, Amalia habla con los encargados de la limpieza y les indica que utilicen un compuesto de amonio cuaternario para limpiar la escuela. Les pide que presten especial atención a las áreas con alta posibilidad de contaminación fecal, en particular los asientos de los inodoros, las manijas de descarga, los retretes, las manijas internas de la puerta y las manijas internas de la puerta de los baños. Amalia está segura de que ha evitado un brote importante, pero el viernes cuarenta y dos alumnos y otros seis miembros del personal llaman para informar síntomas similares.

**¿Por qué el compuesto de amonio cuaternario no fue eficaz para destruir el virus?**

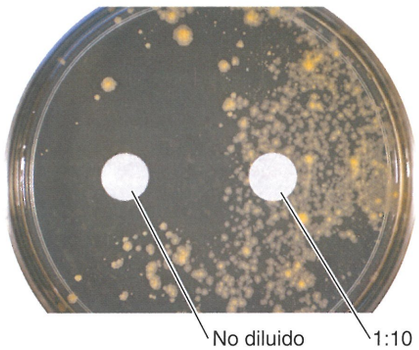
ENFOQUE CLÍNICO

# Infección después de la inyección de anestesia

A medida que lea este recuadro, encontrará una serie de preguntas que se formulan los funcionarios de control de infecciones cuando investigan la fuente de una infección. Intente responder cada pregunta antes de pasar a la siguiente.

1. La doctora Priya Agarwal, una infectóloga, llamó al departamento de salud para comunicar que, en los últimos tres meses, había asistido a 12 pacientes con infecciones de partes blandas por *Mycobacterium abscessus*. Las micobacterias de crecimiento lento, incluidos *M. tuberculosis* y *M. leprae*, son patógenos humanos comunes, pero la doctora Agarwal estaba preocupada porque las infecciones se debían a micobacterias de crecimiento rápido (MCR).

**¿Dónde se encuentran normalmente las MCR? (Pista: lea la página 312).**




**Prueba de difusión en disco de Zephiran® contra *M. abscessus*.**

2. Por lo general, las MCR se hallan en el suelo y el agua. En el informe de la doctora Agarwal, ella comunica que los 12 pacientes recibieron inyecciones para procedimientos estéticos aplicadas por el mismo médico. El procedimiento de inyección consistió en limpiar la piel con torundas de algodón embebidas en Zephiran® (1:10), pintarla con hisopos yodados comerciales, y anestesiar la zona con 0,5 mL de lidocaína al 1% en una jeringa y aguja n.º 22 estériles.

**¿Qué necesitaba hacer la doctora Agarwal para determinar la fuente de la infección?**

3. La doctora Agarwal solicitó cultivos de la superficie interna de un recipiente metálico abierto de pinzas y la superficie interna de un recipiente metálico de torundas de algodón. También solicitó cultivos de los hisopos yodados para la preparación de la piel, las torundas de algodón embebidas en Zephiran®, la lidocaína, el Zephiran® diluido y no diluido, y una botella sellada de agua destilada utilizada para diluir el Zephiran®.

**¿Qué tipo de desinfectante es el Zephiran®?**

4. Zephiran® es un compuesto de amonio cuaternario. Los resultados de los cultivos del laboratorio mostraron que solo había crecido *M. abscessus* en las torundas de algodón embebidas en Zephiran®. Después, la doctora Agarwal realizó un análisis de difusión con disco (véase la figura) de Zephiran® diluido y no diluido.

**¿Qué reveló el análisis? ¿Qué debería decirle la doctora Agarwal al médico sobre la prevención de futuras infecciones?**

5. Varias investigaciones recientes han mostrado que embeber las torundas de algodón en desinfectante selecciona bacterias resistentes. Además, la capacidad desinfectante del Zephiran® y otros compuestos de amonio cuaternario se reduce por la presencia de material orgánico, como torundas de algodón o toallas. La doctora Agarwal informó al médico que las torundas de algodón no se deben almacenar en desinfectante; el hacerlo puede causar la inoculación de bacterias a los pacientes.

*Fuente:* adaptado de *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 65(12):2574-2581 (2010).

El *dióxido de cloro* ($ClO_2$) es un gas de vida breve que suele fabricarse en el lugar de utilización. En particular, se ha empleado para fumigar zonas cerradas de edificios contaminadas con endosporas de la bacteria causante del carbunco. Es mucho más estable en solución acuosa. Su aplicación más frecuente corresponde al tratamiento del agua antes de la cloración, con el objetivo de eliminar o reducir la formación de ciertos compuestos cancerígenos que a veces aparecen durante la cloración del agua.

### Plasmas

Además de los tres estados tradicionales de la materia –líquido, gaseoso y sólido– existe un cuarto estado de la materia denominado plasma. **Plasma** es un estado de la materia en el que se excita un gas, en este caso mediante un campo electromagnético, para crear una mezcla de núcleos con distintas cargas eléctricas y electrones libres. Las instituciones médicas enfrentan el desafío cada vez mayor de esterilizar instrumentos quirúrgicos metálicos o plásticos usados para muchos procedimientos más modernos de cirugía artroscópica o laparoscópica. Estos dispositivos tienen tubos huecos largos, muchos con un diámetro interior de solo unos pocos milímetros, y son difíciles de esterilizar. La *esterilización por plasma* es un método fiable para esto. Los instrumentos se colocan en un recipiente en el que una combinación de vacío, campo electromagnético y sustancias químicas como peróxido de hidrógeno (a veces, también con ácido peracético) forman el plasma. Estos plasmas tienen numerosos radicales libres que destruyen con rapidez incluso microorganismos formadores de endosporas. La ventaja de la esterilización por plasma, que tiene elementos de esterilización tanto física como química, es que requiere solo bajas temperaturas, pero es relativamente costosa.

### Líquidos supercríticos

La utilización de líquidos supercríticos en esterilización combina métodos químicos y físicos. Cuando se comprime el dióxido de carbono hasta un estado "supercrítico", este tiene propiedades de un líquido (con mayor solubilidad) y de un gas (con menor tensión superficial). Los organismos expuestos a *dióxido de carbono supercrítico* son inactivados, incluidas la mayoría de las formas vegetativas de los organismos que causan deterioro y los patógenos transmitidos por alimentos. Incluso la inactivación de endosporas requiere una temperatura de solo 45 °C. Utilizados durante una serie de años para

tratar ciertos alimentos, el dióxido de carbono supercrítico se ha empleado en forma más reciente para descontaminar implantes médicos, como hueso, tendones o ligamentos extraídos de pacientes donantes.

### Peroxígenos y otras formas de oxígeno

Los **peroxígenos** son un grupo de agentes oxidantes que comprenden el peróxido de hidrógeno y el ácido peracético.

El peróxido de hidrógeno es un antiséptico que se encuentra en la mayoría de los botiquines caseros y en las salas de suministros de los hospitales. No es un buen antiséptico para las heridas abiertas; de hecho, puede retrasar su curación. Es degradado con facilidad a agua y oxígeno gaseoso por la acción de la enzima catalasa, presente en las células humanas (véase Capítulo 6, página 155). Sin embargo, el peróxido de hidrógeno sí es eficaz para la desinfección de objetos inanimados, una aplicación en la cual incluso es esporicida en altas concentraciones. En superficies inertes, las enzimas que normalmente protegen a las bacterias aerobias y anaerobias facultativas se ven superadas por las altas concentraciones de peróxido. Debido a estos factores y a su rápida degradación a agua y oxígeno inocuos, la industria alimentaria ha aumentado el uso de peróxido de hidrógeno para el envasado aséptico (véase página 787). El material de embalaje pasa a través de una solución caliente de esta sustancia antes de ser ensamblado en un recipiente. Además, muchos usuarios de lentes de contacto están familiarizados con la desinfección por peróxido de hidrógeno. Una vez desinfectada las lentes, un catalizador de platino presente en el equipo de desinfección de las lentes destruye el peróxido de hidrógeno residual para que no permanezca en las lentes, donde podría causar irritación ocular.

El peróxido de hidrógeno gaseoso, calentado, puede emplearse como esterilizante de la atmósfera y de superficies. Por ejemplo, es posible descontaminar las habitaciones de hospital de forma rápida y sistemática con equipo comercializado con la marca Bioquell®. Se sella la habitación con el aparato generador en su interior y los controles en el exterior. Una vez que la habitación sellada ha sido sometida a un ciclo de descontaminación, el vapor de peróxido de hidrógeno es convertido catalíticamente en vapor de agua y oxígeno.

El *ácido peracético* (*ácido peroxiacético* o *PAA*) es uno de los esporicidas químicos líquidos más eficaces y puede utilizarse como esterilizante. Su mecanismo de acción es similar al del peróxido de hidrógeno. Por lo general, es eficaz contra las endosporas y los virus dentro de los 30 minutos, y destruye las formas vegetativas de las bacterias y los hongos en menos de 5 minutos. El PAA tiene varias aplicaciones en la desinfección de equipos para elaboración de alimentos y de uso médico, en especial endoscopios, debido a que no deja residuos tóxicos (solo agua y pequeñas cantidades de ácido acético) y es mínimamente afectado por la presencia de materia orgánica. La FDA ha aprobado el uso de PAA para el lavado de frutas y verduras.

Otros agentes oxidantes son el *peróxido de benzoílo*, que es quizá muy familiar como componente principal de los medicamentos de venta libre contra el acné. El *ozono* ($O_3$) es una forma de oxígeno altamente reactiva que se genera cuando el oxígeno atraviesa descargas eléctricas de alto voltaje. Es responsable del olor fresco característico que sigue a una tormenta eléctrica, que se percibe en las proximidades de chispas eléctricas o alrededor de la luz ultravioleta. A menudo, se lo utiliza para complementar el cloro en la desinfección del agua, porque ayuda a neutralizar sabores y olores. Aunque el ozono es un agente letal más eficaz que el cloro, su actividad residual es difícil de mantener en el agua.

## Caso clínico

Los compuestos de amonio cuaternario son viricidas contra los virus envueltos. El lunes, un total de 103 de 266 miembros del personal avisaron que estaban enfermos, con vómitos y diarrea. Con casi la mitad de la escuela sin asistir por enfermedad o reincorporada después de haber estado enferma, Amalia decide llamar al Departamento de Salud del estado de Maryland. Después de revisar sus registros con un estadígrafo del Departamento de Salud, descubre que los factores de riesgo más significativos de infección son el contacto con una persona enferma o estar en primer grado. Todos los alumnos de primer grado, salvo cinco, han informado presentar enfermedad diarreica. Como la escuela es tan pequeña, en el aula de primer grado también funciona el laboratorio de informática. Tanto los alumnos como el personal comparten estos ordenadores. El Departamento de Salud envía a alguien para tomar muestras del aula de primer grado, y se cultiva norovirus en un ratón (*mouse*) de computadora.

**¿Cómo llegó el virus del ratón de la computadora del aula de primer grado a todos los demás grados y al personal?**

178 192 194 195

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ Si deseara desinfectar una superficie contaminada por vómito y una superficie contaminada por un estornudo, ¿por qué sería importante su elección del desinfectante? **7-7**
- ✓ ¿Qué prueba es más probable que se utilice en un laboratorio clínico médico: una prueba de dilución de uso práctico o una prueba de difusión con disco? **7-8**
- ✓ ¿Por qué el alcohol es eficaz contra algunos virus y no contra otros? **7-9**
- ✓ ¿El Betadine® es un antiséptico o un desinfectante? **7-10**
- ✓ ¿Qué características hacen que los agentes tensioactivos resulten interesantes para la industria láctea? **7-11**
- ✓ ¿Qué desinfectantes químicos pueden considerarse esporicidas? **7-12**
- ✓ ¿Qué sustancias químicas se utilizan para esterilizar? **7-13**

# Características microbianas y control microbiano

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**7-14** Explicar de qué manera el tipo de microbio incide en el control del crecimiento microbiano.

Muchos biocidas tienden a ser más eficaces contra las bacterias grampositivas, como grupo, que contra las bacterias gramnegativas. Un factor importante en esta resistencia relativa a los biocidas es la capa externa de lipopolisacáridos de las bacterias gramnegativas. Entre esas bacterias, los miembros de los géneros *Pseudomonas* y *Burkholderia* son de especial interés. Estas bacterias muy relacionadas son inusitadamente resistentes a los biocidas (véase Fig. 7.6) e incluso crecerán de modo activo en algunos desinfectantes y antisépticos, sobre todo en los compuestos de amonio cuaternario. Estas bacterias también son resistentes a numerosos antibióticos (véase Capítulo 20). Esta resistencia a

CUADRO **7.7** **Eficacia de los antimicrobianos químicos contra endosporas y micobacterias**

| Agente químico | Efecto contra endosporas | Efecto contra micobacterias |
|---|---|---|
| Glutaraldehído | Aceptable | Bueno |
| Cloros | Aceptable | Aceptable |
| Alcoholes | Insuficiente | Bueno |
| Yodo | Insuficiente | Bueno |
| Fenólicos | Insuficiente | Bueno |
| Clorhexidina | Ninguno | Aceptable |
| Bisfenoles | Ninguno | Ninguno |
| Compuestos de amonio cuaternario | Ninguno | Ninguno |
| Plata | Ninguno | Ninguno |

los antimicrobianos químicos se relaciona, en su mayor parte, con las características de sus *porinas* (orificios estructurales de las paredes de las bacterias gramnegativas; véase Fig. 4.13c, página 82). Las porinas presentan una alta selectividad para las moléculas que permiten ingresar en la célula.

Las micobacterias son otro grupo de bacterias no formadoras de endosporas que exhiben una resistencia mayor que la habitual a los biocidas químicos. (Véase Enfoque clínico, página 193). Este grupo incluye a *Mycobacterium tuberculosis*, el patógeno que causa la tuberculosis. La pared celular de este microorganismo y de otros miembros de este género tiene un componente céreo, rico en lípidos. Las etiquetas de instrucciones de los desinfectantes a menudo informan si son tuberculicidas, lo que indica que son eficaces contra las micobacterias. Se han desarrollado pruebas tuberculicidas especiales para evaluar la eficacia de los biocidas contra este grupo bacteriano.

Las endosporas bacterianas son afectadas por una cantidad relativamente escasa de biocidas. (La actividad de los principales grupos de antimicrobianos contra micobacterias y endosporas se resume en el Cuadro 7.7). Los quistes y los ovoquistes de los protozoos también son relativamente resistentes a la desinfección química.

La resistencia de los virus a los biocidas depende de la presencia o la ausencia de una envoltura. Los antimicrobianos liposolubles tienen mayor probabilidad de ser eficaces contra los virus envueltos. La etiqueta de un agente de este tipo indicará que es eficaz contra virus lipófilos. Los virus no envueltos, que solo tienen una cubierta proteica, son más resistentes: menos biocidas son eficaces contra ellos.

Un problema especial, todavía no resuelto en su totalidad, es la destrucción fiable de priones. Los priones son proteínas infecciosas que causan las enfermedades neurológicas conocidas como encefalopatías espongiformes, por ejemplo la denominada popularmente enfermedad de la vaca loca (véase Capítulo 22, página 631). Para destruir los priones, es preciso incinerar los cadáveres de los animales infectados. Un problema importante es la desinfección de los instrumentos quirúrgicos expuestos a contaminación con priones. La esterilización habitual en autoclave ha probado ser inadecuada. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) han recomendado el uso combinado de una solución de hidróxido de sodio y esterilización en autoclave a 134 °C. Algunos informes recientes indican un tratamiento exitoso de los instrumentos quirúrgicos para inactivar priones, que son proteínas, mediante el agregado de enzimas proteasas a la solución de limpieza. En ocasiones, los cirujanos recurren al uso de instrumentos desechables.

En resumen, es importante recordar que los métodos de control microbiano, en especial los biocidas, no son uniformemente eficaces contra todos los microbios.

En el Cuadro 7.8 se resumen los agentes químicos utilizados para el control del crecimiento microbiano.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ La presencia o la ausencia de endosporas tiene un efecto evidente sobre el control microbiano, pero ¿por qué las bacterias gramnegativas son más resistentes a los biocidas químicos que las bacterias grampositivas? **7-14**

Por lo general, los compuestos considerados en este capítulo no son útiles en el tratamiento de enfermedades. Los antibióticos y los patógenos contra los que actúan se tratarán en el Capítulo 20.

## Caso clínico resuelto

El norovirus es un virus sumamente contagioso que puede diseminarse con rapidez de persona a persona. Además, carece de envoltura, de manera que no puede ser destruido con facilidad por un biocida. Amalia le pregunta a la directora si, una vez que la escuela haya vuelto a funcionar en toda su capacidad, puede organizar una reunión con los alumnos y el personal para comentar la importancia del lavado de manos. El lavado correcto con agua y jabón puede eliminar la transmisión del norovirus a otras personas o superficies. Asimismo, Amalia vuelve a hablar con el personal de limpieza para comentar las recomendaciones del Departamento de Salud. Según este, al limpiar superficies del ambiente visiblemente sucias con materia fecal o vómito, el personal debe usar máscaras y guantes, utilizar una toalla desechable embebida en un detergente diluido para limpiar la superficie durante no menos de 10 segundos y después aplicar una solución 1:10 de lejía doméstica durante no menos de 1 minuto. Si bien Amalia sabe que esta no será la última vez que su escuela resulte afectada por un virus, está segura de que ha dado un paso positivo para proteger a sus alumnos y al personal de este virus particular.

## CUADRO 7.8 Agentes químicos utilizados para el control del crecimiento microbiano

| Agente químico | Mecanismo de acción | Uso preferido | Comentario |
|---|---|---|---|
| **Fenol y fenólicos** | | | |
| Fenol | Rotura de la membrana plasmática, desnaturalización de enzimas. | Se lo utiliza rara vez, salvo como estándar de comparación. | Se lo utiliza rara vez como desinfectante o antiséptico debido a sus propiedades irritantes y a su olor desagradable. |
| Fenólicos | Rotura de la membrana plasmática, desnaturalización de enzimas. | Superficies ambientales, instrumentos, superficies cutáneas y mucosas. | Derivados del fenol que reaccionan incluso en presencia de materia orgánica; p. ej., O-fenilfenol. |
| Bisfenoles | Probablemente, rotura de la membrana plasmática. | Jabones para manos desinfectantes y lociones cutáneas | El triclosán es un ejemplo especialmente común de un bisfenol. Amplio espectro, pero más eficaz contra grampositivos. |
| **Biguanidas (clorhexidina)** | Rotura de la membrana plasmática. | Desinfección de la piel, en especial para lavado quirúrgico de las manos. | Bactericidas contra grampositivos y gramnegativos; atóxicas, persistentes. |
| **Halógenos** | El yodo inhibe la función de las proteínas y es un potente agente oxidante; el cloro forma el potente agente oxidante ácido hipocloroso, que altera los componentes celulares. | El yodo es un antiséptico eficaz disponible como tintura y yodóforo; el cloro gaseoso se utiliza para desinfectar el agua; los compuestos de cloro se utilizan para desinfectar el equipamiento de la industria láctea, los utensilios de comida, artículos caseros y material de vidrio. | El yodo y el cloro pueden actuar solos o como componentes de compuestos inorgánicos y orgánicos. |
| **Alcoholes** | Desnaturalización de las proteínas y disolución de los lípidos. | Termómetros y otros instrumentos; al frotar la piel con alcohol antes de una inyección, la acción desinfectante tal vez provenga del simple barrido de la suciedad (desgerminación) y de algunos microbios. | Bactericidas y fungicidas, pero no eficaces contra endosporas o virus sin envoltura; los alcoholes utilizados con frecuencia son el etanol y el isopropanol. |
| **Metales pesados y sus compuestos** | Desnaturalización de enzimas y otras proteínas esenciales. | El nitrato de plata puede utilizarse para prevenir la oftalmía gonocócica neonatal; la sulfadiazina argéntica se utiliza como crema tópica en quemaduras; el sulfato de cobre es un algicida. | Los metales pesados, como la plata y el mercurio, son biocidas. |
| **Agentes tensioactivos** | | | |
| Jabones y detergentes | Eliminación mecánica de microbios por frotamiento. | Desgerminación de la piel y eliminación de residuos. | Muchos jabones antibacterianos contienen antimicrobianos. |
| Sanitizantes ácido-aniónicos | No se conoce con certeza; puede implicar inactivación o alteración de enzimas. | Sanitizantes en la industria láctea y de elaboración de alimentos. | Amplio espectro de actividad; atóxicos, no corrosivos, de acción rápida. |
| Compuestos de amonio cuaternario (detergentes catiónicos) | Inhibición enzimática, desnaturalización de las proteínas y rotura de la membrana plasmática. | Antisépticos para la piel, instrumentos, utensilios, artículos de goma. | Bactericidas, bacteriostáticos, fungicida y viricidas contra virus envueltos. Zephiran® y Cepacol® son ejemplos de compuestos de amonio cuaternario. |
| **Conservantes químicos de alimentos** | | | |
| Ácidos orgánicos | Inhibición metabólica, afecta en su mayor parte a hongos filamentosos; la acción no está relacionada con su acidez. | El ácido sórbico y el ácido benzoico son eficaces a bajo pH; los parabenos se utilizan en cosméticos, champúes; el propionato de calcio se usa en el pan. | Ampliamente utilizados para controlar hongos filamentosos y algunas bacterias en alimentos y cosméticos. |
| Nitratos/nitritos | El componente activo es el nitrito, que es producido por acción bacteriana sobre el nitrato. El nitrito inhibe ciertas enzimas de los anaerobios que contienen hierro. | Productos cárnicos, como jamón, tocino, salchichas, embutidos. | Evitan el crecimiento de *Clostridium botulinum* en los alimentos; también confieren color rojo. |
| **Aldehídos** | Desnaturalización de las proteínas. | El glutaraldehído (Cidex) es menos irritante que el formaldehído y se utiliza para desinfectar equipo médico. | Antimicrobianos muy eficaces. |
| **Esterilización química** | | | |
| Óxido de etileno y otros esterilizantes gaseosos | Inhibe funciones celulares vitales. | Principalmente para esterilización de materiales que serían dañados por el calor. | El óxido de etileno es el utilizado con mayor frecuencia. El peróxido de hidrógeno y el dióxido de cloro calentados tienen usos especiales (véase más adelante). |

CUADRO **7.8** *(continuación)*

| Agente químico | Mecanismo de acción | Uso preferido | Comentario |
|---|---|---|---|
| Esterilización por plasma | Inhiben funciones celulares vitales. | De especial utilidad en instrumentos médicos tubulares. | Por lo general, peróxido de hidrógeno excitado al vacío por un campo electromagnético. |
| Líquidos supercríticos | Inhiben funciones celulares vitales. | De especial utilidad para esterilizar implantes médicos orgánicos. | Dióxido de carbono comprimido hasta un estado supercrítico. |
| **Peroxígenos y otras formas de oxígeno** | Oxidación. | Superficies contaminadas; algunas heridas profundas, en las que resultan muy eficaces contra anaerobios sensibles al oxígeno. | El ozono es muy utilizado como suplemento de la cloración; el peróxido de hidrógeno es un mal antiséptico, pero un buen desinfectante. El ácido peracético es particularmente eficaz. |

# Reseña de estudio

Visite el área de estudio en el sitio web para explorar la microbiología interactiva.

## Terminología del control microbiano (pp. 177-178)

1. El control del crecimiento microbiano puede evitar infecciones y el deterioro de los alimentos.
2. La esterilización es el proceso de eliminación o destrucción de toda forma microbiana de vida en un objeto.
3. La esterilización comercial es el tratamiento con calor de los alimentos enlatados para destruir las endosporas de *C. botulinum*.
4. La desinfección es el proceso utilizado para reducir o inhibir el crecimiento microbiano en una superficie inerte.
5. La antisepsia es el proceso que se emplea para reducir o inhibir los microorganismos en un tejido vivo.
6. El sufijo *-cida* significa matar; el sufijo *-stasis* significa inhibir.
7. Sepsis es la contaminación bacteriana.

## Tasa de muerte microbiana (p. 178)

1. Las poblaciones bacterianas sometidas a calor o a sustancias químicas antimicrobianas suelen morir a una tasa constante.
2. Una curva de declinación de este tipo, cuando se grafica logarítmicamente, muestra esta tasa de muerte constante como una línea recta.
3. El tiempo que insume la destrucción de una población microbiana es proporcional al número de microbios.
4. Las especies microbianas y las fases de su ciclo vital (p. ej., endosporas) tienen diferentes susceptibilidades a los métodos de control físicos y químicos.
5. La materia orgánica puede interferir en los tratamientos con calor y con agentes de control químicos.
6. Una exposición más prolongada a temperaturas más bajas puede producir el mismo efecto que un tiempo más breve a una temperatura más alta.

## Acciones de los agentes de control microbiano (pp. 178-179)

### Alteración de la permeabilidad de la membrana (p. 179)

1. La susceptibilidad de la membrana plasmática se debe a sus componentes lipídicos y proteicos.
2. Ciertos agentes de control químicos dañan la membrana plasmática porque alteran su permeabilidad.

### Daño de las proteínas y los ácidos nucleicos (p. 179)

1. Algunos agentes de control microbiano dañan las proteínas celulares porque rompen los puentes de hidrógeno y los enlaces covalentes.
2. Otros agentes interfieren en la replicación del DNA y del RNA, y en la síntesis proteica.

## Métodos físicos de control microbiano (pp. 180-185)

### Calor (pp. 180-183)

1. El calor se utiliza con frecuencia para destruir microorganismos.
2. El calor húmedo destruye a los microbios por desnaturalización de sus enzimas.
3. El punto de muerte térmica (PMT) es la temperatura mínima a la que serán destruidos todos los microorganismos de un medio de cultivo líquido particular en 10 minutos.
4. El tiempo de muerte térmica (TMT) es el período requerido para destruir todas las bacterias de un cultivo líquido a una temperatura dada.
5. El tiempo de reducción decimal (TRD) es el período en el que se destruirá el 90% de una población bacteriana a una temperatura dada.
6. La ebullición (100 °C) destruye muchas células vegetativas y virus en el término de 10 minutos.
7. La esterilización en autoclave (vapor a presión) es el método de esterilización con calor húmedo más eficaz. El vapor debe entrar en contacto directo con el material que se va a esterilizar.
8. En la pasteurización HTST se utiliza una temperatura elevada durante un tiempo breve (72 °C durante 15 segundos) para destruir los patógenos sin alterar el sabor del alimento. El tratamiento con temperaturas ultraelevadas (TUE) (140 °C durante 3 segundos) se emplea para esterilizar productos lácteos.
9. Los métodos de esterilización por calor seco incluyen el flameado directo, la incineración y la esterilización por aire caliente. El calor seco mata por oxidación.
10. Los distintos métodos que producen el mismo efecto (reducción del crecimiento microbiano) se denominan tratamientos equivalentes.

### Filtración (p. 183)

11. La filtración es el pasaje de un líquido o de un gas a través de un filtro con poros lo suficientemente pequeños como para retener microbios.
12. Los microbios pueden ser eliminados del aire por filtros de alta eficacia en el control de partículas suspendidas (HEPA).
13. Suelen utilizarse filtros de membrana compuestos por ésteres de celulosa para eliminar bacterias, virus e incluso proteínas grandes.

### Bajas temperaturas (pp. 183-184)

14. La eficacia de las bajas temperaturas depende del microorganismo particular y de la intensidad de la aplicación.
15. La mayoría de los microorganismos no se reproducen a las temperaturas habituales del refrigerador (0-7 °C).
16. Muchos microorganismos sobreviven (pero no crecen) a las temperaturas inferiores a 0 °C utilizadas para almacenar alimentos.

### Alta presión (p. 184)

17. La alta presión desnaturaliza las proteínas de las células vegetativas.

### Desecación (p. 184)

18. En ausencia de agua, los microorganismos no pueden crecer pero sí permanecer viables.
19. Los virus y las endosporas pueden resistir la desecación.

### Presión osmótica (p. 184)

20. Los microorganismos en altas concentraciones de sales y azúcares presentan plasmólisis.
21. La capacidad de crecer en materiales con baja humedad o alta presión osmótica es mayor en los hongos filamentosos y las levaduras que en las bacterias.

### Radiación (pp. 184-185)

22. Los efectos de la radiación dependen de su longitud de onda, intensidad y duración.
23. La radiación ionizante (rayos gamma, rayos X y haces de electrones de alta energía) tiene un alto grado de penetración y ejerce su efecto sobre todo por ionización del agua y formación de radicales hidroxilo altamente reactivos.
24. La radiación ultravioleta (UV), una forma de radiación no ionizante, tiene un bajo grado de penetración y causa daño celular al formar dímeros de timina en el DNA, que interfieren en su replicación; la longitud de onda más eficaz como germicida es la de 260 nm.
25. Las microondas pueden eliminar los microbios de modo indirecto cuando los materiales se calientan.

## Métodos químicos de control microbiano (p. 185-194)

1. Los agentes químicos se utilizan en tejidos vivos (como antisépticos) y en objetos inanimados (como desinfectantes).
2. Pocos agentes químicos logran la esterilidad.

### Principios de desinfección eficaz (pp. 185-187)

3. Se debe prestar una atención cuidadosa a las propiedades y a la concentración del desinfectante que se va a utilizar.
4. También es preciso considerar la presencia de materia orgánica, el grado de contacto con los microorganismos y la temperatura.

### Evaluación de un desinfectante (p. 187)

5. En la prueba de dilución de uso práctico, se determina la supervivencia bacteriana en la dilución del desinfectante recomendada por el fabricante.
6. Los virus, las bacterias formadoras de endosporas, las micobacterias y los hongos también pueden utilizarse en la prueba de dilución de uso práctico.
7. En el método de difusión con disco, se embebe un disco de papel de filtro con una sustancia química y se lo coloca sobre una placa de agar; una zona de inhibición indica la eficacia.

### Tipos de desinfectantes (pp. 187-194)

8. Los fenólicos ejercen su acción por lesión de las membranas plasmáticas.
9. Los bisfenoles, como el triclosán (de venta libre) y el hexaclorofeno (de venta bajo receta), son muy utilizados en los productos de uso doméstico.
10. Las biguanidas dañan las membranas plasmáticas de las células vegetativas.
11. Algunos halógenos (yodo y cloro) se utilizan solos o como componentes de soluciones inorgánicas u orgánicas.
12. El yodo puede combinarse con ciertos aminoácidos para inactivar enzimas y otras proteínas celulares.
13. El yodo se presenta como tintura (en solución con alcohol) o como yodóforo (combinado con una molécula orgánica).
14. La acción germicida del cloro se basa en la formación de ácido hipocloroso cuando se agrega cloro al agua.
15. Los alcoholes ejercen su acción por desnaturalización de las proteínas y disolución de los lípidos.
16. En las tinturas, los alcoholes aumentan la eficacia de otras sustancias químicas antimicrobianas.
17. El etanol acuoso (60-95%) y el isopropanol se utilizan como desinfectantes.
18. La plata, el mercurio, el cobre y el cinc ejercen su acción antimicrobiana a través de su acción oligodinámica. Cuando los iones de los metales pesados se combinan con grupos sulfhidrilo (–SH), se desnaturalizan las proteínas.
19. Los jabones tienen una acción germicida limitada, pero ayudan a eliminar microorganismos.
20. Los detergentes ácido-aniónicos se utilizan para limpiar el equipamiento de la industria láctea.
21. Los compuestos de amonio cuaternario son detergentes catiónicos unidos a $NH_4^+$.
22. Al romper las membranas plasmáticas, los compuestos de amonio cuaternario permiten la salida de la célula de los componentes citoplasmáticos.
23. Los compuestos de amonio cuaternario son más eficaces contra las bacterias grampositivas.
24. El $SO_2$, el ácido sórbico, el ácido benzoico y el ácido propiónico inhiben el metabolismo de los hongos y se utilizan como conservantes de alimentos.
25. Las sales de nitrato y de nitrito previenen la germinación de las endosporas de *Clostridium botulinum* en las carnes.
26. La nisina y la natamicina son antibióticos utilizados para conservar alimentos, en especial los quesos.
27. Los aldehídos, como el formaldehído y el glutaraldehído, se encuentran entre los desinfectantes químicos más eficaces. Ejercen sus efectos antimicrobianos por inactivación de las proteínas.
28. El óxido de etileno es el gas utilizado con mayor frecuencia para la esterilización. Penetra en la mayoría de los materiales y elimina todos los microorganismos por desnaturalización de las proteínas.
29. Los radicales libres de los gases en estado de plasma se usan para esterilizar instrumentos de plástico.
30. Los líquidos supercríticos, que tienen propiedades de líquido y de gas, posibilitan la esterilización a bajas temperaturas.
31. El peróxido de hidrógeno, el ácido peracético, el peróxido de benzoílo y el ozono ejercen su efecto antimicrobiano por oxidación de moléculas en el interior de las células.

## Características microbianas y control microbiano (pp. 194-197)

1. Las bacterias gramnegativas suelen ser más resistentes que las grampositivas a los desinfectantes y los antisépticos.
2. Las micobacterias, las endosporas, y los quistes y ovoquistes de los protozoos son muy resistentes a los desinfectantes y a los antisépticos.
3. Los virus no envueltos suelen ser más resistentes que los virus envueltos a los desinfectantes y los antisépticos.
4. Los priones son resistentes a la desinfección y a la esterilización en autoclave.

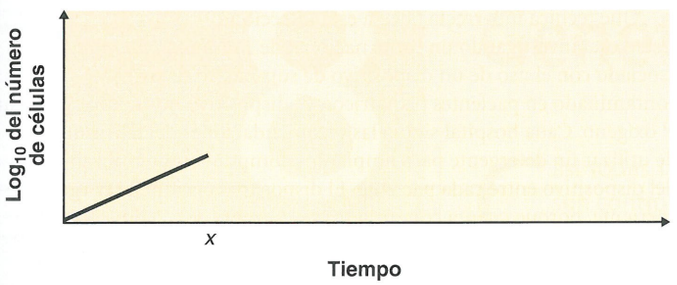
# Cuestionario de estudio

Al final del libro pueden consultarse las respuestas de las Preguntas de revisión, opciones múltiples, de razonamiento y de aplicación clínica.

## Conocimientos y comprensión

### Preguntas de revisión

1. El tiempo de muerte térmica de una suspensión de endosporas de *Bacillus subtilis* es de 30 minutos con calor seco y de menos de 10 minutos en un autoclave. ¿Qué tipo de calor es más eficaz? ¿Por qué?
2. Si la pasteurización no logra la esterilización, ¿por qué se la utiliza para tratar alimentos?
3. El punto de muerte térmica no se considera una medida exacta de la eficacia de la esterilización por calor. Mencione tres factores que pueden alterar el punto de muerte térmica.
4. El efecto antimicrobiano de la radiación gamma se debe a (a)_____. El efecto antimicrobiano de la radiación ultravioleta se debe a (b)_____.
5. DIBÚJELO Un cultivo bacteriano se encontraba en fase logarítmica en la siguiente figura. En el tiempo *x*, se agregó un compuesto antibacteriano al medio de cultivo. Dibuje las líneas que indican el agregado de un compuesto bactericida y de un compuesto bacteriostático. Explique por qué el recuento de viables no desciende de inmediato a cero en *x*. Complete en el cuadro siguiente:




6. ¿Cómo ilustran la esterilización en autoclave, por aire caliente y la pasteurización el concepto de tratamientos equivalentes?
7. ¿Cómo conservan los alimentos las sales y los azúcares? ¿Por qué esta forma de conservación se considera un método físico de control microbiano más que un método químico? Mencione un alimento que se conserve con azúcar y uno que se conserve con sal. ¿Cómo explica el crecimiento ocasional del hongo filamentoso *Penicillium* en jaleas, que tienen un 50% de sacarosa?
8. Los valores de dilución de uso práctico de dos desinfectantes investigados en las mismas condiciones son los siguientes: desinfectante A, 1:2; desinfectante B, 1:10 000. Si ambos desinfectantes están destinados al mismo propósito, ¿cuál elegiría?
9. En un hospital grande se lava a los pacientes quemados en bañeras de acero inoxidable. Después de cada paciente, la bañera se limpia con un compuesto de amonio cuaternario. Se observó que 14 de 20 pacientes habían adquirido infecciones por *Pseudomonas* después de ser bañados. Explique esta alta tasa de infección.
10. NÓMBRELO ¿Qué bacteria tiene porinas, es resistente al triclosán, y sobrevive y puede crecer en compuestos de amonio cuaternario?

### Preguntas de opciones múltiples

1. ¿Cuál de los siguientes métodos *no* destruye las endosporas?
   **a.** Autoclave
   **b.** Incineración
   **c.** Esterilización por aire caliente
   **d.** Pasteurización
   **e.** Todos los anteriores destruyen las endosporas
2. ¿Cuál de los siguientes métodos es más eficaz para esterilizar colchones y placas de Petri de plástico?
   **a.** Cloro
   **b.** Óxido de etileno
   **c.** Glutaraldehído
   **d.** Autoclave
   **e.** Radiación no ionizante
3. ¿Cuál de estos desinfectantes *no* actúa por rotura de la membrana plasmática?
   **a.** Fenólicos
   **b.** Fenol
   **c.** Compuestos de amonio cuaternario
   **d.** Halógenos
   **e.** Biguanidas
4. ¿Cuál de los siguientes métodos *no puede* utilizarse para esterilizar una solución termolábil que está en un recipiente plástico?
   **a.** Radiación gamma
   **b.** Óxido de etileno
   **c.** Líquidos supercríticos
   **d.** Autoclave
   **e.** Radiación con longitud de onda corta
5. ¿Cuál de los siguientes compuestos se utiliza para el control del crecimiento microbiano en los alimentos?
   **a.** Ácidos orgánicos
   **b.** Alcoholes
   **c.** Aldehídos
   **d.** Metales pesados
   **e.** Todos los anteriores

Utilice la siguiente información para responder las preguntas 6 y 7. Los datos se obtuvieron de una prueba de dilución de uso práctico que comparó cuatro desinfectantes contra *Salmonella choleraesuis*. *C* = crecimiento, *AC* = ausencia de crecimiento.

| | Crecimiento bacteriano tras la exposición a | | | |
|---|---|---|---|---|
| Dilución | Desinfectante A | Desinfectante B | Desinfectante C | Desinfectante D |
| 1:2 | AC | C | AC | AC |
| 1:4 | AC | C | AC | C |
| 1:8 | AC | C | C | C |
| 1:16 | C | C | C | C |

6. ¿Qué desinfectante es el más eficaz?
7. ¿Qué desinfectante(s) es (son) bactericida(s)?
   **a.** A, B, C y D
   **b.** A, C y D
   **c.** Solo A
   **d.** Solo B
   **e.** Ninguno de los anteriores
8. ¿Cuál de las siguientes *no* es una característica de los compuestos de amonio cuaternario?
   **a.** Bactericida contra bacterias grampositivas
   **b.** Esporicida
   **c.** Amebicida
   **d.** Fungicida
   **e.** Destruye virus envueltos
9. Un compañero de clase está tratando de determinar el modo en que un desinfectante podría destruir las células. Usted observó que cuando vertía el desinfectante en su leche tornasolada reducida, el tornasol viraba de nuevo al azul; entonces le sugirió que
   **a.** el desinfectante podría inhibir la síntesis de la pared celular.
   **b.** el desinfectante podría oxidar moléculas.
   **c.** el desinfectante podría inhibir la síntesis proteica.
   **d.** el desinfectante podría desnaturalizar las proteínas.
   **e.** apartara su trabajo del suyo.

10. ¿Cuál de los siguientes métodos tiene mayor probabilidad de ser bactericida?
    **a.** Filtración por membrana
    **b.** Radiación ionizante
    **c.** Liofilización (congelación-desecación)
    **d.** Congelación profunda
    **e.** Todos los anteriores

## Preguntas de razonamiento

1. Se utilizó el método de difusión con disco para evaluar tres desinfectantes. Los resultados fueron los siguientes:

| Desinfectante | Zona de inhibición |
|---|---|
| X | 0 mm |
| Y | 5 mm |
| X | 10 mm |

   **a.** ¿Qué desinfectante fue el más eficaz contra el organismo?
   **b.** ¿Puede determinar si el compuesto Y era bactericida o bacteriostático?

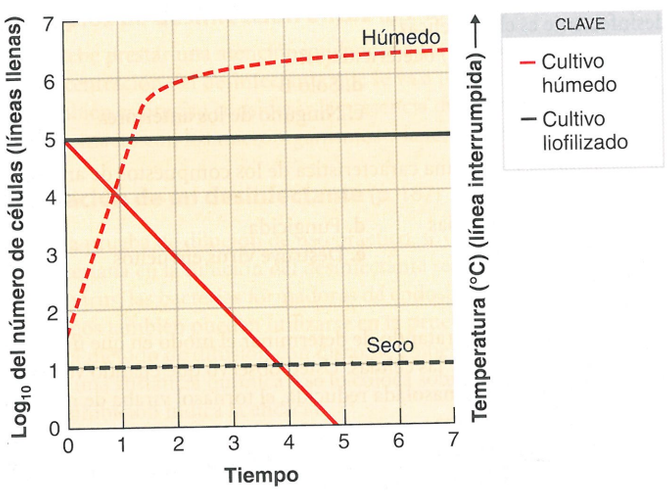
2. Para cada una de las siguientes bacterias, explique por qué a menudo es resistente a los desinfectantes.
   a. *Mycobacterium*
   b. *Pseudomonas*
   c. *Bacillus*

3. Se utilizó una prueba de dilución de uso práctico para evaluar dos desinfectantes contra *Salmonella choleraesuis*. Los resultados fueron los siguientes:

| Tiempo de exposición (min) | Crecimiento bacteriano después de las exposiciones | | |
|---|---|---|---|
| | Desinfectante A | Desinfectante B diluido con agua destilada | Desinfectante B diluido con agua corriente |
| 10 | C | AC | C |
| 20 | C | AC | AC |
| 30 | AC | AC | AC |

   **a.** ¿Qué desinfectante fue el más eficaz?
   **b.** ¿Qué desinfectante debe utilizarse contra *Staphylococcus*?

4. Para determinar la acción letal de la radiación por microondas, se prepararon dos suspensiones de $10^5$ de *E. coli*. Una suspensión celular se expuso a radiación por microondas mientras estaba húmeda; la otra se liofilizó (congelación-desecación) y luego se expuso a la radiación. Los resultados se muestran en la siguiente figura. Las líneas interrumpidas indican la temperatura de las muestras. ¿Cuál es el mecanismo más probable de acción letal de la radiación por microondas? ¿Cómo supone que podrían diferir estos datos para *Clostridium*?




## Preguntas de aplicación clínica

1. De la muestra de materia fecal de un hombre de 45 años, se aislaron *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*, y de la muestra de materia fecal de una mujer de 18 años se aisló *Shigella sonnei*. Ambos pacientes presentaban diarrea y cólicos abdominales intensos y, antes del comienzo de los síntomas digestivos, los dos habían sido tratados por el mismo quiropráctico, que les había practicado irrigaciones colónicas. El dispositivo utilizado para este tratamiento era un aparato que funcionaba por acción de la gravedad y contenía 12 litros de agua corriente. No había válvulas de control para evitar el flujo retrógrado, de modo que todas las partes del aparato podrían haberse contaminado con materia fecal durante cada tratamiento colónico. El quiropráctico administraba este tipo de tratamiento a cuatro o cinco pacientes por día. Entre cada paciente, la pieza del adaptador que se introducía en el recto se colocaba en un "esterilizador por agua caliente".
   ¿Cuáles fueron dos errores cometidos por el quiropráctico?

2. Entre el 9 de marzo y el 12 de abril, cinco pacientes sometidos a diálisis peritoneal crónica en un hospital contrajeron una infección por *Pseudomonas aeruginosa*. Cuatro pacientes presentaron peritonitis (inflamación de la cavidad abdominal), y uno tuvo una infección cutánea en el sitio de inserción del catéter. Todos los pacientes con peritonitis tuvieron fiebre de bajo grado, líquido peritoneal turbio y dolor abdominal. Todos los pacientes tenían catéteres peritoneales permanentes, que la enfermera limpiaba con gasa embebida en una solución de yodóforo cada vez que los conectaba o desconectaba de la tubería del aparato. Se transferían alícuotas del yodóforo de los frascos de la solución original a frascos más pequeños para su uso. Los cultivos del concentrado de diálisis y de las zonas internas del aparato de diálisis fueron negativos; del yodóforo de los envases más pequeños de plástico se aisló un cultivo puro de *P. aeruginosa*.
   ¿Qué técnica incorrecta llevó a esta infección?

3. Usted está investigando un brote nacional de *Ralstonia mannitolytica* asociado con el uso de un dispositivo de suministro de oxígeno contaminado en pacientes pediátricos. El dispositivo humidifica y calienta el oxígeno. Cada hospital siguió las recomendaciones del fabricante de utilizar un detergente para limpiar los componentes reutilizables del dispositivo entre cada paciente. El dispositivo permite usar agua corriente, porque cuenta con un filtro reutilizable de 0,1 µm como barrera biológica entre los compartimentos de aire y agua. *Ralstonia* es un bacilo gramnegativo que se suele hallar en agua.
   ¿Por qué fracasó la desinfección?
   ¿Qué recomienda para desinfectar? El dispositivo no puede ser esterilizado en un autoclave.



## Desde la clínica

Como enfermera de un hospital militar de los Estados Unidos, usted trata a miembros en servicio lesionados en los recientes conflictos de Oriente Medio. Advierte que las heridas infectadas por *Acinetobacter baumannii* no están respondiendo a los antibióticos. Los *Centers for Disease Control and Prevention* informan que los genes de resistencia a antibióticos hallados en *A. baumannii* son los mismos que los de *Pseudomonas, Salmonella* y *Escherichia*. Los genes de resistencia a la cefalosporina se encuentran en el cromosoma, la resistencia a la penicilina es codificada por un plásmido y la resistencia a la estreptomicina se asocia con un transposón. **¿Puede sugerir mecanismos por los cuales *Acinetobacter* adquirió esta resistencia?**

*Pista: lea sobre recombinación genética en las páginas 225-230.*

W Nota: las respuestas de **Desde la clínica** se encuentran en el sitio web de este libro.

# 8 Genética microbiana

Casi todas las características microbianas descritas en los capítulos anteriores son controladas o influenciadas por la herencia. Las características microbianas heredadas comprenden la forma, los aspectos estructurales, el metabolismo, la capacidad de moverse y la capacidad de interactuar con otros organismos. Cada microorganismo transmite estas características a su descendencia a través de los genes.

A menudo, el desarrollo de resistencia antibiótica de los microorganismos depende de plásmidos, como los de la fotografía, que se transfieren con facilidad entre las células bacterianas. Ellos son responsables de la aparición de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y de la aparición reciente de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenem. *S. aureus* resistente a la vancomicina (VRSA) plantea un problema grave para la atención del paciente. En este capítulo se verá la forma en que el VRSA adquirió esta característica.

Las enfermedades emergentes proporcionan otro ejemplo de la importancia de entender la genética. Las enfermedades nuevas son consecuencia de cambios genéticos en algún microorganismo existente; por ejemplo, *E. coli* O157:H7 adquirió los genes para la toxina de Shiga de *Shigella*.

En la actualidad, los microbiólogos recurren a la genética para descubrir relaciones entre microorganismos, explorar los orígenes de microorganismos como el HIV y el virus de la gripe H1N1 y para estudiar el modo de expresión de los genes.

Las **Ilustraciones destacadas** de la siguiente página ponen de relieve los principios clave de la genética, que se explican con mayor detalle en todo el capítulo.

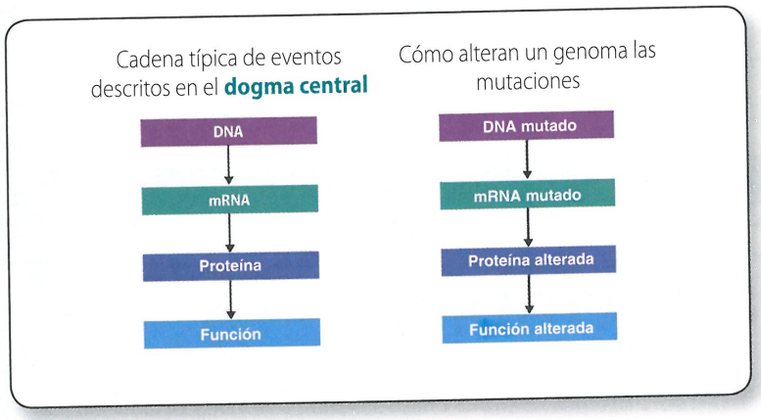
**DNA de un plásmido de *E. coli*.**

# Ilustraciones destacadas

# Genética

***La genética es la ciencia de la herencia. Comprende el estudio de los genes: su modo de replicación, expresión y transmisión de una generación a otra.***

El **dogma central** de la biología molecular describe cómo se transcribe típicamente el DNA a RNA mensajero, que a su vez se traduce a proteínas que llevan a cabo funciones celulares vitales. Las mutaciones introducen cambios en este proceso, lo que en última instancia determina nuevas funciones o pérdida de estas.




Las mutaciones pueden ser causadas por **sustituciones de bases** o **mutaciones del marco de lectura**.

En las **mutaciones por sustitución de bases** se modifica un único par de bases del DNA.

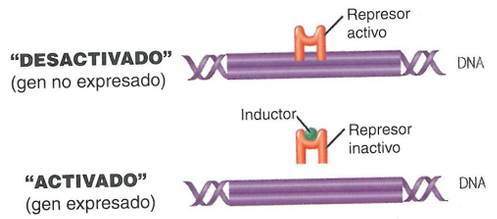


En las **mutaciones del marco de lectura** se agregan o eliminan pares de bases de la secuencia del DNA, lo que causa un cambio de lectura de la secuencia.

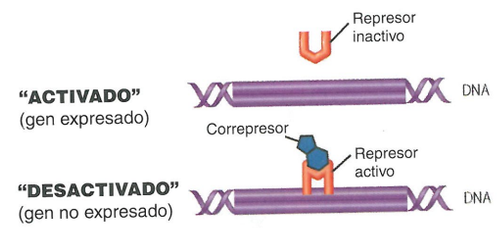


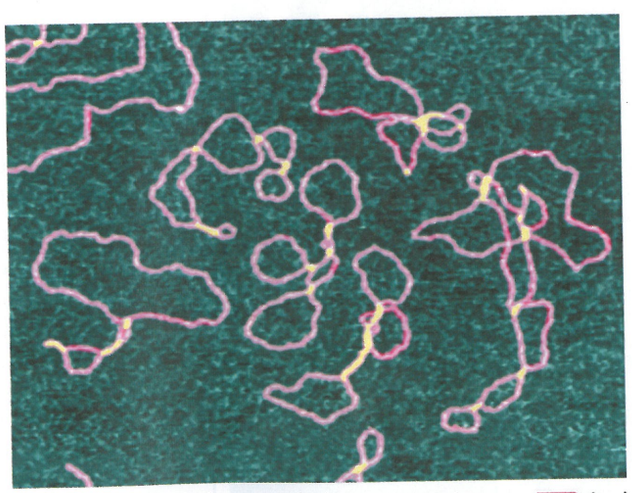
La expresión de genes bacterianos puede ser regulada por operones, que pueden ser **inducibles** o **reprimibles**.

Un **operón inducible** está constituido por genes que están "desactivados", con el represor unido al DNA, y es "activado" por el inductor ambiental.




Un **operón reprimible** está constituido por genes que están "activados", sin el represor unido al DNA, y es "desactivado" por el correpresor y el represor ambientales.



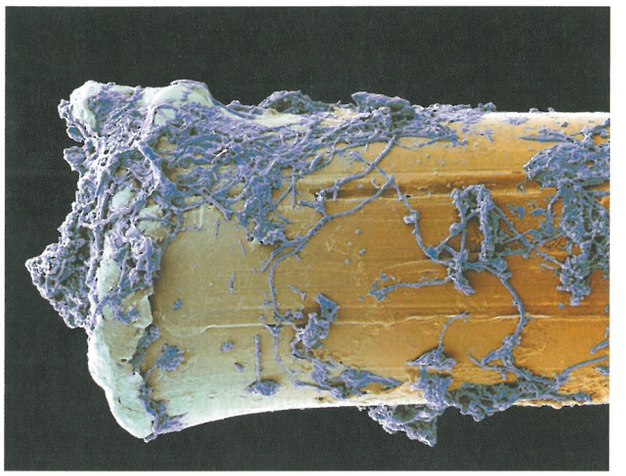

**Microfotografía de fuerza atómica que muestra moléculas de DNA.**

## La alteración de los genes bacterianos o de la expresión génica puede causar enfermedad, prevenir su tratamiento o ser manipulada para beneficio humano.



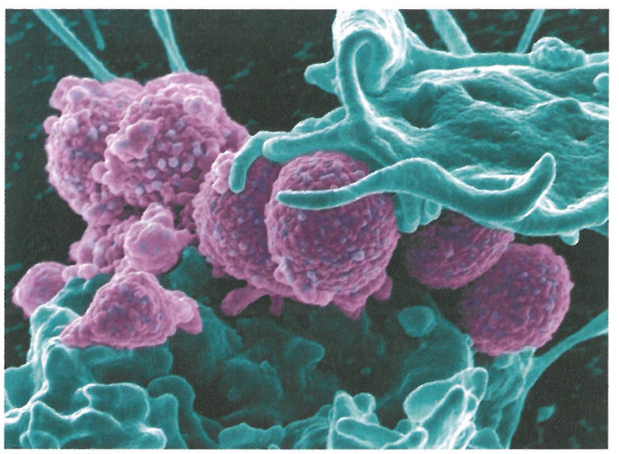
MET 0,4 μm

**Enfermedades:** muchas enfermedades bacterianas son causadas por la presencia de proteínas tóxicas que dañan los tejidos humanos. Estas proteínas tóxicas son codificadas por genes bacterianos. *Vibrio cholerae*, mostrado arriba, produce una enterotoxina que provoca diarrea y deshidratación grave, que puede resultar letal de no mediar tratamiento.



MEB 5 μm

**Biopelículas:** las biopelículas, como la aquí observada (que crece en una cerda de un cepillo de dientes), son producidas por alteración de la expresión de genes bacterianos cuando las poblaciones alcanzan un tamaño lo suficientemente grande. Diversas especies de *Streptococcus*, incluido *S. mutans*, forman biopelículas en los dientes y las encías, lo que contribuye a la aparición de placa dental y caries.



MEB 0,3 μm

**Resistencia a antibióticos:** las mutaciones del genoma bacteriano son uno de los primeros pasos hacia el desarrollo de resistencia a antibióticos. Este proceso se ha observado en *Staphylococcus aureus*, que en la actualidad es resistente a los antibióticos betalactámicos, como la penicilina. Se introdujo la meticilina para tratar *S. aureus* resistente a la penicilina. Ahora, *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA), ilustrado en púrpura arriba, es una de las principales causas de infecciones intrahospitalarias.




**Biotecnología:** los científicos pueden modificar el genoma de un microorganismo agregando genes que producirán proteínas humanas utilizadas en el tratamiento de enfermedades. La insulina, usada para el tratamiento de la diabetes, se produce de esta manera.

### CONCEPTOS CLAVE

- La expresión del DNA determina la función celular a través de la producción de proteínas.
- La expresión del DNA puede controlarse mediante operones.
- Las mutaciones alteran las secuencias del DNA.
- Las mutaciones del DNA pueden modificar la función bacteriana.

# Estructura y función del material genético

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

- **8-1** Definir *genética, genoma, cromosoma, gen, código genético, genotipo, fenotipo* y *genómica*.
- **8-2** Describir de qué manera el DNA contiene la información genética.
- **8-3** Describir el proceso de replicación del DNA.
- **8-4** Describir la síntesis de proteínas, incluidos transcripción, procesamiento del RNA y traducción.
- **8-5** Comparar la síntesis de proteínas en procariontes y eucariontes.

La **genética** es la ciencia de la herencia y estudia qué son los genes, cómo transportan la información, cómo se replican y se transmiten a generaciones ulteriores de células o entre organismos, y cómo la expresión de su información dentro de un organismo determina sus características particulares. La información genética contenida en una célula se denomina **genoma**. El genoma de una célula incluye sus cromosomas y plásmidos. Los **cromosomas** son estructuras que contienen DNA y que físicamente portan información hereditaria; contienen los genes. Los **genes** son segmentos de DNA (salvo en algunos virus, en los que están formados por RNA) que codifican productos funcionales. Por lo general, estos productos son proteínas, pero también pueden ser RNA (RNA ribosómico, RNA de transferencia o micro-RNA).

En el Capítulo 2, se vio que el DNA es una macromolécula compuesta por unidades repetidas denominadas *nucleótidos*. Cada nucleótido está formado por una nucleobase (adenina, timina, citosina o guanina), desoxirribosa (una azúcar pentosa) y un grupo fosfato (véase Fig. 2.16, página 44). Dentro de una célula, el DNA se halla en forma de cadenas largas de nucleótidos, enrolladas en pares para formar una doble hélice. Cada cadena tiene una hebra de azúcar y grupos fosfato alternados (su *esqueleto azúcar-fosfato*), y una base nitrogenada se une a cada azúcar del esqueleto. Las dos cadenas se mantienen unidas por puentes de hidrógeno entre sus bases nitrogenadas. Los **pares de bases** siempre se forman de una manera específica: la adenina se aparea siempre con la timina, y la citosina se aparea siempre con la guanina. Dado este apareamiento de bases específico, la secuencia de bases de una cadena de DNA determina la secuencia de bases de la otra cadena. Por ende, las dos cadenas de DNA son *complementarias*.

La estructura del DNA ayuda a explicar dos características fundamentales del almacenamiento de la información biológica. En primer lugar, la secuencia lineal de bases proporciona la información real. La información genética es codificada por la secuencia de bases a lo largo de una cadena de DNA, de la misma manera en que nuestro lenguaje escrito utiliza una secuencia lineal de letras para formar palabras y oraciones. Sin embargo, el lenguaje genético utiliza un alfabeto formado solo por cuatro letras, las cuatro clases de nucleobases del DNA (o del RNA), aunque 1 000 de estas cuatro bases, la cantidad contenida en un gen de tamaño promedio, pueden disponerse de $4^{1\,000}$ maneras diferentes. Este número extraordinariamente grande explica el modo en que los genes pueden variar lo suficiente para proporcionar toda la información que necesita una célula para crecer y llevar a cabo sus funciones. El **código genético**, conjunto de reglas que determina de qué manera una secuencia de nucleótidos se convierte en la secuencia de aminoácidos de una proteína, se analiza con mayor detalle más adelante en este mismo capítulo.

En segundo lugar, la estructura complementaria permite la duplicación precisa del DNA durante la división celular. Cada célula de la descendencia recibe una de las cadenas originales de la célula progenitora, lo que garantiza el funcionamiento correcto de una cadena.

Gran parte del metabolismo celular se relaciona con la traducción del mensaje genético de genes a proteínas específicas. Un gen suele codificar una molécula de RNA mensajero (mRNA), que al final determina la formación de una proteína. Cuando se ha formado la molécula final codificada por él (p. ej., una proteína), se dice que el gen se ha *expresado*. Es posible ilustrar que el flujo de información genética va de DNA a RNA a proteínas de la siguiente manera:




Esta teoría fue denominada **dogma central** en 1956 por Francis Crick, quien propuso por primera vez que la secuencia de nucleótidos del DNA determina la secuencia de aminoácidos de una proteína.

ASM: aunque el dogma central es universal en todas las células, los procesos difieren en los procariontes y los eucariontes, como se comentará en este capítulo.

## Genotipo y fenotipo

El **genotipo** de un organismo es su composición genética –todo su DNA–, la información que codifica la totalidad de las características particulares del organismo. El genotipo representa las propiedades *potenciales*, pero no las propiedades en sí mismas. El **fenotipo** se refiere a las propiedades *reales*, propiedades *expresadas*, como la capacidad del organismo de llevar a cabo una reacción química particular. Por lo tanto, el fenotipo es la manifestación del genotipo.

En cierto modo, el fenotipo de un organismo es su colección de proteínas, dado que la mayoría de las propiedades de una célula derivan de las estructuras y las funciones de sus proteínas. En los microbios, la mayoría de las proteínas son *enzimáticas* (catalizan reacciones particulares) o *estructurales* (participan en grandes complejos funcionales, como las membranas o los flagelos). Aun los fenotipos que dependen de macromoléculas estructurales, como lípidos o polisacáridos, se basan indirectamente en proteínas. Por ejemplo, la estructura de una molécula lipídica o polisacárida compleja es el resultado de las actividades catalíticas de las enzimas que la sintetizan, la procesan y la degradan. Por lo tanto, afirmar que los fenotipos se deben a las proteínas es una simplificación útil.

## DNA y cromosomas

Por lo general, las bacterias tienen un único cromosoma circular formado por una sola molécula circular de DNA, con sus proteínas asociadas. El cromosoma forma un bucle plegado y está unido en uno o varios puntos a la membrana plasmática. El DNA de *E. coli* tiene alrededor de 4,6 millones de pares de bases y casi 1 mm de longitud, o sea que es 1 000 veces más largo que toda la célula (Fig. 8.1). Sin embargo, el cromosoma ocupa solo alrededor del 10% del volumen de la célula, porque el DNA está retorcido, o *superenrollado*.

No todo el genoma consiste en genes consecutivos. En la mayoría de los genomas, incluido el de *E. coli*, se observan regiones no codificantes denominadas **repeticiones cortas en tándem** (**STR**, *short tandem repeats*). La STR son secuencias repetidas de dos a cinco ba-




**Figura 8.1 Cromosoma procarionte.**

? ¿Cuántas veces más largo que la célula de 2 μm es el cromosoma?

ses que se utilizan en el estudio de la huella de DNA (comentado en la página 254).

En la actualidad, es posible determinar las secuencias de bases completas de los cromosomas. Se emplean ordenadores para buscar los *marcos de lectura abiertos*, es decir, regiones del DNA que probablemente codifiquen una proteína. Como se verá más adelante, estas son secuencias de bases entre los codones de inicio y de terminación. La secuenciación y la caracterización molecular de los genomas se denomina **genómica**. En Enfoque clínico de la página 215, se describe el uso de la genómica para rastrear el virus del Nilo occidental.

## Flujo de la información genética

La replicación del DNA posibilita el flujo de la información genética de una generación a la siguiente. Esto se denomina **transferencia génica vertical**. Como ilustra la Figura 8.2, el DNA de una célula se replica antes de la división celular, de manera que cada célula de la descendencia reciba un cromosoma idéntico al de la célula progenitora. Dentro de cada célula con metabolismo activo, la información genética contenida en el DNA también fluye de otra manera: se transcribe a un mRNA y luego se traduce a una proteína. Más adelante en este mismo capítulo, se describirán los procesos de transcripción y traducción.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ Mencione una aplicación clínica de la genómica **8-1**
- ✓ ¿Por qué es importante el apareamiento de bases en el DNA? **8-2**

## Replicación del DNA

En la replicación del DNA, una molécula de DNA "parental" bicatenario se convierte en dos moléculas hijas idénticas. La clave para entender la replicación del DNA es la estructura complementaria de las secuencias de bases nitrogenadas de la molécula de DNA. Dado que las bases a lo largo de las dos cadenas de la doble hélice de DNA son complementarias, una puede actuar como molde para la formación de la otra cadena (Fig. 8.3a).

La replicación del DNA requiere la presencia de varias proteínas celulares que dirigen una secuencia particular de acontecimientos. En el Cuadro 8.1 se enumeran las enzimas que participan en la replicación del DNA y otros procesos. Cuando se inicia la replicación, la *topoisomerasa* o la *girasa* relajan el superenrollamiento. Las dos cadenas de DNA parental son desenrolladas por la helicasa y se separan de modo sucesivo en pequeños segmentos de DNA. Los nucleótidos libres presentes en el citoplasma de la célula se aparean con las bases expuestas del DNA parental monocatenario. Cuando hay timina en la cadena original, solo puede unirse adenina a la nueva cadena; cuando hay guanina en la cadena original, solo puede unirse citosina, y así sucesivamente. Las bases con apareamiento incorrecto son eliminadas y reemplazadas por las enzimas de la replicación. Una vez alineado, el nucleótido recién agregado es unido a la cadena de DNA en crecimiento por la acción de una enzima denominada **DNA polimerasa**. Entonces, el DNA parental se desenrolla un poco más para permitir el agregado de los nucleótidos siguientes. El punto en el cual se produce la replicación se denomina *horquilla de replicación*.

A medida que la horquilla de replicación se desplaza a lo largo del DNA parental, cada una de las cadenas desenrolladas y separadas se combina con nuevos nucleótidos. Después, la cadena original y esta cadena hija recién sintetizada vuelven a enrollarse. Como cada

### Caso clínico: donde hay humo

Marcel DuBois, un hombre de 70 años con 12 nietos, cuelga con tranquilidad el teléfono. Su médico acaba de llamarlo para informarle los resultados de su estudio de DNA en materia fecal que se realizó en la Mayo Clinic la semana previa. El médico de Marcel sugirió esta nueva herramienta no invasiva de detección sistemática del cáncer colorrectal porque él no se siente cómodo con la colonoscopia y, en general, intenta posponer el estudio. En cambio, la prueba de DNA en materia fecal utiliza muestras de heces, que contienen células descamadas del revestimiento colónico. Se investiga el DNA de estas células para detectar marcadores de DNA que pueden indicar la presencia de pólipos precancerosos o de tumores cancerosos. Marcel reserva un turno para ir a ver a su médico la tarde siguiente.

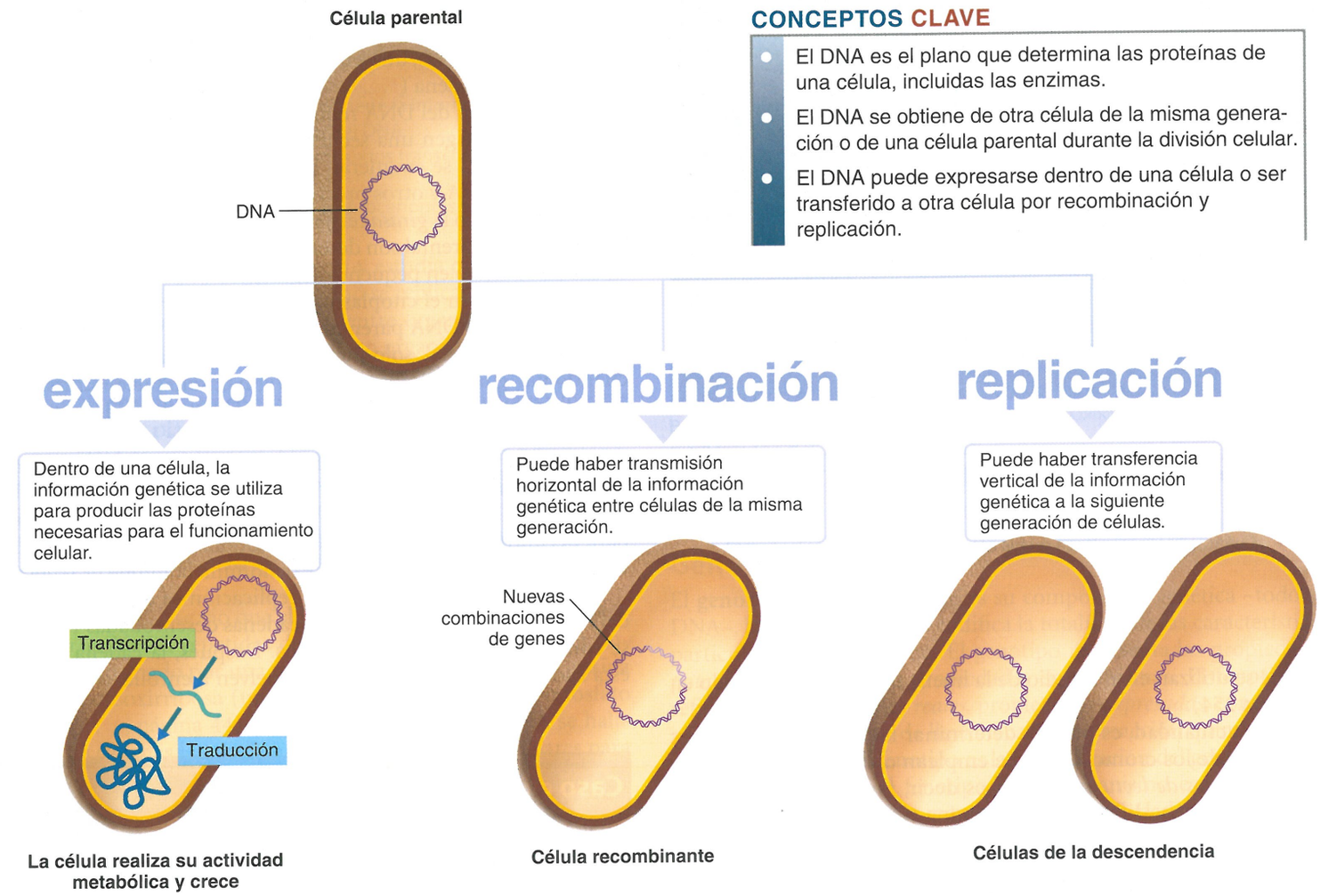
Una vez en el consultorio, el médico le explica a Marcel y a su esposa, Janice, que el estudio de DNA en materia fecal detectó la presencia de pólipos colorrectales aserrados. Por lo general, este tipo de pólipo es difícil de visualizar durante la colonoscopia, porque no está sobreelevado y puede tener el mismo color de la pared colónica.

**¿Cómo puede el DNA mostrar si una persona tiene cáncer?**
**Siga leyendo para descubrirlo.**

205 220 224 228

FIGURA INTEGRADORA 8.2

# Flujo de información genética




molécula nueva de DNA bicatenario contiene una cadena original (conservada) y una cadena nueva, el proceso de replicación se denomina **replicación semiconservadora**.

Antes de analizar con más detalle la replicación del DNA, se considerará la estructura del DNA (véase una reseña en la Fig. 2.16 de la página 44). Es importante comprender que las cadenas apareadas de DNA están orientadas en direcciones opuestas entre sí. Los átomos de carbono del componente azúcar de cada nucleótido se numeran de 1' (léase "uno prima") a 5'. Para que las bases apareadas se encuentren próximas entre sí, los componentes azúcar de una cadena están invertidos respecto de los de la otra. El extremo con el hidroxilo unido al carbono 3' se denomina extremo 3' de la cadena de DNA; el extremo que posee un grupo fosfato unido al carbono 5' se denomina extremo 5'. El modo en que se unen las dos cadenas impone que la dirección 5' → 3' de una cadena sea contraria a la dirección 5' → 3' de la otra cadena (Fig. 8.3b). Esta estructura del DNA incide en el proceso de replicación, porque las DNA polimerasas solo pueden agregar nuevos nucleótidos al extremo 3'. Por consiguiente, a medida que la horquilla de replicación se desplaza a lo largo del DNA parental, las dos cadenas nuevas deben crecer en direcciones diferentes.

La replicación del DNA requiere una gran cantidad de energía, la cual es aportada por los nucleótidos que, en realidad, son nucleósidos trifosfato. El lector ya conoce el ATP; la única diferencia entre el ATP y el nucleótido de adenina del DNA es el componente azúcar. La desoxirribosa es el azúcar de los nucleósidos utilizados para sintetizar DNA, y se usan nucleósidos trifosfatos con ribosa para sintetizar RNA. A fin de agregar el nucleótido a una cadena de DNA en crecimiento, se eliminan dos grupos fosfato; la hidrólisis del nucleósido es exergónica y proporciona la energía para formar los nuevos enlaces en la cadena de DNA (Fig. 8.4).

La Figura 8.5 ilustra con más detalle los numerosos pasos de este proceso complejo.

La replicación del DNA de algunas bacterias, por ejemplo *E. coli*, se produce de modo *bidireccional* alrededor del cromosoma

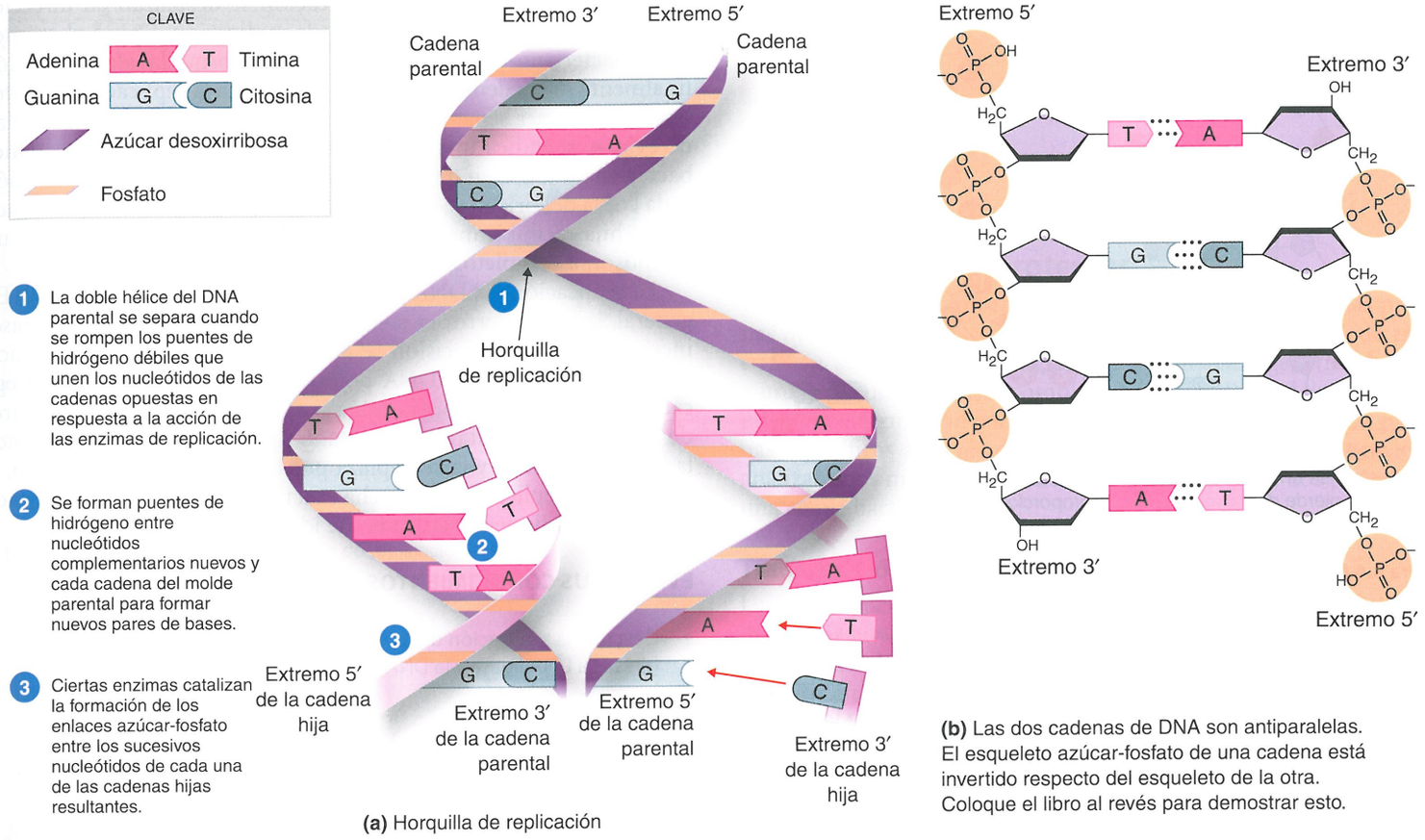



**Figura 8.3 Replicación del DNA.**

? ¿Cuál es la ventaja de la replicación semiconservadora?

## CUADRO 8.1 Enzimas importantes en la replicación, expresión y reparación del DNA

| | |
|---|---|
| **DNA girasa** | Relaja el superenrollamiento por delante de la horquilla de replicación |
| **DNA ligasa** | Forma enlaces covalentes para unir las cadenas de DNA; une los fragmentos de Okazaki y los nuevos segmentos en la reparación por escisión |
| **DNA polimerasas** | Sintetizan DNA; corrigen y reparan el DNA |
| **Endonucleasas** | Cortan el esqueleto de DNA de una cadena de DNA; facilitan la reparación y las inserciones |
| **Exonucleasas** | Cortan el DNA a partir de uno de sus extremos expuestos; facilitan la reparación |
| **Helicasa** | Desenrolla el DNA bicatenario |
| **Metilasa** | Agrega grupos metilos a determinadas bases del DNA recién sintetizado |
| **Fotoliasa** | Utiliza energía de la luz visible para separar los dímeros de pirimidina inducidos por la radiación UV |
| **Primasa** | Una RNA polimerasa que sintetiza RNA cebadores a partir de un molde de DNA |
| **Ribozima** | Enzima de RNA que elimina intrones, y corta y empalma los exones |
| **RNA polimerasa** | Copia RNA a partir de un molde de DNA |
| **snRNP** | Complejo RNA-proteína que elimina intrones, y corta y empalma los exones |
| **Topoisomerasa** | Relaja el superenrollamiento por delante de la horquilla de replicación; separa círculos de DNA al final de la su replicación |
| **Transposasa** | Corta el esqueleto del DNA y deja "extremos cohesivos" monocatenarios |

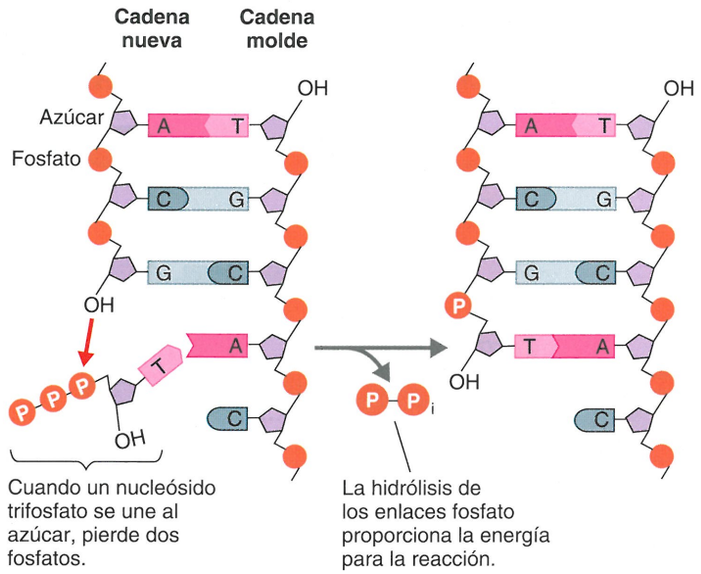



**Figura 8.4 Adición de un nucleótido al DNA.**

? ¿Por qué una cadena está "al revés" respecto de la otra cadena? ¿Por qué no pueden "estar orientadas" ambas cadenas de la misma manera?

(Fig. 8.6). Dos horquillas de replicación se desplazan en direcciones opuestas alejándose del origen de replicación. Como el cromosoma bacteriano es un bucle cerrado, las horquillas de replicación finalmente se encuentran cuando se completa la replicación. Los dos bucles deben ser separados por una topoisomerasa. Gran cantidad de evidencia indica una asociación entre la membrana plasmática bacteriana y el origen de la replicación. Si después de la duplicación cada copia del origen se une a la membrana en polos opuestos, cada célula hija recibirá una copia de la molécula de DNA, es decir, un cromosoma completo.

La replicación del DNA es un proceso increíblemente preciso. En general, la tasa de error es solo de 1 cada 10 000 millones de bases incorporadas. Esta precisión se debe, en gran medida, a la capacidad de *corrección* de la DNA polimerasa. A medida que se agrega cada base nueva, la enzima evalúa si se forma la estructura de pares de bases complementarias correcta. De no ser así, la enzima escinde la base inadecuada y la reemplaza por la correcta. De este modo, el DNA puede replicarse con mucha exactitud, lo que permite que cada cromosoma hijo sea prácticamente idéntico al DNA parental.

## EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Describa la replicación del DNA, incluidas las funciones de la DNA girasa, la DNA ligasa y la DNA polimerasa. **8-3**

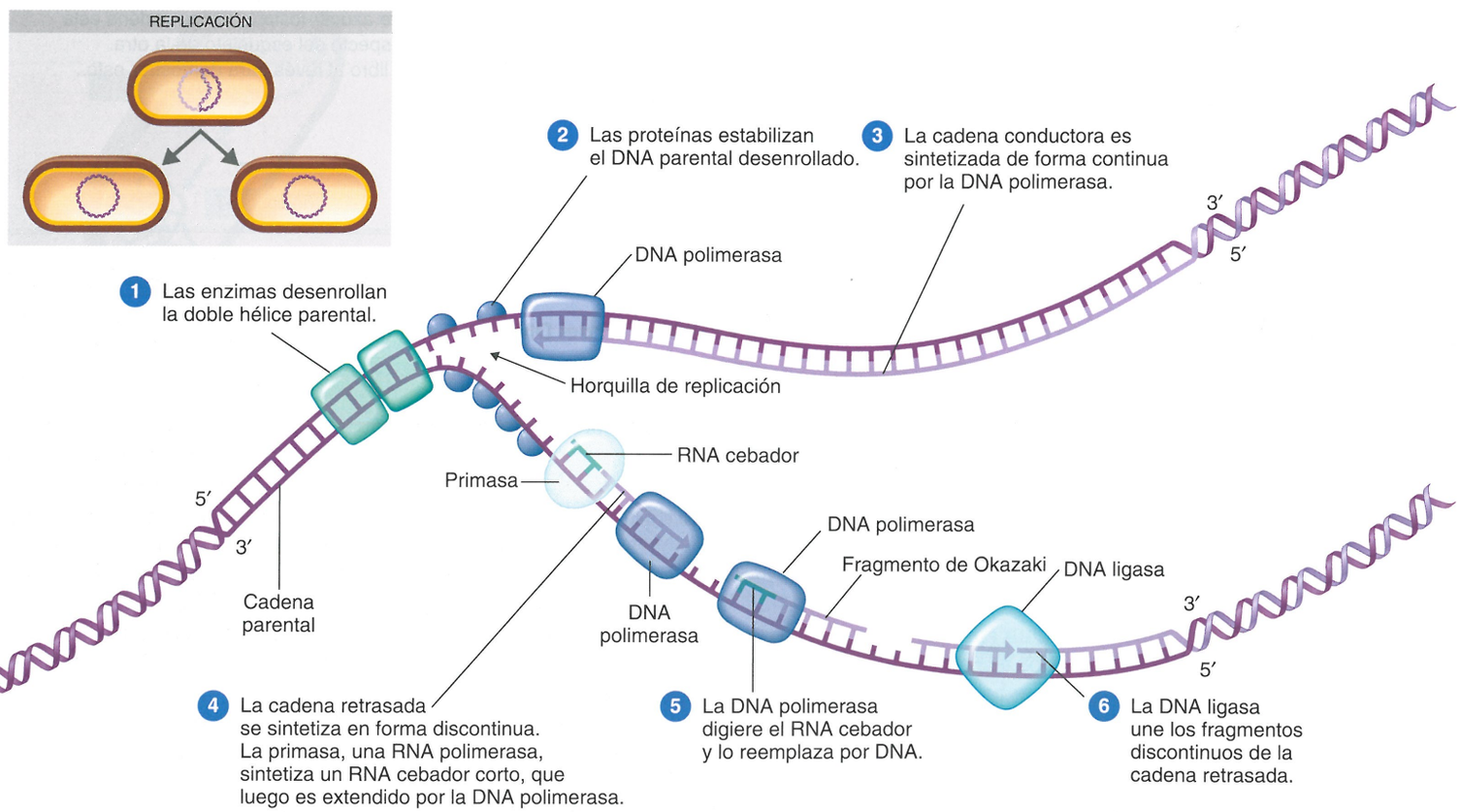
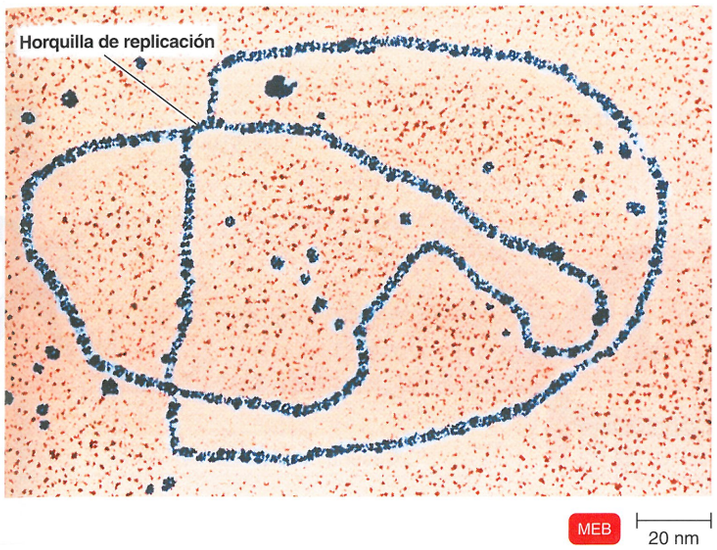
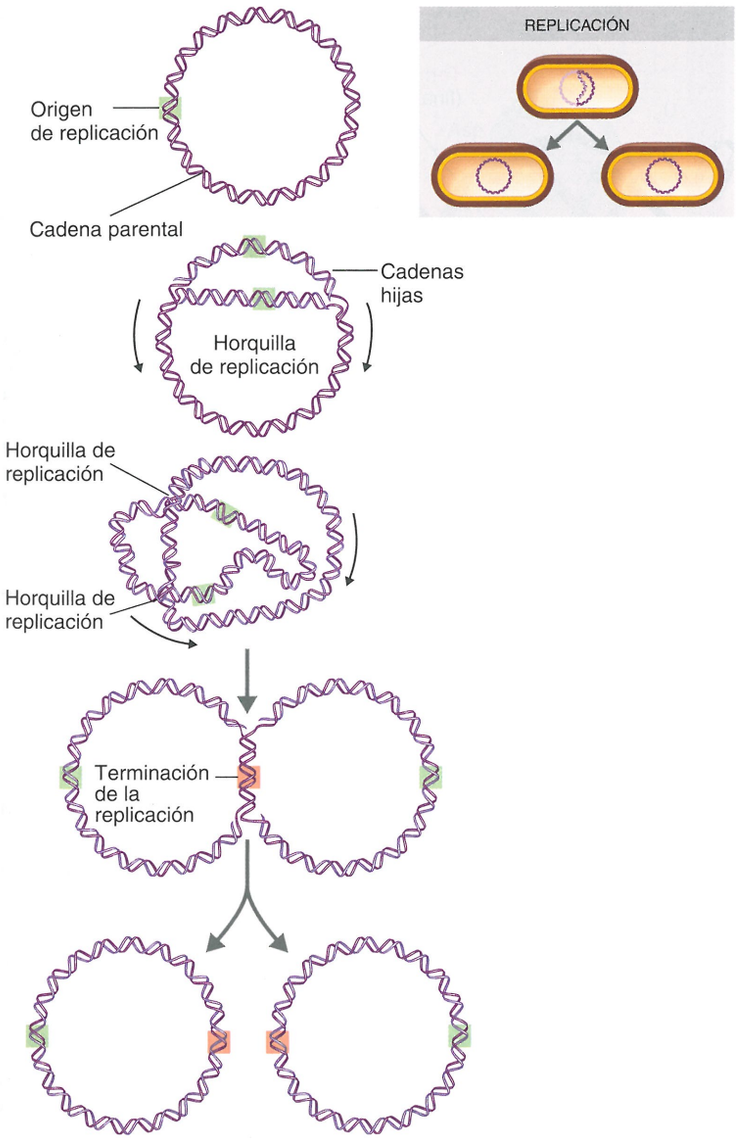



**Figura 8.5 Resumen de los acontecimientos en la horquilla de replicación del DNA.**

? ¿Por qué una cadena de DNA se sintetiza de modo discontinuo?




**(a)** Cromosoma de *E. coli* en proceso de replicación




**(b)** Replicación bidireccional de una molécula circular de DNA bacteriano

**Figura 8.6 Replicación del DNA bacteriano.**

? ¿Cuál es el origen de la replicación?

## RNA y síntesis de proteínas

¿Cómo se utiliza la información del DNA para sintetizar las proteínas que controlan las actividades celulares? En el proceso de *transcripción*, se copia (o se transcribe) la información genética del DNA a una secuencia de bases complementaria de RNA. Luego, la célula utiliza la información codificada en este RNA para sintetizar proteínas específicas a través del proceso de *traducción*. A continuación, analizaremos más de cerca cómo se producen estos dos procesos en una célula bacteriana.

### Transcripción en procariontes

La **transcripción** es la síntesis de una cadena complementaria de RNA a partir de un molde de DNA. Aquí se analizará la transcripción en las células procariontes. La transcripción en eucariontes se describe en la página 211.

El **RNA ribosómico** (rRNA) forma parte integral de los ribosomas, la maquinaria celular para la síntesis de proteínas. Como se comentará, el **RNA de transferencia** también participa en la síntesis proteica. El **RNA mensajero (mRNA)** transporta la información codificada para sintetizar proteínas específicas desde el DNA hasta los ribosomas, donde se lleva a cabo la síntesis proteica.

Durante la transcripción, se sintetiza una cadena de mRNA utilizando como molde una porción específica del DNA de la célula. En otras palabras, la información genética almacenada en la secuencia de bases nitrogenadas del DNA vuelve a escribirse de manera que aparezca la misma información en la secuencia de bases del mRNA.

Como en la replicación del DNA, una guanina (G) en el molde de DNA impone una citosina (C) en el mRNA que se está formando, y una C en el molde de DNA impone una G en el mRNA. De modo similar, una timina (T) en el molde de DNA determina una adenina (A) en el mRNA. En cambio, una adenina en el molde de DNA determina un uracilo (U) en el mRNA, porque el RNA contiene uracilo en lugar de timina. (El uracilo tiene una estructura química algo diferente de la de la timina, pero se aparea de la misma manera). Por ejemplo, si el fragmento del molde de DNA tiene la secuencia de bases 3'-ATGCAT, la cadena de mRNA recién sintetizada tendrá la secuencia de bases complementaria 5'-UACGUA.

El proceso de transcripción requiere una enzima denominada *RNA polimerasa* y un aporte de nucleótidos de RNA (Fig. 8.7). La transcripción comienza cuando la RNA polimerasa se une al DNA en un sitio denominado **promotor**. Solo una de las dos cadenas de DNA actúa como molde para la síntesis de RNA para un gen dado. Como sucede con el DNA, el RNA se sintetiza en la dirección 5' → 3'. La síntesis de RNA prosigue hasta que la RNA polimerasa alcanza un sitio del DNA denominado **de terminación**.

La transcripción permite que la célula produzca, en un breve período, copias de genes que pueden utilizarse como fuente directa de información para la síntesis de proteínas. El RNA mensajero actúa como intermediario entre la forma de almacenamiento permanente, el DNA, y el proceso que utiliza la información, la traducción.

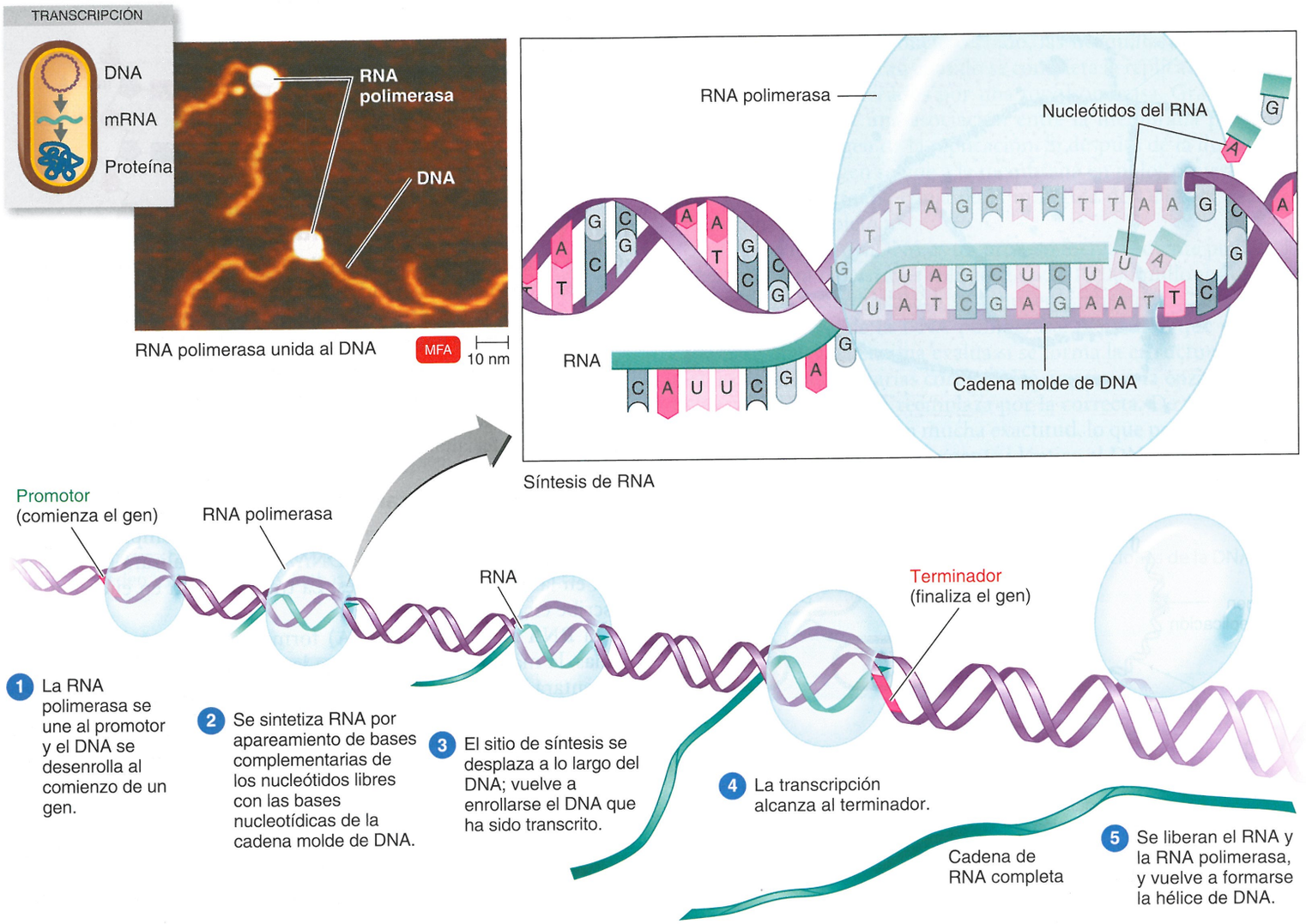



**Figura 8.7 Proceso de transcripción.** El diagrama de orientación indica la relación de la transcripción con el flujo general de información genética dentro de una célula.

? ¿Cuándo termina la transcripción?

## Traducción

Se ha visto cómo se transfiere la información genética del DNA al mRNA durante la transcripción. Ahora, consideraremos cómo actúa el mRNA como fuente de información para la síntesis de proteínas. Esta última se denomina **traducción** porque implica la decodificación del "lenguaje" de los ácidos nucleicos y su conversión en el "lenguaje" de las proteínas.

El lenguaje del mRNA se encuentra en forma de **codones**, grupos de tres nucleótidos, como AUG, GGC o AAA. La secuencia de codones de una molécula de mRNA determina la secuencia de aminoácidos que formarán parte de la proteína que se va a sintetizar. Cada codón "codifica" un aminoácido particular. Este es el código genético (Fig. 8.8).

Los codones se escriben en términos de su secuencia de bases en el mRNA. Obsérvese en la Figura 8.8 que existen 64 codones posibles, pero solo 20 aminoácidos. Esto significa que la mayoría de los aminoácidos son señalados por varios codones alternativos, situación conocida como **degeneración** del código. Por ejemplo, la leucina tiene seis codones, y la alanina, cuatro. La degeneración permite cierto grado de errores en la lectura, o de mutación, del DNA, sin que esto afecte la proteína finalmente producida.

De los 64 codones, 61 son codificantes y 3 son codones de terminación. Los **codones codificantes** codifican aminoácidos, y los **de terminación** (denominados también *codones sin sentido*) no lo hacen. En lugar de ello, los codones de terminación –UAA, UAG y UGA– señalan el final de la síntesis de la molécula de proteína. El

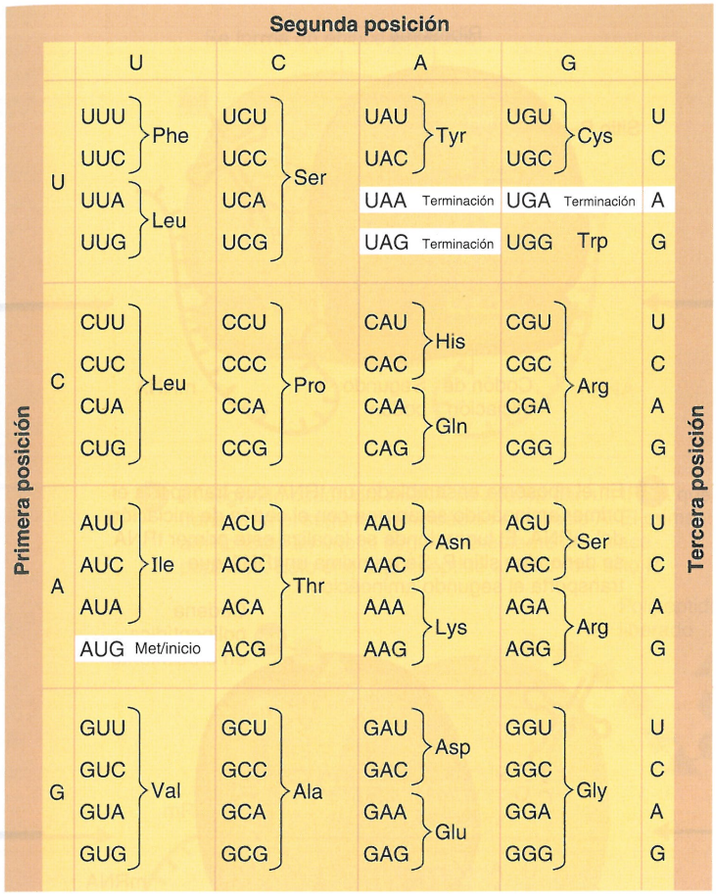



**Figura 8.8 Código genético.** Los tres nucleótidos de un codón de mRNA se designan, respectivamente, como primera posición, segunda posición y tercera posición del codón del mRNA. Cada grupo de tres nucleótidos especifica un aminoácido particular, representado por una abreviatura de tres letras (véase **Cuadro 2.5**, página 41). El codón AUG, que especifica el aminoácido metionina, también es el que inicia la síntesis de proteínas. La palabra *Terminación* identifica los codones de terminación que señalan la finalización de la síntesis de proteínas.

**?** ¿Cuál es la ventaja de la degeneración del código genético?

codón que inicia la síntesis de la molécula de proteína es AUG, que también es el codón para la metionina. En las bacterias, el codón AUG de inicio codifica formilmetionina en lugar de la metionina encontrada en otras partes de la proteína. Con frecuencia, la metionina iniciadora se elimina más tarde, de modo que no todas las proteínas la contienen.

Durante la traducción, los codones de un mRNA se "leen" de manera secuencial y, en respuesta a cada codón, se ensambla el aminoácido apropiado en una cadena en crecimiento. El sitio de la traducción es el ribosoma, y las moléculas de **RNA de transferencia (tRNA)** reconocen los codones específicos y transportan los aminoácidos requeridos.

Cada molécula de tRNA tiene un **anticodón**, una secuencia de tres bases que es complementaria de un codón. De esta manera, una molécula de tRNA puede aparear las bases con su codón asociado. Asimismo, cada tRNA puede transportar en su otro extremo el aminoácido codificado por el codón que reconoce el tRNA. Las funciones del ribosoma son dirigir la unión ordenada de los tRNA a los codones y ensamblar los aminoácidos en la cadena para producir, por último, la proteína.

La **Figura 8.9** ilustra los detalles de la traducción. Se ensamblan las dos subunidades ribosómicas, un tRNA con el anticodón UAC y la molécula de mRNA que se va a traducir, junto con varios otros factores proteicos. Esto ubica al codón iniciador (AUG) en la posición apropiada para permitir el comienzo de la traducción. Después de que el ribosoma une los primeros dos aminoácidos mediante un enlace peptídico, la primera molécula de tRNA abandona el ribosoma. Luego, el ribosoma se desplaza a lo largo del mRNA hasta el codón siguiente. A medida que los aminoácidos apropiados se van colocando en línea uno por uno, se forman enlaces peptídicos entre ellos, y el resultado es una cadena polipeptídica. (Véase también **Fig. 2.14**, página 42). La traducción termina cuando se alcanza alguno de los tres codones de terminación del mRNA. Después, el ribosoma, el mRNA y los tRNA pueden ser utilizados de nuevo.

El ribosoma se desplaza a lo largo del mRNA en dirección 5' → 3'. Cuando un ribosoma se desplaza a lo largo del mRNA, enseguida permitirá que quede expuesto el codón de iniciación. Entonces, pueden ensamblarse otros ribosomas y comenzar a sintetizar la proteína. De este modo, por lo general hay varios ribosomas unidos a un único mRNA, todos en diferentes etapas de la síntesis de proteínas. En las células procariontes, la traducción de mRNA a proteína puede comenzar incluso antes de que se complete la transcripción (**Fig. 8.10**). Como el mRNA se produce en el citoplasma, los ribosomas tienen acceso a los codones de iniciación de un mRNA que está siendo transcrito aun antes de que se forme la molécula completa de mRNA.

## Transcripción en eucariontes

En las células eucariontes, la transcripción tiene lugar en el núcleo. El mRNA debe estar completamente sintetizado y ser transportado al citoplasma a través de la membrana nuclear antes de que pueda comenzar la traducción. Además, el RNA sufre un procesamiento antes de abandonar el núcleo. En las células eucariontes, las regiones de genes que codifican proteínas a menudo están interrumpidas por DNA no codificante. Así, los genes eucariontes están compuestos por **exones**, las regiones de DNA *expresado*, e **intrones**, las regiones de DNA *interpuestas* que no codifican proteínas. En el núcleo, la RNA polimerasa sintetiza una molécula de RNA que contiene copias de los intrones y se denomina transcrito de RNA. Partículas conocidas como **ribonucleoproteínas nucleares pequeñas**, cuya abreviatura es **snRNP** (*small nuclear ribonucleoproteins*), eliminan los intrones, y cortan y empalman los exones. En algunos organismos, los intrones actúan como ribozimas para catalizar su propia eliminación (**Fig. 8.11**).

***

En resumen, los genes son las unidades de información biológica codificadas por la secuencia de bases nucleotídicas del DNA. Un gen se expresa, o se convierte en un producto dentro de la célula, a través de los procesos de transcripción y traducción. La información genética que porta el DNA se transfiere a una molécula de mRNA transitoria mediante la transcripción. Luego, durante la traducción, el mRNA

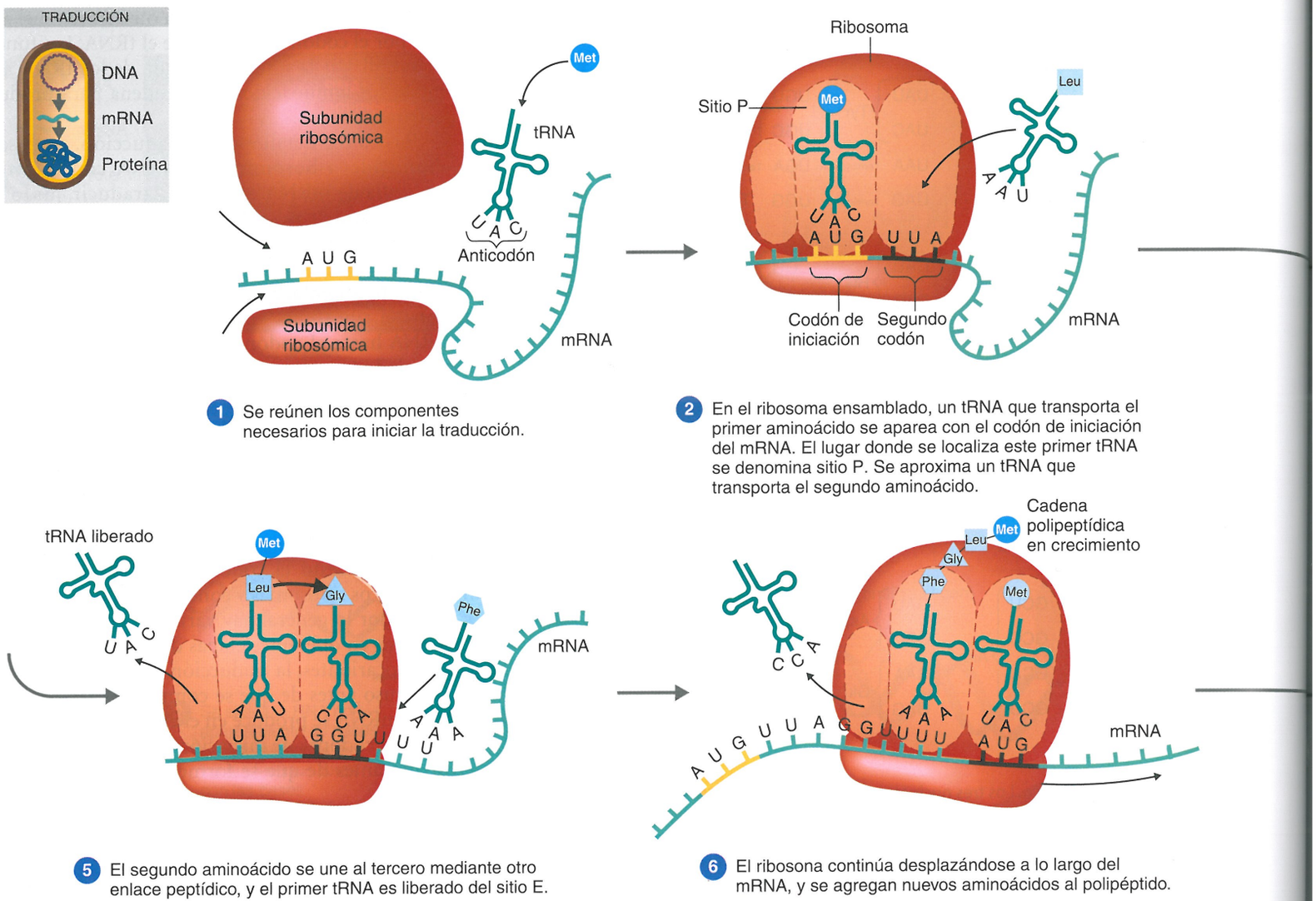


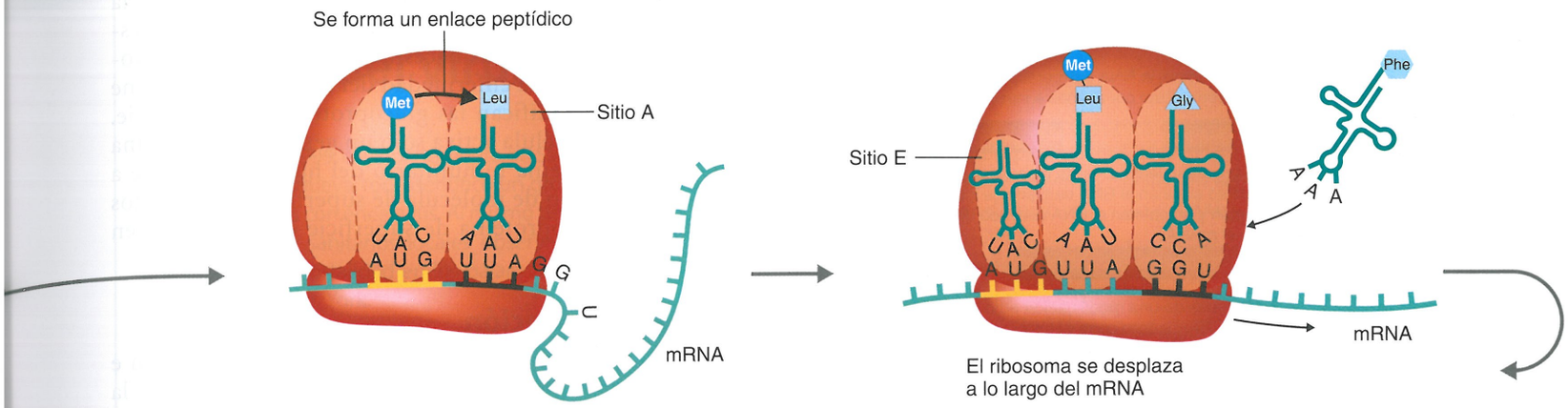

**Figura 8.9 Proceso de traducción.** El objetivo general de la traducción es producir proteínas utilizando los mRNA como fuente de información biológica. El complejo ciclo de acontecimientos aquí ilustrado muestra el papel fundamental del tRNA y los ribosomas en la decodificación de esta información. El ribosoma actúa como el sitio donde se decodifica la información codificada por el mRNA y también como el sitio donde se conectan los aminoácidos en las cadenas polipeptídicas. Las moléculas de tRNA actúan como los "traductores" reales, un extremo de cada tRNA reconoce un codón específico del mRNA, mientras que el otro extremo transporta el aminoácido codificado por ese codón.

? ¿Cuándo termina la traducción?

dirige el ensamblaje de los aminoácidos en una cadena polipeptídica: un ribosoma se une al mRNA, los tRNA llevan los aminoácidos al ribosoma según indique la secuencia del codón del mRNA, y el ribosoma ensambla los aminoácidos en la cadena que será la nueva proteína sintetizada.

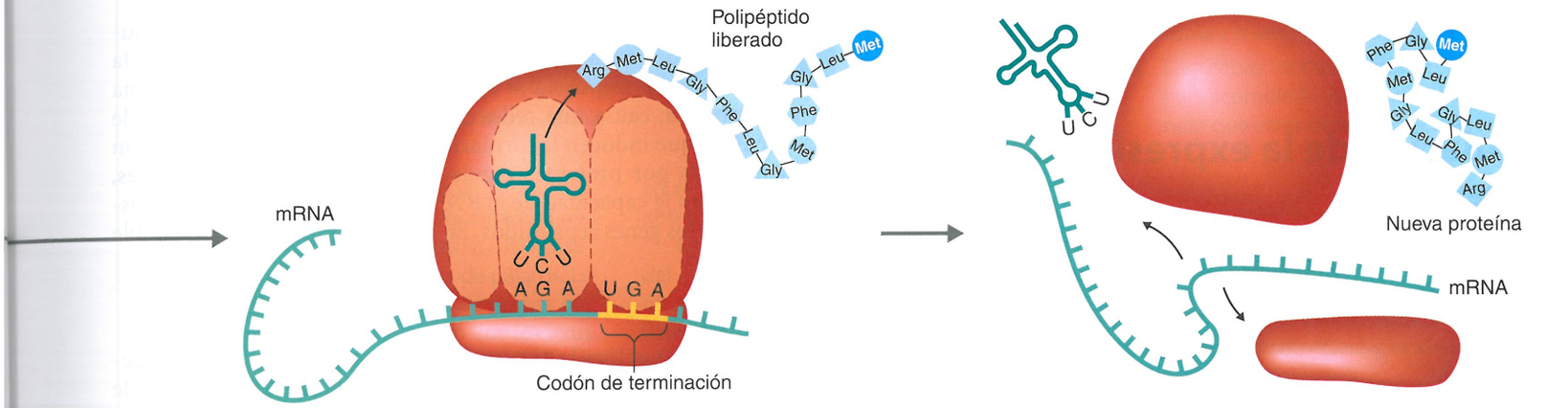
## EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Cuál es la función del promotor, el terminador y el mRNA en la transcripción? **8-4**
- ✓ ¿En qué se diferencia la producción de mRNA en eucariontes del proceso en procariontes? **8-5**




**3** El segundo codón del mRNA se aparea con un tRNA que transporta el segundo aminoácido en el sitio A. El primer aminoácido se une al segundo mediante un enlace peptídico. Esto une el polipéptido al tRNA del sitio P.

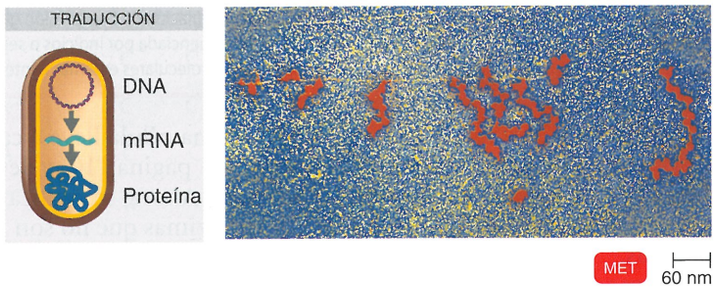
**4** El ribosoma se desplaza a lo largo del mRNA hasta que el segundo tRNA se encuentra en el sitio P. El siguiente codón que se va a traducir es llevado al sitio A. El primer tRNA ocupa ahora el sitio E.




**7** Cuando el ribosoma alcanza un codón de terminación, se libera el polipéptido.

**8** Finalmente, es liberado el último tRNA, y el ribosoma se separa. El polipéptido liberado forma una nueva proteína.

**Figura 8.9** (*continuación*)



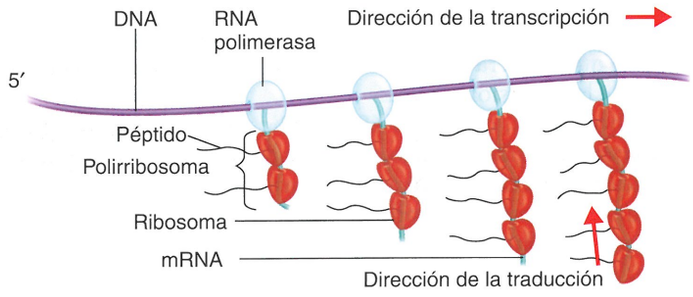




**Figura 8.10 Transcripción y traducción simultáneas en las bacterias.** Varias moléculas de mRNA se sintetizan al mismo tiempo. Las moléculas más largas fueron las primeras que se transcribieron en el promotor. Obsérvense los ribosomas unidos al mRNA recién formado. La microfotografía muestra un polirribosoma (numerosos ribosomas) en un solo gen bacteriano.

**?** ¿Por qué la traducción comienza antes de que se complete la transcripción en los procariontes, pero no en los eucariontes?

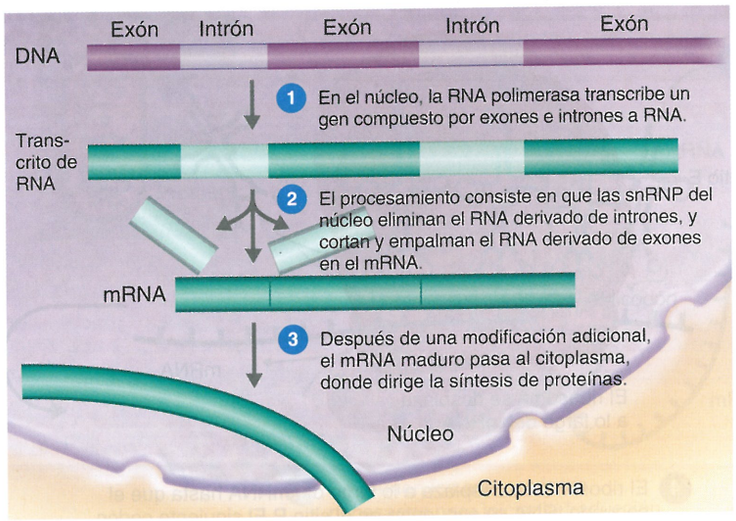



**Figura 8.11 Procesamiento del RNA en las células eucariontes.**

? ¿Por qué no puede utilizarse el transcrito de RNA para la traducción?

# Regulación de la expresión de genes bacterianos

**OBBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

- **8-6** Definir *operón*.
- **8-7** Explicar la regulación pretranscripción de la expresión génica en las bacterias.
- **8-8** Explicar la regulación postranscripción de la expresión génica.

Las maquinarias genética y metabólica de una célula están integradas y son interdependientes. La célula bacteriana lleva a cabo una enorme cantidad de reacciones metabólicas (véase Capítulo 5). La característica común de todas las reacciones metabólicas es que son catalizadas por enzimas, que son sintetizadas mediante transcripción y traducción. La inhibición por retroalimentación evita que una célula lleve a cabo reacciones químicas innecesarias (Capítulo 5, página 110) y detiene a las enzimas que ya han sido sintetizadas. Ahora, se analizarán los mecanismos que impiden la síntesis de enzimas que no son necesarias.

ASM: la regulación de la expresión génica es influenciada por indicios o señales moleculares externas e internas.

Como la síntesis de proteínas requiere una enorme cantidad de energía, las células ahorran energía sintetizando solo aquellas proteínas necesarias en un momento particular. A continuación, se considerará de qué manera se regulan las reacciones químicas mediante el control de la expresión génica.

Muchos genes, quizá del 60 al 80%, no están regulados, sino que son *constitutivos*, lo que significa que sus productos se sintetizan de manera constante a una tasa fija. Estos genes, que están efectivamente activados todo el tiempo, suelen codificar las enzimas que la célula necesita en cantidades bastante grandes para sus principales procesos vitales, por ejemplo, las enzimas de la glucólisis. La producción de otras enzimas se regula para que estén presentes solo cuando se las necesita. *Trypanosoma*, el protozoo parásito que provoca la enfermedad del sueño africana, tiene cientos de genes que codifican las glucoproteínas de superficie. En los protozoos, cada célula activa solo un gen de glucoproteína por vez. Cuando el sistema inmunitario del huésped destruye a los parásitos con un tipo de molécula de superficie, los parásitos que expresan una glucoproteína de superficie diferente pueden continuar creciendo.

## Control pretranscripción

Dos mecanismos de control genético conocidos como represión e inducción regulan la transcripción del mRNA y, por consiguiente, la síntesis de enzimas a partir de ellos. Estos mecanismos controlan la formación y la cantidad de enzimas en la célula, no las actividades de las enzimas.

### Represión

El mecanismo regulador que inhibe la expresión génica y disminuye la síntesis de enzimas se denomina **represión**. Por lo general, la represión es una respuesta al exceso de un producto final de una vía metabólica; causa una reducción de la velocidad de síntesis de las enzimas que inducen la formación de ese producto. La represión está mediada por proteínas reguladoras denominadas **represores**, que bloquean la capacidad de la RNA polimerasa de iniciar la transcripción de los genes reprimidos. En estado basal, un gen reprimible está *activado*.

### Inducción

El proceso que activa la transcripción de un gen o de varios genes es la **inducción**. Una sustancia que inicia la transcripción de un gen se denomina **inductor**, y las enzimas que se sintetizan en presencia de inductores son *enzimas inducibles*. Los genes requeridos para el metabolismo de la lactosa en *E. coli* representan un ejemplo bien conocido de sistema inducible. Uno de estos genes codifica la enzima β-galactosidasa, que descompone el sustrato lactosa en dos azúcares simples, glucosa y galactosa. (β hace referencia al tipo de enlace que une la glucosa y la galactosa). Si se coloca *E. coli* en un medio sin lactosa, los microorganismos casi no contienen β-galactosidasa; en cambio, cuando se agrega lactosa al medio, las células bacterianas producen una gran cantidad de la enzima. En la célula, la lactosa es convertida en el compuesto relacionado alolactosa, que es el inductor de estos genes; por ende, la presencia de lactosa induce indirectamente a las células a que sinteticen más enzima. En el estado basal, un gen inducible está *inactivado*.

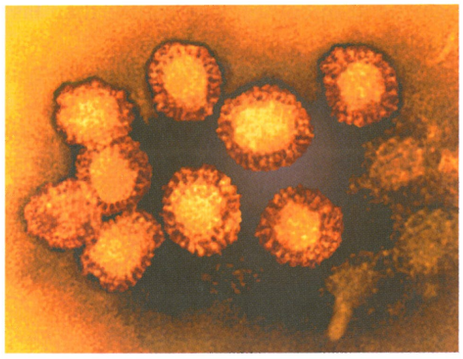
### Modelo del operón de expresión génica

Los detalles del control de la expresión génica por inducción y represión se describen mediante el modelo del operón, formulado en 1961 por Francois Jacob y Jacques Monod. El modelo muestra la inducción de las enzimas del catabolismo de la lactosa en *E. coli*. Además de la β-galactosidasa, estas enzimas incluyen la lac permeasa, que participa en el transporte de la lactosa al interior de la célula, y la transacetilasa, que metaboliza ciertos disacáridos distintos de la lactosa.

ENFOQUE CLÍNICO

# Rastreo del virus del Nilo occidental

En el verano de 1999, el Departamento de Salud de la ciudad de Nueva York identificó un grupo de seis pacientes con encefalitis. Al mismo tiempo, funcionarios sanitarios locales observaron aumento de la mortalidad en los pájaros de la ciudad de Nueva York. No se cultivó ninguna bacteria en la sangre ni el líquido cefalorraquídeo de los pacientes. Los virus transmitidos por mosquitos son una causa probable de encefalitis aséptica durante el verano. Los arbovirus, transmitidos por artrópodos, se propagan entre huéspedes vertebrados susceptibles a través de artrópodos hematófagos, como los mosquitos.



Virus del Nilo occidental

MET 40 nm

Poco después, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) llevaron a cabo la secuenciación de ácidos nucleicos de pájaros. La comparación de las secuencias de ácidos nucleicos con bases de datos indicó que los virus estaban estrechamente relacionados con el virus del Nilo occidental (WNV), que nunca se había aislado en el hemisferio occidental.

En 2007 se había hallado WNV en pájaros de todos los estados, excepto Alaska y Hawaii. En 2009, los CDC consideraron endémico el WNV en los Estados Unidos.

Este flavivirus del Viejo Mundo fue aislado por primera vez en 1937, en el distrito Nilo occidental de Uganda. A principios de la década de 1950, los científicos reconocieron brotes de encefalitis por WNV en seres humanos en Egipto e Israel. Considerado al principio un arbovirus menor, el WNV ha surgido como una preocupación sanitaria y veterinaria importante en el sur de Europa, la cuenca del Mediterráneo y Norteamérica.

Los investigadores estudiaron el genoma del virus para detectar indicios acerca de su recorrido alrededor del mundo. El genoma del flavivirus consiste en un RNA monocatenario positivo, formado por 10 948 pares de bases. (El RNA positivo puede actuar como mRNA y ser traducido). El virus ha adquirido varias mutaciones, y los investigadores están buscando pistas en estas mutaciones que determinen el viaje del virus.

1. Utilizando porciones de los genomas (mostradas abajo) que codifican proteínas virales, ¿puede determinar el grado de similitud de estos virus? ¿Puede descifrar su movimiento alrededor del mundo?

   **Determine los aminoácidos codificados y agrupe los virus sobre la base del porcentaje de similitud con la cepa de Uganda.**

2. Basándose en los aminoácidos, hay dos grupos denominados clados.

   **¿Puede identificar los dos grupos?**

3. Las cepas norteamericana y australiana han acumulado más mutaciones, de manera que estas deberían ser más recientes.

   **Calcule los porcentajes de diferencia entre los nucleótidos para determinar cómo se relacionan los virus dentro de su clado.**

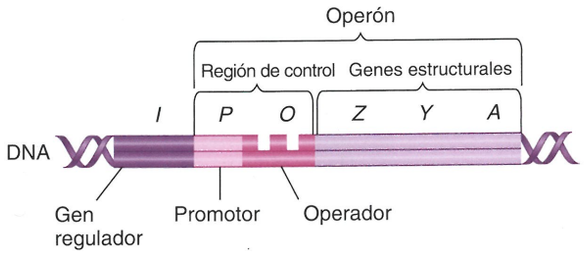
4. Si bien pueden observarse grupos genéticamente relacionados o clados, el recorrido real del virus sigue siendo difícil de establecer.

Fuente: adaptado de datos de los CDC.

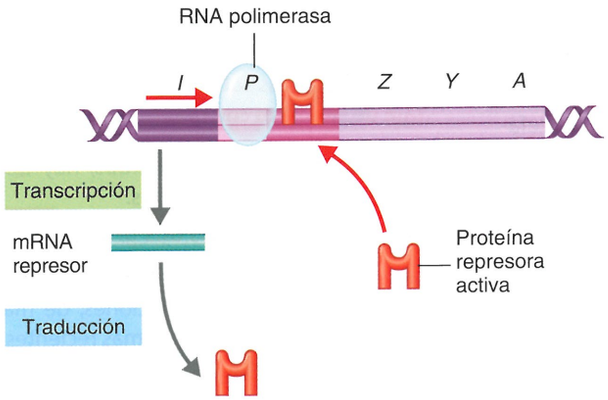
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Australia** | A | C | C | C | C | G | U | C | C | A | C | C | C | U | U | U | C | A | A | U | U |
| **Egipto** | A | A | U | C | G | A | U | C | A | U | C | U | U | C | G | U | C | G | A | U | C |
| **Francia** | A | A | U | C | G | A | U | C | A | U | C | G | U | C | G | U | C | G | A | U | C |
| **Israel** | A | U | C | C | A | U | U | C | A | U | C | C | U | C | A | U | C | G | A | U | U |
| **Italia** | A | U | C | C | A | C | U | C | A | U | C | C | U | C | G | U | C | G | A | U | U |
| **Kenia** | A | U | C | C | A | C | U | C | A | U | C | C | U | C | G | U | C | G | A | U | U |
| **México** | A | A | C | C | C | U | U | C | C | U | C | C | C | C | U | U | C | G | A | U | U |
| **Estados Unidos** | A | A | C | C | C | C | U | C | C | U | C | C | C | C | U | U | C | G | A | U | U |
| **Uganda** | A | U | A | C | G | A | U | C | A | U | G | C | U | C | G | U | C | C | A | U | C |

Los genes de las tres enzimas involucradas en la captación y la utilización de la lactosa están próximos entre sí en el cromosoma bacteriano y son regulados juntos (Fig. 8.12). Estos genes, que determinan las estructuras de las proteínas, se denominan *genes estructurales* para distinguirlos de la región de control contigua en el DNA. Cuando se introduce lactosa en el medio de cultivo, todos los genes estructurales *lac* se transcriben y traducen de forma rápida y simultánea. A continuación, se explicará cómo se produce esta regulación.

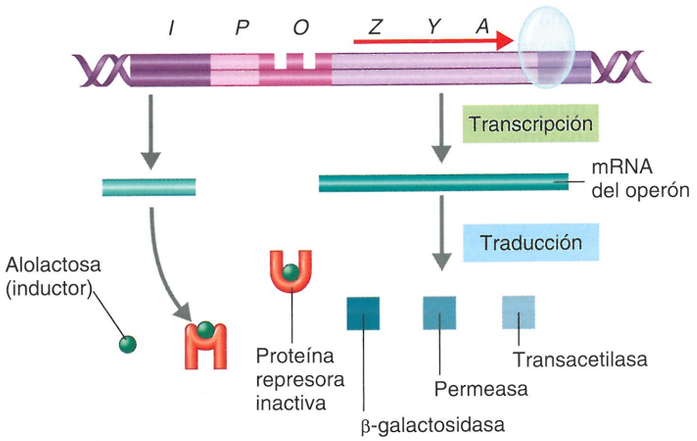
En la región de control del operón *lac*, hay dos segmentos de DNA relativamente cortos. Uno, el promotor, es el segmento donde




**1 Estructura del operón.** El operón consiste en los sitios promotor (*P*) y operador (*O*) y genes estructurales que codifican la proteína. El operón es regulado por el producto del gen regulador (*I*).




**2 Represor activo, operón desactivado.** La proteína represora se une al operador, lo que evita la transcripción del operón.




**3 Represor inactivo, operón activado.** Cuando el inductor alolactosa se une con la proteína represora, el represor inactivado ya no puede bloquear la transcripción. Se transcriben los genes estructurales, lo que finalmente determina la producción de las enzimas necesarias para el catabolismo de la lactosa.

**Figura 8.12 Operón inducible.** Las enzimas que digieren la lactosa se producen en presencia de lactosa. En *E. coli*, los genes de las tres enzimas se encuentran en el operón *lac*. La β-galactosidasa es codificada por *lacZ*. El gen *lacY* codifica la lac permeasa, y *lacA* codifica la transacetilasa, cuya función en el metabolito de la lactosa todavía no se ha esclarecido.

**?** ¿Qué es lo que causa la transcripción de una enzima inducible?

la RNA polimerasa inicia la transcripción. El otro es el **operador**, que es como un semáforo que emite una señal de avance o de detención para la transcripción de los genes estructurales. Un conjunto de sitios operadores y promotores, y los genes estructurales que ellos controlan, es lo que define a un **operón**; por lo tanto, la combinación de los tres genes estructurales *lac* y las regiones de control contiguas se denomina operón *lac*.

Un gen regulador llamado *gen I* codifica una proteína represora que activa o desactiva los operones inducibles y reprimibles. El operón *lac* es un **operón inducible** (véase Fig. 8.12). En ausencia de lactosa, el represor se une a un metabolito de la lactosa en lugar de al operador, y se transcriben las enzimas de digestión de la lactosa.

En los **operones reprimibles**, los genes estructurales se transcriben hasta que son desactivados (Fig. 8.13). Los genes de las enzimas involucradas en la síntesis de triptófano están regulados de esta manera. Los genes estructurales se transcriben y traducen, con la consiguiente síntesis de triptófano. Cuando hay un exceso de triptófano, este actúa como un **correpresor** y se une a la proteína represora. Ahora, esta puede unirse al operador y detener la síntesis adicional de triptófano.

## EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Utilice la siguiente vía metabólica para responder las siguientes preguntas. **8-6**

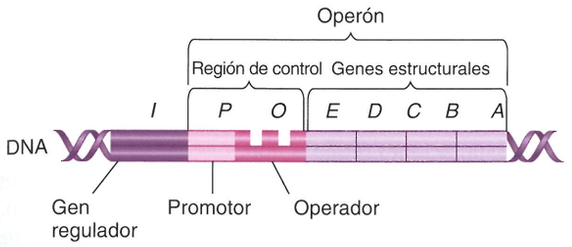
$$\text{Sustrato A} \xrightarrow{\textit{enzima a}} \text{Intermediario B} \xrightarrow{\textit{enzima b}} \text{Producto final C}$$

**a.** Si la enzima *a* es inducible y no se está sintetizando en este momento, una (1) proteína _____ debe estar unida estrechamente al (2) sitio _____. Cuando el inductor está presente, este se unirá al (3) _____ de modo que puede producirse (4) _____.
**b.** Si la enzima *a* es reprimible, el producto final C, denominado (1) _____, causa la unión de (2) _____ a (3) _____. ¿Qué causa la desrepresión?

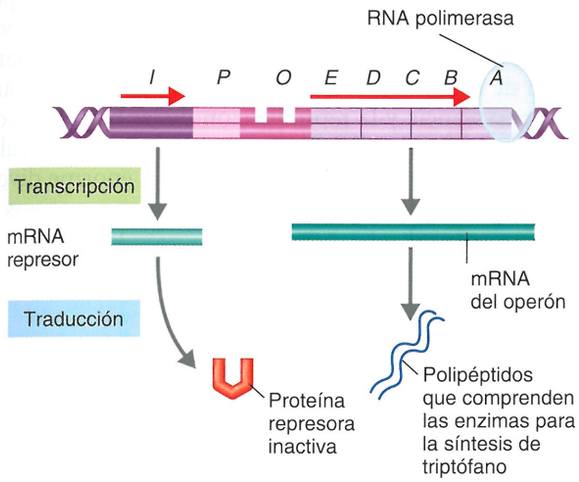
## Regulación positiva

La regulación del operón de lactosa también depende de la concentración de glucosa en el medio, que a su vez controla la concentración intracelular de la pequeña molécula de **AMP cíclico (cAMP)**, una sustancia derivada del ATP que actúa como señal de alarma celular. Las enzimas que metabolizan la glucosa son constitutivas, y las células crecen a su máxima velocidad con la glucosa como fuente de carbono porque pueden utilizarla de manera muy eficaz (Fig. 8.14). Cuando ya no se dispone de glucosa, se acumula cAMP en la célula. Este se une al sitio alostérico de una *proteína activadora por catabolitos (CAP, catabolic activator protein)*. Entonces, la CAP se une con el promotor *lac*, que inicia la transcripción al facilitar la unión de la RNA polimerasa al promotor. Por lo tanto, la transcripción del operón *lac* requiere tanto la presencia de lactosa como la ausencia de glucosa (Fig. 8.15).

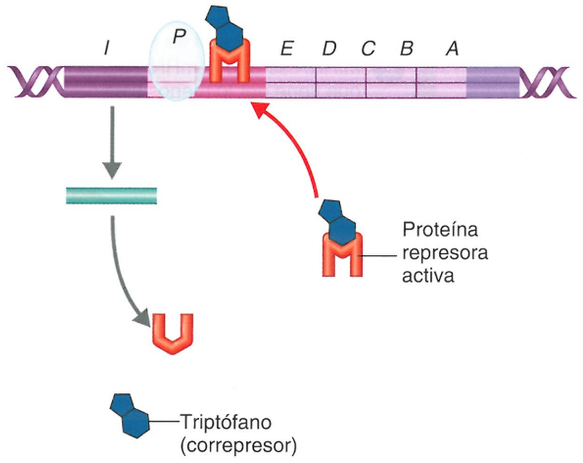
El AMP cíclico es un ejemplo de una *alarmona*, una señal de alarma química que promueve la respuesta de una célula a la agresión ambiental o nutricional. (En este caso, la agresión es la falta de glucosa). El mismo mecanismo que involucra al cAMP permite que la célula utilice otros azúcares. La inhibición del metabolismo de fuentes de carbono alternativas por la glucosa se denomina **represión por catabolitos** (o *efecto glucosa*). Cuando se dispone de glu-




1 **Estructura del operón.** El operón consiste en los sitios promotor (*P*) y operador (*O*) y genes estructurales que codifican la proteína. El operón es regulado por el producto del gen regulador (*I*).




2 **Represor desactivado, operón activado.** El represor está inactivo, y tienen lugar la transcripción y la traducción, lo que lleva a la síntesis de triptófano.




3 **Represor activado, operón desactivado.** Cuando el correpresor triptófano se une con la proteína represora, el represor activado se une al operador, lo que evita la transcripción del operón.

**Figura 8.13 Operón reprimible.** El triptófano, un aminoácido, es producido por enzimas anabólicas codificadas por cinco genes estructurales. La acumulación de triptófano reprime la transcripción de estos genes, lo que evita la síntesis adicional de triptófano. Aquí se muestra el operón *trp* de *E. coli*.

? ¿Qué es lo que causa la transcripción de una enzima reprimible?

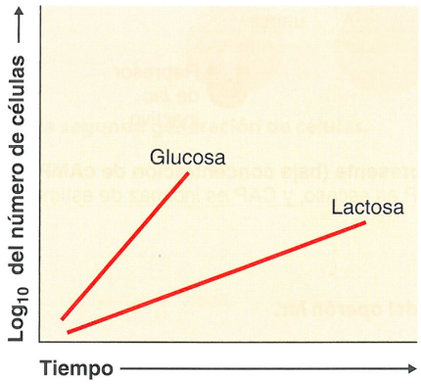
cosa, la concentración de cAMP en la célula es baja, y por consiguiente, la CAP no está unida.

### Control epigenético

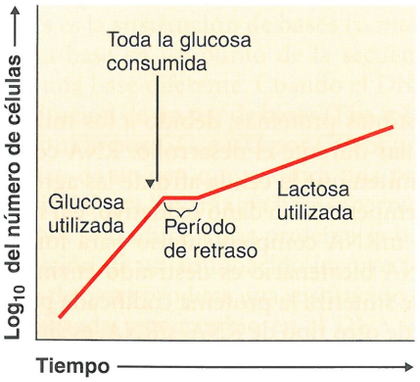
Las células eucariontes y bacterianas pueden desactivar genes mediante la metilación de ciertos nucleótidos, es decir, agregando un grupo metilo ($-CH_3$). Los genes metilados (desactivados) son transmitidos a las células de la descendencia. A diferencia de las mutaciones, esto no es permanente, y los genes pueden activarse en una generación ulterior. Esto se denomina *herencia epigenética* (*epigenética* = sobre los genes). La epigenética puede explicar por qué las bacterias se comportan de manera diferente en una biopelícula (véase Apliciones de la microbiología, página 54).

## Control postranscripción

Algunos mecanismos reguladores detienen la síntesis proteica una vez producida la transcripción. Moléculas de RNA monocatenario de alrededor de 22 nucleótidos, denominadas **micro-RNA (miRNA)**, inhiben la producción de proteínas en las células eucariontes. En los seres humanos, los miRNA producidos durante el desarrollo permiten que diferentes células produzcan distintas proteínas. Las células cardíacas y las cutáneas tienen los mismos genes, pero las células



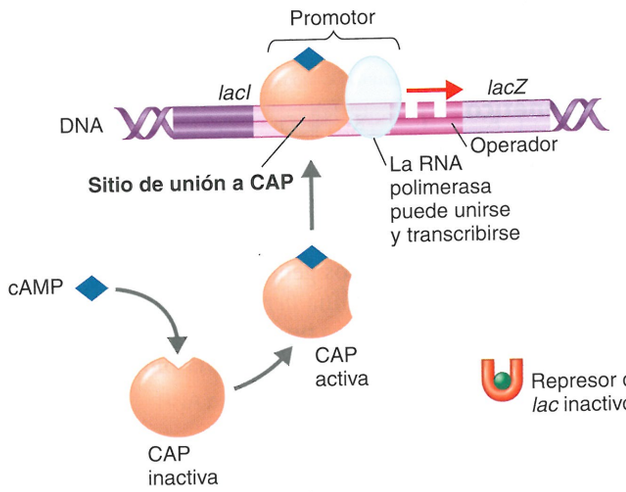

**(a)** Las bacterias que crecen con glucosa como única fuente de carbono lo hacen más rápido que con lactosa.



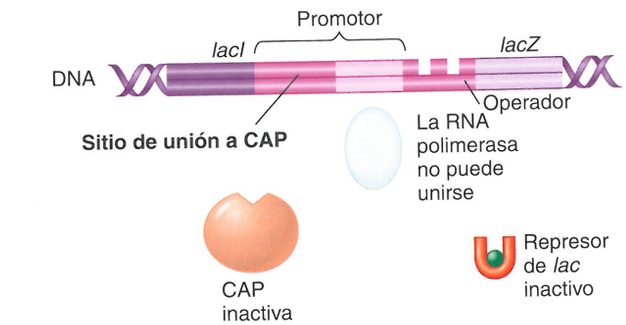

**(b)** Las bacterias que crecen en un medio que contiene glucosa y lactosa consumen primero la glucosa y después, tras un breve tiempo de retraso, la lactosa. Durante el tiempo de retraso, aumenta el cAMP, se transcribe el operón *lac*, se transporta más lactosa al interior de la célula y se sintetiza β-galactosidasa para degradar la lactosa.

**Figura 8.14 Tasa de crecimiento de *E. coli* en presencia de glucosa y lactosa.**

? ¿Por qué cuando el medio contiene glucosa y lactosa las células consumirán primero la glucosa?




**(a) Lactosa presente, glucosa escasa (alta concentración de cAMP).** Si la glucosa es escasa, la alta concentración de cAMP activa la CAP, y el operón *lac* produce grandes cantidades de mRNA para la digestión de la lactosa.




**(b) Lactosa presente, glucosa presente (baja concentración de cAMP).** En presencia de glucosa, el cAMP es escaso, y CAP es incapaz de estimular la transcripción.

**Figura 8.15 Regulación positiva del operón *lac*.**

? ¿Se producirá la transcripción del operón *lac* en presencia de lactosa y glucosa? ¿Y en presencia de lactosa y ausencia de glucosa? ¿Y en presencia de glucosa y ausencia de lactosa?

de cada órgano producen distintas proteínas, debido a los miRNA producidos en cada tipo celular durante el desarrollo. RNA cortos similares de las bacterias permiten que la célula afronte las agresiones ambientales, como baja temperatura o daño oxidativo. Un miRNA aparea sus bases con un mRNA complementario para formar un RNA bicatenario. Este RNA bicatenario es destruido enzimáticamente, de manera que no se sintetiza la proteína codificada por el mRNA (Fig. 8.16). La acción de otro tipo de RNA, siRNA, es similar y se comenta en la página 251.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Cuál es la función del cAMP en la regulación de la expresión génica? **8-7**
- ✓ ¿Cómo detiene el miRNA la síntesis de proteínas? **8-8**

# Cambios del material genético

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- **8-9** Clasificar las mutaciones según el tipo.
- **8-10** Describir dos maneras en las que pueden repararse las mutaciones.
- **8-11** Describir el efecto de los mutágenos sobre la tasa de mutación.
- **8-12** Reseñar los métodos de selección directa e indirecta de mutantes.
- **8-13** Identificar el objetivo y delinear el procedimiento de la prueba de Ames.

El DNA de una célula puede ser modificado por mutaciones y por transferencia génica horizontal. Los cambios del DNA causan variaciones genéticas que pueden repercutir en la función microbiana (p. ej., formación de biopelículas, patogenicidad y resistencia a antibióticos). La supervivencia y la reproducción de las bacterias con un nuevo genotipo pueden ser favorecidas por ambientes naturales e influenciadas por el hombre, lo que determina una enorme diversidad de microorganismos. La supervivencia de nuevos genotipos se denomina **selección natural**.

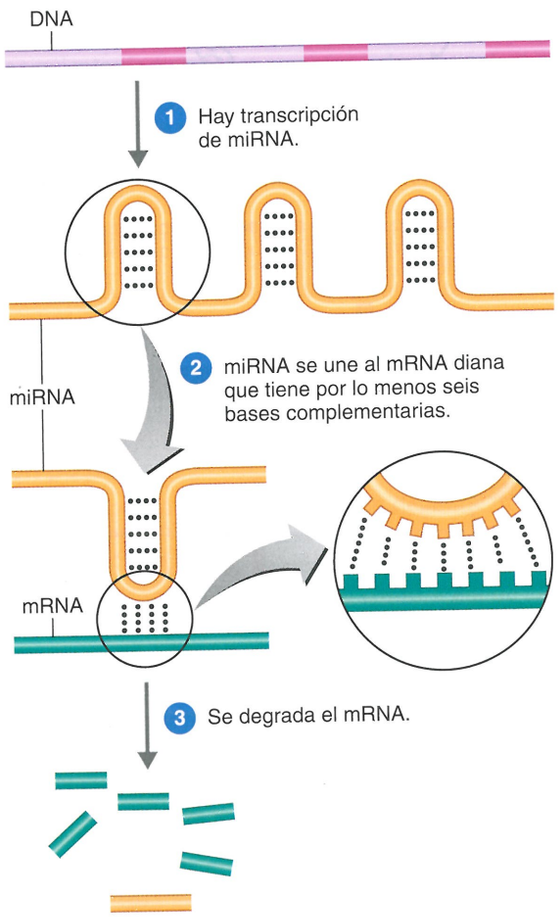



**Figura 8.16 Los micro-RNA controlan un amplio espectro de actividades celulares.**

? En los mamíferos, algunos miRNA se hibridan con RNA viral. ¿Qué sucedería si se produjera una mutación en el gen de miRNA?

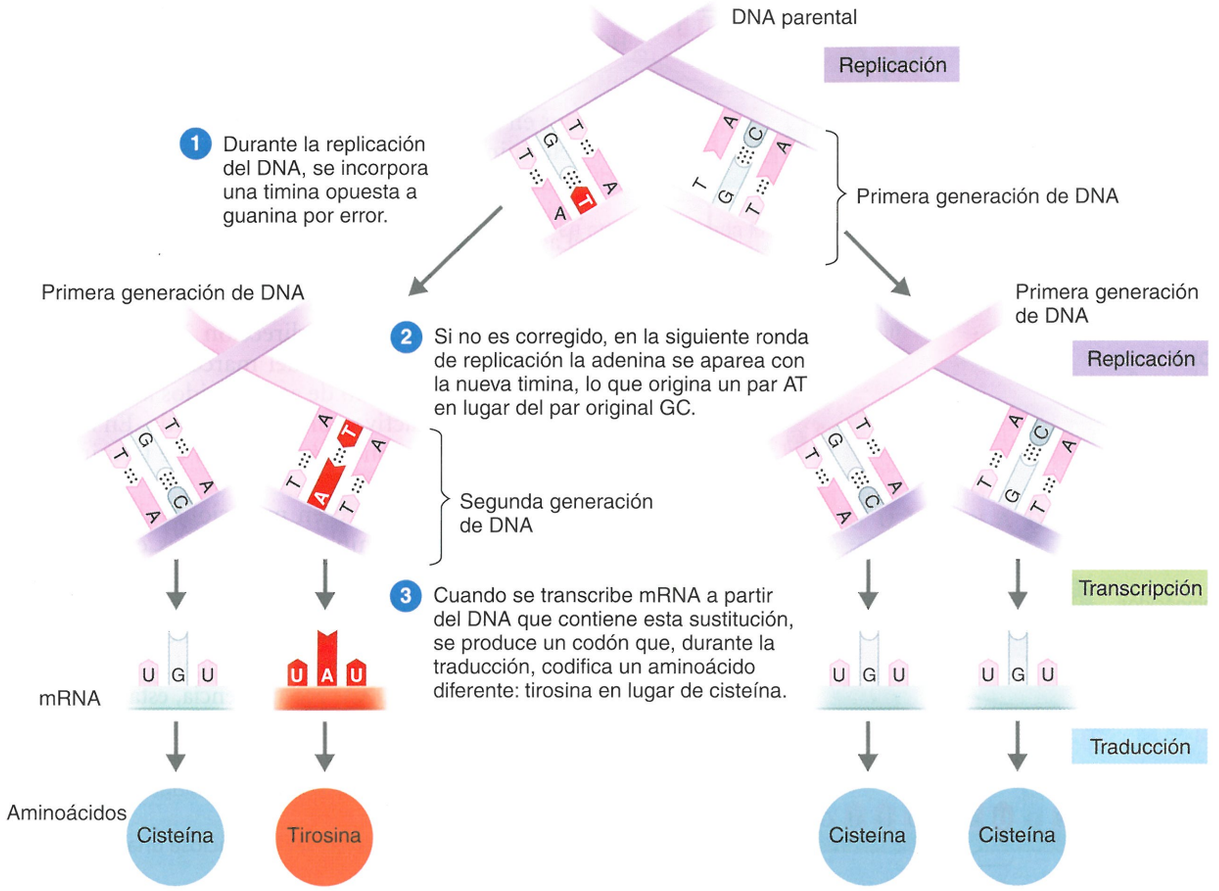



**Figura 8.17 Sustituciones de bases. Esta mutación produce una proteína alterada en la segunda generación de células.**

? ¿Una sustitución de bases determina siempre un aminoácido diferente?

## Mutación

Una **mutación** es un cambio permanente en la secuencia de bases del DNA. En ocasiones, un cambio de este tipo provoca una alteración del producto codificado por ese gen. Por ejemplo, cuando se produce una mutación del gen de una enzima, la enzima codificada por ese gen puede tornarse inactiva o menos activa, debido a que ha cambiado su secuencia de aminoácidos. Este cambio del genotipo puede ser perjudicial, o incluso letal, si la célula pierde un rasgo fenotípico que necesita. En cambio, una mutación puede ser beneficiosa si, por ejemplo, la enzima alterada codificada por el gen mutante tiene una actividad nueva o mayor que beneficia a la célula.

## Tipos de mutaciones

Muchas mutaciones simples son silenciosas (neutrales); el cambio en la secuencia de bases del DNA no provoca alteraciones en la actividad del producto codificado por el gen. Las mutaciones silenciosas suelen producirse cuando un nucleótido es sustituido por otro en el DNA, en especial en la ubicación correspondiente a la tercera posición del codón del mRNA. Debido a la degeneración del código genético, el nuevo codón resultante podría seguir codificando el mismo aminoácido. Incluso si cambia el aminoácido, la función de la proteína puede no cambiar si el aminoácido está en una parte no vital de la proteína o tiene una composición química muy similar a la del aminoácido original.

El tipo de mutación más frecuente que afecta a un único par de bases es la **sustitución de bases** (o *mutación puntual*), en la que una única base en un punto de la secuencia del DNA es reemplazada por una base diferente. Cuando el DNA se replica, el resultado es la sustitución de un par de bases (Fig. 8.17). Por ejemplo, AT podría ser sustituido por GC, o CG por GC. Si una sustitución de bases sucede dentro de un gen que codifica una proteína, el mRNA transcrito a partir del gen llevará una base incorrecta en esa posición. Cuando el mRNA se traduce a una proteína, la base incorrecta puede causar la inserción de un aminoácido incorrecto en la proteína. Si la sustitución de bases produce una sustitución de aminoácidos en la proteína sintetizada, este cambio en el DNA se conoce como **mutación de cambio de sentido** (*missense*) (Fig. 8.18a y b).

Los efectos de estas mutaciones pueden ser importantes. Por ejemplo, la drepanocitosis es causada por un solo cambio en el gen de globina, el componente proteico de la hemoglobina. La hemoglobina tiene como función fundamental transportar el oxígeno de los pulmones a los tejidos. Un solo cambio de una A por una T en un sitio específico produce el cambio de ácido glutámico por valina

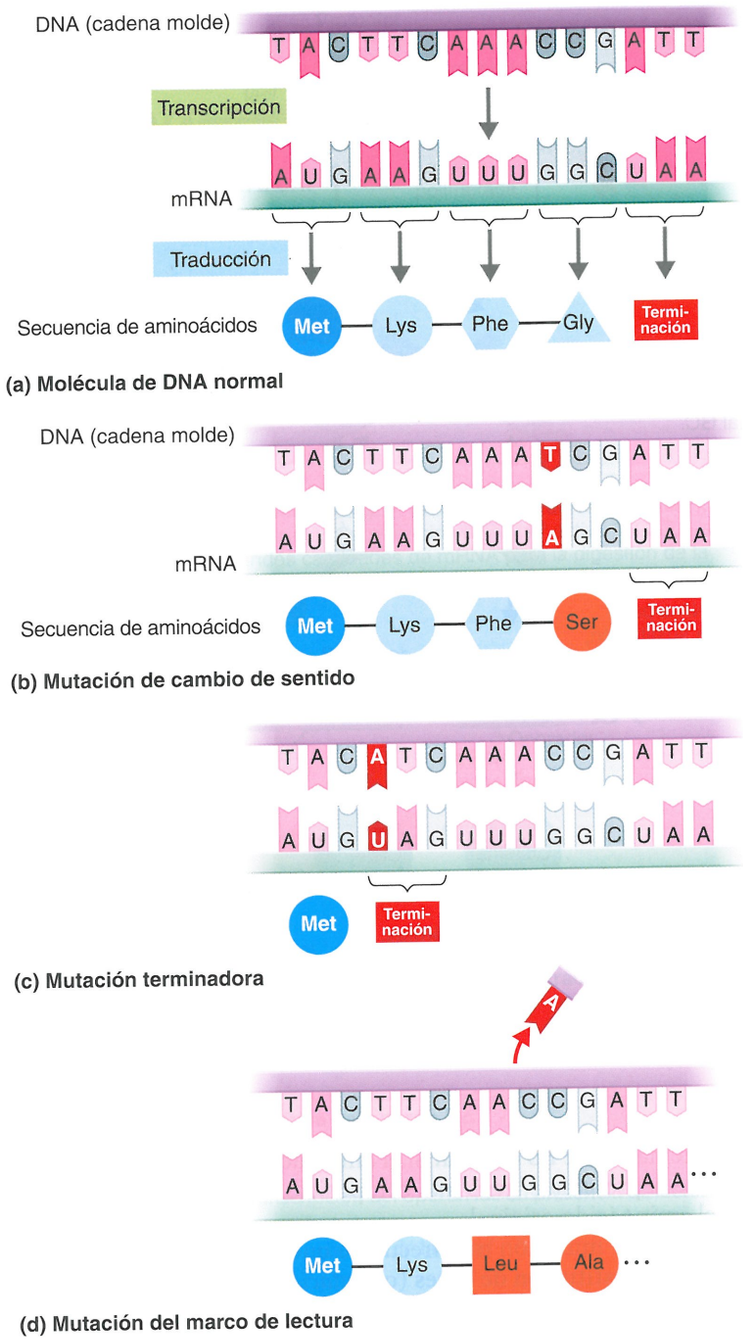



**Figura 8.18 Tipos de mutaciones y sus efectos sobre las secuencias de aminoácidos de las proteínas.**

**?** ¿Qué sucede si la base 9 de (a) es reemplazada por C?

en la proteína. Este cambio modifica la forma de la molécula de hemoglobina cuando hay baja concentración de oxígeno, lo que a su vez altera la forma de los eritrocitos y dificulta en gran medida su circulación a través de los capilares, lo que puede limitar el flujo sanguíneo y causar daño orgánico.

Al crear un codón de terminación en la mitad de una molécula de mRNA, algunas sustituciones de bases impiden efectivamente la síntesis de una proteína funcional completa; solo se sintetiza un fragmento. Por consiguiente, una sustitución de bases que da origen a un codón de terminación se denomina **mutación terminadora** (Fig. 8.18c).

Además de las mutaciones de pares de bases, también hay cambios en el DNA denominados **mutaciones del marco de lectura**, que determinan la deleción o la inserción de un par de nucleótidos o de algunos pares de nucleótidos en el DNA (Fig. 8.18d). Este tipo de mutación puede cambiar el "marco de lectura de la traducción", es decir, el agrupamiento en series de tres nucleótidos reconocidos como codones por los tRNA durante la traducción. Por ejemplo, la deleción de un par de nucleótidos en el medio de un gen causa cambios de muchos aminoácidos en dirección 3' desde el sitio de la mutación original. Las mutaciones del marco de lectura casi siempre determinan un largo tramo de aminoácidos alterados y la producción de una proteína inactiva por el gen mutado. En la mayoría de los casos, finalmente se encontrará un codón de terminación, lo que finaliza la traducción.

En ocasiones aparecen mutaciones donde se agregan (se insertan) cantidades significativas de bases en un gen. Por ejemplo, la enfermedad de Huntington es un trastorno neurológico progresivo causado por la inserción de bases adicionales en un gen particular.

Las sustituciones de bases y las mutaciones del marco de lectura pueden aparecer de forma espontánea, debido a errores ocasionales durante la replicación del DNA. En apariencia, estas **mutaciones espontáneas** suceden en ausencia de agentes causantes de mutaciones.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿De qué manera puede ser beneficiosa una mutación? **8-9**

## Mutágenos

### Mutágenos químicos

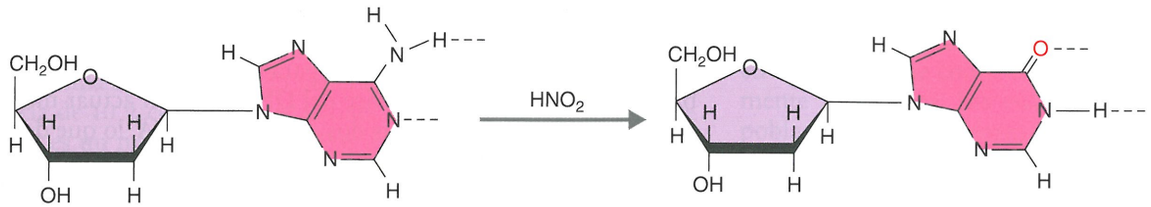
Los agentes ambientales (p. ej., ciertas sustancias químicas y las radiaciones) que de forma directa o indirecta causan mutaciones se denominan **mutágenos**. En el mundo microbiano, ciertas mutaciones inducen resistencia a los antibióticos (véase Enfoque clínico del Capítulo 26, página 756).

### Caso clínico

El DNA de una persona puede sufrir mutaciones. Un nucleótido incorrecto en el DNA provoca una mutación, que podría alterar la función del gen. El cáncer es el crecimiento celular anormal causado por mutaciones. Estas mutaciones pueden ser hereditarias.

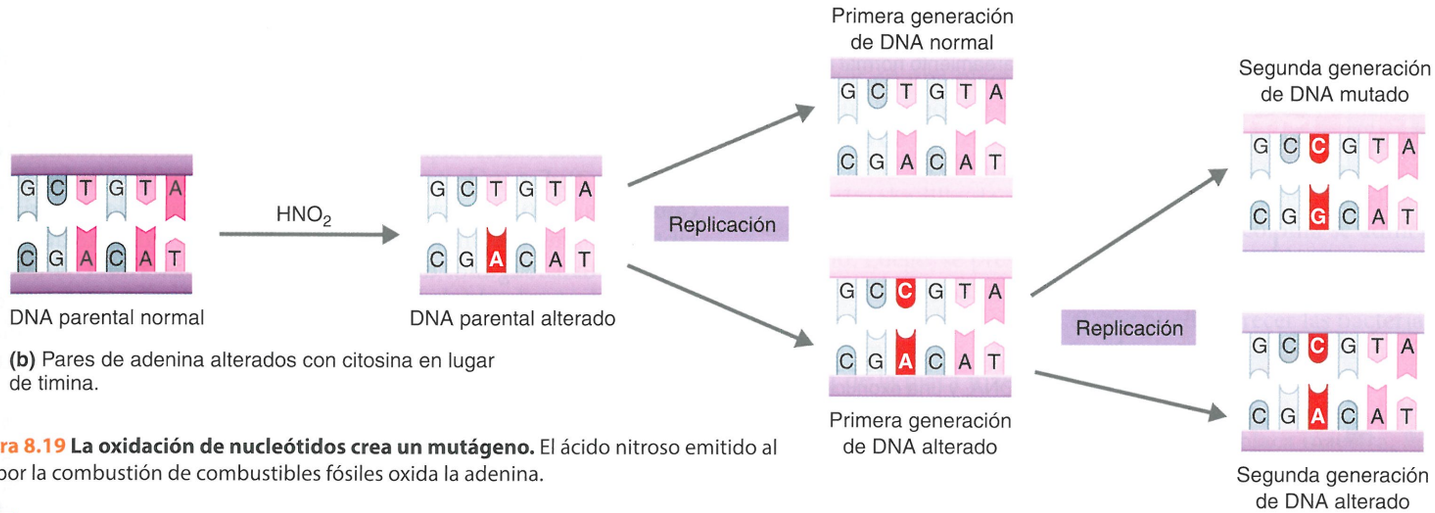
Mientras Marcel y su esposa Janice regresan en automóvil a su casa desde el consultorio del médico, repasan los antecedentes familiares de Marcel. El hermano de este, Robert, falleció por cáncer de colon 10 años atrás, pero Marcel siempre ha sido muy saludable. Aun a los 70 años, ni siquiera ha pensado alguna vez en dejar de trabajar en su parrilla en Memphis, en la que antes era copropietario con su hermano hasta su muerte.

**¿Qué factores pueden haber contribuido al cáncer de colon de Marcel?**




**(a)** El nucleósido de adenosina normalmente forma pares de bases mediante puentes de hidrógeno con un oxígeno y un hidrógeno de un nucleótido de timina o uracilo.

La adenina alterada formará un puente de hidrógeno con un hidrógeno y un nitrógeno de un nucleótido de citosina.




**(b)** Pares de adenina alterados con citosina en lugar de timina.

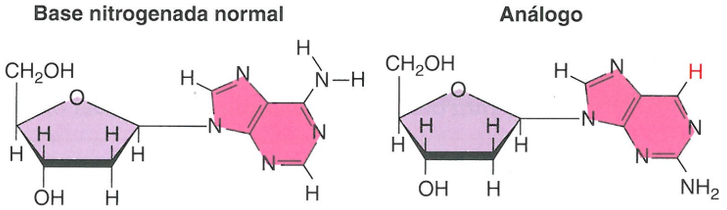
**Figura 8.19 La oxidación de nucleótidos crea un mutágeno.** El ácido nitroso emitido al aire por la combustión de combustibles fósiles oxida la adenina.

**?** ¿Qué es un mutágeno?

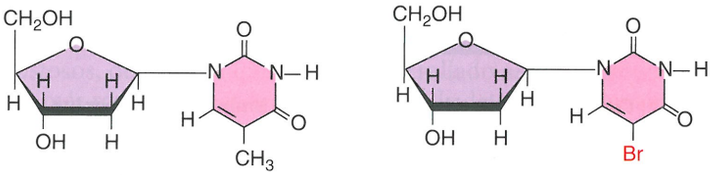
El ácido nitroso es una de las principales sustancias químicas que se sabe actúa como mutágeno. La Figura 8.19 ilustra cómo la exposición de DNA a ácido nitroso puede convertir la base adenina en una forma que ya no se aparea con timina, sino que lo hace con citosina. Cuando se replica el DNA que contiene estas adeninas modificadas, una molécula de DNA hija (primera generación) tendrá una secuencia de pares de bases diferente de la del DNA parental. Por último, algunos pares de bases AT de la cadena parental habrán cambiado a pares de bases GC en una segunda generación. El ácido nitroso produce un cambio específico de pares de bases en el DNA. Como todos los mutágenos, altera el DNA en sitios aleatorios.

Otro tipo de mutágeno químico está representado por los **análogos de nucleósidos**. Estas moléculas tienen una estructura similar a la de las bases nitrogenadas normales, pero sus propiedades de apareamiento de bases están ligeramente alteradas. En la Figura 8.20 se muestran dos ejemplos, la 2-aminopurina y el 5-bromouracilo. Cuando se agregan análogos de nucleósidos a las células en crecimiento, estos se incorporan de manera aleatoria al DNA celular en el lugar de las bases normales. Luego, durante la replicación del DNA, los análogos causan errores de apareamiento de bases. Las bases apareadas de modo incorrecto se copiarán durante la replicación ulterior del DNA, lo que provocará sustituciones de pares de bases en las células de la progenie. Algunos fármacos antivirales y antineoplásicos son análogos de nucleósidos, como la AZT (azidotimidina), uno de los principales fármacos utilizados para tratar la infección por HIV.

Otros mutágenos químicos causan deleciones o inserciones pequeñas que pueden producir cambios del marco de lectura. Por ejemplo, en ciertas condiciones, el benzopireno (presente en el




**(a)** La 2-aminopurina se incorpora al DNA en lugar de adenina, pero puede aparearse con citosina, de manera que un par AT se convierte en un par CG.




**(b)** El 5-bromouracilo se utiliza como fármaco antineoplásico porque las enzimas celulares lo reconocen en forma errónea como timina, pero se aparea con citosina. En la siguiente replicación del DNA, un par AT se convierte en un par GC.

**Figura 8.20 Análogos de nucleósidos y bases nitrogenadas que reemplazan.** Un nucleósido es fosforilado, y el nucleótido resultante se utiliza para sintetizar DNA.

**?** ¿Por qué estos fármacos destruyen células?

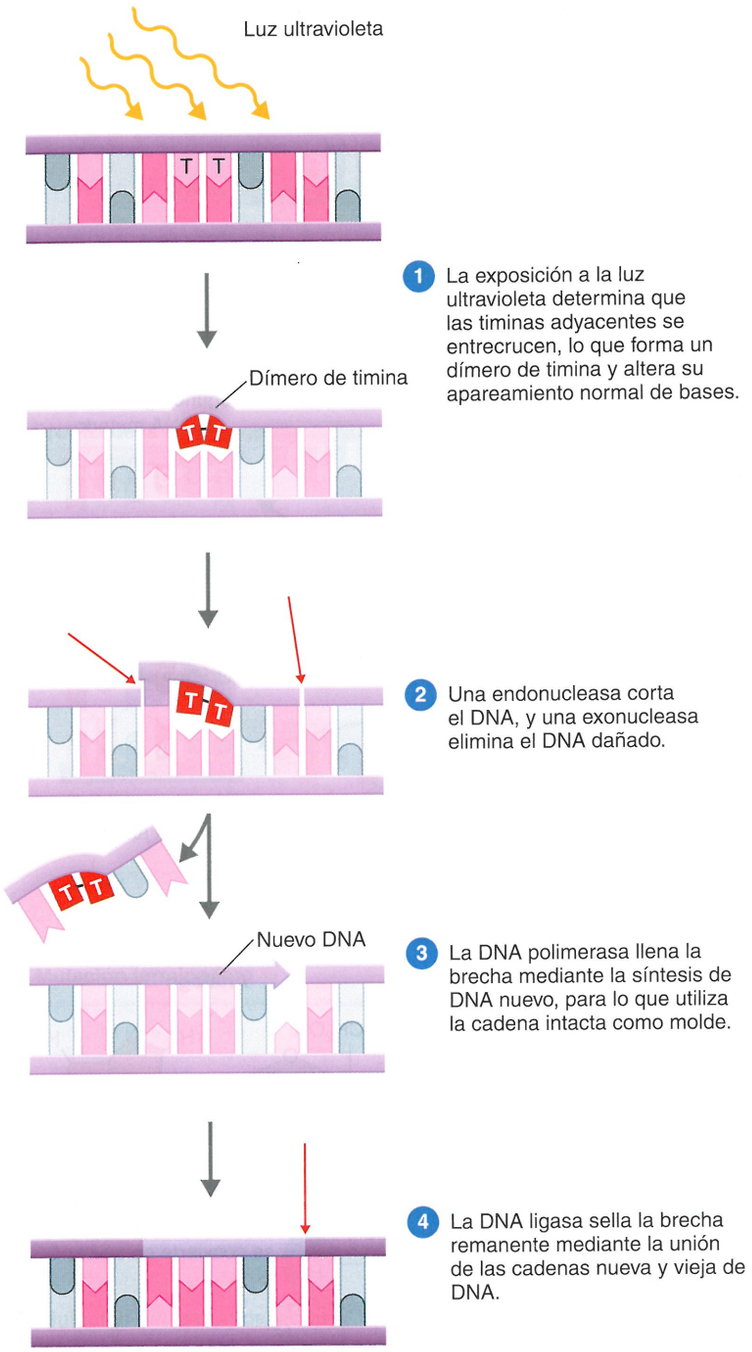



**Figura 8.21 Creación y reparación de un dímero de timina causado por luz ultravioleta.** Tras la exposición a luz ultravioleta, las timinas adyacentes pueden entrecruzarse y formar un dímero de timina. En ausencia de luz visible, la célula recurre al mecanismo de reparación por escisión de nucleótidos para reparar el daño.

? ¿De qué manera "saben" las enzimas de reparación por escisión cuál es la cadena incorrecta?

humo y en el hollín) es un *mutágeno del marco de lectura* eficaz. La aflatoxina –producida por *Aspergillus flavus*, un hongo filamentoso que crece en los maníes y en los cereales– es un mutágeno del marco de lectura, como lo son los colorantes de acridina utilizados de modo experimental contra las infecciones por herpesvirus. Por lo general, los mutágenos del marco de lectura tienen el tamaño y las propiedades químicas apropiados para deslizarse entre los pares de bases apilados de la doble hélice del DNA. Pueden actuar mediante un leve desplazamiento de las dos cadenas de DNA, lo que deje una brecha o una protuberancia en una cadena o en la otra. Cuando las cadenas de DNA desalineadas se copian durante la síntesis del DNA, uno o más pares de bases pueden insertarse o sufrir deleciones en el nuevo DNA bicatenario. Es interesante destacar que los mutágenos del marco de lectura a menudo son potentes carcinógenos.

## Radiación

Los rayos X y los rayos gamma son formas de radiación que resultan mutágenos poderosos por su capacidad de ionizar átomos y moléculas. Los rayos penetrantes de la radiación ionizante determinan que los electrones salten hacia afuera de sus orbitales habituales (véase Capítulo 2). Estos electrones bombardean otras moléculas, lo que causa más daño, y muchos de los iones y los radicales libres resultantes (fragmentos moleculares con electrones no apareados) son muy reactivos. Algunos de estos iones oxidan bases del DNA, lo que provoca errores en la replicación y la reparación del DNA que causan mutaciones. Un resultado aún más grave es la rotura de enlaces covalentes en el esqueleto azúcar-fosfato del DNA, que causa roturas físicas de los cromosomas.

Otra forma de radiación mutagénica es la luz ultravioleta (UV), un componente no ionizante de la luz solar común. Sin embargo, el componente con mayor acción mutagénica de la luz UV (longitud de onda de 260 nm) es filtrado por la capa de ozono de la atmósfera. El efecto más importante de la luz UV directa sobre el DNA es la formación de enlaces covalentes lesivos entre las bases pirimidínicas. Las timinas adyacentes de una cadena de DNA pueden entrecruzarse para formar dímeros de timina que, a menos que sean reparados, pueden causar daños graves o la muerte de la célula, debido a que esta no puede transcribir o replicar correctamente el DNA.

Las bacterias y otros microorganismos poseen enzimas que pueden reparar los daños inducidos por la radiación UV. Las **fotoliasas**, también conocidas como *enzimas reparadoras en presencia de luz*, utilizan luz visible de alta energía para separar el dímero, con restitución de las dos timinas originales. La **reparación por escisión de nucleótidos**, ilustrada en la Figura 8.21, no se limita al daño inducido por la radiación UV; también puede reparar mutaciones debidas a otras causas. Las enzimas cortan y separan la base incorrecta y llenan la brecha con un DNA recién sintetizado que es complementario de la cadena correcta. Durante muchos años, los biólogos se preguntaron cómo podía distinguirse la base incorrecta de la correcta si no presentaba distorsión física como un dímero de timina. En 1970, Hamilton Smith proporcionó la respuesta con el descubrimiento de las **metilasas**. Estas enzimas agregan un grupo metilo a determinadas bases poco después de la síntesis de una cadena de DNA. Luego, una endonucleasa de reparación corta la cadena no metilada.

En los seres humanos, la exposición a la luz UV, como en caso de un bronceado excesivo, induce una gran cantidad de dímeros de timina en las células de la piel. Los dímeros no reparados pueden provocar cáncer cutáneo. Las personas con xerodermia pigmentosa, una enfermedad hereditaria que determina mayor sensibilidad a la luz UV, tienen un defecto de la reparación por escisión de nucleótidos; por consiguiente, presentan un riesgo más alto de cáncer de piel.

## Frecuencia de mutaciones

La **tasa de mutación** es la probabilidad de que un gen mute cuando una célula se divide. Por lo general, la tasa se expresa como una potencia de 10 y, como las mutaciones son muy raras, el exponente siempre es un número negativo. Por ejemplo, si hay una probabilidad en un millón de que un gen mute cuando la célula se divide, la tasa de mutación es de 1/1 000 000 y se expresa como $10^{-6}$. Los errores espontáneos en la replicación del DNA suceden a una tasa muy baja, tal vez solo de una vez cada $10^9$ pares de bases replicadas (una tasa de mutación de uno en mil millones). Dado que el gen promedio tiene cerca de $10^3$ pares de bases, la tasa de mutación espontánea es de alrededor de uno en $10^6$ (un millón) de genes replicados.

Las mutaciones suelen producirse de forma más o menos aleatoria a lo largo de un cromosoma. La aparición de mutaciones aleatorias con baja frecuencia es un aspecto esencial de la adaptación de las especies a su ambiente; la evolución requiere que la diversidad genética se genere por azar y con una tasa baja. Por ejemplo, en una población bacteriana de tamaño significativo –p. ej., mayor de $10^7$ células– siempre se producirán algunas células mutantes en cada generación. La mayoría de las mutaciones son perjudiciales, y es probable que sean eliminadas de la dotación génica cuando la célula individual muere, o son neutrales. Sin embargo, algunas mutaciones pueden ser beneficiosas. Por ejemplo, una mutación que confiere resistencia a los antibióticos es beneficiosa para una población de bacterias que está expuesta de manera regular a los antibióticos. Una vez que un rasgo de este tipo ha aparecido a través de la mutación, las células que portan el gen mutado tienen más probabilidades de sobrevivir y reproducirse que otras células, siempre que el ambiente permanezca igual. Muy pronto, la mayoría de las células de la población tendrá el gen; habrá sucedido un cambio evolutivo, aunque en pequeña escala.

Por lo general, un mutágeno aumenta la tasa de mutación, que es de alrededor de uno cada $10^6$ genes replicados, por un factor de 10 a 1 000 veces. En otros términos, en presencia de un mutágeno, la tasa normal de $10^{-6}$ mutaciones por gen replicado se convierte en una tasa de $10^{-5}$ a $10^{-3}$ por gen replicado. En el ámbito de la experimentación, se utilizan mutágenos a fin de incrementar la producción de células mutantes para la investigación de las propiedades genéticas de los microorganismos y con fines comerciales.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Cómo pueden repararse las mutaciones? **8-10**
- ✓ ¿De qué manera afectan los mutágenos la tasa de mutación? **8-11**

## Identificación de mutantes

Los mutantes pueden detectarse mediante la selección o la investigación de un fenotipo alterado. Se emplee o no un mutágeno, las células mutantes con mutaciones específicas siempre son raras en comparación con otras células de la población. El problema consiste en detectar un suceso tan infrecuente.

Por lo general, se realizan experimentos con bacterias, porque estas se reproducen con rapidez, de manera que es fácil utilizar grandes números de microorganismos (más de $10^9$ por mililitro de caldo nutritivo). Además, como las bacterias suelen tener una sola copia de cada gen por célula, los efectos de un gen mutado no son enmascarados por la presencia de una versión normal del gen, como en muchos organismos eucariontes.

La **selección positiva (directa)** implica la detección de células mutantes por eliminación de las células parentales no mutadas. Por ejemplo, supóngase que se trata de encontrar bacterias mutantes resistentes a la penicilina. Cuando las células bacterianas se siembran en un medio que contiene penicilina, es posible identificar directamente al mutante. Las escasas células resistentes (mutantes) de la población crecerán y formarán colonias, mientras que las células parentales normales sensibles a la penicilina no podrán crecer.

Para identificar mutaciones de otros tipos de genes, es posible recurrir a la **selección negativa (indirecta)**. Este proceso selecciona una célula que no puede realizar una función determinada, mediante el método de **réplica en placa**. Por ejemplo, supóngase que se desea utilizar la réplica en placa para identificar una célula bacteriana que ha perdido la capacidad de sintetizar el aminoácido histidina (Fig. 8.22). En primer lugar, se inoculan alrededor de 100 células bacterianas en una placa de agar. Esta placa, llamada placa maestra, contiene un medio con histidina donde pueden crecer todas las células. Después de 18 a 24 horas de incubación, cada célula se reproduce para formar una colonia. Entonces, se presiona sobre la placa maestra una almohadilla de material estéril, como látex, papel de filtro o terciopelo, y algunas de las células de cada colonia se adhieren al terciopelo. Luego, se presiona el terciopelo sobre dos (o más) placas estériles. Una placa contiene un medio sin histidina, y la otra contiene un medio con histidina en el que pueden crecer las bacterias originales no mutantes. Cualquier colonia que crezca en el medio con histidina de la placa maestra, pero que no sea capaz de sintetizar su propia histidina, no podrá crecer en el medio sin histidina. Entonces, se puede identificar la colonia mutante en la placa maestra. Por supuesto, dado que los mutantes son raros (incluso los inducidos por mutágenos), es preciso evaluar muchas placas con esta técnica para aislar un mutante específico.

El método de réplica en placa es muy eficaz para aislar mutantes que requieren uno o más factores de crecimiento nuevos. Cualquier microorganismo mutante que requiera un nutriente que está ausente en la célula parental se denomina **auxótrofo**. Por ejemplo, un auxótrofo puede carecer de una enzima necesaria para sintetizar un aminoácido particular y, por consiguiente, precisará ese aminoácido como factor de crecimiento en su medio nutritivo.

## Identificación de carcinógenos químicos

Se ha descubierto que muchos mutágenos conocidos son **carcinógenos**, sustancias que causan cáncer en los animales, incluidos los seres humanos. En los últimos años, diversas sustancias químicas presentes en el ambiente, en el lugar de trabajo y en la dieta han sido implicadas como causas de cáncer en los seres humanos. Los procedimientos de investigación en animales insumen tiempo y son costosos, de manera que se han desarrollado algunos procedimientos más rápidos y más económicos para la detección sistemática preliminar de posibles carcinógenos que no utilizan animales. Uno de ellos, denominado **prueba de Ames**, utiliza bacterias como indicadores de carcinógenos.

La prueba de Ames se basa en la observación de que la exposición de bacterias mutantes a sustancias mutagénicas puede causar nuevas mutaciones que revierten el efecto (el cambio del fenotipo) de la mutación original. Estas mutaciones se denominan *reversiones*. Específicamente, la prueba mide la reversión de los auxótrofos para histidina de *Salmonella* (las células $his^-$, es decir, las células mutantes que han perdido la capacidad de sintetizar histidina) a células que sintetizan histidina ($his^+$) después del tratamiento con un mutágeno (Fig. 8.23). Las bacterias se incuban en presencia y en ausencia de la sustancia que se quiere probar. Como muchas sustancias químicas

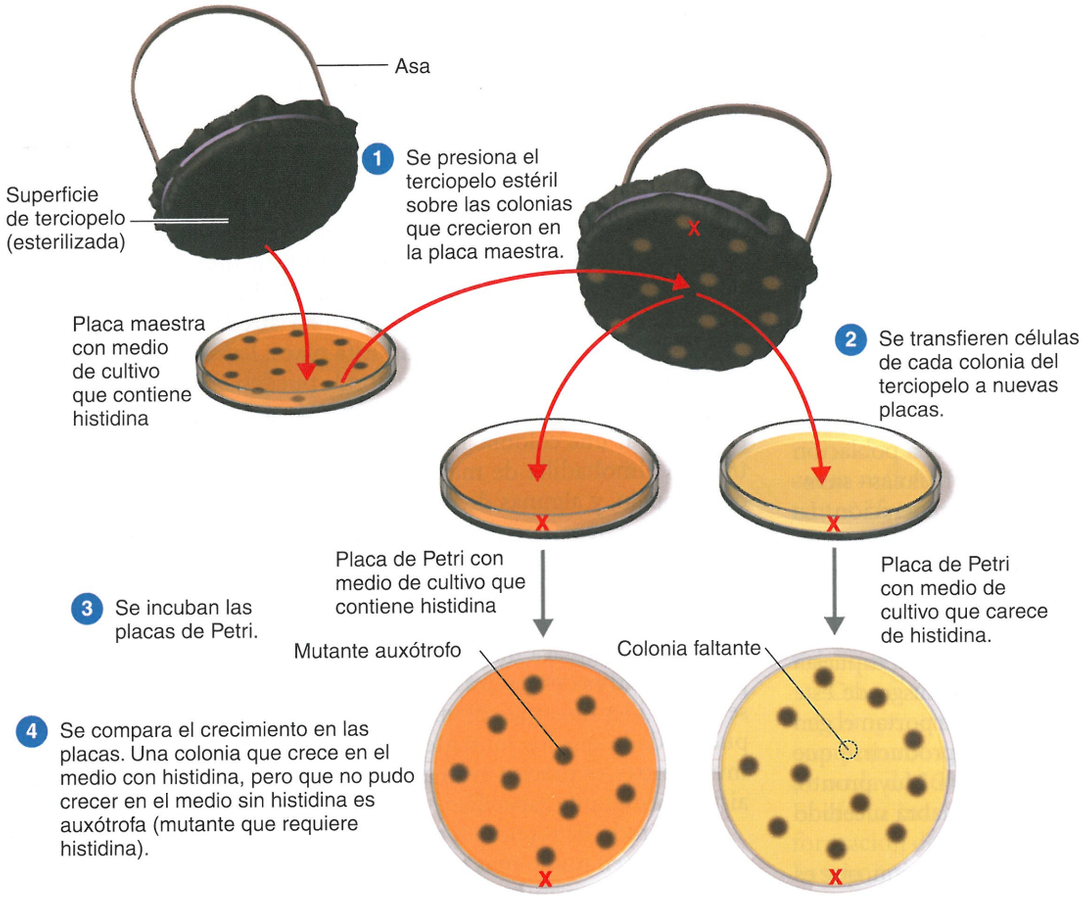



**Figura 8.22 Réplica en placas.** En este ejemplo, el mutante auxótrofo no puede sintetizar histidina. Las placas deben ser cuidadosamente marcadas (aquí con una X) para mantener la orientación, de modo que se conozcan las posiciones de las colonias en relación con la placa maestra original.

? ¿Qué es un auxótrofo?

deben ser activadas a formas químicamente reactivas por enzimas de origen animal para que aparezca la actividad mutagénica o carcinogénica, la sustancia que se quiere investigar y las bacterias mutantes se incuban juntas con extracto de hígado de rata, una fuente rica en enzimas de activación. Si la sustancia investigada es mutagénica, producirá la reversión de las bacterias $his^-$ a bacterias $his^+$ con una tasa mayor que la tasa de reversión espontánea. La cantidad de bacterias que sufren reversiones proporciona una indicación del grado de mutagenicidad de esa sustancia y, por consiguiente, de su posible efecto cancerígeno.

La prueba puede utilizarse de muchas maneras. Varios mutágenos potenciales pueden ser investigados cualitativamente mediante el agregado de las sustancias químicas individuales en pequeños discos del papel a una única placa inoculada con bacterias. La prueba de Ames se practica de manera sistemática para evaluar nuevas sustancias químicas, y contaminantes del aire y del agua.

Alrededor del 90% de las sustancias que resultan mutagénicas según la prueba de Ames también mostraron ser carcinogénicas en animales. Además, cuanto más mutagénica sea una sustancia, mayor será su poder carcinogénico.

## EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

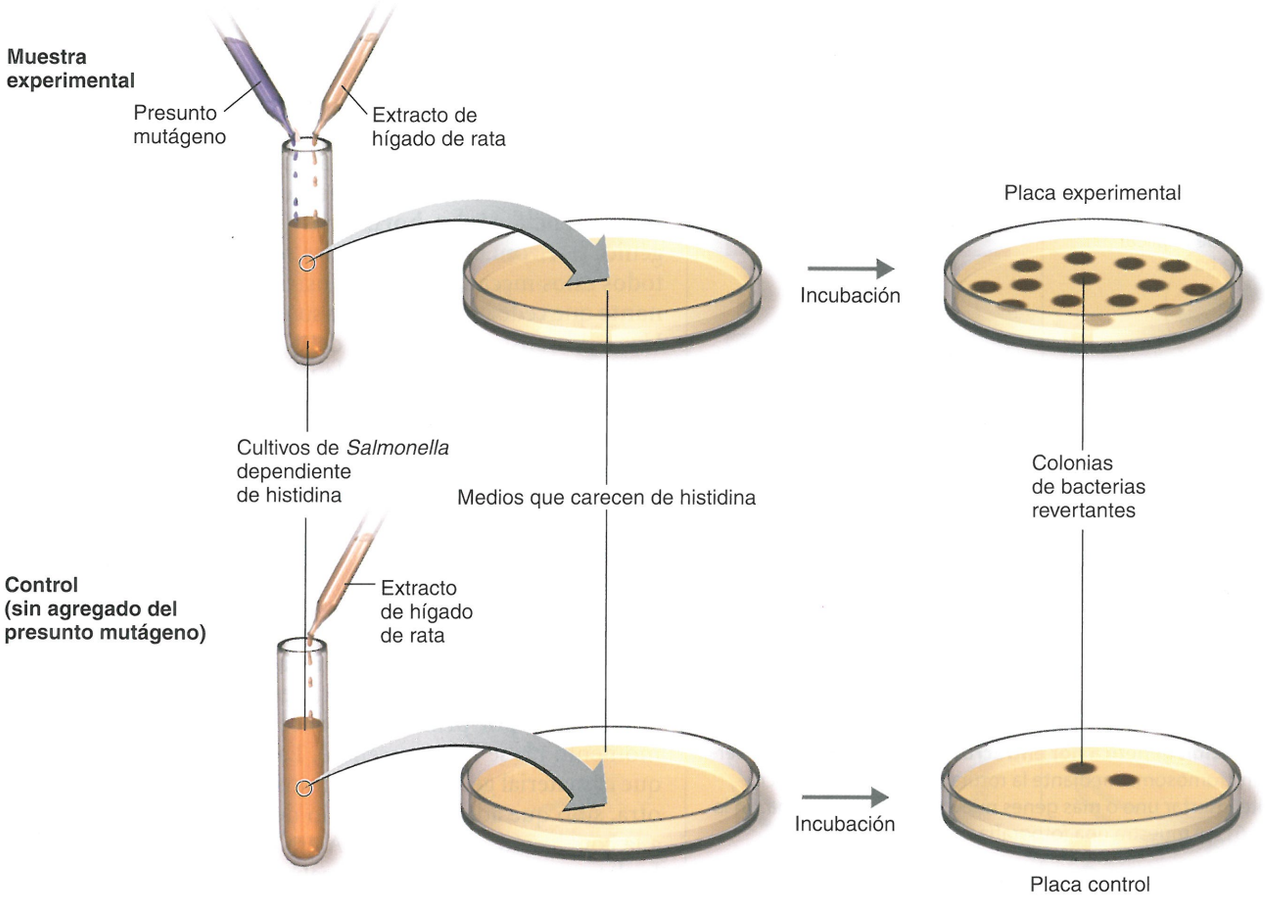
- ✓ ¿Cómo aislaría una bacteria resistente a antibióticos? ¿Una bacteria sensible a antibióticos? **8-12**
- ✓ ¿En qué principio se basa la prueba de Ames? **8-13**

## Caso clínico

No todas las mutaciones son hereditarias; algunas son inducidas por genotoxinas, es decir, sustancias químicas que dañan el material genético de una célula. Marcel no presenta sobrepeso, se asegura de pasar tiempo con su familia y nunca ha fumado. Desde la década de 1970, los investigadores saben que la gente que consume carne cocinada y productos cárnicos tiene mayor probabilidad de presentar cáncer de colon. Las presuntas sustancias químicas causantes de cáncer son aminas aromáticas que se forman durante la cocción a alta temperatura.

Marcel ha sido propietario de su parrilla durante más de 50 años. Es el tipo de empleador que interviene en el trabajo y siempre está en la cocina supervisando el proceso de cocción. Toda la carne asada es dorada rápidamente a alta temperatura y después se cocina lentamente durante horas. Marcel es considerado un experto en esta técnica, pero ahora parece que su profesión podría ser un factor en su enfermedad.

**¿Qué prueba puede utilizarse para determinar si una sustancia química es genotóxica?**




1. Se preparan dos cultivos de las bacterias *Salmonella* que han perdido su capacidad de sintetizar histidina (dependientes de histidina).
2. Se agrega el presunto mutágeno solamente a la muestra experimental; se agrega extracto de hígado de rata (un activador) a ambas muestras.
3. Se vierte cada muestra sobre una placa de medio sin histidina. A continuación, se incuban las placas a 37 °C durante dos días. Solo las bacterias cuyo fenotipo dependiente de histidina ha vuelto a mutar (revirtió) a sintetizador de histidina formarán colonias.
4. Se compara la cantidad de colonias en las placas experimental y de control. La placa de control puede mostrar algunas colonias revertantes espontáneas sintetizadoras de histidina. Las placas de prueba mostrarán un aumento del número de revertantes sintetizadores de histidina si la sustancia química investigada es, de hecho, un mutágeno y un carcinógeno potencial. Cuanto mayor sea la concentración de mutágeno utilizada, mayor será la cantidad de colonias revertantes.

**Figura 8.23 Prueba de mutación génica reversa de Ames.**

? ¿Todos los mutágenos provocan cáncer?

# Transferencia y recombinación genética

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

- **8-14** Diferenciar entre transferencia génica horizontal y vertical.
- **8-15** Comparar los mecanismos de recombinación genética en las bacterias.
- **8-16** Describir las funciones de los plásmidos y los transposones.

Se denomina **recombinación genética** al intercambio de genes entre dos moléculas de DNA para formar nuevas combinaciones de genes en un cromosoma. La Figura 8.24 ilustra un mecanismo de recombinación genética. Si una célula capta DNA extraño (denominado DNA de la célula donante en la figura), parte de este podría insertarse en el cromosoma de la célula –un proceso denominado **entrecruzamiento**– y se mezclarían algunos de los genes portados por los cromosomas. El DNA se ha recombinado, de modo que el cromosoma ahora contiene una porción del DNA de la célula donante.

Si A y B representan DNA de individuos diferentes, ¿cómo se aproximan lo suficiente para recombinarse? En los eucariontes, la

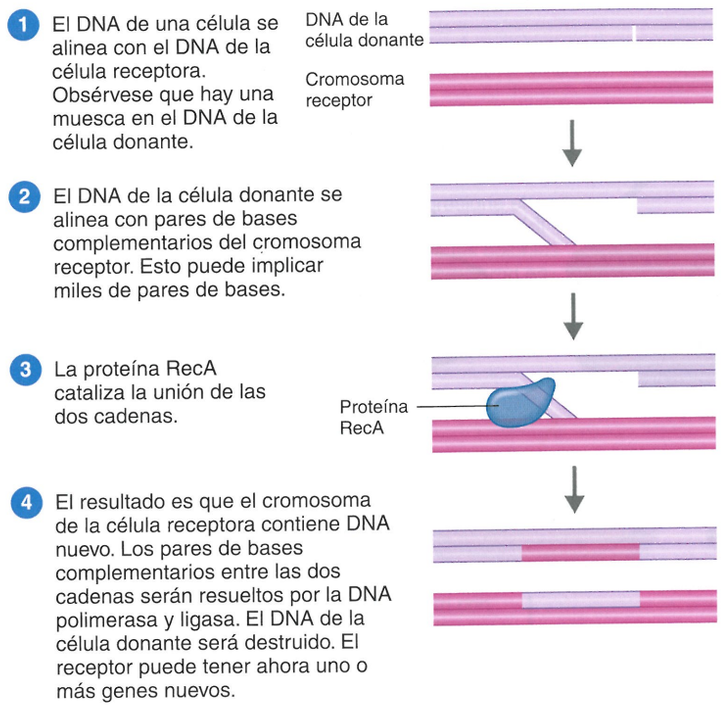



**Figura 8.24 Recombinación genética por entrecruzamiento.** Es posible insertar DNA extraño en un cromosoma mediante la rotura y nueva unión del cromosoma. Esto permite insertar uno o más genes nuevos en el cromosoma. En la **Figura 3.11a**, página 61, se muestra una fotografía de la proteína RecA.

? ¿Qué tipo de enzima rompe el DNA?

recombinación genética es un proceso ordenado que suele suceder como parte del ciclo sexual del organismo. Por lo general, el entrecruzamiento tiene lugar durante la formación de las células reproductoras, de manera que estas células contienen DNA recombinante. En las bacterias, la recombinación genética puede producirse de varias maneras, que se describirán en las secciones siguientes.

Como la mutación, la recombinación genética contribuye a la diversidad genética de una población, que es la fuente de variación en la evolución. En microorganismos muy evolucionados, como los microbios actuales, es probable que la recombinación resulte más beneficiosa que la mutación, porque la primera tiene menor probabilidad de destruir la función de un gen y puede reunir combinaciones de genes que permitan al microorganismo llevar a cabo una valiosa función nueva.

ASM: las variaciones genéticas pueden incidir en las funciones microbianas (p. ej., formación de biopelículas, patogenicidad y farmacorresistencia).

La proteína principal de los flagelos de *Salmonella* también es una de las proteínas primarias que causa la respuesta de nuestro sistema inmunitario. Sin embargo, estas bacterias tienen la capacidad de producir dos proteínas flagelares diferentes. Como nuestro sistema inmunitario genera una respuesta contra esas células que contienen una forma de la proteína flagelar, los microorganismos que producen la segunda forma no son afectados. Qué proteína flagelar se produce depende de un fenómeno de recombinación que, en apariencia, se produce de forma un tanto aleatoria dentro del DNA cromosómico. Por lo tanto, mediante la alteración de la proteína flagelar producida, *Salmonella* puede evitar mejor las defensas del huésped.

La **transferencia génica vertical** tiene lugar cuando los genes se transmiten de un organismo a su descendencia, como se observa en las plantas y los animales. Las bacterias no solo pueden pasar sus genes a su descendencia, sino también lateralmente, es decir, a otros microorganismos de la misma generación. Esto se conoce como **transferencia génica horizontal** (véase **Fig. 8.2**). La transferencia génica horizontal entre bacterias se produce de varias maneras. En todos estos mecanismos, la transferencia involucra a una **célula donante** que cede una porción de su DNA total a una **célula receptora**. Una vez transferida, la parte del DNA de la célula donante se suele incorporar al DNA de la célula receptora; el resto es degradado por las enzimas celulares. La célula receptora que incorpora el DNA donado a su propio DNA se denomina *recombinante*. La transferencia de material genético entre bacterias no es de ningún modo un suceso frecuente; se produce solo en el 1% o menos de una población total. Examinemos en detalle los tipos específicos de transferencia genética.

## Transformación bacteriana

Durante el proceso de **transformación**, los genes se transfieren de una bacteria a otra como DNA "desnudo" en solución. Este proceso se demostró por primera vez hace más de 70 años, aunque en ese momento no se lo comprendió. La transformación no solo mostró que el material genético podía transferirse de una célula bacteriana a otra, sino que además el estudio de este fenómeno finalmente llevó a la conclusión de que el DNA era el material genético. En 1928, en Inglaterra, Frederick Griffith realizó el experimento inicial de transformación mientras estaba trabajando con dos cepas *Streptococcus pneumoniae*. Una cepa virulenta, tiene una cápsula polisacárida que impide la fagocitosis. Las bacterias crecen y causan neumonía. La otra avirulenta, carece de cápsula y no causa enfermedad.

Griffith quería determinar si era posible utilizar inyecciones de bacterias muertas por calor de la cepa encapsulada para vacunar a ratones contra la neumonía. Como preveía, las inyecciones de bacterias vivas encapsuladas mataron al ratón (**Fig. 8.25a**); las inyecciones de bacterias vivas no encapsuladas (**Fig. 8.25b**) o muertas encapsuladas no mataron al ratón (**Fig. 8.25c**). Sin embargo, cuando se mezclaron bacterias muertas encapsuladas con bacterias vivas no encapsuladas y se las inyectó a ratones, muchos de estos murieron. En la sangre de los ratones muertos, Griffith encontró bacterias encapsuladas vivas. El material hereditario (genes) de las bacterias muertas había entrado en las células vivas y las había modificado genéticamente para que su progenie fuera encapsulada y, por consiguiente, virulenta (**Fig. 8.25d**).

Investigaciones ulteriores basadas en los estudios de Griffith revelaron que la transformación bacteriana podía llevarse a cabo sin ratones. Se inoculó un caldo con bacterias vivas no encapsuladas, luego se agregaron bacterias muertas encapsuladas y tras la incubación se observó que el cultivo contenía bacterias vivas encapsuladas y virulentas. Las bacterias no encapsuladas habían sido transformadas, es decir, habían adquirido un nuevo rasgo hereditario al incorporar genes de las bacterias encapsuladas muertas.

El siguiente paso consistió en extraer varios componentes químicos de las células muertas para determinar qué componente causaba la transformación. Estos experimentos cruciales fueron realizados en los Estados Unidos por Oswald T. Avery y sus colaboradores

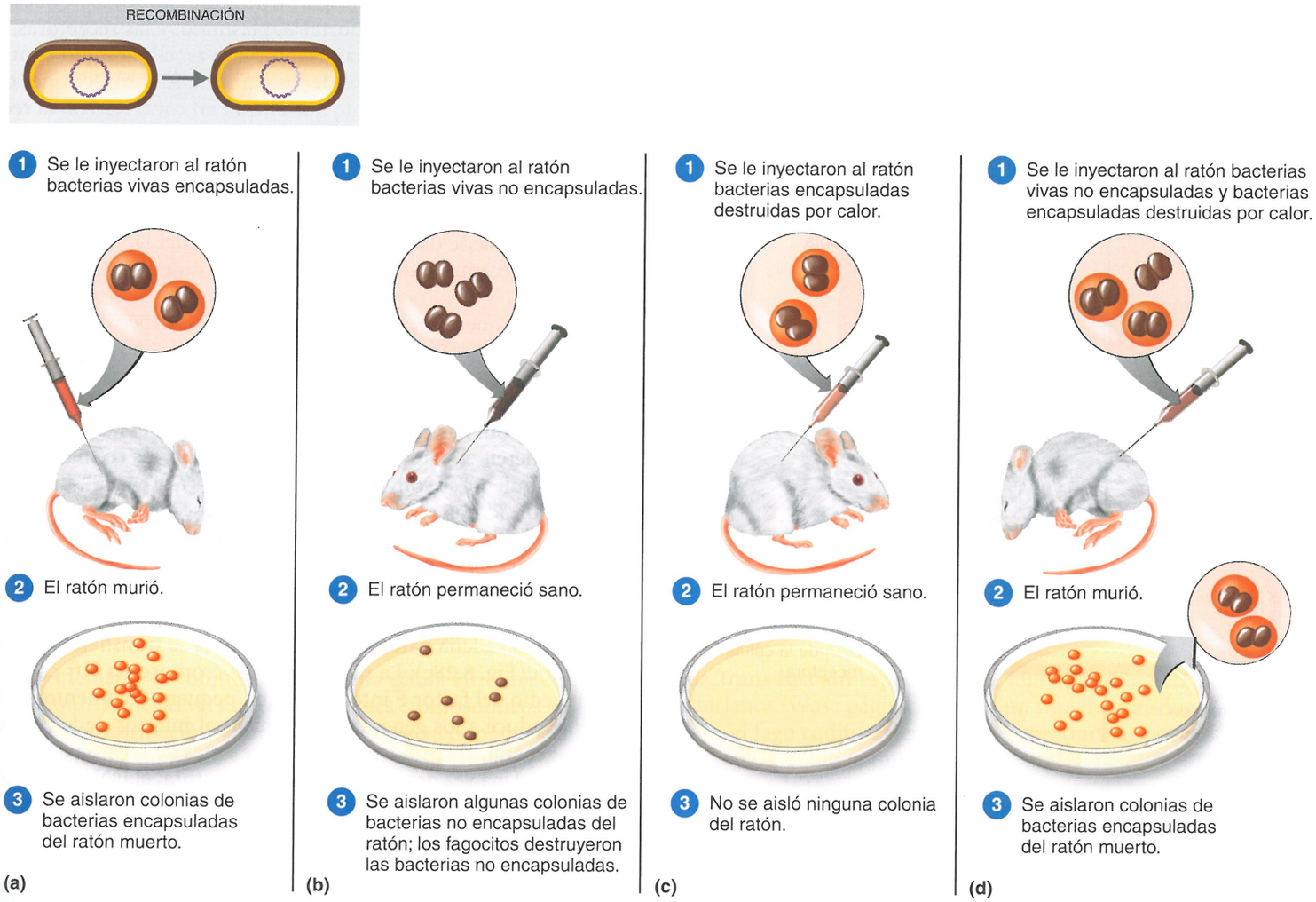



**Figura 8.25 Experimento de Griffith que demuestra la transformación genética. (a)** Las bacterias vivas encapsuladas causaron enfermedad y muerte cuando se las inyectó en un ratón. **(b)** Las bacterias vivas no encapsuladas fueron destruidas con facilidad por los mecanismos de defensa fagocíticos del huésped, de modo que el ratón permaneció sano después de la inyección. **(c)** Después de ser destruidas por el calor, las bacterias encapsuladas perdieron la capacidad de causar enfermedad. **(d)** Sin embargo, la combinación de bacterias vivas no encapsuladas y bacterias encapsuladas destruidas por calor (ninguna de las cuales causó enfermedad por sí sola) sí provocó enfermedad. De algún modo, las bacterias vivas no encapsuladas fueron transformadas por las bacterias muertas encapsuladas, de modo que adquirieron la capacidad de formar una cápsula y, por consiguiente, de causar enfermedad. Los experimentos posteriores demostraron que el factor de transformación era el DNA.

**?** ¿Por qué las bacterias encapsuladas matan al ratón, mientras que las bacterias no encapsuladas no lo hacen? ¿Cuál fue la causa de la muerte del ratón en (d)?

Colin M. MacLeod y Maclyn McCarty. En 1944, después de años de investigación, estos científicos anunciaron que el componente que determinaba la transformación de *S. pneumoniae* avirulento en cepas virulentas era el DNA. Sus resultados proporcionaron una de las indicaciones concluyentes de que el DNA era, de hecho, el portador de la información genética.

Desde la época del experimento de Griffith se ha reunido una cantidad considerable de información acerca de la transformación. En la naturaleza, algunas bacterias, quizá después de la muerte y la lisis celular, liberan su DNA al ambiente. Luego, otras bacterias pueden encontrar el DNA y, según la especie particular y las condiciones de crecimiento, captar fragmentos de DNA e integrarlos a sus propios cromosomas por recombinación. Una proteína denominada RecA (véase Fig. 3.11a, página 61) se une al DNA de la célula y, después, al DNA donante causando el intercambio de cadenas. Una célula receptora con esta nueva combinación de genes es un tipo de híbrido, o célula recombinante (Fig. 8.26). Todos los descendientes de esta célula recombinante serán idénticos a ella. La transformación sucede naturalmente entre muy pocos géneros de bacterias, como *Bacillus, Haemophilus, Neisseria, Acinetobacter* y ciertas cepas de los géneros *Streptococcus* y *Staphylococcus.*

Aunque solo una porción pequeña del DNA de una célula se transfiere a la célula receptora, la molécula que debe atravesar la pared y la membrana de la célula receptora es, aun así, muy grande. Cuando una célula receptora se halla en un estado fisiológico en el cual puede captar el DNA donante, se dice que es competente. La **competencia** es resultado de alteraciones de la pared celular que la tornan permeable a moléculas grandes de DNA.

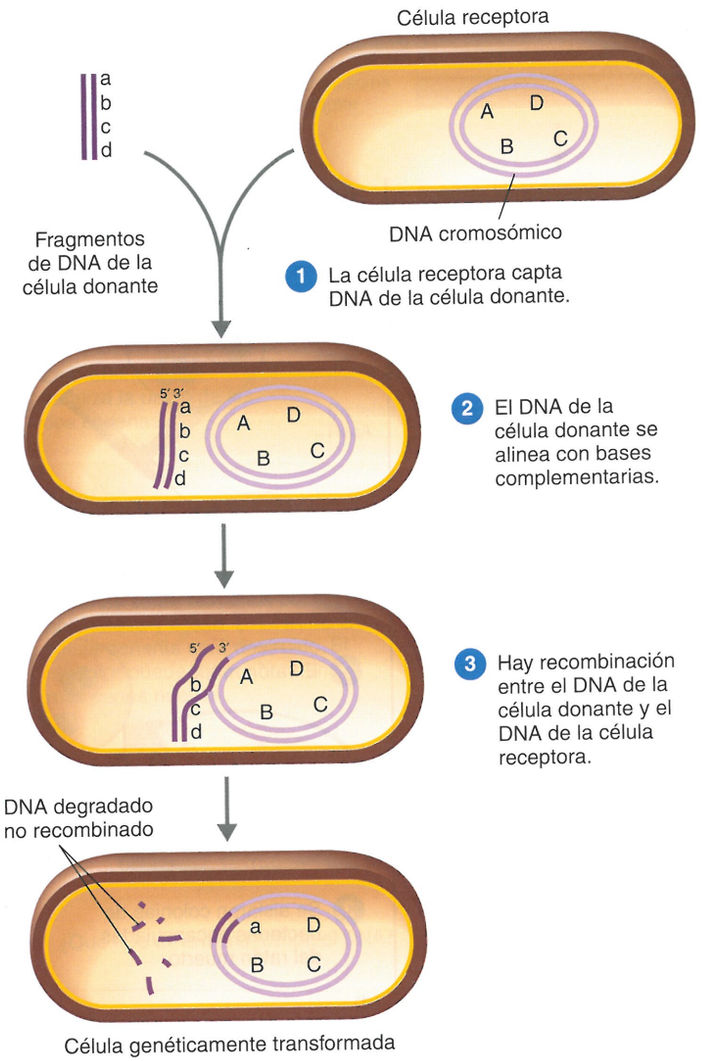



**Figura 8.26 Mecanismo de transformación genética en las bacterias.** Se requiere alguna similitud para que el donante y el receptor se alineen. Los genes *a*, *b*, *c* y *d* pueden ser mutaciones de los genes *A*, *B*, *C* y *D*.

**?** ¿Qué tipo de enzima corta el DNA de la célula donante?

## Conjugación bacteriana

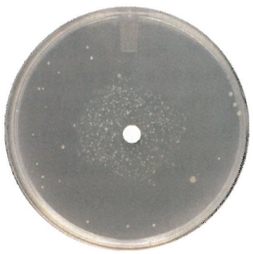
Otro mecanismo por el cual se transfiere material genético de una bacteria a otra se conoce como **conjugación**. La conjugación es mediada por una clase de *plásmido*, un fragmento circular de DNA que se replica independientemente del cromosoma de la célula (analizado en la página 230). Sin embargo, los plásmidos difieren de los cromosomas bacterianos en que los genes que poseen no suelen ser esenciales para el crecimiento de la célula en condiciones normales. Los plásmidos que determinan la conjugación se pueden transmitir entre las células durante la conjugación.

La conjugación difiere de la transformación en dos aspectos importantes. En primer lugar, la conjugación requiere que haya contacto directo entre las células. En segundo lugar, las células que se conjugan deben ser de tipo de apareamiento opuesto (sexos opuestos); las células donantes deben portar el plásmido, y las receptoras, por lo general no. En las bacterias gramnegativas, el plásmido contiene genes que codifican la síntesis de los *pili sexuales*, proyecciones de la superficie de la célula donante que entran en contacto con la receptora y ayudan a mantener a ambas en contacto directo (Fig. 8.27a). Las células bacterianas grampositivas producen moléculas de superficie cohesivas que hacen que las células entren en contacto directo entre sí. En el proceso de conjugación, el plásmido se replica durante la transferencia de una copia monocatenaria del DNA del plásmido a la célula receptora, donde se sintetiza la cadena complementaria (Fig. 8.27b).

Debido a que la mayor parte de los trabajos experimentales sobre conjugación se realizaron con *E. coli*, describiremos el proceso en este microorganismo. En *E. coli*, el **factor F (factor de fertilidad)** fue el primer plásmido que se observó se transfería entre células durante la conjugación. Las células donantes que poseen el factor F (células $F^+$) transfieren el plásmido a las células receptoras (células $F^-$), que por consiguiente se convierten en células $F^+$ (Fig. 8.28a). En algunas células portadoras del factor F, este factor se integra en el cromosoma y convierte a la célula $F^+$ en una **célula Hfr** (*high frequency of recombination* [alta frecuencia de recombinación]) (Fig. 8.28b). Cuando se produce la conjugación entre una célula Hfr y una célula $F^-$, el cromosoma de la célula Hfr (con su factor F integrado) se replica, y una cadena parental del cromosoma se transfiere a la célula receptora (Fig. 8.28c). La replicación del cromosoma Hfr comienza en el medio del factor F integrado, y un pequeño fragmento del factor F conduce a los genes cromosómicos al interior de la célula $F^-$. Por lo general, el cromosoma se rompe antes de ser transferido por completo. Una vez dentro de la célula receptora, el DNA de la célula donante puede recombinarse con el DNA de la célula receptora. (El DNA de la célula del donante que no se integra es degradado). Por

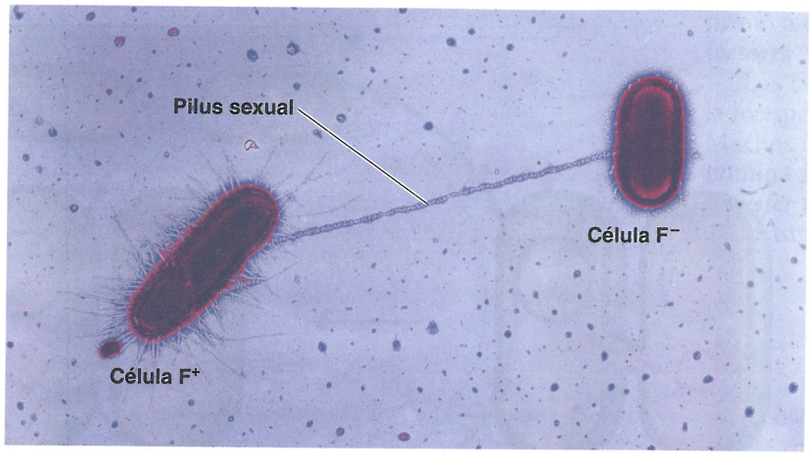
### Caso clínico resuelto

La prueba de Ames permite la detección sistemática rápida de genotoxicidad de las sustancias químicas. La bacterias *Salmonella* mutantes $his^-$ utilizadas en la prueba de Ames se extienden en placas de agar salino mínimo con glucosa. Se



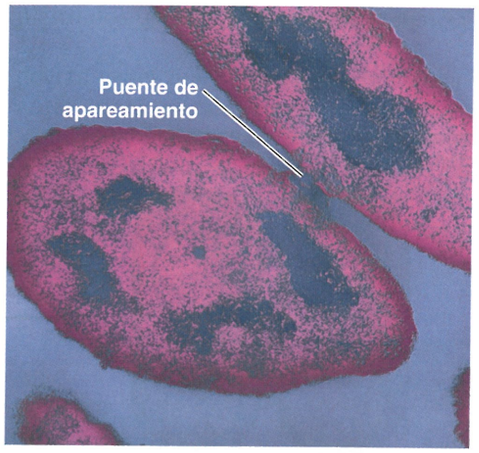
coloca sobre el cultivo un disco de papel saturado de 2-aminofluoreno (2-AF), una amina aromática. Por ejemplo, la figura muestra que la reversión de la mutación $his^-$ permitió el crecimiento de *Salmonella*. Esto indica que la sustancia química es mutágena y, por lo tanto, potencialmente carcinogénica. Hay estudios que indican que el 2-AF activado por enzimas es más lesivo que el 2-AF solo, lo que sugiere que es más probable que la interacción entre la dieta y la microflora intestinal cause cáncer que solo la dieta. Las variaciones de la dieta inducen pocos cambios en las clases de bacterias del intestino, pero determinan cambios sustanciales en la actividad metabólica de las bacterias.

La detección de pólipos aserrados colorrectales en el estudio de DNA en materia fecal de Marcel llevó al diagnóstico de un estadio temprano, en lugar de tardío, de cáncer colorrectal. Se descubren y resecan los pólipos perjudiciales, y Marcel recibe quimioterapia para destruir cualquier célula cancerosa inadvertida en su colon.




**(a)** Pilus sexual

MET 1 μm




**(b)** Puente de apareamiento

MET 0,3 μm

**Figura 8.27 Conjugación bacteriana.**

? ¿Qué es una célula F⁺?

lo tanto, mediante la conjugación con una célula Hfr, una célula F⁻ puede adquirir nuevas versiones de los genes cromosómicos (al igual que en la transformación). Sin embargo, sigue siendo una célula F⁻, porque no recibe un factor F completo durante la conjugación.

La conjugación se utiliza para mapear la ubicación de genes en un cromosoma bacteriano (Fig. 8.29). Los genes para la síntesis de treonina (*thr*) y leucina (*leu*) son los primeros cuando se leen en sentido horario desde el 0. Sus localizaciones se determinaron mediante experimentos de conjugación. Supóngase que se permite la conjugación durante solo 1 minuto entre una cepa Hfr que es $his^+$, $pro^+$, $thr^+$ y $leu^+$, y una cepa $F^-$ que es $his^-$, $pro^-$, $thr^-$ y $leu^-$. Si la cepa $F^-$ adquirió la capacidad de sintetizar treonina, el gen *thr* se localizará temprano en el cromosoma, entre 0 y 1 minuto. Si después de 2 minutos la célula $F^-$ se convierte en $thr^+$ y $leu^+$, el orden de estos dos genes en el cromosoma debe ser *thr, leu.*

## Transducción bacteriana

Un tercer mecanismo de transferencia genética entre bacterias es la **transducción**. En este proceso, el DNA bacteriano se transfiere de una célula donante a una receptora dentro de un virus que infecta a las bacterias, denominado **bacteriófago** o **fago**. (Los fagos se estudiarán con más detalles en el Capítulo 13).

Para explicar cómo funciona la transducción, se considerará el ciclo vital de un tipo de fago transductor de *E. coli*; este fago realiza un proceso llamado **transducción generalizada** (Fig. 8.30).

Durante la reproducción del fago, la célula bacteriana huésped sintetiza el DNA y las proteínas del fago. El DNA del fago debe ser empaquetado dentro de la cubierta proteica del fago. Sin embargo, el DNA bacteriano, el DNA de plásmidos o incluso el DNA de otro virus puede ser empaquetado dentro de la cubierta proteica del fago.

Todos los genes contenidos dentro de una bacteria infectada por un fago capaz de realizar una transducción generalizada tienen la misma probabilidad de ser empaquetados dentro de una cubierta del fago y ser transferidos. En otro tipo de transducción, denominada **transducción especializada**, solo se transfieren ciertos genes bacterianos (véase página 372). En un tipo de transducción especializada, el fago codifica ciertas toxinas producidas por sus huéspedes bacterianos, como la toxina diftérica en el caso de *Corynebacterium diphtheriae*, la toxina eritrogénica en el caso de *Streptococcus pyogenes* y la toxina de Shiga en el caso de *E. coli* O157:H7.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

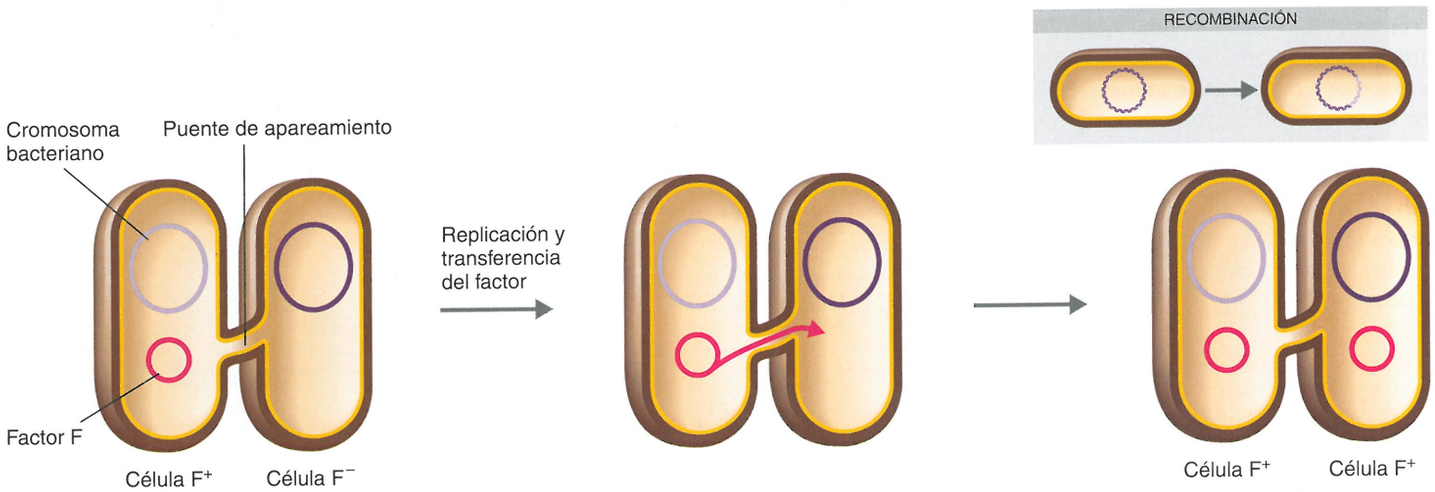
- ✓ Diferencie la transferencia génica horizontal y vertical. **8-14**
- ✓ Compare la conjugación entre los siguientes pares: $F^+ \times F^-$, Hfr × $F^-$. **8-15**

## Plásmidos y transposones

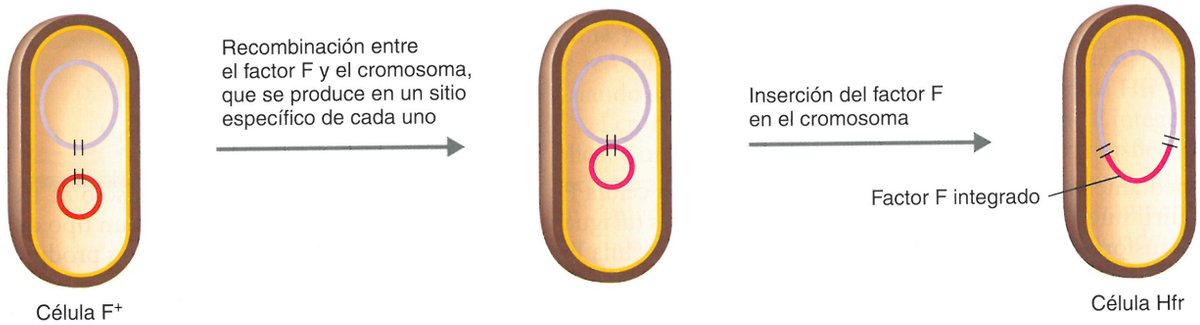
Los plásmidos y los transposones son elementos genéticos que aportan mecanismos adicionales para el cambio genético. Aparecen en organismos tanto procariontes como eucariontes, pero esta exposición se centra en el cambio genético en procariontes.

### Plásmidos

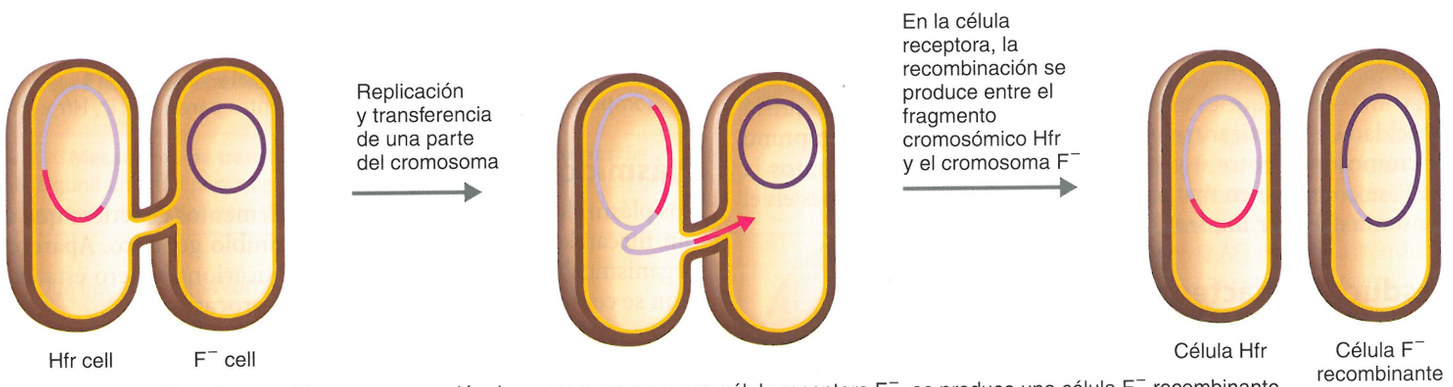
Recuérdese que en el Capítulo 4 (página 90) se explicó que los plásmidos son fragmentos circulares de DNA que pueden autorreplicarse y contienen genes, y que representan alrededor del 1-5% del tamaño del cromosoma bacteriano (Fig. 8.31a). Se los encuentra sobre todo en las bacterias, pero también en algunos microorganismos eucariontes, como *Saccharomyces cerevisiae*. El factor F es un **plásmido conjugativo** que transporta los genes para los pili sexuales y para la transferencia del plásmido a otra célula. Si bien en general los plásmidos no son indispensables, en ciertas condiciones los genes transportados por los plásmidos pueden ser cruciales para la supervivencia y el crecimiento de la célula. Por ejemplo, los **plásmidos de desasimilación** codifican enzimas que activan el catabolismo de ciertos azúcares e hidrocarburos no habituales. Algunas especies de *Pseudomonas* realmente pueden utilizar sustancias exóticas, como tolueno, alcanfor e hidrocarburos del petróleo como fuentes princi-




**(a)** Cuando un factor F (un plásmido) se transfiere de una célula donante ($F^+$) a una receptora ($F^-$), la célula $F^-$ se convierte en una célula $F^+$.




**(b)** Cuando un factor F se integra en el cromosoma de una célula $F^+$, la convierte en una célula con alta frecuencia de recombinación (Hfr).




**(c)** Cuando una célula donante Hfr pasa una porción de su cromosoma a una célula receptora $F^-$, se produce una célula $F^-$ recombinante.

**Figura 8.28 Conjugación en *E. coli*.**

**?** ¿Se reproducen las bacterias durante la conjugación?

pales de carbono y energía porque poseen enzimas catabólicas codificadas por genes transportados en los plásmidos. Estas capacidades especializadas permiten la supervivencia de esos microorganismos en ambientes muy diversos y adversos. Dada su capacidad de degradar y eliminar la toxicidad de diversos compuestos inusuales, muchos de ellos se están estudiando para su posible aplicación en la limpieza de los desechos ambientales. (Véase **Aplicaciones de la microbiología** del **Capítulo 2**, página 31).

Otros plásmidos codifican proteínas que aumentan la patogenicidad de una bacteria. La cepa de *E. coli* que causa la diarrea infantil y

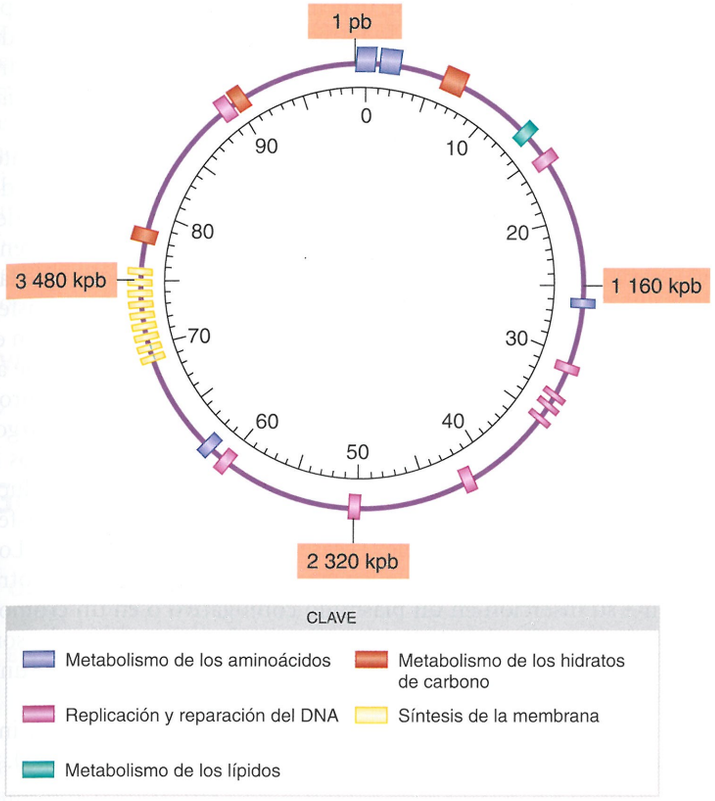



**Figura 8.29 Mapa genético del cromosoma de *E. coli*.** Este mapa se realiza mediante la observación de las células recombinantes después de la conjugación. Los números del interior del círculo indican la cantidad de minutos que demanda transferir los genes durante el apareamiento entre dos células; los números de los recuadros coloreados indican la cantidad de pares de bases. 1 kpb = 1 000 pares de bases.

**?** ¿Cuántos minutos serían necesarios para transferir los genes para la síntesis de la membrana en este cromosoma?

la diarrea del viajero posee plásmidos que codifican la producción de toxina y la adherencia bacteriana a las células intestinales. Sin estos plásmidos, *E. coli* es una bacteria inocua que reside en el intestino grueso; con ellos, es patógena. Otras toxinas codificadas por plásmidos son la toxina exfoliativa de *Staphylococcus aureus*, la neurotoxina de *Clostridium tetani* y las toxinas de *Bacillus anthracis*. Otros plásmidos contienen genes para la síntesis de **bacteriocinas**, proteínas tóxicas que destruyen a otras bacterias. Estos plásmidos han sido hallados en muchos géneros bacterianos y son marcadores útiles para la identificación de ciertas bacterias en los laboratorios clínicos.

Los **factores de resistencia (factores R)** son plásmidos de gran importancia médica. Fueron descubiertos en Japón a fines de la década de 1950, después de varias epidemias de disentería. En algunas de esas epidemias, el agente infeccioso era resistente al antibiótico habitual. Tras su aislamiento, se comprobó que el patógeno también era resistente a diversos antibióticos. Además, otras bacterias normales de los pacientes (p. ej., *E. coli*) también mostraron ser resistentes. Muy pronto, los investigadores descubrieron que estas bacterias adquirían resistencia por la diseminación de genes de un microorganismo a otro. Los plásmidos que median esta transferencia son los factores R.

Los factores R portan genes que confieren resistencia a la célula huésped contra antibióticos, metales pesados o toxinas celulares. Muchos factores R contienen dos grupos de genes. Un grupo se denomina **factor de transferencia de la resistencia (RTF, *resistance transfer factor*)** e incluye genes para la replicación y la conjugación del plásmido. El otro grupo, el **determinante r**, tiene los genes de

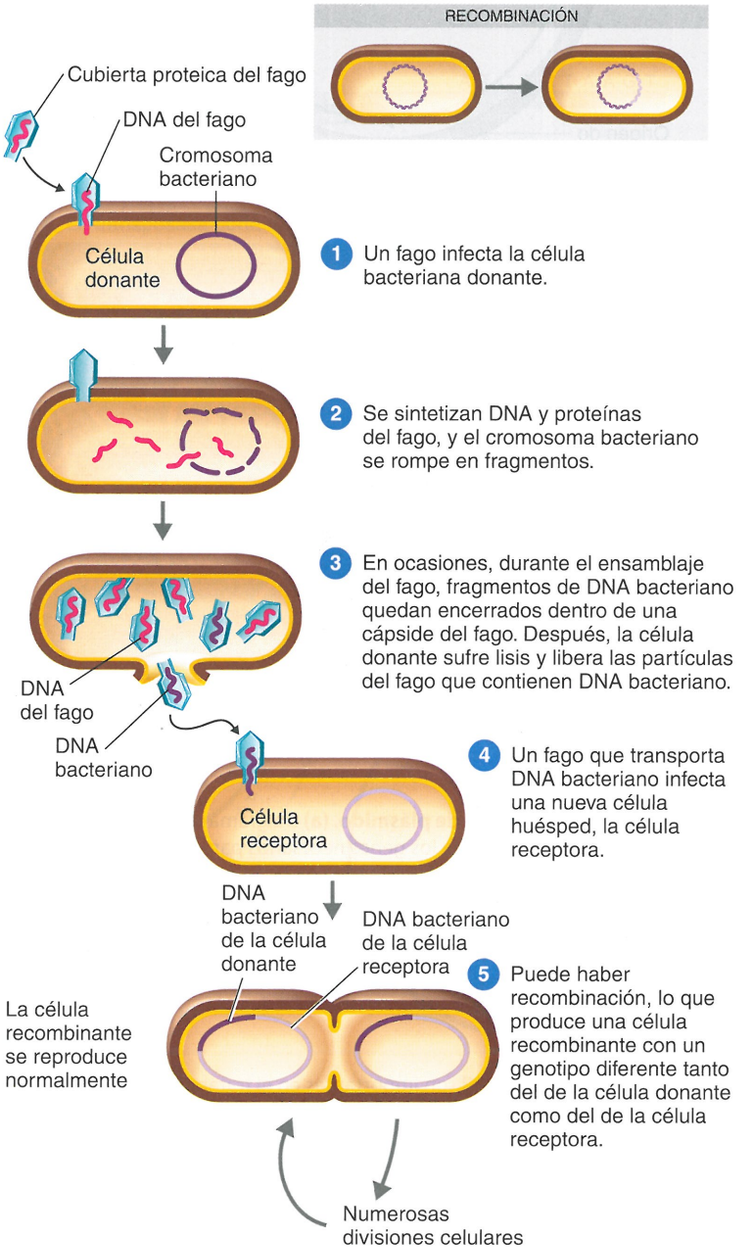



**Figura 8.30 Transducción por un bacteriófago.** Aquí se muestra la transducción generalizada, en la que cualquier DNA bacteriano puede ser transferido de una célula a otra.

**?** ¿Cómo podría *E. coli* adquirir el gen de la toxina Shiga?

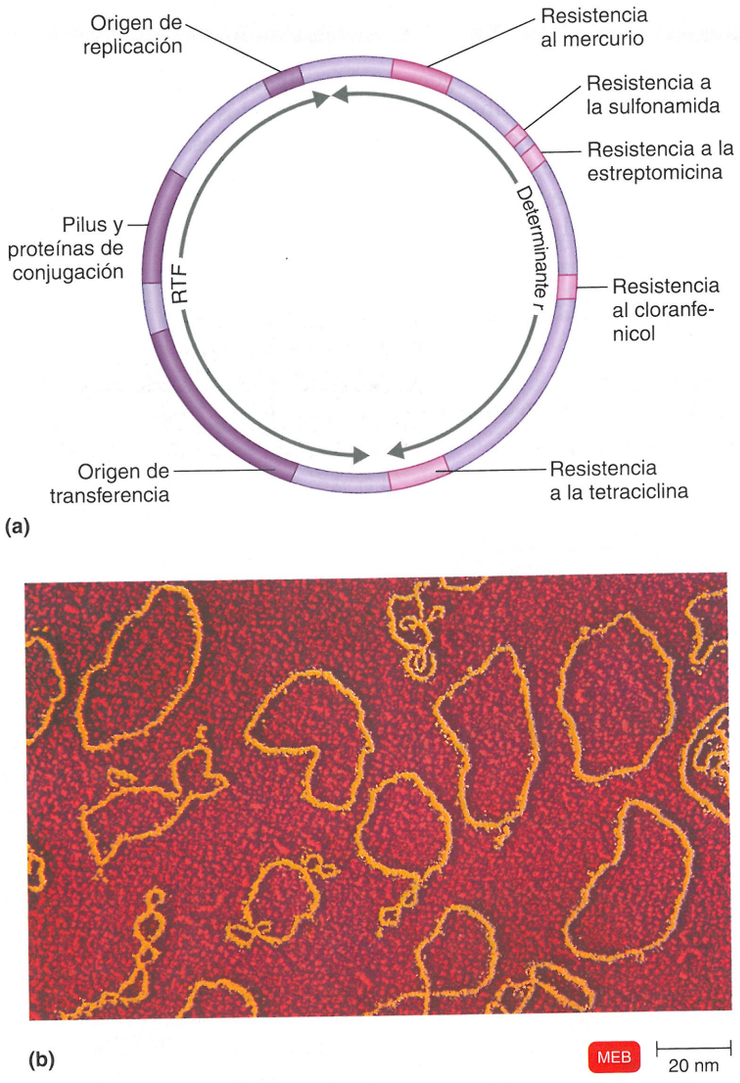



**Figura 8.31 Factor R, un tipo de plásmido. (a)** Diagrama de un factor R, que tiene dos partes: el RTF contiene los genes necesarios para la replicación del plásmido y la transferencia del plásmido por conjugación, y el determinante r porta los genes de resistencia a cuatro antibióticos diferentes y al mercurio (*sul* = resistencia a la sulfonamida, *str* = resistencia a la estreptomicina, *cml* = resistencia al cloranfenicol, *tet* = resistencia a la tetraciclina, *mer* = resistencia al mercurio); los números son pares de bases × 1 000. **(b)** Plásmidos de bacterias *E. coli*.

**?** ¿Por qué los factores R son importantes en el tratamiento de las enfermedades infecciosas?

la resistencia; codifica la producción de enzimas que inactivan ciertas drogas o sustancias tóxicas (Fig. 8.31a). Cuando se encuentran en la misma célula, diferentes factores R pueden recombinarse para producir factores R con combinaciones nuevas de genes en sus determinantes r.

En algunos casos, la acumulación de genes de resistencia dentro de un solo plásmido es muy notoria. Por ejemplo, la Figura 8.31a muestra un mapa genético del plásmido de resistencia R100, que transporta los genes de la resistencia a las sulfonamidas, a la estreptomicina, al cloranfenicol y a la tetraciclina, así como los genes de resistencia al mercurio. Este plásmido particular puede transferirse entre varias especies de enterobacterias, entre ellas, *Escherichia*, *Klebsiella* y *Salmonella*.

Los factores R plantean problemas muy graves en el tratamiento de las enfermedades infecciosas con antibióticos. El amplio uso de antibióticos en medicina y agricultura (véase **Enfoque clínico** del **Capítulo 20**, página 573) ha determinado la supervivencia preferencial (selección) de bacterias que poseen factores R, de modo que las poblaciones de bacterias resistentes crecen cada vez más. La transferencia de resistencia entre las células bacterianas de una población e, incluso, entre bacterias de géneros diferentes también contribuye al problema. La capacidad de reproducirse sexualmente con miembros de su propia especie define a las especies eucariontes. Sin embargo, una especie bacteriana se puede conjugar y transferir plásmidos a otras especies. *Neisseria* puede haber adquirido el plásmido productor de penicilinasa de *Streptococcus*, y *Agrobacterium* puede transferir plásmidos a células vegetales (véase Fig. 9.20, página. 257). Los plásmidos no conjugativos pueden transferirse de una célula a otra mediante su inserción en un plásmido conjugativo o en un cromosoma, o por medio de un proceso de transformación cuando son liberados de una célula muerta. La inserción es posibilitada por una secuencia de inserción, que se describirá enseguida.

Los plásmidos constituyen una herramienta importante en ingeniería genética, considerada en el **Capítulo 9** (páginas 242-243).

## Transposones

Los **transposones** son segmentos pequeños de DNA que pueden trasladarse (ser "transpuestos") de una región de una molécula de DNA a otra. Estos fragmentos de DNA tienen de 700 a 40 000 pares de bases de longitud.

En la década de 1950, la genetista estadounidense Barbara McClintock descubrió transposones en el maíz, pero aparecen en todos los organismos y han sido estudiados de modo más exhaustivo en los microorganismos. Pueden trasladarse de un sitio a otro del mismo cromosoma, o a otro cromosoma o a un plásmido. Como es dable imaginar, el movimiento frecuente de los transposones podría causar estragos dentro de una célula. Por ejemplo, cuando los transposones se mueven por los cromosomas, pueden insertarse *dentro* de genes e inactivarlos. Por fortuna, la transposición es relativamente rara. La frecuencia de la transposición es similar a la tasa de mutación espontánea que se observa en las bacterias, es decir, de $10^{-5}$ a $10^{-7}$ por generación.

Todos los transposones contienen la información para su propia transposición. Como se muestra en la Figura 8.32a, los transposones más simples, también denominados **secuencias de inserción** (**IS**, *insertion sequences*), contienen solo un gen que codifica una enzima (transposasa, que cataliza el corte y el sellado del DNA, que se producen en la transposición) y los sitios de reconocimiento. Los *sitios de reconocimiento* son secuencias repetidas invertidas de DNA que la enzima reconoce como sitios de recombinación entre el transposón y el cromosoma.

Los transposones complejos también llevan otros genes no relacionados con el proceso de transposición. Por ejemplo, los transposones bacterianos pueden contener genes de enterotoxina o de resistencia a los antibióticos (Fig. 8.32b). Los plásmidos, como los factores R, suelen estar formados por una colección de transposones (Fig. 8.32c).

Los transposones con genes de resistencia a los antibióticos son de interés práctico, pero no hay ninguna limitación en los tipos de genes que pueden tener los transposones. Por lo tanto, los transposones proporcionan un mecanismo natural para el movimiento de genes de un cromosoma a otro. Más aún, como pueden ser transportados entre las células a través de plásmidos o virus, también pueden diseminarse de un microorganismo –o incluso de una especie– a otro. Por ejemplo, la resistencia a la vancomicina fue transferida de *Enterococcus faecalis* a *Staphylococcus aureus* por un transposón denominado Tn1546. Por consiguiente, los transposones son mediadores potencialmente poderosos de la evolución de los organismos.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Qué tipos de genes transportan los plásmidos? **8-16**

## Genes y evolución

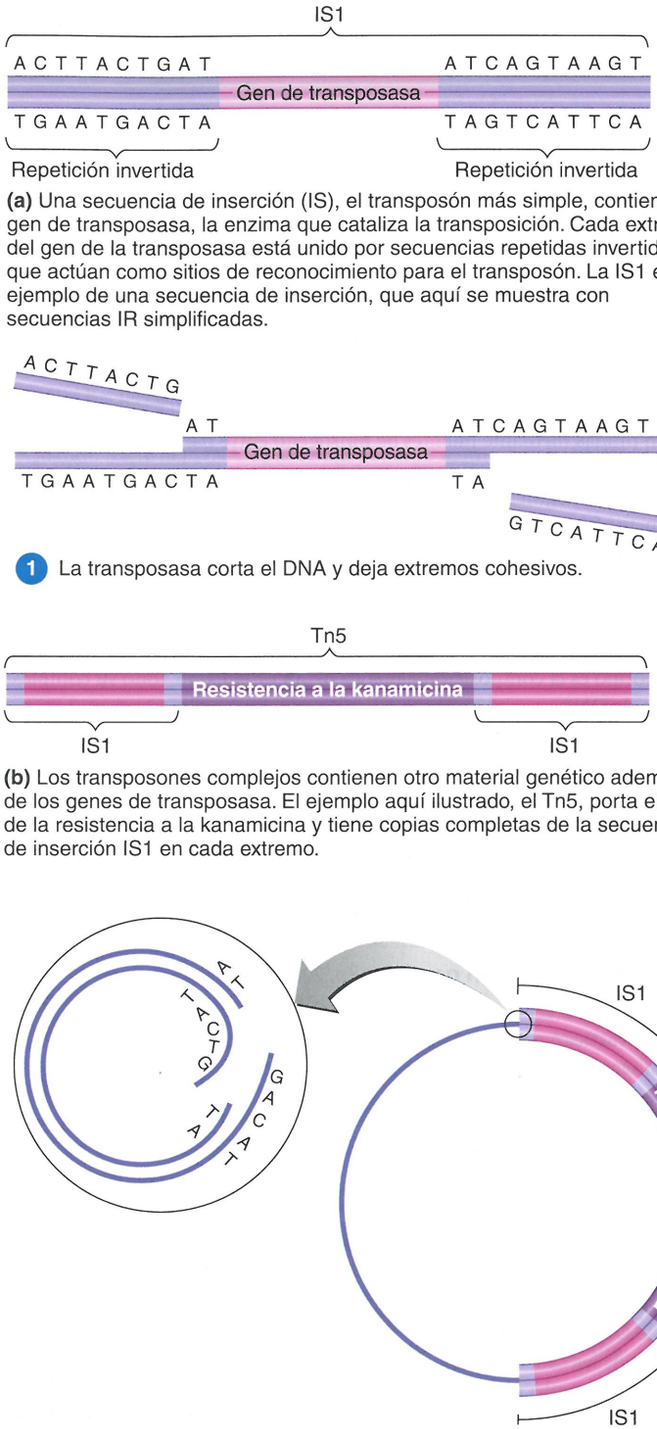
### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**8-17** Describir de qué manera la mutación y la recombinación genéticas proporcionan material para que actúe la selección natural.

Ya se ha visto que la actividad génica puede ser controlada por mecanismos reguladores internos de la célula y que los propios genes pueden ser alterados o reordenados por mutación, transposición y recombinación. Todos estos procesos aportan diversidad a la descendencia de las células. La diversidad proporciona la materia prima para la evolución, y la selección natural, la fuerza directriz. La selección natural puede actuar sobre diversas poblaciones para garantizar la supervivencia de las que son aptas para ese ambiente particular. Las diferentes clases de microorganismos que existen en la actualidad son resultado de una larga historia de evolución. Los microorganismos han sufrido cambios continuos por alteraciones en sus propiedades genéticas y la adquisición de adaptaciones a numerosos hábitats diferentes. Véase un ejemplo de selección natural en Enfoque clínico del Capítulo 26, página 573.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ La selección natural implica que el ambiente favorece la supervivencia de algunos genotipos. ¿De dónde proviene la diversidad de los genotipos? **8-17**




**(a)** Una secuencia de inserción (IS), el transposón más simple, contiene un gen de transposasa, la enzima que cataliza la transposición. Cada extremo del gen de la transposasa está unido por secuencias repetidas invertidas que actúan como sitios de reconocimiento para el transposón. La IS1 es un ejemplo de una secuencia de inserción, que aquí se muestra con secuencias IR simplificadas.

**(b)** Los transposones complejos contienen otro material genético además de los genes de transposasa. El ejemplo aquí ilustrado, el Tn5, porta el gen de la resistencia a la kanamicina y tiene copias completas de la secuencia de inserción IS1 en cada extremo.

**(c)** Inserción del transposón Tn5 en el plásmido R100

**Figura 8.32 Transposones e inserción.**

? ¿Por qué a veces se denomina "genes saltarines" a los transposones?

# Reseña de estudio

Visite el área de estudio en el sitio web para explorar la microbiología interactiva. Evalúe sus conocimientos con las preguntas de cada capítulo.

## Estructura y función del material genético (pp. 204-214)

1. La genética estudia qué son los genes, cómo transportan la información, cómo se expresa su información y cómo se replican y se transmiten a las siguientes generaciones o a otros organismos.
2. El DNA existe en las células como una doble hélice; las dos cadenas se mantienen unidas mediante puentes de hidrógeno entre pares específicos de bases nitrogenadas: AT y CG.
3. Un gen es un segmento de DNA, una secuencia de nucleótidos, que codifica productos funcionales, por lo general una proteína.
4. El DNA de una célula se duplica antes de que la célula se divida, de modo que cada célula de la descendencia recibe la misma información genética.

### Genotipo y fenotipo (p. 204)

5. El genotipo es la composición genética de un organismo, todo su complemento de DNA.
6. El fenotipo es la expresión de los genes: las proteínas de la célula y las propiedades que le confieren al organismo.

### DNA y cromosomas (pp. 204-205)

7. El DNA existe en un cromosoma como una doble hélice larga asociada con diversas proteínas que regulan la actividad genética.
8. La genómica es la caracterización molecular de los genomas.

### Flujo de la información genética (p. 205)

9. Tras la división celular, cada célula de la descendencia recibe un cromosoma que es prácticamente idéntico al de la célula progenitora.
10. La información contenida en el DNA se transcribe a RNA y se traduce a proteínas.

### Replicación del DNA (pp. 205-209)

11. Durante la replicación del DNA, las dos cadenas de la doble hélice se separan en la horquilla de replicación, y cada cadena es usada como molde por las DNA polimerasas para sintetizar dos cadenas nuevas de DNA según las reglas de apareamiento de bases complementarias.
12. El resultado de la replicación del DNA es la formación de dos cadenas nuevas de DNA, cada una de ellas con una secuencia de bases complementaria de una de las cadenas originales.
13. Como cada molécula de DNA bicatenario contiene una cadena original y una nueva, el proceso de replicación se denomina semiconservador.
14. El DNA se sintetiza en una dirección designada 5' → 3'. En la horquilla de replicación, la cadena conductora se sintetiza de manera continua, y la cadena retrasada, de manera discontinua.
15. La DNA polimerasa corrige las nuevas moléculas de DNA y elimina las bases mal apareadas antes de continuar con la síntesis de DNA.

### RNA y síntesis de proteínas (pp. 209-214)

16. Durante la transcripción, la enzima RNA polimerasa sintetiza una cadena de RNA a partir de una cadena de DNA bicatenario, que sirve como molde.
17. El RNA se sintetiza a partir de nucleótidos que contienen las bases A, C, G y U, que se aparean con las bases de la cadena de DNA que se está transcribiendo.
18. La RNA polimerasa se une al promotor; la transcripción se inicia en AUG; la región del DNA que es el punto final de la transcripción es el terminador; el RNA se sintetiza en la dirección 5' → 3'.
19. La traducción es el proceso por el cual se utiliza la información de la secuencia de bases nucleotídicas del mRNA para establecer la secuencia de aminoácidos de una proteína.
20. El mRNA se asocia con los ribosomas que están formados por rRNA y proteína.
21. Los segmentos de tres bases de mRNA que especifican aminoácidos se denominan codones.
22. Se llama código genético a la relación entre la secuencia de bases nucleotídicas del DNA, los codones de mRNA correspondientes y los aminoácidos codificados por los codones.
23. Aminoácidos específicos se unen a las moléculas de tRNA. Otra porción del tRNA tiene un triplete de bases denominado anticodón.
24. El apareamiento de bases del codón y del anticodón en el ribosoma produce aminoácidos específicos que son llevados al sitio de síntesis de proteínas.
25. El ribosoma se desplaza a lo largo de la cadena de mRNA a medida que los aminoácidos se unen para formar un polipéptido en crecimiento; el mRNA se lee en la dirección 5' → 3'.
26. La traducción finaliza cuando el ribosoma alcanza un codón de terminación del mRNA.

## Regulación de la expresión de genes bacterianos (pp. 214-218)

1. La regulación de la síntesis de proteínas en el nivel génico es eficaz desde el punto de vista energético, porque las proteínas solo se sintetizan cuando se las necesita.
2. Los genes constitutivos se expresan a una tasa fija. Los genes de las enzimas que participan en la glucólisis son ejemplos de ello.

### Control pretranscripción (pp. 214-217)

3. Cuando las células son expuestas a un producto final particular, se reprime la síntesis de las enzimas relacionadas con ese producto.
4. En presencia de ciertas sustancias químicas (inductores), las células sintetizan más enzimas. Este proceso se denomina inducción.
5. En las bacterias, un grupo de genes estructurales regulados de manera coordinada y con funciones metabólicas relacionadas, más los sitios del promotor y el operador que controlan su transcripción, se denomina operón.
6. En el modelo del operón para un sistema inducible, un gen regulador codifica la proteína represora.
7. En ausencia del inductor, el represor se une al operador, y no se sintetiza mRNA.
8. En presencia del inductor, este se une al represor para evitar que este se una al operador; por consiguiente, se sintetiza mRNA y se induce la síntesis de enzimas.
9. En los sistemas reprimibles, el represor requiere un correpresor para unirse al sitio del operador; por lo tanto, el correpresor controla la síntesis de enzimas.
10. La ausencia de glucosa induce la transcripción de genes estructurales de enzimas catabólicas (como β-galactosidasa). El AMP cíclico y la CRP se deben unir a un promotor en presencia de un hidrato de carbono alternativo.
11. Los nucleótidos metilados no son transcritos en el control epigenético.

### Control postranscripción (pp. 217-218)

12. Los micro-RNA se combinan con mRNA; el RNA bicatenario resultante es destruido.

## Cambios del material genético (pp. 218-225)

1. Las mutaciones y la transferencia génica horizontal pueden modificar el genotipo de una bacteria.

### Mutación (p. 219)

2. Una mutación es un cambio en la secuencia de bases nitrogenadas del DNA; ese cambio causa una alteración en el producto codificado por el gen mutado.
3. Muchas mutaciones son neutrales, algunas son perjudiciales y otras son beneficiosas.

### Tipos de mutaciones (pp. 219-220)

4. Se produce una sustitución de bases cuando un par de bases del DNA es reemplazado por un par de bases diferente.
5. Las alteraciones del DNA pueden producir mutaciones de cambio de sentido (que causan sustituciones de aminoácidos) o mutaciones terminadoras (que crean codones de terminación).
6. En una mutación del marco de lectura, un par de bases o algunos pares de bases son eliminados o agregados al DNA.
7. Las mutaciones espontáneas aparecen sin la presencia de mutágenos.

### Mutágenos (pp. 220-222)

8. Los mutágenos son agentes ambientales que causan cambios permanentes del DNA.
9. Los mutágenos químicos comprenden mutágenos de pares de bases, análogos de nucleósidos y mutágenos del marco de lectura.
10. La radiación ionizante genera iones y radicales libres que reaccionan con el DNA; el resultado consiste en sustituciones de bases o rotura del esqueleto de azúcar-fosfato.
11. La radiación ultravioleta (UV) no es ionizante; induce la formación de enlaces entre timinas adyacentes.

### Frecuencia de las mutaciones (p. 223)

12. La tasa de mutación es la probabilidad que tiene un gen de mutar cuando se divide la célula; la tasa se expresa como una potencia negativa de 10.
13. Las mutaciones suelen producirse al azar a lo largo de un cromosoma.
14. Una baja tasa de mutaciones espontáneas es beneficiosa para proporcionar la diversidad genética necesaria para la evolución.

### Identificación de mutantes (p. 223)

15. Los mutantes se pueden detectar seleccionando o investigando un fenotipo alterado.
16. La selección positiva implica la selección de células mutantes y el rechazo de células no mutadas.
17. Para la selección negativa se utiliza la réplica en placa a fin de detectar, por ejemplo, auxótrofos que tienen requerimientos nutricionales que no posee la célula parental (no mutada).

### Identificación de carcinógenos químicos (pp. 223-225)

18. La prueba de Ames es relativamente económica y rápida para identificar posibles carcinógenos químicos.
19. La prueba supone que una célula mutante puede volver a ser una célula normal en presencia de un mutágeno y que muchos mutágenos son carcinógenos.

## Transferencia y recombinación genética (pp. 225-233)

1. La recombinación genética, es decir el reordenamiento de genes a partir de distintos grupos de genes, suele afectar al DNA de diferentes organismos; esto contribuye a la diversidad genética.
2. En el entrecruzamiento se recombinan genes provenientes de dos cromosomas en un cromosoma, que contiene algunos genes de cada uno de los cromosomas originales.
3. La transferencia génica vertical se produce durante la reproducción, cuando los genes se transmiten de un organismo a su descendencia.
4. En las bacterias, la transferencia génica horizontal implica el traspaso de un fragmento de DNA de la célula donante a la célula receptora.
5. Cuando parte del DNA de la célula donante se integra en el DNA de la célula receptora, la célula resultante se denomina recombinante.

### Transformación bacteriana (pp. 226-228)

6. Durante este proceso, los genes se transfieren de una bacteria a otra como DNA "desnudo" en solución.

### Conjugación bacteriana (pp. 228-229)

7. Este proceso requiere contacto entre células vivas.
8. Un tipo de célula donante genética es $F^+$; las células receptoras son $F^-$. Las células F contienen plásmidos denominados factores F; estos son transferidos a las células $F^-$ durante la conjugación.

### Transducción bacteriana (p. 229)

9. En este proceso, el DNA se transfiere de una bacteria a otra en un bacteriófago y, luego, se incorpora al DNA de una célula receptora.
10. En la transducción generalizada, puede transferirse cualquier gen bacteriano.

### Plásmidos y transposones (pp. 229-233)

11. Los plásmidos son moléculas de DNA circulares y con capacidad de autorreplicación; portan genes que, en general, no son esenciales para la supervivencia de la célula.
12. Hay varios tipos de plásmidos, entre otros plásmidos conjugativos, plásmidos de desasimilación, plásmidos que portan genes de toxinas o bacteriocinas y factores de resistencia.
13. Los transposones son pequeños segmentos de DNA que pueden desplazarse de una región a otra región del mismo cromosoma, a un cromosoma diferente o a un plásmido.
14. Los transposones complejos pueden llevar cualquier tipo de gen, por ejemplo, genes de resistencia a los antibióticos y, por consiguiente, son un mecanismo natural para mover genes de un cromosoma a otro.

## Genes y evolución (p. 233)

1. La diversidad es la condición previa para la evolución.
2. La mutación y la recombinación genéticas proporcionan una diversidad de organismos, y el proceso de selección natural permite el crecimiento de los mejor adaptados a un ambiente dado.

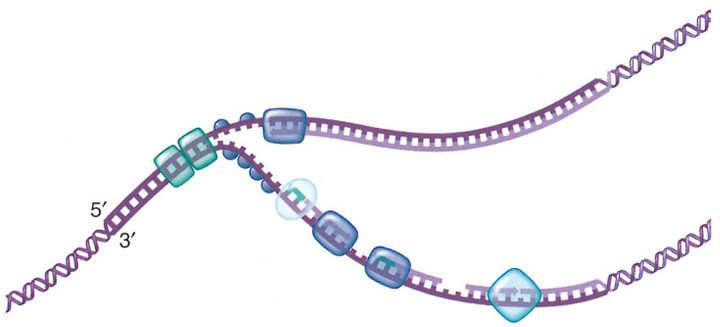
# Cuestionario de estudio

Al final del libro pueden consultarse las respuestas de las Preguntas de revisión, opciones múltiples, de razonamiento y de aplicación clínica.

## Conocimientos y comprensión

### Revisión

1. Describa brevemente los componentes del DNA y explique su relación funcional con el RNA y las proteínas.
2. DIBÚJELO Identifique y marque cada uno de los siguientes elementos en el fragmento de DNA que se está replicando: horquilla de replicación, DNA polimerasa, RNA cebador, cadenas parentales, cadena conductora, cadena retrasada, dirección de la replicación en cada cadena y extremo 5' de cada cadena.




3. Empareje los siguientes ejemplos de mutágenos.

| Columna A | Columna B |
|---|---|
| _____ a. Un mutágeno que es incorporado al DNA en lugar de una base normal | 1. Mutágeno del marco de lectura |
| _____ b. Un mutágeno que causa la formación de iones altamente reactivos | 2. Análogo de nucleósido |
| _____ c. Un mutágeno que altera la adenina, de manera que esta se aparee con la citosina | 3. Mutágeno de pares de bases |
| _____ d. Un mutágeno que causa inserciones | 4. Radiación ionizante |
| _____ e. Un mutágeno que induce la formación de dímeros de pirimidina | 5. Radiación no ionizante |

4. El siguiente es un código para una cadena de DNA.

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DNA | 3′ | A | T | A | T | _ | _ | _ | T | T | T | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 |
| mRNA | | | | | | | | | | | | C | G | U | | | | U | G | A |
| tRNA | | | | | | | | | | | | | | | U | G | G | | | |
| Aminoácido | | Met _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

ATAT = secuencia promotora

   a. Utilizando el código genético de la Figura 8.8, complete los espacios en blanco del segmento de DNA mostrado.
   b. Llene los espacios en blanco para completar la secuencia de aminoácidos codificada por esta cadena de DNA.
   c. Escriba el código de la cadena complementaria de DNA completada en la parte (a).
   d. ¿Cuál sería el efecto si T se sustituyera por C en la base 10?
   e. ¿Cuál sería el efecto si G se sustituyera por A en la base 11?
   f. ¿Cuál sería el efecto si T se sustituyera por G en la base 14?
   g. ¿Cuál sería el efecto si se insertara C entre las bases 9 y 10?
   h. ¿Cómo afectaría la radiación UV a esta cadena de DNA?
   i. Identifique una secuencia terminadora en esta cadena de DNA.
5. Cuando no dispone de hierro, *E. coli* puede detener la síntesis de todas las proteínas, como superóxido dismutasa y succinato deshidrogenasa, que requieren hierro. Describa un mecanismo para esta regulación.
6. Identifique cuándo (antes de la transcripción, después de la transcripción pero antes de la traducción, después de la traducción) actúa cada uno de los siguientes mecanismos reguladores.
   a. El ATP se combina con una enzima y altera su forma.
   b. Se sintetiza un RNA corto que es complementario del mRNA.
   c. Hay metilación del DNA.
   d. Se combina un inductor con un represor.
7. ¿Qué secuencia es la mejor diana para el daño por radiación UV: AGGCAA, CTTTGA o GUAAAU? ¿Por qué no son destruidas todas las bacterias cuando son expuestas a la luz solar?
8. Usted recibe cultivos con las siguientes características:

   Cultivo 1: $F^+$, genotipo $A^+ B^+ C^+$

   Cultivo 2: $F^-$, genotipo $A^- B^- C^-$

   a. Indique los posibles genotipos de una célula recombinante resultante de la conjugación de los cultivos 1 y 2.
   b. Indique los posibles genotipos de una célula recombinante resultante de la conjugación de dos cultivos después de que la célula $F^+$ se ha convertido en una célula Hfr.
9. ¿Por qué son importantes en el proceso de selección natural y la evolución de los organismos?
10. NÓMBRELO Esta bacteria, un comensal habitual del intestino humano, se tornó patógena tras adquirir un gen de toxina de una bacteria *Shigella*.

## Preguntas de opciones múltiples

Empareje los siguientes términos con las definiciones de las preguntas 1 y 2.

   a. conjugación
   b. transcripción
   c. transducción
   d. transformación
   e. traducción

1. Transferencia de DNA de una célula donante a una receptora por un bacteriófago.
2. Transferencia de DNA de una célula donante a una receptora como DNA desnudo en solución.
3. La inhibición por retroalimentación difiere de la represión porque la primera
   a. es menos precisa.
   b. es de acción más lenta.
   c. detiene la acción de las enzimas preexistentes.
   d. detiene la síntesis de enzimas nuevas.
   e. todas las anteriores
4. Las bacterias pueden adquirir resistencia a los antibióticos por todos los siguientes mecanismos, *excepto*
   a. mutación.

**b.** inserción de transposones.
**c.** conjugación.
**d.** snRNP.
**e.** transformación.

5. Suponga que inocula tres frascos que contienen caldo salino mínimo con *E. coli*. El frasco A contiene glucosa. El frasco B contiene glucosa y lactosa. El frasco C contiene lactosa. Después de algunas horas de incubación, evalúa los frascos para detectar la presencia de β-galactosidasa. ¿Qué frasco o qué frascos predice usted que contendrán esta enzima?
   **a.** A
   **b.** B
   **c.** C
   **d.** A y B
   **e.** B y C
6. Los plásmidos difieren de los transposones porque los plásmidos
   **a.** se insertan en los cromosomas.
   **b.** se autorreplican fuera del cromosoma.
   **c.** se mueven de cromosoma en cromosoma.
   **d.** portan genes de resistencia a los antibióticos.
   **e.** Ninguna de las anteriores

Utilice las siguientes opciones para responder las preguntas 7 y 8.

**a.** Represión por catabolitos
**b.** DNA polimerasa
**c.** Inducción
**d.** Represión
**e.** Traducción

7. Mecanismo por el cual la presencia de glucosa inhibe al operón *lac*.
8. Mecanismo por el cual la lactosa controla al operón *lac*.
9. ¿Cuál de los siguientes elementos tienen más probabilidades de heredar dos células hijas de la célula parental?
   **a.** Un cambio en un nucleótido del mRNA.
   **b.** Un cambio en un nucleótido del tRNA.
   **c.** Un cambio en un nucleótido del rRNA.
   **d.** Un cambio en un nucleótido del DNA.
   **e.** Un cambio en una proteína.
10. ¿Cuál de los siguientes procesos *no* es un método de transferencia génica horizontal?
    **a.** Fisión binaria
    **b.** Conjugación
    **c.** Integración de un transposón
    **d.** Transducción
    **e.** Transformación

## Preguntas de razonamiento

1. Los análogos de nucleósidos y la radiación ionizante se utilizan en el tratamiento del cáncer. Estos mutágenos pueden causar cáncer; entonces, ¿por qué supone que se emplean para tratar la enfermedad?
2. La replicación del cromosoma de *E. coli* requiere de 40 a 45 minutos, pero su tiempo de generación es de 26 minutos. ¿Cómo tiene tiempo la célula para sintetizar cromosomas completos para cada célula de la descendencia?
3. *Pseudomonas* tiene un plásmido que contiene el operón *mer*, que incluye el gen de la reductasa mercúrica. Esta enzima cataliza la reducción del ión mercúrico $Hg^{2+}$ a la forma sin carga del mercurio, $Hg^0$. $Hg^{2+}$ es tóxico para las células, mientras que $Hg^0$, no.
   **a.** ¿Cuál supone usted que es el inductor de este operón?
   **b.** La proteína codificada por uno de los genes *mer* se une al $Hg^{2+}$ en el periplasma y lo introduce en la célula. ¿Por qué una célula incorporaría una sustancia tóxica?
   **c.** ¿Cuál es el valor del operón *mer* para *Pseudomonas*?

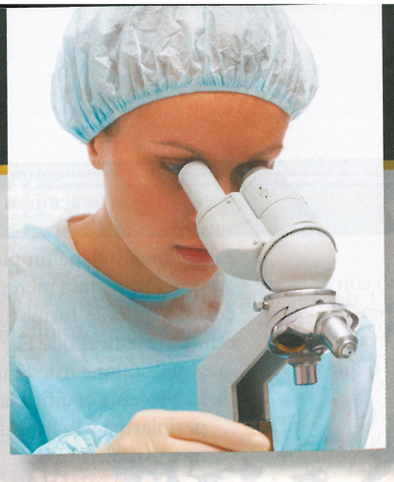
## Preguntas de aplicación clínica

1. La ciprofloxacina, la eritromicina y el aciclovir se utilizan para tratar infecciones microbianas. La ciprofloxacina inhibe la DNA girasa. La eritromicina se une frente al sitio A en la subunidad 50S de un ribosoma. El aciclovir es un análogo de la guanina.
   **a.** ¿Qué pasos de la síntesis de proteínas inhibe cada uno de estos fármacos?
   **b.** ¿Qué fármaco es más eficaz contra las bacterias? ¿Por qué?
   **c.** ¿Qué fármacos tendrán efectos sobre las células del huésped? ¿Por qué?
   **d.** Utilice el índice para identificar la enfermedad para la cual se utiliza fundamentalmente el aciclovir. ¿Por qué es más eficaz que la eritromicina para tratar esta enfermedad?
2. Se aisló HIV, el virus que causa el sida, de tres individuos y se determinaron las secuencias de aminoácidos de la cubierta viral. Según las secuencias de aminoácidos que se muestran a continuación, ¿cuáles dos de los virus están más estrechamente relacionados? ¿Cómo pueden utilizarse estas secuencias de aminoácidos para identificar la fuente de un virus?

| Paciente | Secuencia de aminoácidos virales |
|---|---|
| A | Asn Gln Thr Ala Ala Ser Lys Asn Ile Asp Ala Leu |
| B | Asn Leu His Ser Asp Lys Ile Asn Ile Ile Leu Leu |
| C | Asn Gln Thr Ala Asp Ser Ile Val Ile Asp Ala Leu |

3. El herpesvirus 8 humano (HHV-8) es frecuente en ciertas regiones de África, Oriente Medio y el Mediterráneo, pero es raro en otras zonas, salvo en pacientes con sida. Análisis genéticos indican que la cepa africana no está cambiando, mientras que la cepa occidental está acumulando cambios. Si se emplean fragmentos de los genomas de HHV-8 (véase más abajo) que codifican una de las proteínas virales, ¿cuán similares son estos dos virus? ¿Qué mecanismo puede explicar estos cambios? ¿Qué enfermedad causa el HHV-8?

**Occidental** 3′ ATGGAGTTCTTCTGGACAAGA
**Africano** 3′ ATAAACTTTTTCTTGACAACG



## Desde la clínica

Un sospechoso de un crimen alega que es inocente. Afirma que su vestimenta se manchó de sangre cuando intentaba reanimar a la víctima. El patrón de la sangre en el sospechoso puede haber resultado de golpear a la víctima, pero también es compatible con salpicaduras de la nariz y la boca de la víctima durante la RCP. Como enfermera forense de un departamento de policía, recoge un fragmento de tela manchada de sangre y otra muestra de sangre de la escena del crimen. Solicita PCR para estreptococos en ambas muestras. El resultado de la prueba es positivo en la tela, pero negativo en la sangre de la escena. **¿Cómo puede una PCR detectar evidencia de bacterias *Streptococcus* en muestras tan pequeñas? ¿Estos resultados ayudan o comprometen al sospechoso?**

*Pista: lea acerca de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en la página 243. Como enfermera, usted sabe que las bacterias* Streptococcus *suelen hallarse en la nariz y en la boca, pero no en la sangre, y que las bacterias no sobreviven mucho en superficies ambientales.*

W Nota: las respuestas de **Desde la clínica** se encuentran en el sitio web de este libro.

# 9 Biotecnología y tecnología de DNA

Desde hace miles de años, las personas consumen alimentos producidos por la acción de microorganismos. Algunos de los ejemplos mejor conocidos son el pan, el chocolate y la salsa de soja. Pero solo hace poco más de 100 años que los científicos demostraron que los microorganismos son los responsables de estos productos. Este conocimiento abrió el camino para utilizar microorganismos en la producción de otros insumos importantes. Desde la Primera Guerra Mundial, se han empleado microbios para producir una variedad de sustancias químicas, como etanol, acetona y ácido cítrico, y desde la Segunda Guerra Mundial, se emplean cultivos de microorganismos en gran escala para producir antibióticos. Más recientemente, los microorganismos y sus enzimas están reemplazando a diversos procesos químicos involucrados en la fabricación de productos como papel, telas y fructosa. La utilización de microorganismos o sus enzimas en lugar de síntesis química ofrece varias ventajas: los microbios pueden usar materias primas económicas y abundantes, como el almidón; trabajan a temperatura y presión normales, lo que evita la necesidad de sistemas presurizados costosos y peligrosos; y no producen desechos tóxicos difíciles de tratar. En los últimos 30 años, la tecnología de DNA se ha sumado a las herramientas empleadas para fabricar productos.

En este capítulo, se describirán las herramientas y las técnicas que se utilizan para investigar y desarrollar un producto. Además, se comentará de qué manera se utiliza la tecnología de DNA recombinante para rastrear brotes de enfermedades infecciosas y para aportar evidencias a los tribunales de justicia en microbiología forense. El **Caso clínico** ilustra la aplicación de la tecnología de DNA para el rastreo de HIV (véase la fotografía).

**Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) que brota de una célula huésped.**

# Introducción a la biotecnología

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

**9-1** Comparar y contrastar la biotecnología, la modificación genética y la tecnología de DNA recombinante.
**9-2** Identificar las funciones de un clon y de un vector en la formación de DNA recombinante.

La **biotecnología** es el empleo de microorganismos, células o componentes celulares para elaborar un producto. Los microorganismos han sido utilizados durante años en la producción comercial de alimentos, vacunas, antibióticos y vitaminas. Las bacterias también se emplean en minería para extraer los elementos valiosos de la mena (véase Fig. 28.10, página 805). Además, desde la década de 1950, se han empleado células animales para producir vacunas virales. Hasta la década de 1980, todos los productos elaborados por células vivas se obtenían de células naturales; el papel de los científicos consistía en encontrar las células apropiadas y desarrollar un método para su cultivo a gran escala.

En la actualidad, se utilizan microorganismos y plantas como "fábricas" para producir sustancias químicas que los microorganismos no sintetizan naturalmente. Esto se logra mediante la inserción, deleción o modificación de genes por medio de la **tecnología de DNA recombinante** (**rDNA**), que a veces se denomina *ingeniería genética*. El desarrollo de la tecnología de rDNA está expandiendo las aplicaciones prácticas de la biotecnología casi más allá de lo imaginable.

ASM: los genomas celulares pueden manipularse para modificar la función celular.

## Tecnología de DNA recombinante

La recombinación del DNA sucede naturalmente en los microbios (véase Capítulo 8). En 1970 y 1980, los científicos desarrollaron técnicas artificiales para producir rDNA.

Es posible insertar un gen de un animal vertebrado, incluido un ser humano, en el DNA de una bacteria o puede utilizarse un gen de un virus en una levadura. En muchos casos, es posible lograr que luego el receptor exprese el gen, que puede codificar un producto útil desde el punto de vista comercial. Por lo tanto, ahora se utilizan bacterias con genes de insulina humana a fin de producir insulina para el tratamiento de la diabetes y levaduras con un gen de una parte del virus de la hepatitis B para elaborar una vacuna contra la hepatitis B (la levadura produce una proteína de la cubierta viral). Los científicos esperan que este enfoque resulte útil para producir vacunas contra otros agentes infecciosos y, así, se evite la necesidad de emplear microorganismos completos, como en las vacunas convencionales.

Asimismo, las técnicas de rDNA pueden utilizarse para elaborar miles de copias de la misma molécula de DNA –para *amplificar* el DNA– y generar DNA suficiente para diversas clases de experimentos y análisis. Esta técnica tiene aplicación práctica en la identificación de microorganismos, como los virus, que no pueden ser cultivados.

## Reseña de los procedimientos de DNA recombinante

En la Figura 9.1 se presenta una reseña de algunos de los procedimientos que suelen utilizarse para elaborar rDNA, junto con algunas aplicaciones promisorias. Un **vector** es una molécula de DNA que transporta DNA extraño al interior de una célula. (Véase más sobre vectores en la página 242). El gen de interés se inserta en el DNA vector in vitro. En la Figura 9.1, el vector es un plásmido. La molécula de DNA elegida como vector debe tener capacidad de autorreplicación, como un plásmido o un genoma viral. Este DNA vector recombinante es captado por una célula, como una bacteria, donde puede multiplicarse. Luego, la célula que contiene el vector recombinante crece en cultivo para formar un **clon** de muchas células genéticamente idénticas, cada una de las cuales lleva copias del vector y, por consiguiente, muchas copias del gen de interés. Esta es la razón por la que los DNA vectores suelen denominarse *vectores de clonación génica* o, simplemente, *vectores de clonación*. (La palabra *clon* indica un cultivo de células idénticas, y el verbo clonar se utiliza para describir el proceso completo, como en "clonar un gen").

El paso final varía según si el elemento de interés es el gen propiamente dicho o su producto. A partir del clon celular, el investigador puede aislar ("cosechar") grandes cantidades del gen de interés, que después puede utilizarse para diversos propósitos. Incluso es posible insertar el gen en otro vector para introducirlo en otra clase de célula (como una célula vegetal o animal). Como alternativa, si el gen de interés se expresa (se transcribe y se traduce) en un clon celular, se puede obtener su producto proteico y utilizarlo para distintos fines.

Las ventajas de usar rDNA para obtener estas proteínas son ilustradas por uno de los primeros éxitos, la producción de hormona de crecimiento humana (hGH) en bacterias *E. coli*. Algunos individuos no producen cantidades adecuadas de hGH, de modo que su crecimiento se detiene. En el pasado, la hGH necesaria para corregir esta deficiencia debía obtenerse de hipófisis humanas procedentes de autopsias. (La hormona de crecimiento de otros animales no es eficaz en los seres humanos). Esta práctica no solo era costosa, sino también peligrosa, porque en varias ocasiones se transmitieron enfermedades neurológicas con la hormona. La hormona de crecimiento humana producida por *E. coli* modificada genéticamente es

### Caso clínico: un chequeo inusual

El doctor B. está cerrando su consultorio odontológico después de 20 años. Cuatro años atrás, consultó a su médico de cabecera debido a agotamiento debilitante. Pensó que tenía gripe de la que no podía recuperarse, y también presentaba sudoración nocturna. Su médico solicitó innumerables pruebas en sangre, pero solo una dio un resultado positivo. El doctor B. estaba infectado por HIV. Si bien comenzó de inmediato un esquema de tratamiento contra el HIV, un año más tarde le diagnosticaron sida. Ahora, dos años después, el doctor B. está muy enfermo y ya no puede trabajar.

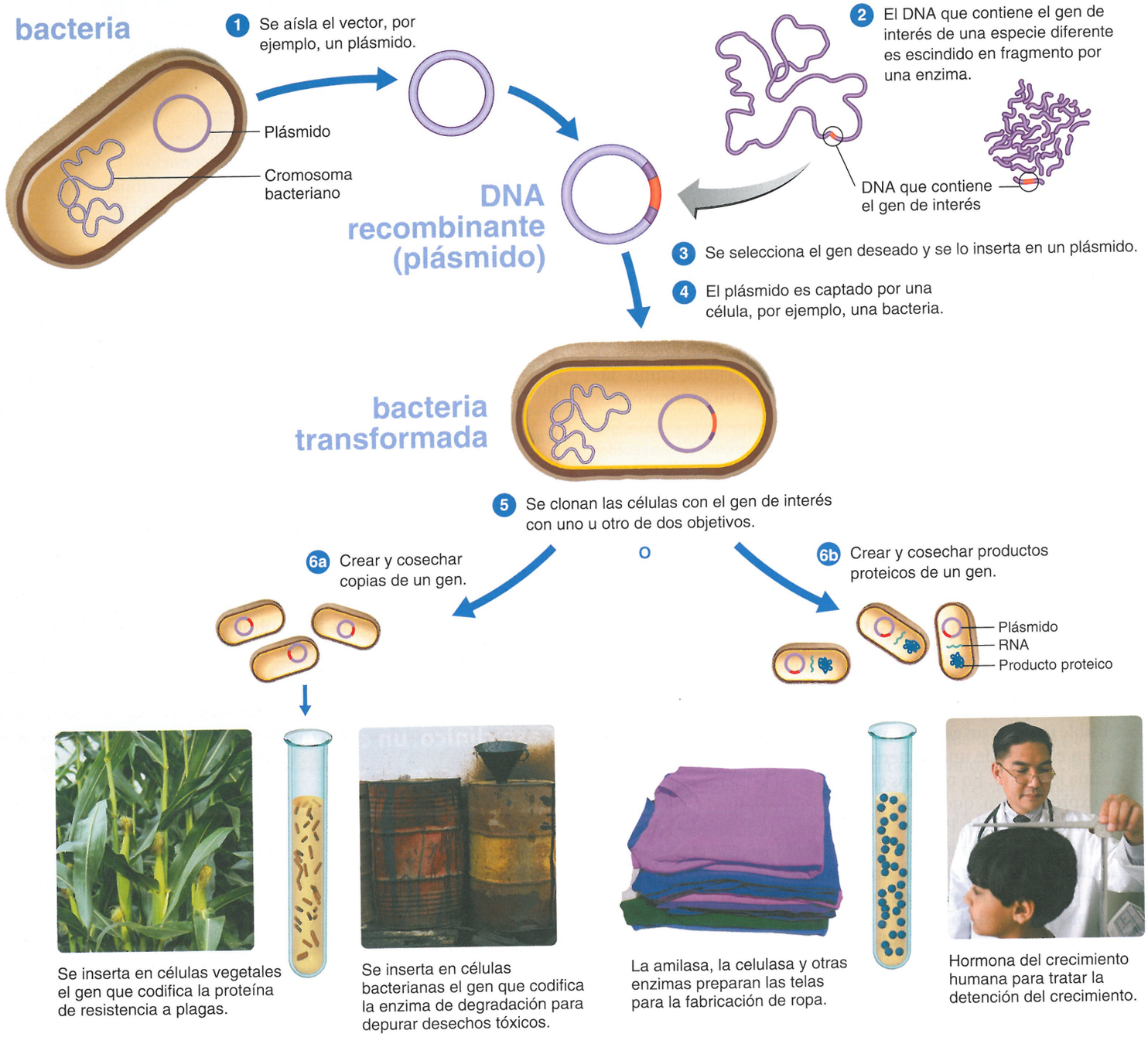
El doctor B. informó a sus empleados sobre la situación y les sugirió que se realizaran pruebas para HIV. Todos los empleados del doctor, incluidos los higienistas, tuvieron pruebas negativas. El doctor B. también escribió una carta abierta a sus pacientes comunicándoles su decisión de cerrar el consultorio y el motivo para hacerlo. Esta carta determinó la investigación de HIV en 400 de sus expacientes, de los cuales 7 tuvieron resultados positivos para anticuerpos contra el HIV.

**¿Qué tipo de prueba puede determinar si estos pacientes contrajeron HIV del doctor B? Siga leyendo para descubrirlo.**

239 245 248 250 253

FIGURA INTEGRADORA 9.1

# Procedimiento típico de modificación genética




## CONCEPTOS CLAVE

- Los genes de las células de un organismo se pueden insertar y expresar en la célula de otro organismo.
- Es posible utilizar células genéticamente modificadas para crear una amplia variedad de productos y aplicaciones útiles.

un producto puro y rentable. Las técnicas de DNA recombinante también permiten una producción más rápida de la hormona que los métodos tradicionales.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ Diferencie la biotecnología de la tecnología de rDNA. **9-1**
- ✓ En una oración, describa cómo se utilizan un vector y un clon. **9-2**

# Herramientas de la biotecnología

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**9-3** Comparar selección y mutación.
**9-4** Definir *enzimas de restricción* y reseñar cómo se utilizan para elaborar rDNA.
**9-5** Mencionar cuatro propiedades de los vectores.
**9-6** Describir el uso de plásmidos y vectores virales.
**9-7** Describir los pasos de la PCR y dar un ejemplo de su aplicación.

Los científicos y los técnicos de investigación aíslan bacterias y hongos a partir de ambientes naturales como el suelo y el agua para hallar, o *seleccionar*, los microorganismos que producen un producto deseado. Puede inducirse la mutación del microorganismo seleccionado para que sintetice mayor cantidad de producto o un producto mejor.

## Selección

En la naturaleza, los organismos con características que aumentan la supervivencia tienen más probabilidades de sobrevivir y reproducirse que las variantes que carecen de los rasgos deseables. Este fenómeno se denomina *selección natural*. Los seres humanos recurren a la **selección artificial** para identificar razas de animales o cepas de plantas deseables para el cultivo. Cuando los microbiólogos aprendieron a aislar microorganismos y a hacerlos crecer en cultivos puros, fueron capaces de seleccionar aquellos que podían cumplir con un objetivo deseado, como preparar cerveza de modo más eficaz o producir un nuevo antibiótico. Se han descubierto más de 2 000 cepas bacterianas productoras de antibióticos mediante la investigación de bacterias del suelo y la selección de aquellas que elaboraban antibióticos. En **Aplicaciones de la microbiología** del **Capítulo 28**, página 801, se describe la selección de una bacteria que convierte un producto de desecho en uno útil.

## Mutación

Las mutaciones son responsables de gran parte de la diversidad de la vida (véase **Capítulo 8**). Una bacteria con una mutación que confiere resistencia a un antibiótico sobrevivirá y se reproducirá en presencia de ese antibiótico. Los biólogos que trabajan con microbios productores de antibióticos descubrieron que podían crear cepas nuevas mediante la exposición de los microorganismos a mutágenos. Después de crear mutaciones aleatorias en *Penicillium* productor de penicilina por exposición de cultivos de hongos a la radiación, se seleccionó la variante de rendimiento máximo entre los microorganismos supervivientes para someterla a otra exposición a un mutágeno. A través de las mutaciones, los biólogos aumentaron más de 1 000 veces la cantidad de penicilina producida por el hongo.

La investigación sistemática de la producción de penicilina por cada mutante es un proceso tedioso. **La mutagénesis dirigida** es más específica y puede utilizarse para producir un cambio determinado en un gen. Supóngase que se determina que al cambiar un aminoácido se producirá una enzima para el lavado de ropa que funciona mejor en agua fría. Mediante el empleo del código genético (véase **Fig. 8.8**, página 211), se podría producir, mediante las técnicas que se describen a continuación, la secuencia de DNA que codifica ese aminoácido e insertarla en el gen de la enzima.

La ciencia de la genética molecular ha progresado hasta tal punto que muchos procedimientos de clonación habituales se realizan con materiales preenvasados y procedimientos que se asemejan mucho a las recetas de un libro de cocina. Los científicos pueden elegir entre numerosos métodos según la aplicación final de sus experimentos. A continuación, se describen algunas de las herramientas y técnicas más importantes y, más adelante, se considerarán algunas aplicaciones.

## Enzimas de restricción

La tecnología de DNA recombinante tiene sus raíces técnicas en el descubrimiento de las **enzimas de restricción**, una clase especial de enzimas presentes en muchas bacterias, que cortan el DNA. Aisladas por primera vez en 1970, las enzimas de restricción en realidad habían sido observadas antes en la naturaleza, cuando se descubrió que ciertos bacteriófagos tenían un espectro restringido de huéspedes. Si se utilizaban estos fagos para infectar bacterias distintas de sus huéspedes habituales, las enzimas de restricción del huésped nuevo destruían casi todo el DNA del fago. Las enzimas de restricción protegen a la célula bacteriana mediante la hidrólisis del DNA del fago. El DNA bacteriano está protegido de la digestión porque la célula **metila** (agrega grupos metilo) algunas de las citosinas de su DNA. En los laboratorios actuales se emplean formas purificadas de estas enzimas bacterianas.

Lo importante en las técnicas de rDNA es que la enzima de restricción reconozca y corte, o *digiera*, solo una secuencia particular de bases nucleotídicas del DNA y que corte esta secuencia de la misma manera todas las veces. Las enzimas de restricción típicas utilizadas en los experimentos de clonación reconocen secuencias de cuatro, seis u ocho bases. Se conocen cientos de enzimas de restricción, cada una de las cuales genera fragmentos de DNA con extremos característicos. El **Cuadro 9.1** enumera algunas enzimas de restricción. Se puede observar que se las denomina por su fuente bacteriana. Algunas de estas enzimas (p. ej., *Hae*III) cortan ambas cadenas del DNA en el mismo lugar, lo que produce **extremos romos**, mientras que otras realizan cortes alternados en las dos cadenas, cortes en sitios que no son directamente opuestos entre sí (**Fig. 9.2**). Estos extremos escalonados, o **extremos cohesivos**, son muy útiles en el rDNA porque pueden ser utilizados para unir dos fragmentos diferentes de DNA que fueron cortados por la misma enzima de restricción. Los extremos cohesivos "se pegan" a tramos de DNA monocatenario por apareamiento de bases complementarias.

Obsérvese en la **Figura 9.2** que las secuencias de bases más oscuras de las dos cadenas son las mismas, pero tienen direcciones opuestas. Los cortes alternados dejan tramos de DNA monocatenario en los extremos de los fragmentos de DNA. Si se han producido dos fragmentos de DNA de distintas fuentes por la acción de la misma enzima de restricción, los dos fragmentos tendrán conjuntos idénticos de extremos cohesivos, y podrán ser cortados y empalmados (recombinados) in vitro. Los extremos cohesivos se unen de modo espontáneo mediante puentes de hidrógeno (apareamiento de ba-

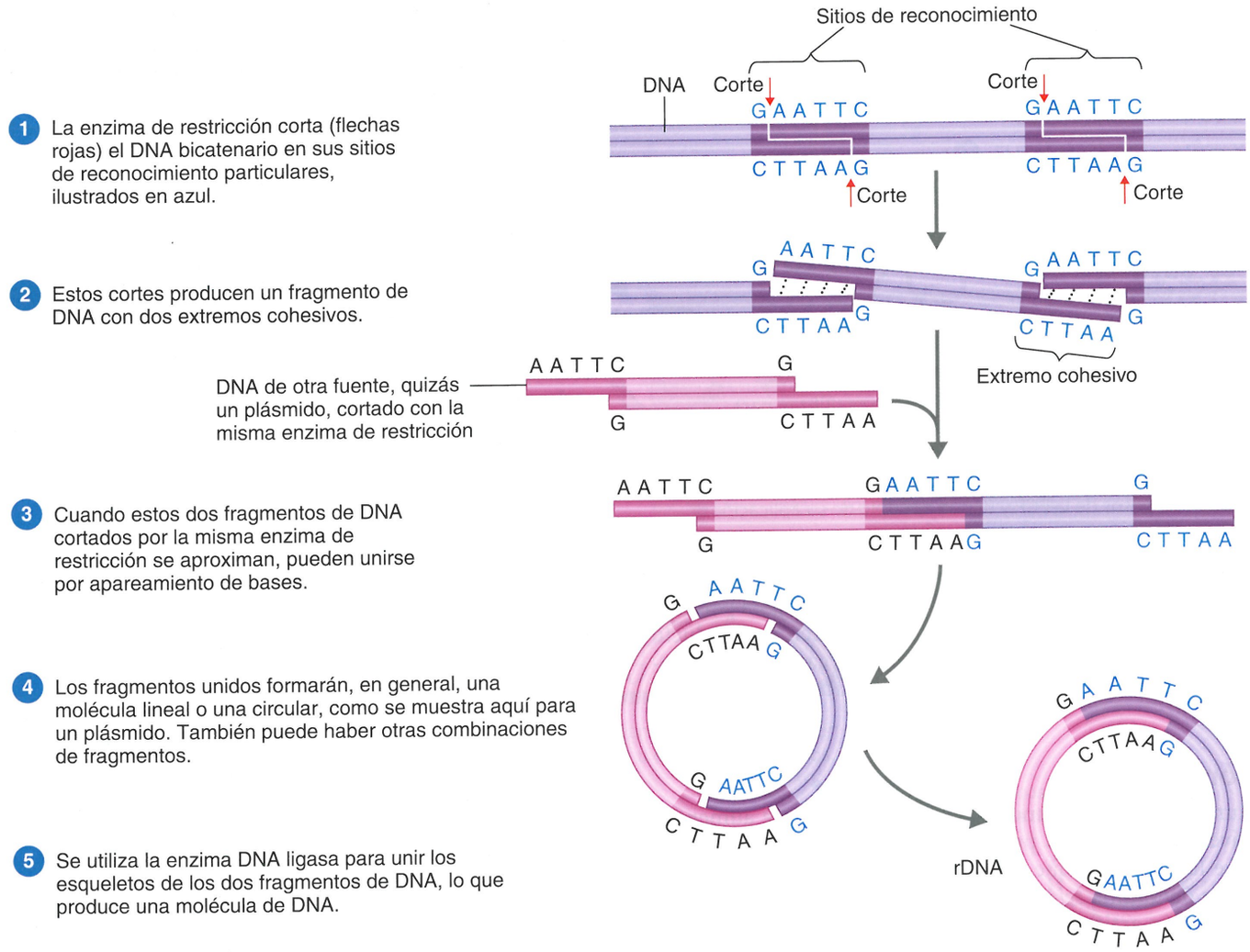



**Figura 9.2 Función de una enzima de restricción en la formación de rDNA.**

**?** ¿Por qué se utilizan enzimas de restricción para formar rDNA?

CUADRO **9.1 Algunas enzimas de restricción usadas en la tecnología de rDNA**

| Enzima | Fuente bacteriana | Secuencia de reconocimiento |
|---|---|---|
| *Bam*HI | *Bacillus amyloliquefaciens* | G↓GATC C<br>C CTAG↑G |
| *Eco*RI | *Escherichia coli* | G↓AATT C<br>C TTAA↑G |
| *Hae*III | *Haemophilus aegyptius* | GG↓CC<br>CC↑GG |
| *Hind*III | *Haemophilus influenzae* | A↓AGCT T<br>T TCGA↑A |

ses). Se utiliza la enzima DNA ligasa para unir covalentemente los esqueletos de los fragmentos de DNA, lo que produce una molécula de rDNA.

## Vectores

Muchos tipos diferentes de moléculas de DNA pueden actuar como vectores, siempre que posean ciertas propiedades, de las cuales la más importante es la autorreplicación; una vez en el interior de una célula, un vector debe ser capaz de replicarse. Cualquier DNA insertado en el vector se replicará en el proceso. Por lo tanto, los vectores actúan como vehículos para la replicación de las secuencias de DNA deseadas.

Asimismo, es necesario que los vectores sean lo bastante grandes para permitir su manipulación fuera de la célula durante los procedimientos de DNA recombinante. Los vectores más pequeños se

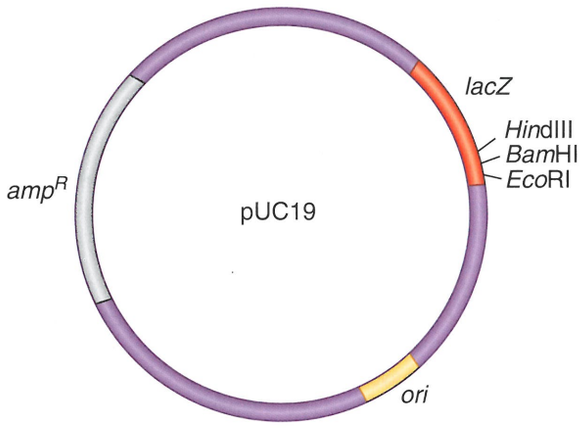



**Figura 9.3 Plásmido utilizado para la clonación.** Un plásmido vector usado para la clonación en la bacteria *E. coli* es el pUC19. Un origen de la replicación (*ori*) permite que el plásmido se autorreplique. Dos genes, uno que codifica la resistencia al antibiótico ampicilina (*amp*$^R$) y uno que codifica la enzima β-galactosidasa (*lacZ*), actúan como genes marcadores. El DNA extraño puede insertarse en los sitios de la enzima de restricción.

? ¿Qué es un vector en tecnología de rDNA?

manipulan con más facilidad que las moléculas de DNA más grandes, que tienden a ser más frágiles. Otra propiedad importante de los vectores es la preservación. La forma circular de la molécula de DNA protege al DNA del vector de la destrucción por su receptor. Obsérvese en la **Figura 9.3** que el DNA de un plásmido es circular. Otro mecanismo de preservación consiste en la inserción rápida del DNA de un virus en el cromosoma del huésped (véase **Capítulo 13**, página 372).

Cuando es necesario recuperar células que contienen el vector, un gen marcador contenido dentro del vector ayuda a facilitar la selección. Los genes marcadores seleccionables habituales son los de la resistencia a los antibióticos o los de una enzima que cataliza una reacción fácil de identificar.

Los plásmidos constituyen uno de los principales vectores en uso, en particular las variantes de plásmidos del factor R. El DNA del plásmido puede cortarse con las mismas enzimas de restricción que el DNA que será clonado, de manera que todos los fragmentos de DNA tendrán los mismos extremos cohesivos. Cuando se mezclan los fragmentos, el DNA que va a ser clonado se insertará en el plásmido (**Fig. 9.2**). Obsérvese que también pueden haber otras combinaciones de fragmentos, incluso que el plásmido vuelva a formar un círculo sin que se inserte el DNA.

Algunos plásmidos pueden existir en varias especies diferentes. Se los denomina **vectores lanzadera o versátiles** y pueden ser utilizados para transferir secuencias de DNA clonadas entre organismos, como entre células bacterianas, de levaduras y de mamíferos o entre células bacterianas, de hongos y de plantas. Los vectores versátiles pueden ser muy útiles en el proceso de modificación genética de organismos multicelulares, por ejemplo, cuando se insertan genes que codifican resistencia a los herbicidas en las plantas.

Una clase diferente de vector es el DNA viral. Este tipo de vector suele aceptar fragmentos mucho más grandes de DNA extraño que los plásmidos. Una vez que se ha insertado el DNA en el vector viral, es posible clonarlo en las células huéspedes del virus. La elección de un vector adecuado depende de muchos factores, entre ellos el organismo que recibirá el nuevo gen y el tamaño del DNA que se va a clonar. Se están utilizando retrovirus, adenovirus y herpesvirus para insertar genes correctivos en células humanas que tienen genes defectuosos. La terapia génica se analiza en la página 251.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Cómo se utilizan la selección y la mutación en biotecnología? **9-3**
- ✓ ¿Cuál es el valor de las enzimas de restricción en la tecnología de rDNA? **9-4**
- ✓ ¿Qué criterios debe cumplir un vector? **9-5**
- ✓ ¿Por qué se utiliza un vector en la tecnología de rDNA? **9-6**

## Reacción en cadena de la polimerasa

La **reacción en cadena de la polimerasa (PCR)** es una técnica que permite amplificar con rapidez pequeñas muestras de DNA, es decir, aumentarlas a cantidades que son lo bastante grandes para el análisis.

A partir de solo un fragmento de DNA del tamaño de un gen, se puede utilizar la PCR para formar literalmente miles de millones de copias en solo unas horas. La **Figura 9.4** ilustra el proceso de la PCR.

Cada cadena del DNA diana actuará como molde para la síntesis de DNA. A este DNA se le agrega un suministro de los cuatro nucleótidos (para que se ensamblen en el nuevo DNA) y la enzima necesaria para catalizar la síntesis, la DNA polimerasa (véase **Capítulo 8**, página 206). También se agregan fragmentos cortos de ácidos nucleicos denominados cebadores para ayudar a iniciar la reacción. Los cebadores son complementarios de los extremos del DNA diana y se hibridarán con los fragmentos que se van a amplificar. Después, la polimerasa sintetiza nuevas cadenas complementarias. Tras cada ciclo de síntesis, se calienta el DNA para convertir todo el DNA nuevo en cadenas simples. A su vez, cada cadena de DNA recién sintetizada actúa como molde para formar más DNA nuevo.

En consecuencia, el proceso sigue una curva de crecimiento exponencial. Se agregan todos los reactivos necesarios a un tubo, que se coloca en un *termociclador*. El termociclador permite fijar las temperaturas, los tiempos y el número de ciclos deseados. El empleo de un termociclador automático es posible gracias al uso de DNA polimerasa obtenida de una bacterias termófila, por ejemplo, *Thermus aquaticus*; la enzima de estos organismos puede sobrevivir a la fase de calentamiento sin ser destruida. Treinta ciclos, completados en solo algunas horas, aumentarán más de mil millones de veces la cantidad de DNA diana.

El DNA amplificado puede observarse mediante electroforesis en gel. En la *PCR en tiempo real* o *PCR cuantitativa (qPCR)*, se marca el DNA recién sintetizado con un colorante fluorescente, de manera que puedan medirse los niveles de fluorescencia después de cada ciclo de PCR (ese es el aspecto de *tiempo real*). Otro procedimiento de PCR denominado *PCR por transcripción inversa* utiliza RNA viral o mRNA de una célula como molde. La enzima, transcriptasa inversa, sintetiza DNA a partir del modelo de RNA, y después se amplifica el DNA.

Obsérvese que la PCR solo puede utilizarse para amplificar secuencias específicas de DNA relativamente pequeñas, determi-

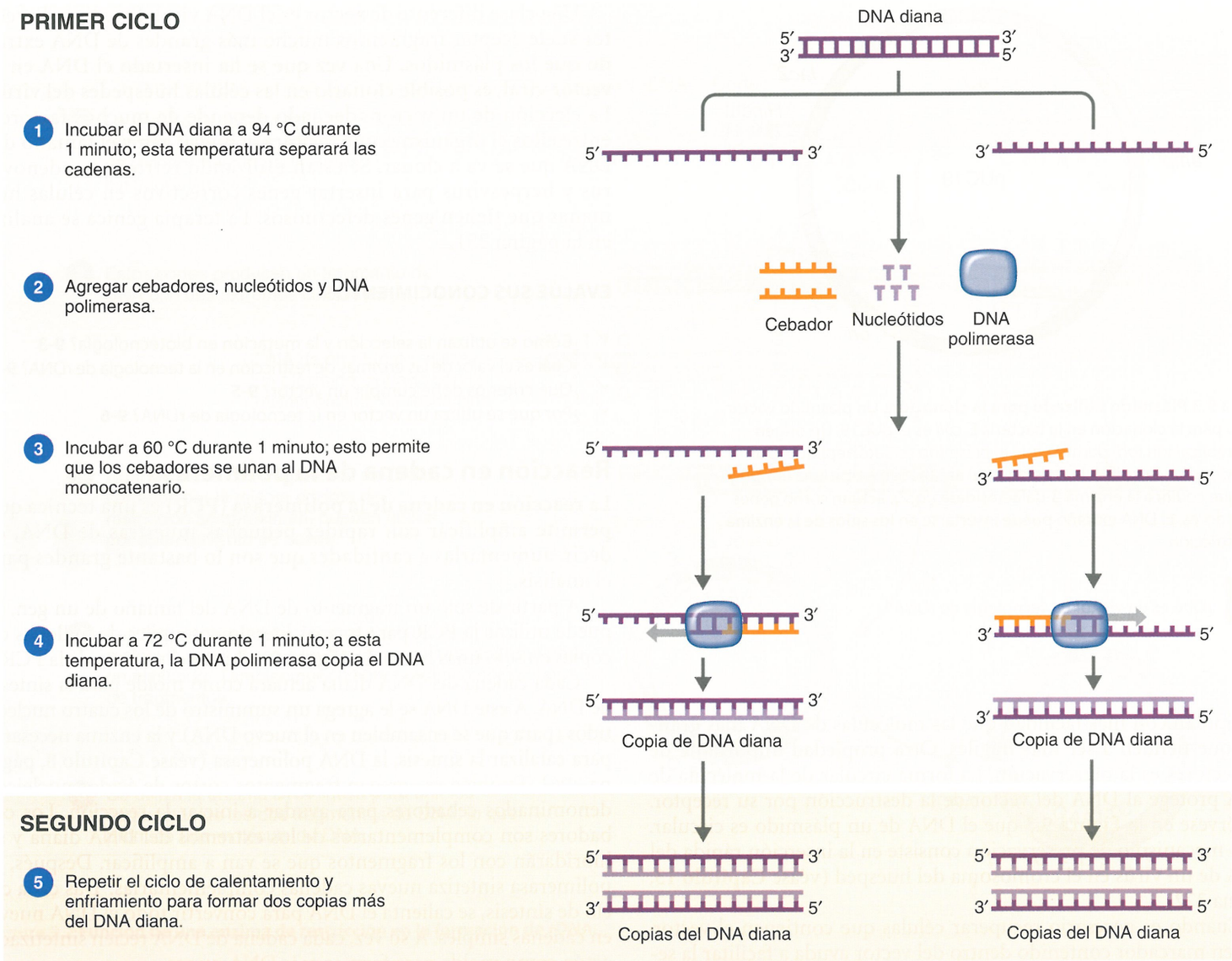



**Figura 9.4 Reacción en cadena de la polimerasa.** Los desoxinucleótidos (dNTP) aparean sus bases con el DNA diana: la adenina se aparea con timina, y la citosina, con guanina.

**?** ¿En qué se diferencia la *PCR por transcripción inversa* de esta figura?

nadas por la elección de los cebadores. No es posible emplearla para amplificar todo un genoma.

La PCR puede aplicarse en cualquier situación que requiera la amplificación de DNA. Merecen especial mención las pruebas diagnósticas que emplean la metodología de la PCR para detectar la presencia de agentes infecciosos en situaciones en las que de otro modo serían indetectables. Una qPCR posibilita la rápida identificación de *Mycobacterium tuberculosis* farmacorresistente. De no mediar este estudio, el cultivo de esta bacteria puede demandar hasta 6 semanas, lo que deja sin tratamiento a los pacientes por un período significativo.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Para qué se utiliza cada uno de los siguientes elementos en la PCR: cebador, DNA polimerasa, temperatura de 94 °C? **9-7**

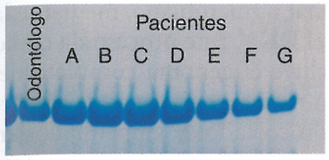
## Técnicas de modificación genética

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**9-8** Describir cinco maneras de incorporar DNA a una célula.
**9-9** Describir cómo se crea una genoteca.
**9-10** Diferenciar cDNA de DNA sintético.
**9-11** Explicar de qué manera se utiliza cada uno de los siguientes elementos para localizar un clon: genes de resistencia a antibióticos, sondas de DNA, productos génicos.
**9-12** Mencione una ventaja de la modificación de cada una de las siguientes células: células de *E. coli*, de *Saccharomyces cerevisiae*, células de mamífero, células vegetales.

## Caso clínico

Es posible utilizar PCR por transcripción inversa utilizando un cebador para un gen de HIV para amplificar DNA a fin de analizarlo. Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) entrevistan a los siete expacientes para determinar si sus antecedentes muestran algún factor de riesgo adicional para contraer HIV. Cinco de los siete no presentan ningún factor de riesgo identificado para HIV, aparte de haber sido sometidos a procedimientos invasivos realizados por el doctor B. Luego, los CDC realizan PCR por transcripción inversa de leucocitos de sangre periférica del doctor B, y de los siete pacientes positivos para HIV (véase la figura).




**¿Qué se puede concluir a partir de la amplificación por PCR de la figura?**

239 245 248 250 253

## Inserción de DNA extraño en las células

Los procedimientos de DNA recombinante exigen la manipulación de las moléculas de DNA fuera de la célula y su posterior devolución a células vivas. Existen varias maneras de introducir DNA en las células. Por lo general, la elección de un método depende del tipo de vector y la célula huésped que se va a utilizar.

En la naturaleza, los plásmidos suelen transferirse entre microbios estrechamente relacionados por contacto intercelular, como en la conjugación. Para modificar una célula, un plásmido debe insertarse en una célula por **transformación**, un procedimiento durante el cual las células pueden captar DNA del ambiente circundante (véase Capítulo 8, página 226). Muchos tipos celulares, como células de *E. coli*, de levaduras y de mamíferos, no presentan transformación natural; sin embargo, mediante tratamientos químicos simples es posible lograr que todos estos tipos celulares sean *competentes*, es decir, que puedan captar DNA externo. En el caso de *E. coli*, el procedimiento para convertir estas células en competentes consiste en sumergirlas en una solución de cloruro de calcio durante un breve período. Tras este tratamiento, las células ahora competentes se mezclan con el DNA clonado y reciben un choque térmico leve. Entonces, algunas de estas células captarán el DNA.

Hay otras maneras de transferir el DNA a las células. Un proceso denominado **electroporación** utiliza una corriente eléctrica para formar poros microscópicos en las membranas de las células; después, el DNA ingresa en las células a través de los poros. Por lo general, la electroporación es aplicable a todas las células; a menudo, las que poseen pared deben ser convertidas primero en protoplastos. Los **protoplastos** se producen mediante la eliminación enzimática de la pared celular, lo que permite un acceso más directo a la membrana plasmática.

El proceso de **fusión de protoplastos** también aprovecha las propiedades de los protoplastos. Cuando estos se hallan en solución, se fusionan a una velocidad baja pero significativa; el agregado de polietilenglicol aumenta la frecuencia de fusión (Fig. 9.5). En la nueva célula híbrida, el DNA proveniente de las dos células "parentales" puede presentar una recombinación natural. Este método es especialmente valioso en la manipulación genética de las células de plantas y algas.

Una manera notable de introducir DNA extraño en las células vegetales consiste en el disparo literal directo a través de sus gruesas paredes de celulosa mediante el empleo de una pistola génica (Fig. 9.6). Se recubren partículas microscópicas de tungsteno o de oro con DNA y se las impulsa con una ráfaga de helio a través de las paredes de las células vegetales. Algunas de las células expresan el DNA introducido como si fuera propio.

El DNA puede ser introducido directamente en una célula animal por **microinyección**. Esta técnica requiere el uso de una micropipeta de vidrio con un diámetro mucho menor que el de la célula. La micropipeta perfora la membrana plasmática, lo que permite inyectar el DNA a través de ella (Fig. 9.7).

Por lo tanto, hay una gran variedad de enzimas de restricción, vectores y métodos de inserción del DNA en las células, pero el DNA extraño solo sobrevivirá si está presente en un vector autorreplicante o si se incorpora a los cromosomas de la célula por recombinación.

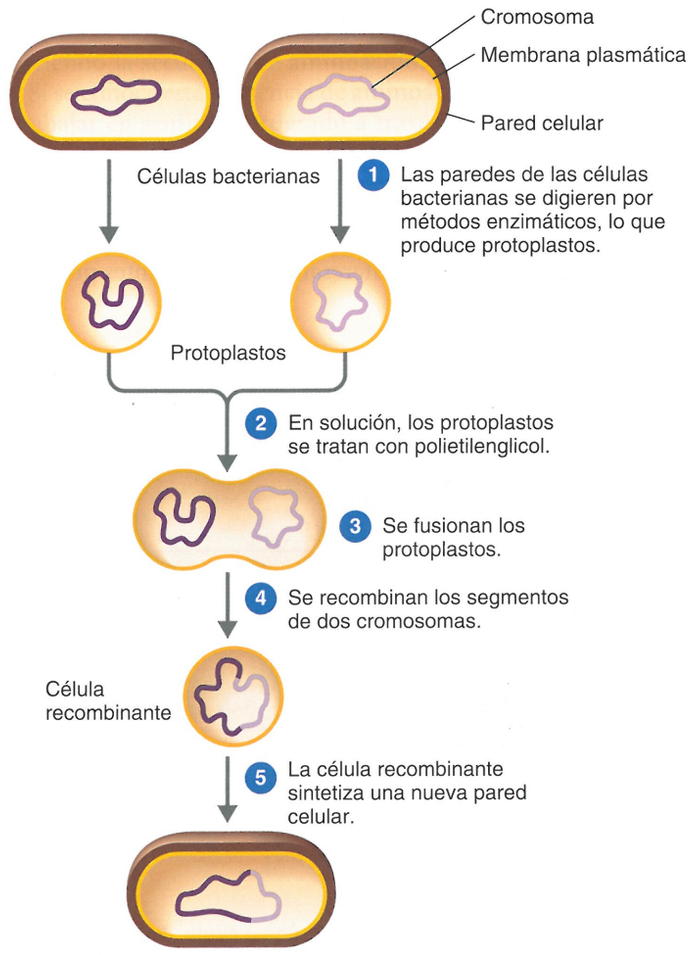



**Figura 9.5 Fusión de los protoplastos.** La eliminación de la pared celular deja solo las delicadas membranas plasmáticas, que se fusionarán, lo que permite el intercambio de DNA.

? ¿Qué es un protoplasto?



**Figura 9.6 Pistola génica, que puede utilizarse para insertar "balas" recubiertas de DNA en una célula.**

? Mencione otros cuatro métodos de inserción de DNA en una célula.

## Obtención de DNA

Se ha comentado cómo pueden clonarse los genes en vectores utilizando enzimas de restricción y cómo se pueden transformar o transferir los genes a diversos tipos celulares. Pero ¿cómo obtienen los biólogos los genes que les interesan? Hay dos fuentes principales de genes: 1) genotecas que contienen copias naturales de genes o copias de cDNA de genes sintetizados a partir de mRNA y 2) DNA sintético.

### Genotecas

El aislamiento de genes específicos como fragmentos individuales de DNA rara vez es práctico. Por consiguiente, los investigadores interesados en genes de un organismo particular comienzan por la extracción del DNA de este, que puede obtenerse a partir de células de cualquier organismo, sea vegetal, animal o microbiano, mediante la lisis de las células y la precipitación del DNA. Este proceso da como resultado una masa de DNA que incluye el genoma completo del organismo. Después de digerir el DNA mediante enzimas de restricción, los fragmentos de restricción son cortados y empalmados en vectores, plásmidos o fagos, y los vectores recombinantes se introducen en células bacterianas. El objetivo es formar una colección de clones lo suficientemente grande como para asegurar que exista por lo menos un clon de cada gen del organismo. Esta colección de clones que contiene diferentes fragmentos de DNA se denomina **genoteca**; en la genoteca, cada "ejemplar" es una cepa bacteriana o fágica que contiene un fragmento del genoma (Fig. 9.8). Estas genotecas son esenciales para el mantenimiento y la recuperación de clones de DNA; incluso pueden adquirirse en el comercio.

La clonación de genes de organismos eucariontes plantea un problema específico. Por lo general, los genes de las células eucariontes contienen tanto **exones**, tramos de DNA que codifican proteínas,




**Figura 9.7 Microinyección de DNA extraño en un óvulo.** Primero se inmoviliza el óvulo mediante la aplicación de una aspiración leve con la pipeta grande de punta roma (derecha). Luego se inyectan varios cientos de copias del gen de interés en el núcleo de la célula a través del extremo diminuto de la micropipeta (izquierda).

? ¿Por qué la microinyección es poco práctica para las células bacterianas y micóticas?

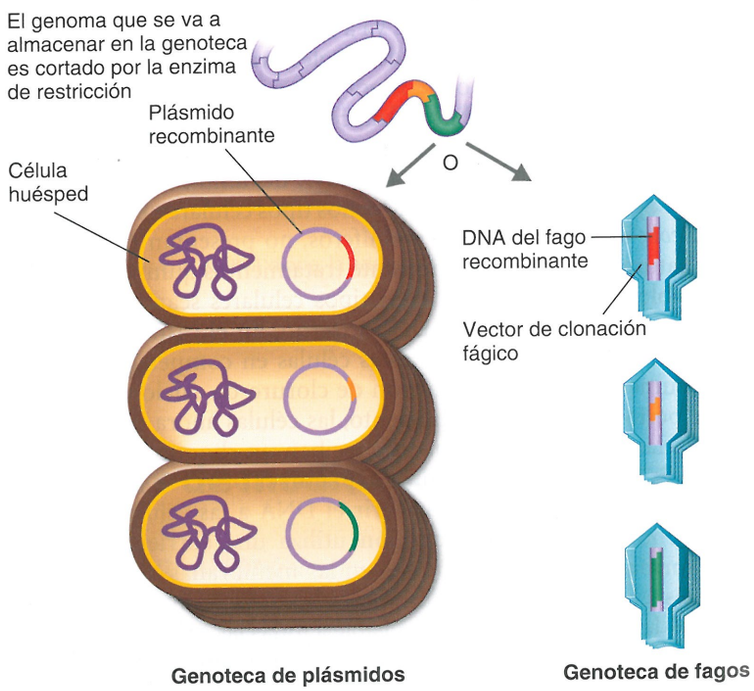



**Figura 9.8 Genotecas.** Cada fragmento de DNA, que contiene alrededor de un gen, es transportado por un vector, sea un plásmido dentro de una célula bacteriana o un fago.

? Diferencie un fragmento de restricción de un gen.

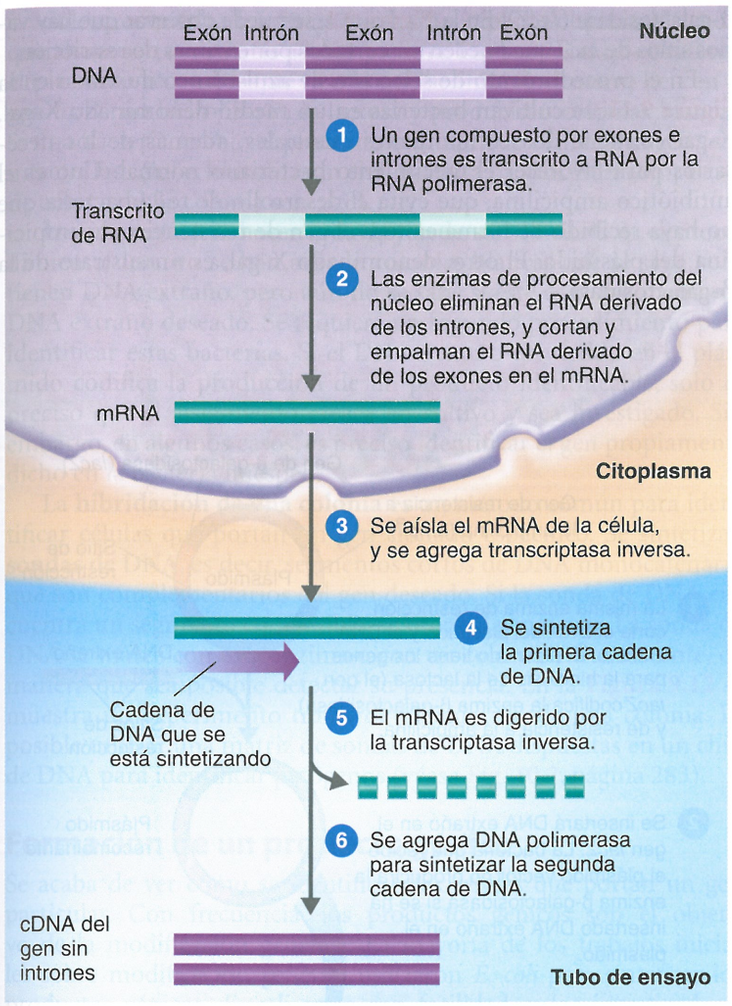



**Figura 9.9 Síntesis de DNA complementario (cDNA) para un gen eucarionte.** La transcriptasa inversa cataliza la síntesis del DNA bicatenario a partir de un molde de RNA.

? ¿En qué difiere la transcriptasa inversa de la DNA polimerasa?

como **intrones**, tramos interpuestos de DNA que no codifican proteínas. Cuando el transcrito de RNA de un gen de este tipo se convierte en mRNA, se eliminan los intrones (véase Fig. 8.11, página 214). Para clonar genes de células eucariontes, es conveniente utilizar una versión del gen que carezca de intrones, porque un gen que los incluya puede ser demasiado grande para que sea posible trabajar con él fácilmente. Además, si este gen se coloca en una célula bacteriana, por lo general la bacteria no podrá eliminar los intrones del transcrito de RNA y, por consiguiente, no podrá elaborar el producto proteico correcto. Sin embargo, es posible producir un gen artificial que contenga solo exones utilizando una enzima denominada **transcriptasa inversa** para sintetizar **DNA complementario (cDNA)** a partir de un molde de mRNA (Fig. 9.9). Esta síntesis es lo inverso del proceso de transcripción normal de DNA a RNA. La transcriptasa inversa produce una copia de DNA a partir del mRNA. A continuación, el mRNA es digerido por un mecanismo enzimático. Entonces, la DNA polimerasa sintetiza una cadena complementaria de DNA y crea un fragmento de DNA bicatenario que contiene la información proveniente del mRNA. Después, pueden clonarse las moléculas de cDNA producidas a partir de una mezcla de todos los mRNA de un tejido o tipo celular para formar una genoteca de cDNA.

El método del cDNA es el más utilizado para obtener genes eucariontes. Una dificultad asociada con este método es que puede no haber una transcripción inversa completa de las moléculas largas de mRNA a DNA; la transcripción inversa a menudo aborta, y solo se forman partes del gen deseado.

## DNA sintético

En ciertas circunstancias, los genes pueden fabricarse in vitro con la ayuda de aparatos de síntesis de DNA (Fig. 9.10). Se utiliza un teclado del aparato para ingresar la secuencia de nucleótidos deseada, lo que se parece mucho al ingreso de letras en un procesador de palabras para formar una oración. Un microprocesador controla la síntesis del DNA a partir de los suministros de nucleótidos almacenados, y otro controla los reactivos necesarios. Este método permite sintetizar una cadena de más de 200 nucleótidos. A menos que el gen sea muy pequeño, deben sintetizarse por lo menos varias cadenas por separado y después reunirlas para formar todo el gen.

Por supuesto, la dificultad de este enfoque es que se debe conocer la secuencia del gen antes de que pueda ser sintetizado. Si aún no se ha aislado el gen, el único modo de predecir la secuencia de DNA es conociendo la secuencia de aminoácidos del producto proteico del gen. Si se conoce esta secuencia de aminoácidos, en principio se puede trabajar en sentido retrógrado a través del código genético para obtener la secuencia de DNA. Lamentablemente, la degeneración del código impide una determinación definitiva; por lo tanto, si la proteína contiene por ejemplo una leucina, ¿cuál de los seis codones para leucina es el que contiene el gen?



**Figura 9.10 Aparato de síntesis de DNA.** Con instrumentos como este, es posible sintetizar secuencias cortas de DNA.

? ¿Cuáles son algunas de las desventajas de utilizar un aparato para la síntesis de DNA?

## Caso clínico

El cebador amplifica las ocho muestras y confirma que el doctor B. y siete de sus expacientes están infectados por HIV. Luego, los CDC secuencian el DNA amplificado y comparan la secuenciación con un aislamiento de HIV de Cleveland (control local) y un aislamiento de Haití (control exterior). Abajo se muestra una parte de la codificación (5′ a 3′).

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Paciente A | GCTTG | GGCTG | GCGCT | GAAGT | GAGA |
| Paciente B | GCTAT | TGCTG | GCGCT | GAATT | GCAC |
| Paciente C | GCCAT | AGCTG | GCGCA | GAAGT | GCAC |
| Paciente D | GCTAT | TGGCG | TGGCT | GACAG | AGAA |
| Paciente E | GCACC | TGCTG | GCGCT | GAAGT | GAAA |
| Paciente F | CAGAT | TGTGT | TGATT | GAACC | TCAC |
| Paciente G | GCTAT | TGCTG | GCGCT | GAAGT | GAAA |
| Odontólogo | GCTAT | TGCTG | GCGCT | GAAGT | GCAC |
| Control local | CAGAC | TACTG | CTAGG | AAAAA | TATT |
| Control exterior | GAAGA | CGAAA | GGACT | GCTAT | TCAG |

**¿Cuál es el porcentaje de similitud entre los virus?**

239 245 **248** 250 253

Por estas razones, es poco habitual clonar un gen sintetizándolo directamente, aunque algunos productos comerciales, como insulina, interferón y somatostatina, se producen a partir de genes sintetizados por métodos químicos. Se agregaron sitios de restricción deseados a estos genes sintéticos para poder insertarlos en plásmidos vectores y clonarlos en *E. coli*. Como se comentará, el DNA sintético desempeña un papel mucho más útil en los procedimientos de selección.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ Compare las cinco formas de introducir DNA en el interior de una célula. **9-8**
- ✓ ¿Cuál es el objetivo de una genoteca? **9-9**
- ✓ ¿Por qué el cDNA no es sintético? **9-10**

## Selección de un clon

En la clonación, es necesario seleccionar la célula particular que contiene el gen específico de interés. Esto es difícil porque, de millones de células, solo algunas podrían contener el gen deseado. Aquí se examinará un procedimiento de selección típico conocido como *selección de azul-blanco* por el color de las colonias bacterianas formadas al final del proceso de selección.

El plásmido vector utilizado contiene un gen ($amp^R$) que codifica la resistencia al antibiótico ampicilina. La bacteria huésped no podrá crecer en el medio de prueba, que contiene ampicilina, a menos que el vector haya transferido el gen de resistencia a la ampicilina. El plásmido vector también contiene un segundo gen, este para la enzima β-galactosidasa (*lacZ*). En la **Figura 9.3**, se puede observar que hay varios sitios de *lacZ* que pueden ser cortados por enzimas de restricción.

En el procedimiento de selección de azul-blanco ilustrado en la **Figura 9.11**, se cultivan bacterias en un medio denominado X-gal. X-gal contiene dos componentes esenciales, además de los necesarios para favorecer el crecimiento bacteriano normal. Uno es el antibiótico ampicilina, que evita el desarrollo de toda bacteria que no haya recibido de forma exitosa el gen de resistencia a la ampicilina del plásmido. El otro, denominado X-gal, es un sustrato de la β-galactosidasa.

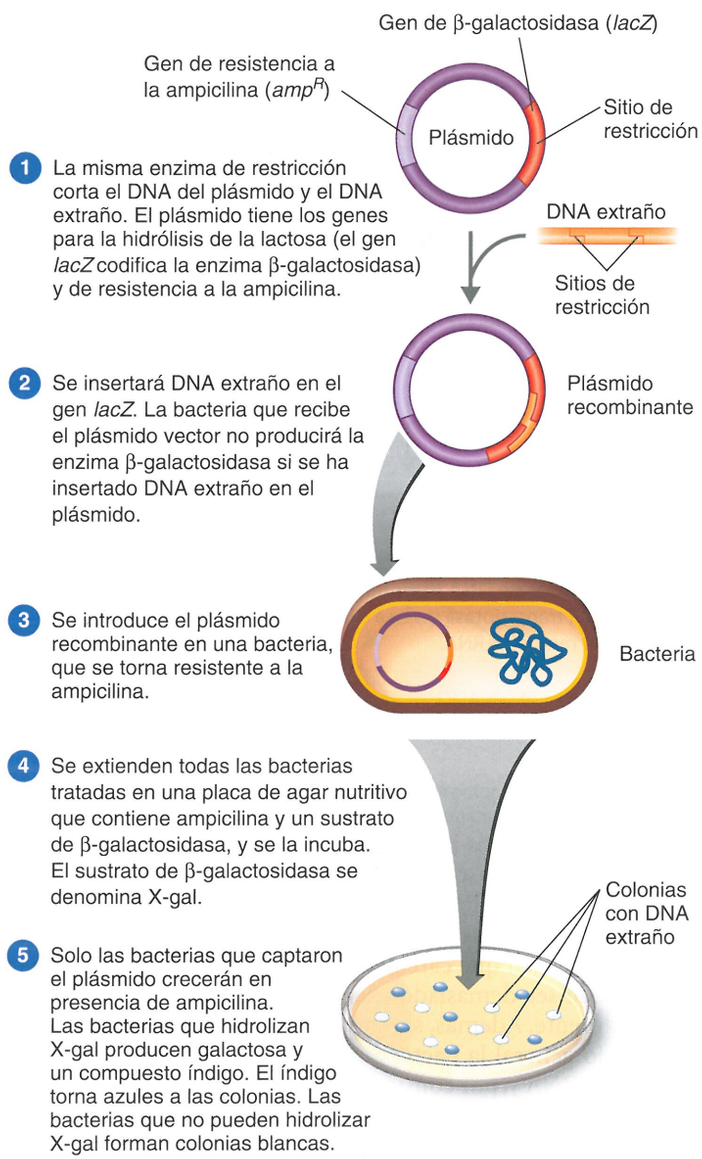



**Figura 9.11 Selección de azul-blanco, un método de selección de bacterias recombinantes.**

? ¿Por qué algunas colonias son azules y otras, blancas?

Solo crecerán las bacterias que hayan captado el plásmido, porque ahora son resistentes a la ampicilina. Las bacterias que captaron el plásmido recombinante –en el que se insertó el nuevo gen en el gen *lacZ*– no hidrolizarán la lactosa y producirán colonias blancas. Si una bacteria recibió el plásmido original que contenía el gen *lacZ* intacto, las células hidrolizarán el X-gal para producir un compuesto de color azul; la colonia será azul.

Lo que resta por hacer todavía puede ser difícil. Con el procedimiento descrito se han aislado colonias blancas que se sabe contienen DNA extraño, pero aún no se sabe si este es el fragmento de DNA extraño deseado. Se requiere un segundo procedimiento para identificar estas bacterias. Si el DNA extraño contenido en el plásmido codifica la producción de un producto identificable, solo es preciso que el aislamiento crezca en cultivo y sea investigado. Sin embargo, en algunos casos, es preciso identificar el gen propiamente dicho en la bacteria huésped.

La **hibridación de una colonia** es un método común para identificar células que portan un gen clonado específico. Se sintetizan **sondas de DNA**, es decir, segmentos cortos de DNA monocatenario que son complementarios del gen deseado. Si la sonda de DNA encuentra un segmento compatible, se unirá al gen diana. La sonda de DNA se marca con una enzima o con un colorante fluorescente, de manera que sea posible detectar su presencia. En la **Figura 9.12** se muestra un experimento típico de hibridación de una colonia. Es posible utilizar una matriz de sondas de DNA dispuestas en un chip de DNA para identificar patógenos (véase **Fig. 10.7**, página 283).

## Formación de un producto génico

Se acaba de ver cómo se identifican las células que portan un gen particular. Con frecuencia, los productos génicos son el objetivo de la modificación genética. La mayoría de los trabajos iniciales sobre modificación genética utilizaron *E. coli* para sintetizar los productos génicos. *E. coli* crece con facilidad, y los investigadores están muy familiarizados con esta bacteria y su genética. Por ejemplo, se han clonado algunos promotores inducibles, como el del operón *lac*, y los genes clonados pueden unirse a estos promotores. Después, la síntesis de grandes cantidades del producto génico clonado puede dirigirse mediante el agregado de un inductor. Este método se ha utilizado para producir interferón gamma en *E. coli* (**Fig. 9.13**). Sin embargo, *E. coli* también tiene varias desventajas. Como sucede con otras bacterias gramnegativas, produce endotoxinas como parte de la capa externa de su pared celular. Dado que las endotoxinas causan fiebre y shock en los mamíferos, su presencia accidental en productos destinados a uso humano plantearía un problema grave.

Otra desventaja de *E. coli* es que por lo general no secreta productos proteicos. Para obtener un producto, en general se deben desintegrar las células, y se debe purificar el producto a partir de la "sopa" de componentes celulares resultantes. La recuperación del producto a partir de esta mezcla es costosa cuando se realiza en escala industrial. Es más económico disponer de un microorganismo que secrete el producto, de manera que sea posible recuperarlo continuamente del medio de crecimiento. Un enfoque ha consistido en vincular el producto con una proteína natural de *E. coli* que la bacteria sí secreta. Sin embargo, existen más probabilidades de que las bacterias grampositivas, como *Bacillus subtilis*, secreten sus productos, y por esa razón, a menudo se las prefiere en la industria.

Otro microbio que se utiliza como vehículo para la expresión de rDNA es la levadura de panadería, *Saccharomyces cerevisiae*. Su genoma es solo unas cuatro veces más grande que el de *E. coli*, y

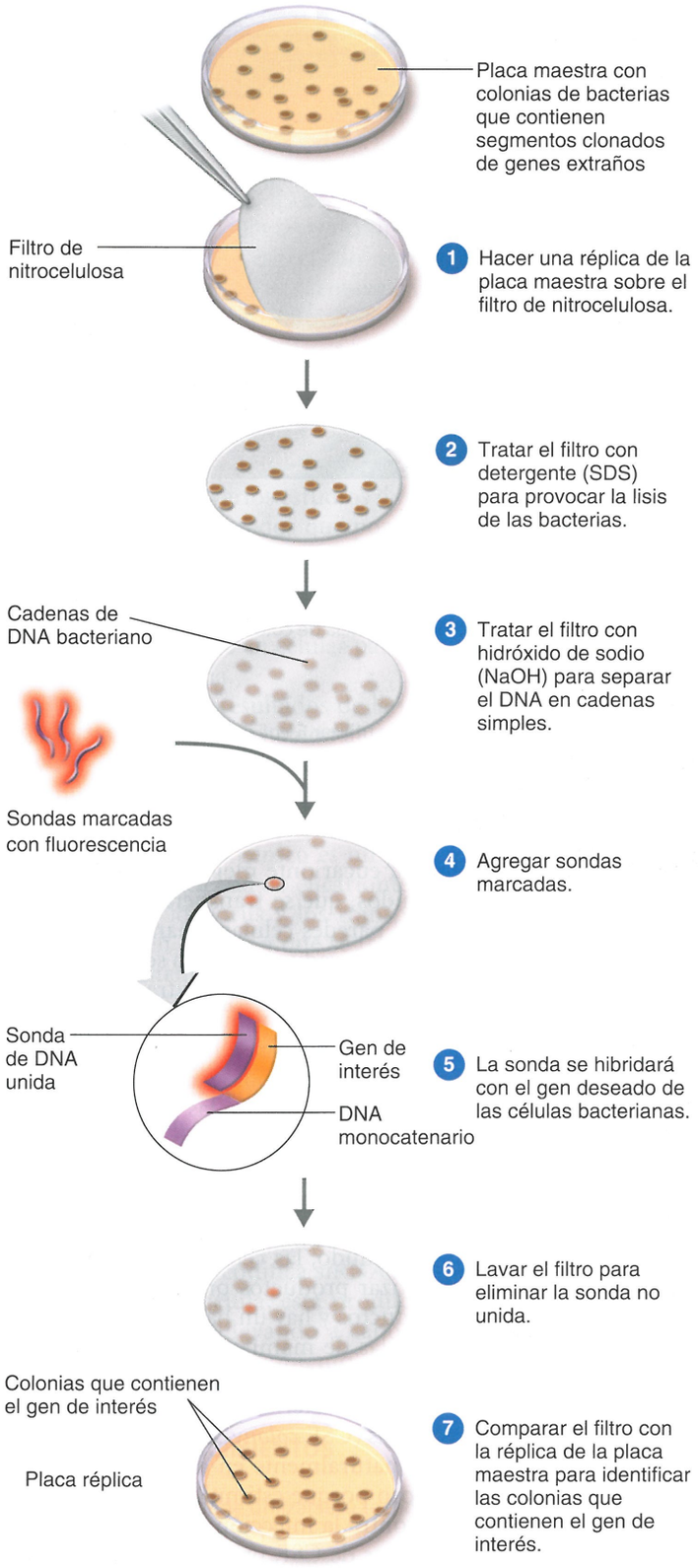



**Figura 9.12 Hibridación de una colonia: utilización de una sonda de DNA para identificar un gen clonado de interés.**

? ¿Qué es una sonda de DNA?

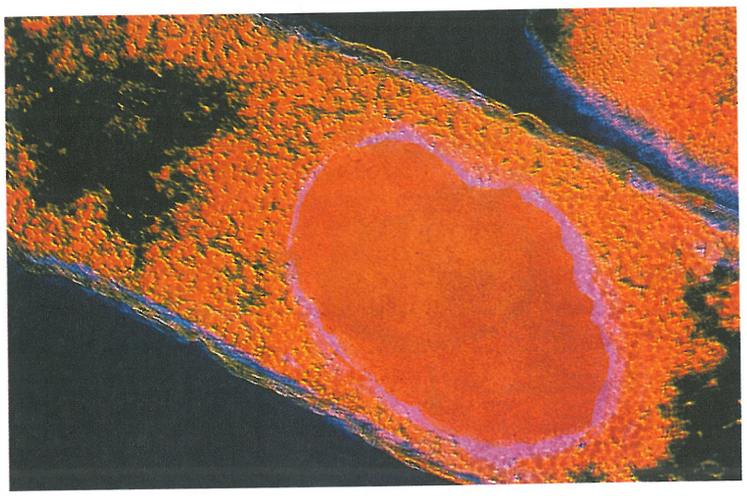



**Figura 9.13 *E. coli* genéticamente modificada para producir interferón gamma, una proteína humana que promueve una respuesta inmunitaria.** El producto, visible aquí como una sustancia de color anaranjado, puede ser liberado por lisis de la célula.

? ¿Cuál es una de las ventajas de utilizar *E. coli* en ingeniería genética? ¿Y una de las desventajas?

es probable que sea el genoma eucarionte mejor conocido. Las levaduras pueden portar plásmidos, que se transfieren con facilidad a las células de levadura cuyas paredes celulares han sido eliminadas. Como células eucariontes, las levaduras pueden ser más exitosas que las bacterias para expresar genes eucariontes extraños. Más aún, es probable que las levaduras secreten continuamente el producto. Debido a todos estos factores, las levaduras se han convertido en el "caballo de batalla" eucarionte de la biotecnología.

Las células de mamífero en cultivo, incluso las células humanas, pueden ser modificadas genéticamente de modo muy similar a las bacterias para producir diversos productos. Los científicos han desarrollado métodos eficaces de crecimiento en cultivo de ciertas células de mamífero como huéspedes para virus en el crecimiento (véase Capítulo 13, página 367). A menudo, las células de mamífero son las más adecuadas para sintetizar productos proteicos de uso médico, porque secretan sus productos y hay un bajo riesgo de toxinas o alérgenos. El empleo de células de mamífero para elaborar productos génicos extraños en escala industrial suele requerir un paso preliminar de clonación del gen en bacterias. Considérese el ejemplo del factor estimulante de colonias (CSF, *colony-stimulating factor*). El CSF, una proteína producida naturalmente en cantidades diminutas por los leucocitos, es valioso porque estimula el crecimiento de ciertas células que protegen contra la infección. Para la producción industrial de cantidades enormes de CSF, primero se inserta el gen en un plásmido. Se utilizan bacterias para formar múltiples copias del plásmido (véase Fig. 9.1), y después los plásmidos recombinantes resultantes se insertan en células de mamífero que crecen en frascos.

También es posible hacer crecer células vegetales en cultivos, modificarlas mediante técnicas de DNA recombinante y luego utilizarlas para generar plantas modificadas genéticamente. Estas plantas pueden resultar útiles como fuentes de productos valiosos, como los alcaloides vegetales (p. ej., el analgésico codeína), los isoprenoides que son la base de la goma sintética y la melanina (el pigmento cutáneo de los animales) para su uso en pantallas solares. Las plantas modificadas genéticamente tienen muchas ventajas para la producción de agentes terapéuticos humanos como vacunas y anticuerpos. Las ventajas consisten en la producción en gran escala y de bajo costo en agricultura y el escaso riesgo de contaminación del producto por los patógenos que afectan a los mamíferos o por genes causantes de cáncer. A menudo, la modificación genética de las plantas requiere la utilización de una bacteria. Se retomará el tema de las plantas con modificaciones genéticas más adelante es este mismo capítulo (página 256).

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Cómo se identifican los clones recombinantes? **9-11**
- ✓ ¿Qué tipos de células se utilizan para clonar rDNA? **9-12**

## Aplicaciones de la tecnología de DNA

### OJETIVOS DE APRENDIZAJE

- **9-13** Mencionar por lo menos cinco aplicaciones de la tecnología de DNA.
- **9-14** Definir RNAi.
- **9-15** Analizar el valor de los proyectos de genoma.
- **9-16** Definir los siguientes términos: *secuenciación de fragmentos escogidos al azar, bioinformática, proteómica.*
- **9-17** Diagramar el procedimiento de Southern blot y dar un ejemplo de su uso.
- **9-18** Diagramar la huella genética del DNA y dar un ejemplo de su uso.
- **9-19** Reseñar la ingeniería genética con *Agrobacterium.*

### Caso clínico

El doctor B y los pacientes A, B, C, E y G comparten el 87,5% de la secuencia de nucleótidos, que es comparable con las similitudes comunicadas de infecciones relacionadas conocidas.

**Identifique los aminoácidos codificados por el DNA viral. ¿Modificó esto el porcentaje de similitud? (Pista: véase Fig. 8.8, página 211).**

239 245 248 250 253

Se ha descrito toda la secuencia de fenómenos de la clonación génica. Como se indicó antes, estos genes clonados pueden aplicarse de diversos modos. Uno de ellos consiste en producir sustancias útiles de una manera más eficaz y menos costosa (véase Aplicaciones de la microbiología del Capítulo 1, página 3). Otro es obtener información del DNA clonado que sea útil en el marco de la investigación básica, la medicina aplicada o la medicina forense. Un tercer modo es utilizar genes clonados para alterar las características de células u organismos. En Aplicaciones de la microbiología del Capítulo 27, página 783, se describe el empleo de células recombinantes para detectar contaminantes.

## Aplicaciones terapéuticas

Un producto farmacéutico extremadamente valioso es la hormona insulina, una pequeña proteína producida por el páncreas que controla la captación de glucosa de la sangre en el organismo. Desde hace muchos años, las personas con diabetes insulino-dependiente han controlado su enfermedad mediante la inyección de insulina obtenida a partir de páncreas de animales sacrificados. La obtención de esta insulina es un proceso costoso, y la insulina procedente de animales no es tan eficaz como la humana.

Dado el valor de la insulina humana y el pequeño tamaño de la proteína, la producción de insulina humana a través de técnicas de DNA recombinante fue uno de los primeros objetivos de la industria farmacéutica. Para producir la hormona, primero se construyeron genes sintéticos de cada una de las dos cadenas polipeptídicas cortas que forman la molécula de insulina. El pequeño tamaño de estas cadenas –solo 21 y 30 aminoácidos de longitud– permitió utilizar genes sintéticos. Tras el procedimiento descrito antes (página 245), se insertó cada uno de los dos genes sintéticos en un plásmido vector, y se lo unió al extremo de un gen que codificaba la enzima bacteriana β-galactosidasa, de manera que el polipéptido insulina fuera producido junto con la enzima. Se utilizaron dos cultivos bacterianos diferentes de *E. coli*, cada uno de ellos para producir una de las cadenas polipeptídicas de la insulina. Luego, se recuperaron los polipéptidos de las bacterias, se los separó de la β-galactosidasa y se los unió por métodos químicos para formar insulina humana. Este logro fue uno de los primeros éxitos comerciales de la tecnología del DNA e ilustra una serie de principios y procedimientos considerados en este capítulo.

Otra hormona humana que en la actualidad se produce comercialmente por una modificación genética de *E. coli* es la somatostatina. En alguna época, eran necesarios 500 000 cerebros ovinos para producir 5 mg de somatostatina animal para fines experimentales. Por el contrario, ahora se requieren solo 8 litros de un cultivo bacteriano genéticamente modificado para obtener la cantidad equivalente de hormona humana.

Las **vacunas de subunidades**, que consisten solo en una porción proteica de un patógeno, se están elaborando por modificación genética de levaduras. Ya se han producido vacunas de subunidades contra varias enfermedades, en particular contra la hepatitis B. Una de las ventajas de una vacuna de subunidades es que no hay ninguna probabilidad de que cause una infección. La proteína se obtiene de células modificadas genéticamente y es purificada para su utilización como vacuna. Los virus animales, como el virus de la vacuna, pueden modificarse genéticamente para que porten un gen para una proteína de superficie de otro microbio. Cuando se inyecta, el virus actúa como vacuna contra el otro microbio.

Las **vacunas de DNA** suelen ser plásmidos circulares que incluyen un gen que codifica una proteína viral que se encuentra bajo el control transcripcional de una región promotora activa en células humanas. Después, los plásmidos se clonan en bacterias. Se están llevando a cabo varios estudios de vacunas contra el HIV, la gripe, la hepatitis, el dengue, el cáncer de mama y el paludismo. Las vacunas se analizan con mayor detalle en el Capítulo 18 (página 493). En el Cuadro 9.2 se mencionan algunos otros productos importantes de rDNA utilizados en tratamientos médicos.

No se puede dejar de destacar la importancia de la tecnología de rDNA en la investigación médica. En la actualidad es posible preparar sangre artificial para transfusiones a partir de hemoglobina humana producida en cerdos modificados genéticamente. Las ovejas también han sido sometidas a modificación genética para que produzcan diversos fármacos en su leche. Este procedimiento no tiene un efecto evidente sobre las ovejas y proporciona una fuente fácilmente accesible de materia prima para el producto final, que no exige el sacrificio de los animales.

Con el tiempo, la **terapia génica** permitirá la curación de algunas enfermedades genéticas. Es posible imaginar la extracción de algunas células de una persona y su transformación con un gen normal que reemplace un gen defectuoso o mutado. Cuando estas células vuelvan a inyectarse en la persona, deberían funcionar de modo normal. Por ejemplo, la terapia génica se ha utilizado para tratar la hemofilia B y la inmunodeficiencia combinada grave. La mayoría de las veces, se utilizan adenovirus y retrovirus para llevar genes; sin embargo, algunos investigadores trabajan con plásmidos vectores. Se utilizó un retrovirus atenuado como vector en la primera terapia génica para tratar la hemofilia en seres humanos que se realizó en 1990. Se están realizando varios estudios de terapia génica con adenovirus genéticamente modificados que portan genes humanos para tratar enfermedades retinianas, reemplazar una proteína cardíaca y para tratar un trastorno cerebral degenerativo denominado enfermedad de Canavan. Asimismo, se está investigando el DNA antisentido (página 258) introducido en células para tratar hepatitis, cáncer de piel e hipercolesterolemia.

Hasta ahora, los resultados de la terapia génica no han sido espectaculares; incluso ha habido algunas muertes atribuidas a vectores virales. Si bien aún se debe realizar una gran cantidad de trabajo preliminar, puede que sea posible curar todas las enfermedades genéticas.

El **silenciamiento génico** es un proceso natural que tiene lugar en una amplia variedad de eucariontes y que, en apariencia, es una defensa contra los virus y los transposones. Es similar al miRNA (página 217) en cuanto a que se transcribe un gen que codifica un pequeño fragmento de RNA. Después de la transcripción se forman RNA denominados **RNA de interferencia pequeños (siRNA)** tras el procesamiento por una enzima llamada *Dicer*. Las moléculas de siRNA se unen al mRNA, que luego es destruido por proteínas conocidas como **complejo de silenciamiento inducido por RNA (RISC, *RNA-induced silencing complex*)**, lo que *silencia* la expresión de un gen (Fig. 9.14).

Una nueva tecnología denominada **interferencia por RNA (RNAi)** es promisoria respecto de la terapia génica de enfermedades genéticas. Podría clonarse en un plásmido un pequeño fragmento de DNA que codifica siRNA contra el gen de interés. Al ser transferido a una célula, esta produciría el siRNA deseado. En la actualidad, se están llevando a cabo estudios clínicos para investigar la RNAi en el tratamiento de la degeneración macular y el melanoma.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ Explique cómo puede utilizarse la tecnología de DNA para tratar y prevenir enfermedades. **9-13**
- ✓ ¿Qué es el silenciamiento génico? **9-14**

## Proyectos de genomas

El primer genoma secuenciado fue el de un bacteriófago en 1977. En 1995 se secuenció el genoma de una célula de vida libre: *Haemophilus influenzae*. Desde entonces, se secuenciaron 1 000 genomas procariontes y más de 400 genomas eucariontes.

CUADRO **9.2** **Algunos productos farmacéuticos de rDNA**

| Producto | Comentarios |
|---|---|
| **α-glucosidasa** | Producida por células de mamífero genéticamente modificadas para tratar la enfermedad de Pompe |
| **Vacuna contra el cáncer de cuello uterino** | Consiste en proteínas virales; producidas por *Saccharomyces cerevisiae* o por células de insectos |
| **Factor estimulante de colonias** | Contrarresta los efectos de la quimioterapia; mejora la resistencia a enfermedades infecciosas como el sida; se utiliza en el tratamiento de la leucemia. Producido por *E. coli* y *S. cerevisiae* |
| **Factor de crecimiento epidérmico (EGF)** | Favorece la curación de heridas, quemaduras y úlceras; producido por *E. coli* |
| **Eritropoyetina (EPO)** | Tratamiento de la anemia; producida en cultivos de células de mamífero |
| **Interferón** | |
| **IFN-α** | Tratamiento de la leucemia, el melanoma y la hepatitis; producido por *Escherichia coli* y *Saccharomyces cerevisiae* (levadura) |
| **IFN-β** | Tratamiento de la esclerosis múltiple; producido en cultivos de células de mamífero |
| **IFN-γ** | Tratamiento de la enfermedad granulomatosa crónica; producido por *E. coli* |
| **Vacuna contra la hepatitis B** | Producida por *S. cerevisiae* que porta el gen del virus de la hepatitis en un plásmido |
| **Hormona de crecimiento humana (hGH)** | Corrige las deficiencias del crecimiento en los niños; producida por *E. coli* |
| **Insulina humana** | Tratamiento de la diabetes; mejor tolerada que la insulina extraída de animales; producida por *E. coli* |
| **Vacuna antigripal** | Vacuna fabricada por *E. coli* o *S. cerevisiae* que porta los genes virales |
| **Interleucinas** | Regulan el sistema inmunitario; posible tratamiento para el cáncer; producidas por *E. coli* |
| **Ortoclón OKT3 Muromonab-CD3** | Anticuerpo monoclonal utilizado en pacientes con trasplantes para ayudar a suprimir el sistema inmunitario y reducir la posibilidad de rechazo de tejidos; producidos pos células de ratón |
| **Pulmozyne® (rhDNasa)** | Enzima utilizada para degradar las secreciones mucosas en los pacientes con fibrosis quística; producida en cultivos de células de mamífero |
| **Relaxina** | Utilizada para facilitar el parto; producida por *E. coli* |
| **Superóxido dismutasa (SOD)** | Reduce al mínimo el daño causado por los radicales libres del oxígeno cuando se restablece la perfusión de los tejidos privados de oxígeno; producida por *S. cerevisiae* y *Komagataella pastoris* (levadura) |
| **Taxol** | Producto vegetal utilizado en el tratamiento del cáncer de ovario; producido en *E. coli* |
| **Activador tisular del plasminógeno** | Disuelve la fibrina de los coágulos de sangre; tratamiento de los infartos de miocardio; producido en cultivos de células de mamífero |
| **Factor de necrosis tumoral (TNF)** | Causa la desintegración de las células tumorales; producido por *E. coli* |
| **Uso veterinario** | |
| **Vacuna contra el moquillo canino** | Virus Canarypox que porta los genes del virus del moquillo canino |
| **Vacuna contra la leucemia felina** | Virus Canarypox que porta los genes de la leucemia felina |

En la **secuenciación de fragmentos escogidos al azar** (***shotgun sequencing***) se secuencian pequeños fragmentos de una célula de vida libre, y después se los ensambla utilizando un ordenador. Luego, cualquier hiato entre los fragmentos debe ser hallado y secuenciado (Fig. 9.15). Esta técnica puede utilizarse en muestras ambientales para estudiar genomas de microorganismos que no han sido cultivadas. El estudio del material genético tomado directamente de muestras ambientales se denomina **metagenómica**.

El Proyecto Genoma Humano fue un esfuerzo internacional de 13 años de duración, que comenzó oficialmente en octubre de 1990 y se completó en 2003. El objetivo de este proyecto era secuenciar todo el genoma humano, alrededor de 3 mil millones de pares de nucleótidos que contienen entre 20 000 y 25 000 genes. En este proyecto participaron miles de personas de 18 países. Los investigadores recolectaron muestras de sangre (en las mujeres) o de esperma (en los hombres) de una gran cantidad de donantes. Solo algunas mues-

## Caso clínico resuelto

La secuencia de aminoácidos refleja la secuencia de nucleótidos. El análisis del patrón de firma de los aminoácidos confirma que los virus del odontólogo y de los pacientes están estrechamente relacionados. El HIV presenta una alta tasa de mutación, de manera que los HIV de distintos individuos son genéticamente distintos. El HIV del doctor B. es diferente del control local y del control exterior. Las secuencias de aminoácidos del doctor B. y las de sus pacientes A, B, C, E y G son distintas de las del control local y exterior, y de las de los dos pacientes odontológicos con riesgos conductuales asociados con la infección por HIV.

***

El doctor B. murió antes de que se pudiera establecer el modo de transmisión. Pero en la época en que él ejercía la odontología, no siempre se respetaba la norma de utilizar guantes antes de practicar procedimientos. Las entrevistas con los pacientes indicaron que al doctor B. no le agradaba usar guantes. Es probable que el HIV se transmitiera cuando un corte en las manos desnudas del odontólogo permitió que el virus ingresara en las encías de los pacientes. En la actualidad, los CDC y los departamentos de salud estatales solicitan a los odontólogos que empleen precauciones universales, como utilización de guantes y barbijos, y esterilización del equipo que va a ser reutilizado. Si el doctor B. hubiera adoptado precauciones universales, es sumamente improbable que hubiera infectado a los pacientes.

239 245 248 250 253

tras se procesaron como fuentes de DNA, y la identidad de los individuos estuvo protegida, de modo que ni los donantes ni los científicos sabían a quiénes pertenecían las muestras utilizadas. El desarrollo de la secuenciación de fragmentos escogidos al azar aceleró mucho el proceso, y se ha secuenciado el 99% del genoma.

Un hallazgo sorprendente fue que menos del 2% del genoma codifica productos funcionales; el otro 98% comprende genes de miRNA, remanentes virales, secuencias repetitivas (denominadas *repeticiones cortas en tándem*), intrones, los extremos de los cromosomas (denominados *telómeros*) y transposones (página 232). En la actualidad, los investigadores están localizando genes específicos y determinando sus funciones.

El siguiente objetivo de los investigadores es el Proyecto Proteoma Humano, que mapeará todas las proteínas expresadas en las células humanas. Sin embargo, incluso antes de que se complete, está aportando datos de inmenso valor para nuestro conocimiento de la biología. Con el tiempo, también será muy beneficioso desde el punto de vista médico, en especial para el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades genéticas.

## Aplicaciones científicas

La tecnología de DNA recombinante puede utilizarse para sintetizar productos, pero esta no es su única aplicación importante. Dada su capacidad de producir muchas copias de DNA, puede servir como un tipo de "imprenta" de DNA. Una vez que se dispone de una gran cantidad de un fragmento particular de DNA, es posible utilizar diversas técnicas analíticas, consideradas en esta sección, para "leer" la información contenida en el DNA.

En 2010, los investigadores sintetizaron el genoma celular más pequeño conocido durante el Proyecto Genoma Mínimo. Se sintetizó una copia del genoma de *Mycoplasma mycoides* y se lo trasplantó a una célula de *M. capriolum* de la que se había extraído su propio DNA. La célula modificada producía proteínas de *M. mycoides*. Este experimento mostró que pueden efectuarse cambios a gran escala de un genoma y que una célula existente aceptará este DNA.

La secuenciación del DNA ha producido una cantidad enorme de información que ha generado la nueva disciplina de la **bioinformática**, la ciencia de conocer la función de los genes mediante análisis asistido por ordenador. Las secuencias de DNA se almacenan en bases de datos en red denominadas GenBank. La información genómica puede examinarse con programas computarizados para hallar secuencias específicas o para buscar patrones similares en los genomas de diferentes organismos. En la actualidad se investigan genes microbianos para identificar moléculas que constituyan los factores de virulencia de los patógenos. Comparando los genomas, los investigadores descubrieron que *Chlamydia trachomatis* elabora una toxina similar a la de *Clostridium difficile*.

El objetivo siguiente es identificar las proteínas codificadas por estos genes. La **proteómica** es la ciencia que estudia la determinación de todas las proteínas expresadas en una célula.

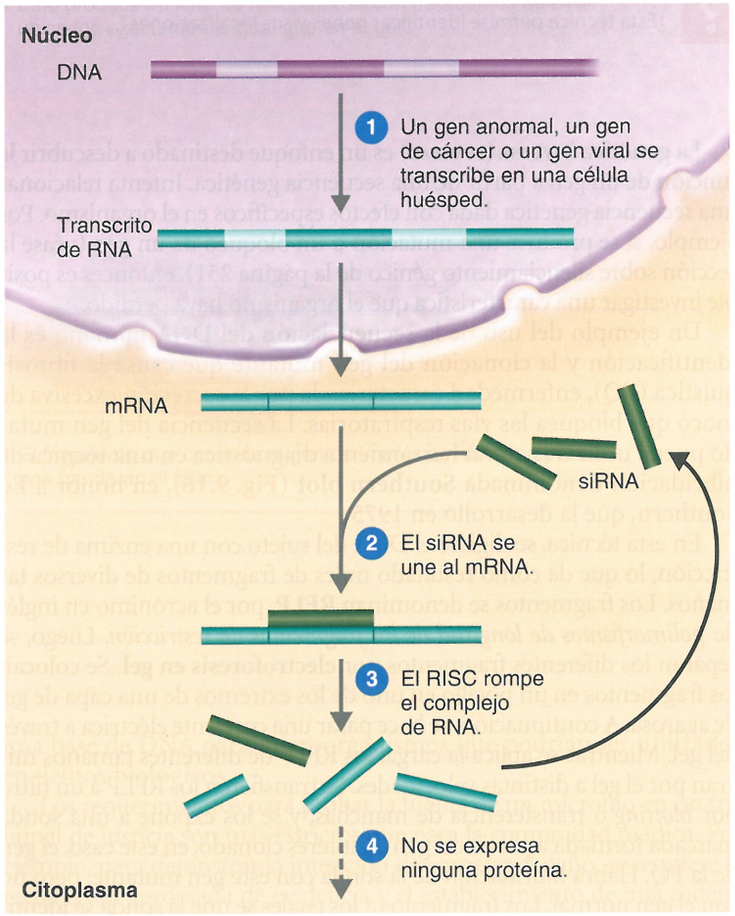



**Figura 9.14 El silenciamiento génico podría permitir el tratamiento de un amplio espectro de enfermedades.**

? ¿La RNAi actúa durante la transcripción o después de ella?

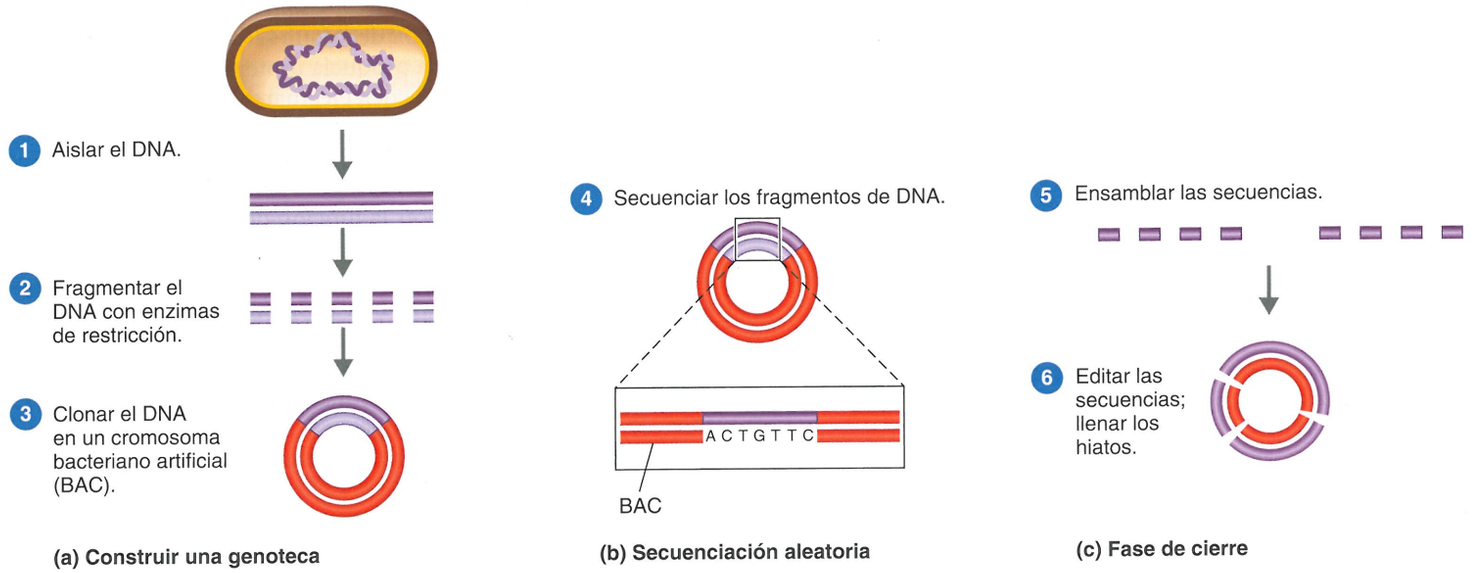



**Figura 9.15 Secuenciación de fragmentos escogidos al azar (*shotgun*).** En esta técnica se corta un genoma en fragmentos, cada uno de los cuales es secuenciado. Luego se reúnen los fragmentos. Puede haber hiatos si no se secuenció un fragmento de DNA específico.

**?** ¿Esta técnica permite identificar genes y sus localizaciones?

La **genética inversa (reversa)** es un enfoque destinado a descubrir la función de un gen a partir de una secuencia genética. Intenta relacionar una secuencia genética dada con efectos específicos en el organismo. Por ejemplo, si se produce una mutación o un bloqueo de un gen (véase la sección sobre silenciamiento génico de la página 251), entonces es posible investigar una característica que el organismo haya perdido.

Un ejemplo del uso de la secuenciación del DNA humano es la identificación y la clonación del gen mutante que causa la fibrosis quística (FQ), enfermedad caracterizada por la secreción excesiva de moco que bloquea las vías respiratorias. La secuencia del gen mutado puede utilizarse como herramienta diagnóstica en una técnica de hibridación denominada **Southern blot** (Fig. 9.16), en honor a Ed Southern, que la desarrolló en 1975.

En esta técnica, se digiere el DNA del sujeto con una enzima de restricción, lo que da como resultado miles de fragmentos de diversos tamaños. Los fragmentos se denominan **RFLP**, por el acrónimo en inglés de *polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción*. Luego, se separan los diferentes fragmentos por **electroforesis en gel**. Se colocan los fragmentos en un pocillo en uno de los extremos de una capa de gel de agarosa. A continuación, se hace pasar una corriente eléctrica a través del gel. Mientras se aplica la carga, los RFLP de diferentes tamaños migran por el gel a distintas velocidades. Se transfieren los RFLP a un filtro por *blotting* o transferencia de manchas, y se los expone a una sonda marcada formada a partir del gen de interés clonado, en este caso, el gen de la FQ. Habrá hibridación de la sonda con este gen mutante, pero no con el gen normal. Los fragmentos a los cuales se une la sonda se identifican por medio de un colorante. Con este método es posible investigar la presencia del gen mutado en el DNA de cualquier persona.

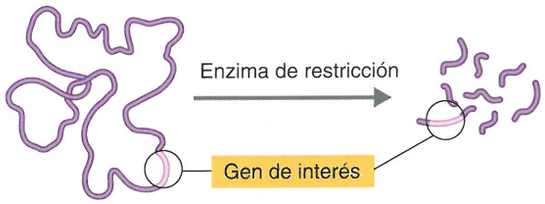
En la actualidad se puede recurrir a **estudios genéticos** para la detección sistemática de varios cientos de enfermedades genéticas. Estos procedimientos de detección sistemática pueden realizarse en los futuros padres y también en tejido fetal. Dos de los genes investigados con más frecuencia son los asociados con las formas hereditarias del cáncer de mama y el gen responsable de la enfermedad de Huntington. Los estudios genéticos pueden ayudar al médico a prescribir la medicación correcta para un paciente. El fármaco herceptina, por ejemplo, solo es eficaz en pacientes con cáncer de mama que tienen una secuencia nucleotídica específica en el gen HER2.

## Microbiología forense

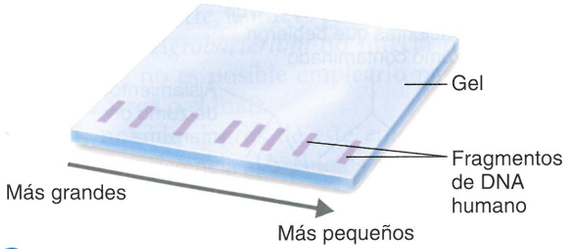
Durante varios años, los microbiólogos utilizaron los RFLP en un método de identificación conocido como **huella o impronta del DNA (*DNA fingerprinting*)** para identificar patógenos bacterianos o virales (Fig. 9.17).

En la actualidad se utilizan **chips de DNA** (véase Fig. 10.17, página 283) o *micromatrices para PCR*, que permiten investigar al mismo tiempo múltiples patógenos en una muestra. En un chip de DNA pueden usarse hasta 22 cebadores de diferentes microorganismos para iniciar la PCR. Se identifica un microorganismo sospechoso si se copia el DNA de uno de los cebadores. En los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), PulseNet utiliza RFLP para rastrear brotes de enfermedades transmitidas por alimentos. En algunos casos es posible recurrir a PCR con cebadores específicos para rastrear una cepa bacteriana con el fin de localizar la fuente de un brote.

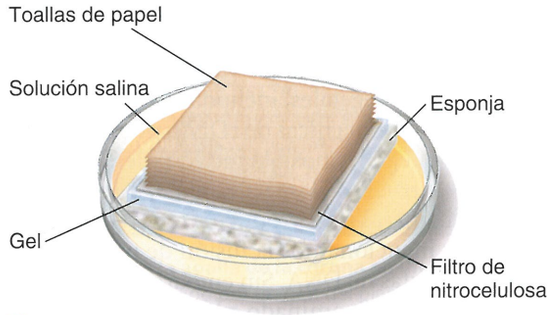
La genómica de los patógenos se ha convertido en un pilar de la vigilancia, la prevención y el control de enfermedades infecciosas. La utilización de la genómica para rastrear un brote de enfermedad se analiza en Enfoque clínico de la página 259. La nueva disciplina de la **microbiología forense** se desarrolló porque se puede demandar judicialmente a hospitales, fabricantes de alimentos e individuos, y porque los microorganismos pueden utilizarse como armas bioló-



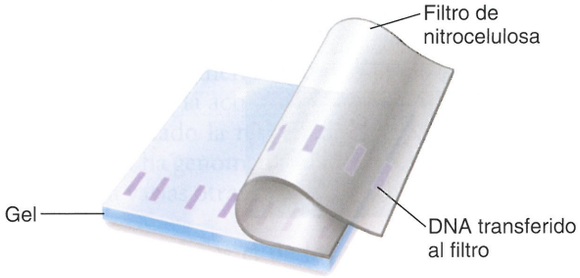

1 El DNA que contiene el gen de interés es extraído de células humanas y cortado en fragmentos por enzimas de restricción. Los fragmentos se denominan polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción (RFLP).



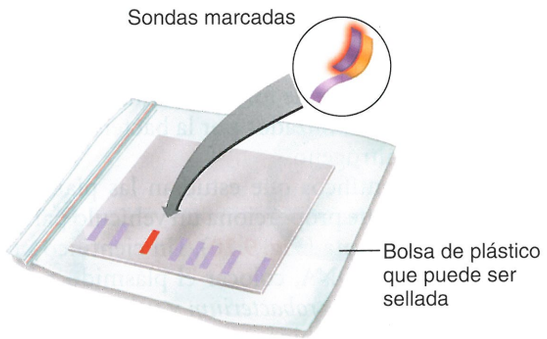

2 Los fragmentos se separan por electroforesis en gel según su tamaño. Cada banda contiene muchas copias de un fragmento particular de DNA. Las bandas son invisibles, pero pueden tornarse visibles por tinción.



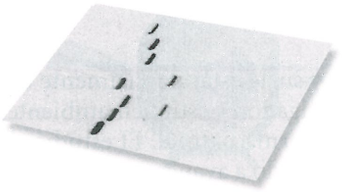

3 Las bandas de DNA se transfieren al filtro de nitrocelulosa (*blotting*). La solución pasa a través del gel y el filtro hasta las toallas de papel por acción capilar.




4 Esto produce un filtro de nitrocelulosa con fragmentos de DNA ubicados exactamente igual que en el gel.




5 El filtro se expone a una sonda marcada para un gen específico. La sonda apareará sus bases (se hibridará) con una secuencia corta presente en el gen.



6 El fragmento que contiene el gen de interés se identifica por una banda en el filtro.

**Figura 9.16 Southern blot.**

? ¿Cuál es el objetivo del Southern blot?

gicas. La microbiología forense se ha empleado pocas veces en los tribunales. En la década de 1990 se utilizó por primera vez la huella de DNA del HIV para obtener una condena por violación. Desde entonces, un médico fue condenado por inyectar a su examante HIV de uno de sus pacientes, sobre la base de la huella de DNA del HIV. Durante los ataques con ántrax de 2001 en los Estados Unidos se utilizaron las huellas de *Bacillus anthracis* para rastrear la fuente, y después al presunto atacante. Los investigadores de la *Northern Arizona University* determinaron que las endosporas de *B. anthracis* utilizadas en un ataque de 1993 por un culto en Japón eran en realidad una cepa de vacuna no patógena. Nadie resultó dañado cuando se liberaron esas endosporas. En la actualidad se está desarrollando una base de DNA para microorganismos que podrían ser utilizados en delitos biológicos.

Los requerimientos para probar la fuente de un microbio en un tribunal de justicia son más estrictos que para la comunidad médica. Por ejemplo, para demostrar la intención de cometer el daño, se requiere la recolección apropiada de evidencia y el establecimiento de una cadena de custodia de esa evidencia. Propiedades microbianas que carecen de importancia en salud pública pueden ser indicios importantes en las investigaciones forenses. Recientemente, la *American Academy of Microbiology* propuso la certificación profesional en microbiología forense.

A menudo se puede extraer DNA de materiales conservados y fosilizados, como momias, y plantas y animales extinguidos. Aun-

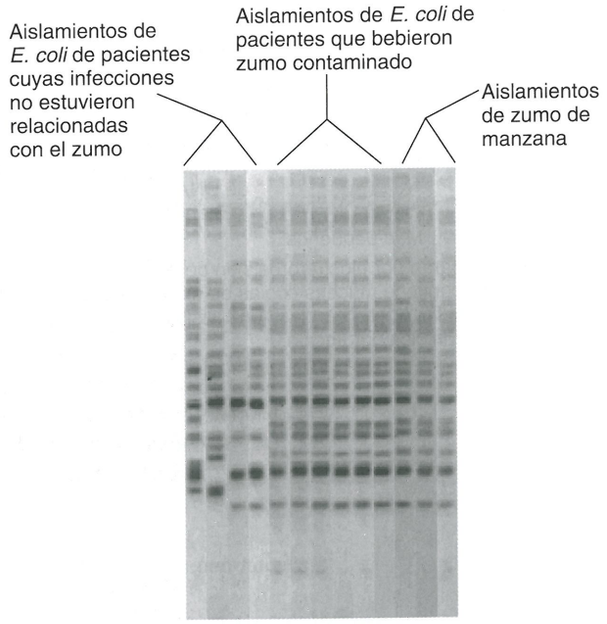



**Figura 9.17 Utilización de la huella de DNA (*DNA fingerprinting*) para rastrear una enfermedad infecciosa.** Esta figura muestra los patrones de DNA de los aislamientos bacterianos de un brote causado por *Escherichia coli* O157:H7. Los aislamientos obtenidos a partir de un jugo de manzana son idénticos a los patrones de aislamiento de los pacientes que bebieron el zumo contaminado, pero diferentes de los de aquellos cuyas infecciones no estuvieron relacionadas con esta bebida.

? ¿Qué es la microbiología forense?

que este tipo de material es muy raro y suele estar parcialmente degradado, la PCR permite que los investigadores estudien ambientes y organismos que ya no existen en su forma natural. El estudio de organismos inusuales también ha conducido a avances de la taxonomía básica (analizados en el Capítulo 10).

### Nanotecnología

La **nanotecnología** se ocupa del diseño y la fabricación de circuitos electrónicos extremadamente pequeños y de dispositivos mecánicos construidos en el nivel molecular de la materia. Es posible utilizar robots u ordenadores de tamaño molecular para detectar contaminación de alimentos, enfermedades de las plantas o armas biológicas. Sin embargo, los aparatos pequeños requieren cables y componentes pequeños (un nanómetro es igual a $10^{-9}$ metros; 1 000 nm caben en 1 µm). Las bacterias pueden aportar los metales pequeños necesarios. Los investigadores de la *U.S. Geological Survey* han cultivado varias bacterias anaerobias que reducen el selenio tóxico, $Se^{4+}$, a $Se^{0}$ elemental no tóxico, que se forma en nanosferas (Fig. 9.18). La investigación en nanotecnología es cada vez mayor, y los investigadores desarrollan maneras innovadores de utilizar las bacterias para producir nanosferas destinadas a posible focalización y administración de fármacos. Los investigadores, con el Departamento de Energía de los Estados Unidos, están empleando bacterias en circuitos eléctricos a nanoescala para generar gas hidrógeno. Investigadores suecos emplean *Acetobacter xylinum* a fin de elaborar nanofibras de celulosa para vasos sanguíneos artificiales.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿De qué manera se relacionan la secuenciación de fragmentos escogidos al azar, la bioinformática y la proteómica con los proyectos de genomas? **9-15, 9-16**
- ✓ ¿Qué es el Southern blot? **9-17**
- ✓ ¿Por qué los RFLP dan por resultado una huella de DNA? **9-18**

## Aplicaciones en la agricultura

El proceso de selección de plantas genéticamente deseables siempre ha insumido mucho tiempo. Llevar a cabo los cruzamientos de plantas convencionales es laborioso e implica aguardar el tiempo necesario para que las semillas germinen y la planta madure para saber si esta presenta los rasgos deseados. El cultivo de plantas se ha visto revolucionado por el uso de células vegetales crecidas en cultivos. Los clones de las células vegetales, incluidas células que han sido alteradas genéticamente por técnicas de rDNA, pueden cultivarse en grandes cantidades. Luego, es posible inducir a estas células a regenerar plantas enteras, a partir de las cuales pueden recogerse las semillas.

Hay varias maneras de introducir DNA recombinante en células vegetales. Antes mencionamos la fusión de protoplastos y el empleo de "balas" recubiertas de DNA. Sin embargo, el método más elegante utiliza un plásmido denominado **plásmido Ti** (*Ti* significa *tumor-inducing* [inductor de tumores]), un componente natural de la bacteria *Agrobacterium tumefaciens*. Esta bacteria infecta ciertas plantas, en las que el plásmido Ti causa la formación de un crecimiento similar a un tumor denominado agalla de la corona (Fig. 9.19). Una parte del plásmido Ti, denominada T-DNA, se integra en el genoma de la planta infectada. El T-DNA estimula el crecimiento celular local (la agalla de la corona) y, de forma simultánea, genera la producción de ciertos productos utilizados por la bacteria como fuente nutricional de carbono y nitrógeno.

Para los científicos que estudian las plantas, lo interesante del plásmido Ti es que proporciona un vehículo para la introducción del rDNA en una planta (Fig. 9.20). Un científico puede insertar genes extraños en el T-DNA, colocar el plásmido recombinante de nuevo en la célula de *Agrobacterium* y utilizar la bacteria para insertar el plásmido Ti recombinante en una célula vegetal. Luego se puede utilizar la célula vegetal con el gen extraño para generar una nueva

**Figura 9.18 Las células de *Bacillus* que crecen en presencia de selenio forman cadenas de selenio elemental.**

? ¿Qué podrían aportar las bacterias a la nanotecnología?






**Figura 9.19 Enfermedad de la agalla de la corona en un rosal.** El crecimiento similar a un tumor es estimulado por un gen del plásmido Ti transportado por la bacteria *Agrobacterium tumefaciens*, que ha infectado la planta.

? ¿Cuáles son algunas de las aplicaciones de la tecnología de rDNA en la agricultura?

planta. Con suerte, la nueva planta expresará el gen extraño. Lamentablemente, *Agrobacterium* no infecta naturalmente gramíneas, de modo que no es posible emplearlo para mejorar cereales como el trigo, el arroz o el maíz.

Los notables logros de este enfoque son la introducción en las plantas de resistencia al herbicida glifosato. Por lo general, el herbicida elimina tanto las malezas como las plantas útiles al inhibir una enzima necesaria para la síntesis de ciertos aminoácidos esenciales. Algunas bacterias *Salmonella* poseen esta enzima, pero es resistente al herbicida. Cuando se introduce el DNA para esta enzima en una planta de cultivo, el cultivo se torna resistente al herbicida que, por ende, elimina solo la maleza. Las bacterias *Bacillus thuringiensis* son patógenas para algunos insectos, porque producen una proteína denominada toxina Bt que interfiere en el tubo digestivo del insecto. Se ha insertado el gen Bt en diversas plantas de cultivo, por ejemplo plantas de algodón y de papas, de manera que los insectos que coman estas plantas serán eliminados. En la actualidad, existen diversas plantas en las que se ha genomanipulado la resistencia a diferentes herbicidas y plaguicidas. También se ha genomanipulado la resistencia a la sequía, a infecciones virales y a varias otras condiciones ambientales adversas en plantas de cultivo.

Otro ejemplo es el de los tomates MacGregor, que permanecen firmes después de la cosecha porque se suprime el gen de la poligalacturonasa (PG), la enzima que degrada la pectina. La supresión se logró mediante tecnología de **DNA antisentido**. Primero, se sintetiza un segmento de DNA complementario del mRNA de la PG. Este DNA

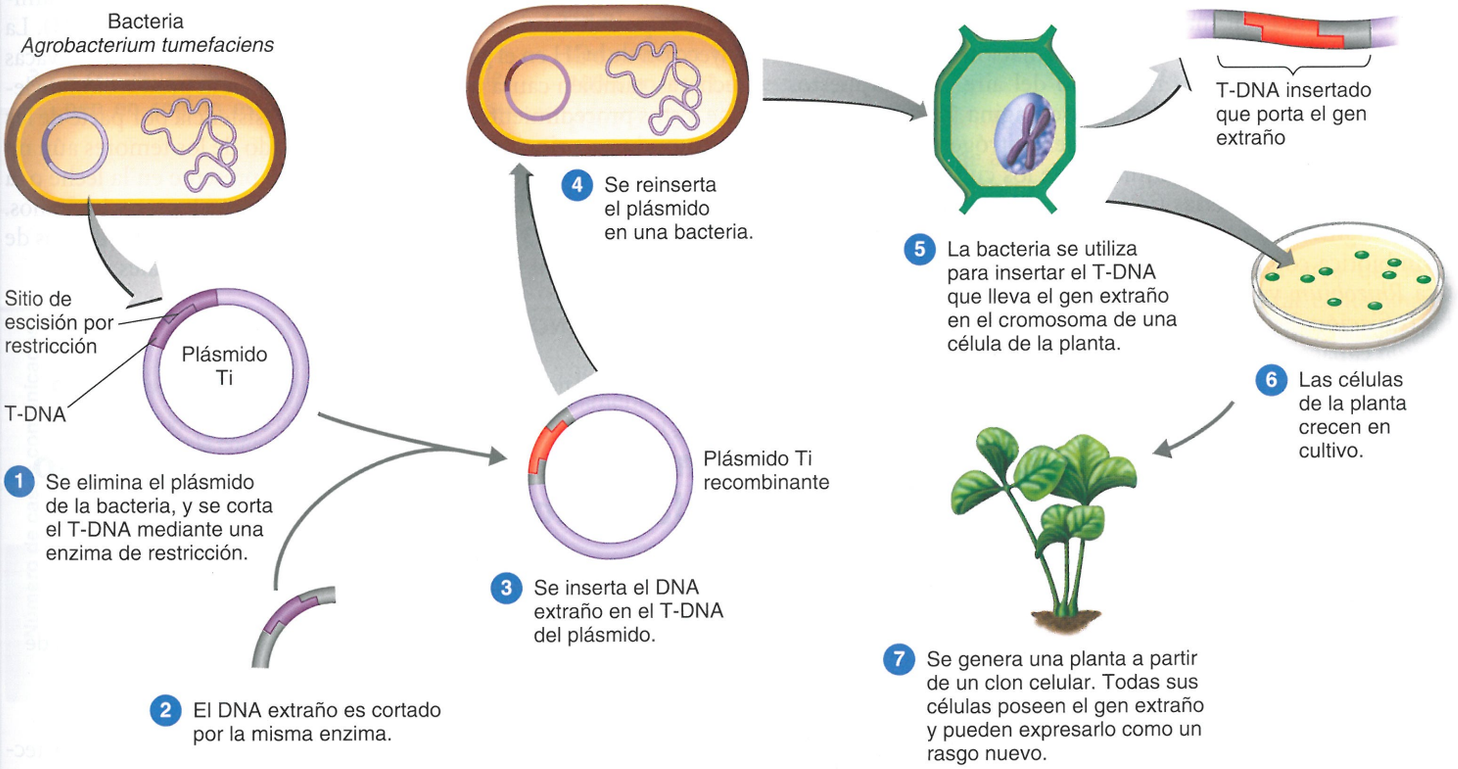



**Figura 9.20 Empleo del plásmido Ti como vector para la modificación genética en plantas.**

? ¿Por qué el plásmido Ti es importante para la biotecnología?

CUADRO **9.3** **Algunos productos derivados de tecnología de rDNA importantes en la agricultura**

| Producto | Comentarios |
|---|---|
| **PRODUCTOS PARA LA AGRICULTURA** | |
| Variedades Bt de algodón y Bt de maíz | Plantas que tienen el gen productor de la toxina de *Bacillus thuringiensis*; la toxina causa la muerte de los insectos que comen estas plantas. |
| Tomates genéticamente modificados, frambuesas | El gen antisentido bloquea la degradación de la pectina, de modo que las frutas tienen una vida de anaquel más prolongada. |
| Bacteria *Pseudomonas fluorescens* | Tiene el gen productor de la toxina del patógeno de insectos *B. thuringiensis*; la toxina causa la muerte de los insectos que se alimentan de raíces e ingieren estas bacterias. |
| Bacteria *Pseudomonas syringae* que no forma núcleos de hielo | Carece del producto proteico normal que inicia la formación indeseable de hielo en las plantas. |
| Bacteria *Rhizobium meliloti* | Modificada para aumentar la fijación de nitrógeno. |
| Cultivos resistentes al glifosato (*Round-Up*) | Las plantas tienen el gen bacteriano; permite el uso de herbicidas en las semillas sin dañar los cultivos. |
| **PRODUCTOS PARA LA CRÍA DE ANIMALES** | |
| Hormona de crecimiento bovina (bGH) | Mejora el aumento de peso y la producción de leche en el ganado bovino; producida por *E. coli*. |
| Hormona de crecimiento porcina (pGH) | Mejora el aumento de peso en el ganado porcino; producida por *E. coli*. |
| Animales transgénicos | Modificación genética de animales para que produzcan en su leche productos útiles en medicina. |
| **PRODUCTOS PARA LA ELABORACIÓN DE OTROS ALIMENTOS** | |
| Celulasa | Enzima que degrada la celulosa y que se utiliza en la elaboración de alimentos para animales; producida por *E. coli*. |
| Cimógeno | Causa la formación de cuajo de la leche en la elaboración de quesos; producido por *Aspergillus niger*. |

antisentido es captado por la célula y se une al mRNA para inhibir la traducción. El híbrido DNA-RNA es degradado por las enzimas de la célula, lo que libera el DNA antisentido para desactivar otro mRNA.

Quizás el uso potencial más interesante de las plantas modificadas genéticamente se relacione con la fijación del nitrógeno, la capacidad de convertir el gas nitrógeno del aire en compuestos que pueden utilizar las células vivas (véase página 775). La disponibilidad de estos nutrientes que contienen nitrógeno suele ser el factor principal que limita el crecimiento de los cultivos. Pero en la naturaleza, solo ciertas bacterias tienen los genes para llevar a cabo este proceso. Algunas plantas, como la alfalfa, se benefician de una relación simbiótica con estos microbios. Las especies de la bacteria simbiótica *Rhizobium* ya han sido modificadas genéticamente para aumentar la fijación de nitrógeno. En el futuro, podrán crearse cepas de *Rhizobium* capaces de colonizar plantas de cultivo como el maíz y el trigo, lo que quizás elimine su requerimiento de un fertilizante con nitrógeno. El objetivo final sería introducir directamente en las plantas genes de fijación del nitrógeno. Si bien no es posible alcanzar este objetivo con nuestro conocimiento actual, la investigación continuará debido a la posibilidad de que así se logre un aumento sustancial del suministro mundial de alimentos.

Un ejemplo de una bacteria modificada genéticamente de uso actual en agricultura es *Pseudomonas fluorescens*, genomanipulada para que elabore la toxina Bt, una toxina producida en condiciones normales por *Bacillus thuringiensis*. Esta toxina elimina ciertos insectos, como el taladro o barrenador del maíz europeo. Se puede agregar *Pseudomonas* alterada genéticamente, que produce mucha más toxina que *B. thuringiensis*, a las semillas de la planta y, a su tiempo, ingresará en el sistema vascular de la planta en crecimiento. Su toxina es ingerida por las larvas del taladro mientras se alimentan y las mata (pero es inocua para los seres humanos y otros animales de sangre caliente).

La cría de animales también se ha beneficiado con la tecnología de rDNA. Uno de los primeros productos comerciales derivados del rDNA fue la hormona de crecimiento humana. Con métodos similares, es posible fabricar hormona del crecimiento bovina (bGH). La inyección de bGH en el ganado bovino aumenta su peso y, en las vacas lecheras, también causa un aumento del 10% en la producción de leche. Estos procedimientos han encontrado resistencia por parte de los consumidores, principalmente como resultado de los temores aún no fundamentados de que parte de la bGH esté presente en la leche o la carne de estos animales y pueda ser perjudicial para los seres humanos.

En el Cuadro 9.3 se mencionan estos y varios otros productos de rDNA utilizados en la agricultura y en la cría de animales.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Qué utilidad tiene el patógeno de las plantas *Agrobacterium*? **9-19**

## Temas de seguridad y ética en el uso de la tecnología de DNA

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

✓ **9-20** Mencionar las ventajas y los problemas asociados con el uso de técnicas de modificación genética.

Siempre habrá preocupación acerca de la seguridad de cualquier tecnología nueva, y sin duda, la modificación genética y la biotecnología no son excepciones. Una razón de esta preocupación es que es casi imposible comprobar que algo es completamente seguro en todas las condiciones concebibles. Las personas temen que las mismas técnicas que

ENFOQUE CLÍNICO

# Norovirus: ¿quién es responsable del brote?

A medida que lea este recuadro, encontrará una serie de preguntas que se formulan los funcionarios de control de infecciones cuando rastrean un brote de enfermedad. Que el microbiólogo sea llamado a declarar como testigo experto dependerá de si se presenta una demanda. Intente responder cada pregunta antes de pasar a la siguiente.

1. El 7 de mayo, Nadia Koehler, una microbióloga del departamento de salud del condado, es notificada de un brote de gastroenteritis en 115 personas. El caso se define como vómitos y diarrea, y fiebre, cólicos o náuseas.

**¿Qué información necesita Nadia?**

2. Nadia debe descubrir dónde estuvieron las personas enfermas en las últimas 48 horas. Después de varias entrevistas, averigua que las personas enfermas son 23 empleados de una escuela, 55 empleados de una compañía editorial, 9 empleados de una organización de servicio social y otras 28 personas (véase **Fig. A**).

**¿Qué necesita saber Nadia ahora?**

3. A continuación, Nadia se entera de qué tienen en común estas 115 personas. En su investigación descubre que, el 2 de mayo, se había servido al personal de la escuela un emparedado provisto por un restaurante de franquicia nacional. El 3 de mayo, el almuerzo del personal de la empresa editorial y del servicio social fue provisto por el mismo restaurante. Las 28 personas restantes comieron emparedados en el mismo restaurante en distintos momentos entre esos 2 días.

**¿Qué hace Nadia a continuación?**

4. Nadia analiza las exposiciones a 16 artículos alimentarios; los resultados muestran que la ingesta de lechuga tiene una asociación significativa con la enfermedad.

**¿Cuál es el siguiente paso de Nadia?**

5. Entonces, Nadia solicita que se practique una PCR por transcripción inversa (RT-PCR) utilizando un cebador de norovirus en muestras de materia fecal (**Fig. B**).

**¿Cuál es la conclusión de Nadia?**

6. La RT-PCR confirmó infección por norovirus. La siguiente solicitud de Nadia es que se realice un análisis de la secuencia en las 21 muestras de materia fecal. Los resultados demostraron homología de secuencia del 100% en las 21 muestras.

**¿Qué debe hacer Nadia a continuación?**

7. Nadia averigua que un manipulador de alimentos empleado por el restaurante había presentado vómitos y diarrea el 1.º de mayo. El empleado creía que se había contagiado la enfermedad de su hijo. La enfermedad del niño se rastreó hasta un primo enfermo que había estado expuesto a norovirus en una guardería. Los vómitos del manipulador de alimentos habían cesado a la mañana temprano del 2 de mayo, y se reintegró a su trabajo en el restaurante más tarde esa misma mañana.

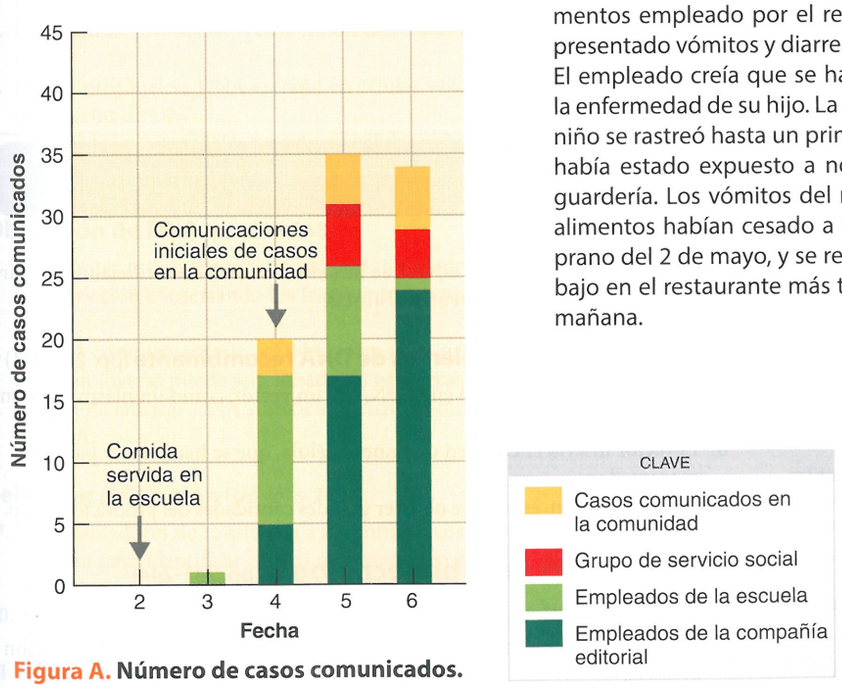



**Figura A. Número de casos comunicados.**

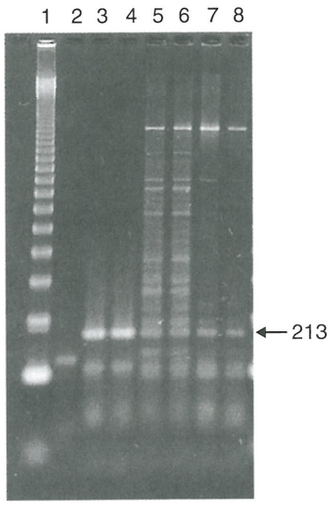



**Figura B. Resultados de la PCR de las muestras de los pacientes. Calle 1, escaleras de 123 pb. Calle 2, control de RT-PCR negativo; calles 3-8, muestras de los pacientes. Se identifica norovirus por la banda de 213 pb del DNA.**

**¿Qué debe buscar Nadia ahora?**

8. Ahora, Nadia compara las cepas de virus del manipulador de alimentos con las de los clientes enfermos. Solicita un análisis de las secuencias de los virus del manipulador de alimentos y de ocho clientes enfermos. Son idénticas a las cepas identificadas en el paso 6.

**¿Dónde investiga Nadia a continuación?**

9. Nadia busca algún área del restaurante que aún pueda estar contaminada por el norovirus. Averigua que la lechuga era cortada cada mañana por el manipulador de alimentos que había estado enfermo. La inspección de Nadia revela que la pileta de preparación de los alimentos también se utiliza para lavarse las manos. La pileta no fue sanitizada antes ni después de lavar la lechuga. El departamento de salud cierra el restaurante hasta que se lo pueda limpiar con los sanitizantes adecuados.

Los norovirus son la causa más frecuente de brotes de gastroenteritis aguda en todo el mundo. Durante 2012, 287 brotes de norovirus en los Estados Unidos provocaron 6 000 infecciones.

*Fuente:* adaptado de CDC, Foodborne Outbreak Online Database (FOOD). http://www/cdc.gov

pueden alterar un microbio o una planta para tornarlos útiles para los seres humanos también puedan convertirlos inadvertidamente en patógenos para ellos o de algún modo peligrosos para los organismos vivos, o que puedan crear una pesadilla ecológica. Por consiguiente, los laboratorios que realizan investigación del rDNA deben cumplir con estándares rigurosos de control para evitar cualquier liberación accidental de organismos genéticamente modificados al ambiente o la exposición de los seres humanos a cualquier riesgo de infección. Para reducir aún más el riesgo, los microbiólogos que intervienen en la modificación genética a menudo eliminan de los genomas de los microbios ciertos genes que son esenciales para su crecimiento en ambientes externos al laboratorio. Los organismos genéticamente modificados destinados a uso en el ambiente (p. ej., en agricultura) pueden ser genomanipulados para que contengan "genes suicidas", es decir, genes que finalmente se activan para producir una toxina que destruye a los microbios, lo que asegura que no sobrevivirán en el ambiente durante mucho tiempo después de haber cumplido su tarea.

Los temas de seguridad en biotecnología aplicada a la agricultura son similares a los concernientes a los plaguicidas químicos: la toxicidad para los seres humanos y para las especies no consideradas plaga. Aunque no se ha demostrado que sean perjudiciales, los alimentos modificados genéticamente no han resultado populares entre los consumidores. En 1999, los investigadores de Ohio advirtieron que las personas pueden presentar alergias a la toxina de *Bacillus thuringiensis* (Bt) después de trabajar en campos rociados con el insecticida. Y un estudio de Iowa demostró que el estadio de oruga de las mariposas monarca podía ser destruido por la ingestión del polen con Bt transportado por el viento que se depositaba en el algodoncillo, el alimento habitual de las orugas. Las plantas de cultivo pueden modificarse genéticamente para la resistencia a los herbicidas, de manera que se puedan fumigar los campos para eliminar la maleza sin destruir el cultivo deseado. Sin embargo, si las plantas modificadas polinizan especies de malezas relacionadas, estas se tornarán resistentes a los herbicidas, lo que dificultará el control de plantas no deseadas. Un interrogante sin responder es si la liberación de organismos modificados genéticamente alterará la evolución cuando los genes se desplacen a especies silvestres.

Estas tecnologías en desarrollo también dan origen a diversas cuestiones éticas. Los estudios genéticos para detectar enfermedades se están convirtiendo en un procedimiento sistemático. ¿Quién debe tener acceso a esta información? ¿Los empleadores o las compañías de seguros tienen derecho a conocer los resultados de estas pruebas? ¿Cómo puede garantizarse que esta información no se utilice para discriminar a ciertos grupos? ¿Se les debe informar a los individuos que contraerán una enfermedad incurable? De ser así, ¿cuándo?

El asesoramiento genético, que brinda consejo a futuros padres con antecedentes familiares de enfermedad genética, está adquiriendo mayor importancia en las consideraciones acerca de tener hijos o no.

Es probable que las aplicaciones perjudiciales de una tecnología nueva sean tan numerosas como las aplicaciones útiles. Es fácil imaginar que la tecnología de rDNA sea utilizada para desarrollar nuevas y poderosas armas biológicas. Además, como estos proyectos de investigación se realizan en condiciones de absoluta reserva, es casi imposible que el público general se entere de ellos.

La genética molecular, quizá más que la mayoría de las tecnologías nuevas, promete afectar la vida humana de maneras antes inimaginables. Es importante que la sociedad y los individuos tengan la oportunidad de comprender el impacto potencial de estos nuevos avances.

Como la invención del microscopio, el desarrollo de las técnicas de rDNA está causando cambios profundos en la ciencia, la agricultura y la atención sanitaria. Con esta tecnología de solo algo más de 30 años de antigüedad, es difícil predecir con exactitud los cambios que se producirán. Sin embargo, es probable que dentro de otros 30 años muchos de los tratamientos y métodos diagnósticos considerados en este libro hayan sido reemplazados por técnicas mucho más poderosas basadas en la capacidad sin precedentes de manipular el DNA de manera precisa.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Identifique dos ventajas y dos problemas asociados con organismos modificados genéticamente. **9-20**

## Reseña de estudio

Visite el área de estudio en el sitio web para explorar la microbiología interactiva. Evalúe sus conocimientos con las preguntas de cada capítulo.

### Introducción a la biotecnología (pp. 239-241)

1. La biotecnología es el empleo de microorganismos, células o componentes celulares para elaborar un producto.

#### Tecnología de DNA recombinante (p. 239)

2. Los organismos estrechamente relacionados pueden intercambiar genes en una recombinación natural.
3. Los genes pueden ser transferidos entre especies no relacionadas por medio de la manipulación en el laboratorio, lo que se denomina tecnología de rDNA.
4. El DNA recombinante es DNA que ha sido manipulado artificialmente para combinar genes de dos fuentes distintas.

#### Reseña de los procedimientos de DNA recombinante (pp. 239-241)

5. Se inserta un gen deseado en el DNA de un vector, como un plásmido o un genoma viral.
6. El vector inserta el DNA en una nueva célula, que se hace crecer para formar un clon.
7. A partir del clon, es posible obtener grandes cantidades del producto génico.

### Herramientas de la biotecnología (pp. 241-244)

#### Selección (p. 241)

1. Se seleccionan microbios con rasgos deseables para el cultivo por selección artificial.

### Mutación (p. 241)

2. Los mutágenos se utilizan para causar mutaciones que podrían dar como resultado un microbio con rasgos deseables.
3. La mutagénesis dirigida se emplea para cambiar un codón específico de un gen.

### Enzimas de restricción (pp. 241-242)

4. Se dispone de kits preenvasados para técnicas de rDNA.
5. Una enzima de restricción reconoce y corta solo una secuencia nucleotídica particular del DNA.
6. Algunas enzimas de restricción producen extremos cohesivos, tramos cortos de DNA monocatenario en los extremos de los fragmentos de DNA.
7. Los fragmentos de DNA producidos por la misma enzima de restricción se unirán de manera espontánea por apareamiento de bases. La DNA ligasa puede unir covalentemente los esqueletos de DNA.

### Vectores (pp. 242-243)

8. Los vectores son DNA utilizado para transferir otro DNA entre células.
9. Un plásmido que contiene un gen nuevo puede insertarse en una célula por transformación.
10. Un virus que contiene un gen nuevo puede insertar el gen en una célula.

### Reacción en cadena de la polimerasa (pp. 243-244)

11. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se utiliza para obtener múltiples copias de un fragmento deseado de DNA por medios enzimáticos.
12. La PCR puede utilizarse para aumentar las cantidades de DNA de las muestras hasta niveles detectables. Esto puede permitir la secuenciación de genes, el diagnóstico de enfermedades genéticas o la detección de virus.

## Técnicas de modificación genética (pp. 244-250)

### Inserción de DNA extraño en las células (pp. 245-246)

1. Las células pueden captar el DNA desnudo por transformación. Se utilizan tratamientos químicos para formar células que naturalmente no son competentes para captar el DNA.
2. Los poros creados en los protoplastos y en las células animales mediante corriente eléctrica en el proceso de electroporación pueden permitir el ingreso de nuevos fragmentos de DNA.
3. La fusión de protoplastos es la unión de células cuyas paredes se han eliminado.
4. Puede introducirse DNA extraño en células vegetales disparando partículas recubiertas de DNA.
5. Es posible inyectar DNA extraño en células animales utilizando una micropipeta de vidrio delgada.

### Obtención de DNA (pp. 246-248)

6. Las genotecas pueden construirse cortando todo un genoma con enzimas de restricción e insertando los fragmentos en plásmidos bacterianos o en fagos.
7. El DNA complementario (cDNA) formado a partir de mRNA por transcripción inversa puede ser clonado en genotecas.
8. Es posible fabricar DNA sintético in vitro mediante un aparato de síntesis de DNA.

### Selección de un clon (pp. 248-249)

9. Los marcadores de resistencia a los antibióticos en plásmidos vectores se utilizan para identificar células que contienen el vector genomanipulado por selección directa.
10. En la selección de azul-blanco, el vector contiene los genes de $amp^R$ y de β-galactosidasa.
11. El gen deseado se inserta en el sitio correspondiente al gen de β-galactosidasa y lo destruye.
12. Los clones que contienen el vector recombinante serán resistentes a la ampicilina e incapaces de hidrolizar X-gal (colonias blancas). Los clones que contienen el vector sin el nuevo gen serán azules. Los clones que carecen del vector no crecerán.
13. Puede investigarse el producto génico deseado en los clones que contienen DNA extraño.
14. Es posible utilizar un fragmento corto de DNA marcado, denominado sonda de DNA, para identificar clones que contengan el gen deseado.

### Formación de un producto génico (pp. 249-250)

15. *E. coli* se utiliza para producir proteínas mediante el empleo de rDNA porque es una bacteria que crece con facilidad y cuya genómica se conoce bien.
16. Se deben realizar todos los esfuerzos posibles para asegurarse de que la endotoxina de *E. coli* no contamine un producto destinado a uso humano.
17. Para recuperar el producto, *E. coli* debe sufrir lisis o el gen debe estar ligado a un gen que produzca una proteína segregada naturalmente.
18. Las levaduras pueden modificarse genéticamente y es probable que secreten un producto génico de manera continua.
19. Se pueden hacer crecer células de mamífero modificadas genéticamente para que produzcan proteínas, por ejemplo hormonas, para uso médico.
20. Es posible hacer crecer células vegetales modificadas genéticamente y utilizarlas para producir plantas con propiedades nuevas.

## Aplicaciones de la tecnología de DNA (pp. 250-258)

1. La clonación del DNA se utiliza para generar productos, estudiar el DNA clonado y alterar el fenotipo de un organismo.

### Aplicaciones terapéuticas (p. 251)

2. Se insertaron en *E. coli* genes sintéticos ligados al gen de β-galactosidasa (*lacZ*) en un plásmido vector, lo que permitió que la bacteria produjera y secretara los dos polipéptidos utilizados para elaborar la insulina humana.
3. Es posible modificar las células y los virus para que produzcan la proteína de superficie de un patógeno, que puede ser utilizada como vacuna.
4. Las vacunas de DNA consisten en rDNA clonado en bacterias.
5. La terapia génica puede utilizarse para curar enfermedades genéticas mediante el reemplazo del gen defectuoso o faltante.
6. La RNAi puede ser útil para prevenir la expresión de proteínas anormales.

### Proyectos de genomas (pp. 251-253)

7. Se han completado las secuencias nucleotídicas de los genomas de más de 1 000 organismos, incluidos los seres humanos.
8. Esto lleva a determinar las proteínas producidas en una célula.

### Aplicaciones científicas (pp. 253-256)

9. El DNA puede utilizarse para aumentar el conocimiento del DNA, para la huella genética y la terapia génica.
10. Los aparatos de secuenciación del DNA se utilizan para determinar la secuencia de bases nucleotídicas de los fragmentos de restricción en la secuenciación de fragmentos escogidos al azar.
11. La bioinformática es el empleo de aplicaciones computarizadas para el estudio de datos genéticos; la proteómica es el estudio de las proteínas de una célula.
12. El método Southern blot puede utilizarse para localizar un gen en una célula.
13. Las sondas de DNA pueden usarse para identificar con rapidez un patógeno en un tejido corporal o en un alimento.
14. Los microbiólogos forenses utilizan la huella o impronta de DNA para identificar la fuente de patógenos bacterianos o virales.
15. Las bacterias pueden emplearse para fabricar materiales a nanoescala para aparatos de nanotecnología.

### Aplicaciones en la agricultura (pp. 256-258)

16. Las células provenientes de plantas con características deseables pueden clonarse para producir muchas células idénticas. Luego, es posible utilizar estas células para producir plantas enteras de las cuales se recogen las semillas.
17. Las células vegetales pueden modificarse utilizando el plásmido vector Ti. Los genes T productores de tumores son reemplazados por genes deseados, y el rDNA se inserta en *Agrobacterium*. La bacteria transforma naturalmente a sus plantas huéspedes.
18. El DNA antisentido puede prevenir la expresión de proteínas no deseadas.

### Temas de seguridad y ética en el uso de la tecnología de DNA (pp. 258-260)

1. Se utilizan estrictos estándares de seguridad para evitar la liberación accidental de microorganismos modificados genéticamente.
2. Algunos microbios usados en la clonación del rDNA fueron alterados para que no puedan sobrevivir fuera del laboratorio.
3. Los microorganismos destinados a ser utilizados en el ambiente pueden ser modificados para que contengan genes suicidas, de manera que no persistan en el ambiente.
4. Los estudios genéticos plantean una serie de interrogantes éticos: ¿los empleadores y las compañías de seguros deben tener acceso a los registros genéticos de una persona? ¿Algunas personas serán destinadas a la reproducción o a la esterilización? ¿Todos podrán disponer de asesoramiento genético?
5. Los cultivos modificados genéticamente deben ser seguros para el consumo y la liberación en el ambiente.

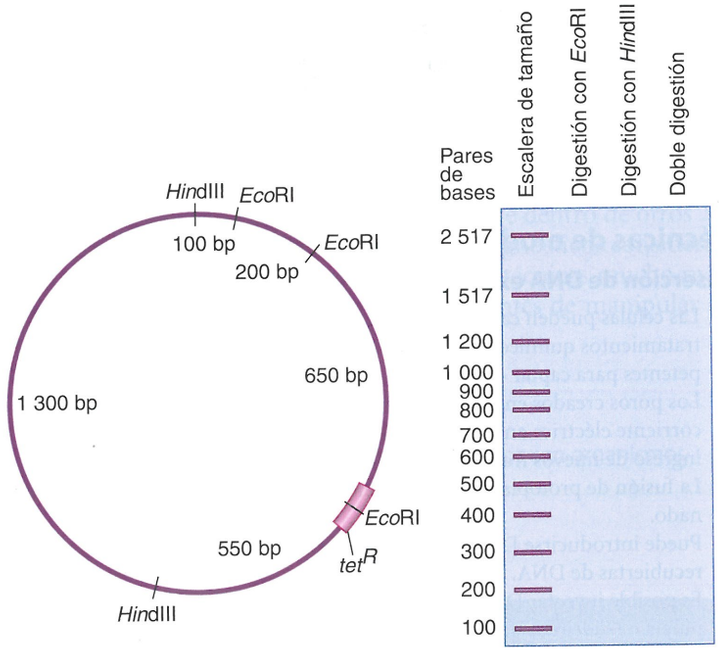
# Cuestionario de estudio

Al final del libro pueden consultarse las respuestas de las Preguntas de revisión, opciones múltiples, de razonamiento y de aplicación clínica.

## Conocimientos y comprensión

### Revisión

1. Compare y contraste los siguientes términos:
   - **a.** *cDNA* y *gen*
   - **b.** *Fragmento de restricción* y *gen*
   - **c.** *Sonda de DNA* y *gen*
   - **d.** *DNA polimerasa* y *DNA ligasa*
   - **e.** *rDNA* y *cDNA*
   - **f.** *Genoma* y *proteoma*
2. Diferencie los siguientes términos. ¿Cuál de ellos es aleatorio, es decir, *no* agrega un gen específico a una célula?
   - **a.** Fusión de protoplastos
   - **b.** Pistola génica
   - **c.** Microinyección
   - **d.** Electroporación
3. El **Cuadro 9.1** de la página 242 menciona algunas de las enzimas de restricción utilizadas con frecuencia.
   - **a.** Indique qué enzimas producen extremos cohesivos.
   - **b.** ¿Qué valor tienen los extremos cohesivos en la formación de DNA recombinante?
4. Suponga que desea múltiples copias de un gen que usted ha sintetizado. ¿Cómo obtendría las copias necesarias por clonación? ¿Por PCR?
5. DIBÚJELO Utilizando el siguiente mapa del plásmido pMICRO, diagrame las localizaciones de los fragmentos de restricción originados por la digestión de pMICRO con *Eco*RI, *Hind*III y ambas enzimas juntas después de la electroforesis. ¿Qué enzima produce el fragmento más pequeño que contiene el gen de resistencia a la tetraciclina?




6. Describa un experimento de rDNA en dos o tres oraciones. Utilice los siguientes términos: intrón, exón, DNA, mRNA, cDNA, RNA polimerasa, transcriptasa inversa.
7. Mencione por lo menos dos ejemplos del uso de rDNA en medicina y en agricultura.
8. Está intentando insertar un gen de tolerancia al agua salada en una planta utilizando el plásmido Ti. Además del gen deseado, agrega un gen de resistencia a la tetraciclina ($tet^R$) al plásmido. ¿Cuál es el objetivo del gen $tet^R$?
9. ¿Cómo "silencia" un gen la RNAi?
10. NÓMBRELO Esta familia de virus, normalmente asociada con sida, puede ser útil para la terapia génica.

## Preguntas de opciones múltiples

1. Las enzimas de restricción se descubrieron por primera vez cuando se observó que
   **a.** el DNA está limitado al núcleo.
   **b.** el DNA del fago es destruido en una célula huésped.
   **c.** el DNA extraño se mantiene fuera de la célula.
   **d.** el DNA extraño está limitado al citoplasma.
   **e.** Todas las anteriores.
2. ¿Con cuál de las siguientes secuencias se hibridará la sonda de DNA 3'-GGCTTA?
   **a.** 5'-CCGUUA
   **b.** 5'-CCGAAT
   **c.** 5'-GGCTTA
   **d.** 3'-CCGAAT
   **e.** 3'-GGCAAU
3. ¿Cuál de los siguientes es el cuarto paso básico para modificar genéticamente una célula?
   **a.** Transformación
   **b.** Ligamiento
   **c.** Escisión del plásmido
   **d.** Digestión del gen por una enzima de restricción
   **e.** Aislamiento del gen
4. Las siguientes enzimas se utilizan para formar cDNA. ¿Cuál es la segunda enzima utilizada para formar cDNA?
   **a.** Transcriptasa inversa
   **b.** Ribozima
   **c.** RNA polimerasa
   **d.** DNA polimerasa
5. Si coloca un gen en un virus, el siguiente paso de la modificación genética sería
   **a.** inserción de un plásmido.
   **b.** transformación.
   **c.** transducción.
   **d.** PCR.
   **e.** Southern blot.
6. Usted tiene un pequeño gen que quiere replicar por PCR. Agrega nucleótidos marcados radiactivamente al termociclador de PCR. Después de tres ciclos de replicación, ¿qué porcentaje del DNA monocatenario estará marcado radiactivamente?
   **a.** 0%
   **b.** 12,5%
   **c.** 50%
   **d.** 87,5%
   **e.** 100%

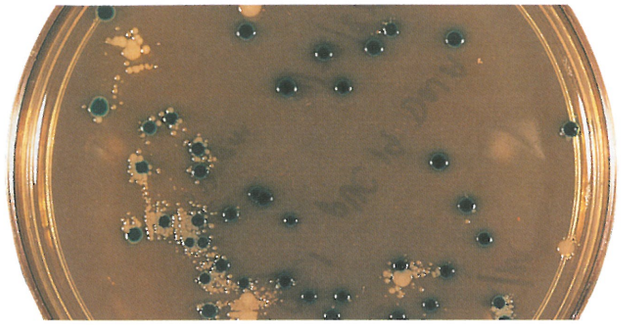
Empareje las siguientes opciones con las afirmaciones de las preguntas I a IV.

**a.** Antisentido
**b.** Clon
**c.** Genoteca
**d.** Southern blot
**e.** Vector

I. Fragmentos de DNA humano almacenados en células de levadura.
II. Una población de células portadoras del plásmido deseado.
III. DNA autorreplicante para la transmisión de un gen de un organismo a otro.
IV. Un gen que se hibrida con mRNA.

## Preguntas de razonamiento

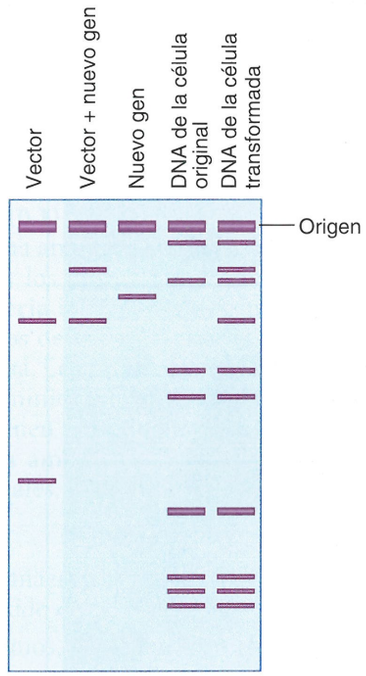
1. Diseñe un experimento utilizando el virus de la vacuna para elaborar una vacuna contra el virus del sida (HIV).
2. ¿Por qué el empleo de la DNA polimerasa de la bacteria *Thermus aquaticus* permite que los investigadores agreguen los reactivos necesarios a los tubos en un bloque calefactor preprogramado?
3. El siguiente cuadro muestra colonias bacterianas que crecen en X-gal más ampicilina en una prueba de selección azul-blanco. ¿Qué colonias tienen el plásmido recombinante? Las colonias satélite pequeñas no tienen el plásmido. ¿Por qué comienzan a crecer en el medio 48 horas después que las colonias más grandes?

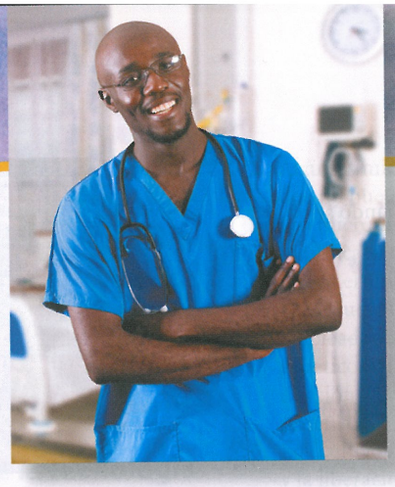


## Preguntas de aplicación clínica




1. Se utilizó PCR para examinar ostras en busca de la presencia de *Vibrio cholerae*. Se homogeneizaron ostras de diferentes zonas, y se extrajo el DNA de los homogenizados. El DNA fue digerido por la enzima de restricción *Hinc*II. En la PCR, se utilizó un cebador para el gen de hemolisina de *V. cholerae*. Después de la PCR, cada muestra fue sometida a electroforesis y teñida con una sonda para el gen de hemolisina. ¿Cuál (o cuáles) de las muestras de las ostras fue (fueron) positiva(s) para *V. cholerae*? ¿Cómo puede explicarlo? ¿Por qué buscar *V. cholerae* en ostras? ¿Cuál es la ventaja de la PCR respecto de las pruebas bioquímicas convencionales para identificar las bacterias?
2. Al utilizar la enzima de restricción *Eco*RI, se obtuvieron los siguientes patrones de electroforesis en gel a partir de digeridos de diversas moléculas de DNA provenientes de un experimento de transformación. ¿Estos datos le permiten concluir que se produjo la transformación? Explique por qué sí o por qué no.





## Desde la clínica

Como enfermero de cuidados terminales, está atendiendo a un paciente de 75 años que recibe quimioterapia antineoplásica y recientemente presentó neumonía. El paciente no sale de su domicilio, y ninguno de sus visitantes ha estado enfermo. Mientras se encuentra en la casa del paciente para recoger una muestra de esputo para el laboratorio, observa que el perro del hombre también tiene tos. Usted toma un hisopado de la nariz del perro y también envía la muestra al laboratorio. **En los cultivos del hombre y el perro, crecen bacterias gramnegativas, oxidasa-positivas, ureasa y $H_2S$-positivas. ¿Cuál es el agente etiológico de estas infecciones?**

*Pista: observe la figura de la página 274 para limitar las posibilidades.*

W Nota: las respuestas de **Desde la clínica** se encuentran en el sitio web de este libro.

# 10 Clasificación de los microorganismos

La ciencia que se ocupa de la clasificación, en especial de las distintas formas de vida, se denomina *taxonomía* (palabra derivada del griego que significa disposición ordenada). El objetivo de la taxonomía es clasificar los organismos vivos, es decir, establecer las relaciones entre un grupo de organismos y otro, y diferenciarlos. Es posible que haya hasta 100 millones de organismos vivos diferentes, pero menos del 10% de ellos han sido descubiertos y muchos menos clasificados e identificados.

La taxonomía también proporciona una referencia común para identificar los organismos ya clasificados. Por ejemplo, cuando se aísla de un paciente una bacteria que se sospecha causa una enfermedad específica, las características de ese aislamiento se comparan con listas de características de bacterias clasificadas con anterioridad para identificar el microorganismo aislado (véase **Aplicaciones de la microbiología** página 275). Por último, la taxonomía es una herramienta básica y necesaria para los científicos, porque les aporta un lenguaje de comunicación universal.

La taxonomía moderna es una disciplina apasionante y dinámica. La posibilidad de secuenciar con rapidez el DNA, incluso genomas enteros, ha permitido obtener nuevos conocimientos sobre clasificación y evolución. En este capítulo, el lector aprenderá los diversos sistemas de clasificación, los diferentes criterios utilizados para la clasificación y las pruebas que se utilizan para identificar microorganismos que ya han sido clasificados. Asimismo, se considerarán las contribuciones de la taxonomía para aportar nueva información sobre organismos ya descubiertos como *Pneumocystis jirovecii*, mostrado en la fotografía.

***Pneumocystis jirovecii* en tejido pulmonar humano.**

# Estudio de las relaciones filogenéticas

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

- **10-1** Definir *taxonomía, taxón* y *filogenia*.
- **10-2** Analizar las limitaciones de un sistema de clasificación de dos reinos.
- **10-3** Identificar las contribuciones de Linneo, Whittaker y Woese.
- **10-4** Analizar las ventajas del sistema de tres dominios.
- **10-5** Mencionar las características de los dominios Bacteria, Archaea y Eukarya.

En 2001 se emprendió un proyecto internacional denominado *All Species Inventory* (Inventario de todas las especies). El objetivo del proyecto es identificar y registrar todas las especies de vida en la Tierra en los próximos 25 años. Estos investigadores se han propuesto lograr un objetivo difícil: aunque los biólogos han identificado más de 1,7 millones de organismos diferentes hasta ahora, se estima que la cantidad de especies vivas varía de 10 a 100 millones.

Sin embargo, entre estos numerosos y diversos organismos, hay muchas similitudes. Por ejemplo, todos están compuestos por células rodeadas por una membrana plasmática, utilizan ATP como energía y almacenan su información genética en el DNA. Estas similitudes son el resultado de la evolución o de la descendencia de un antepasado común. En 1859, el naturalista inglés Charles Darwin propuso que la selección natural era la causa de las similitudes, así como de las diferencias, entre los organismos. Las diferencias pueden atribuirse a la supervivencia de los organismos con rasgos mejor adaptados a un ambiente particular.

Para facilitar la investigación, la erudición y la comunicación, se recurre a la **taxonomía**, es decir, la agrupación de organismos en categorías o **taxones**, que muestran los grados de similitud que hay entre ellos. Estas semejanzas se deben a parentescos: todos los organismos están relacionados a través de la evolución. La **sistemática**, o **filogenia**, es el estudio de la historia evolutiva de los organismos, y la jerarquía de los taxones refleja las relaciones evolutivas o *filogenéticas*.

La manera de clasificar a los organismos ha cambiado mucho a lo largo de los siglos. Desde la época de Aristóteles, los organismos vivos se clasificaron solo de dos maneras, a saber, como vegetales o como animales. En 1735, Carolus Linneo introdujo un sistema formal de clasificación con dos reinos: Plantae y Animalia. A medida que se desarrollaron las ciencias biológicas, se buscó un *sistema de clasificación natural*, es decir, uno que agrupara a los organismos sobre la base de relaciones ancestrales y que permitiera ver el orden de la vida. En el siglo XIX, Carl von Nägeli propuso ubicar a las bacterias y los hongos en el reino vegetal, mientras que Ernst Haeckel propuso el Reino Protista para incluir a bacterias, protozoos, algas y hongos. Durante 100 años, los biólogos continuaron avalando la ubicación de las bacterias y los hongos en el reino vegetal propuesta por von Nägeli, lo que es irónico, dado que la secuenciación del DNA muestra que los hongos están más cerca de los animales que de los vegetales. Los hongos se ubicaron en su propio reino en 1959.

En 1937, se introdujo el término *procarionte* para distinguir las células carentes de núcleo de las células nucleadas de los vegetales y los animales. En 1968, Robert G. E. Murray propuso el Reino Prokaryotae.

En 1969, Robert H. Whittaker creó el sistema de cinco reinos, en el que los procariontes se colocaban en el Reino Prokaryotae, o Monera, y los eucariontes comprendían los otros cuatro reinos. El Reino Prokaryotae se había basado en observaciones microscópicas. Avances posteriores de la biología molecular revelaron que, en realidad, hay dos tipos de células procariontes y un tipo de célula eucarionte.

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

- ✓ ¿Cuál es el valor de la taxonomía y la sistemática? **10-1**
- ✓ ¿Por qué no se debe ubicar a las bacterias en el reino vegetal? **10-2, 10-3**

## Los tres dominios

El descubrimiento de los tres tipos celulares se basó en las observaciones de que los ribosomas no son iguales en todas las células (véase Capítulo 4, página 91). Los ribosomas están presentes en todas las células. La comparación de las secuencias nucleotídicas del RNA ribosómico (véase página 283) de distintas clases de células muestra que hay tres grupos celulares definidamente distintos: los eucariontes y dos tipos diferentes de procariontes: las bacterias y las archaea.

En 1978, Carl R. Woese propuso elevar los tres tipos celulares a un nivel superior al de reino, denominado dominio. Woese consideraba que las archaeas y las bacterias, aunque similares en el aspecto, debían formar sus propios dominios independientes en el árbol evolutivo (Fig. 10.1). Además de las diferencias en el rRNA, los tres dominios difieren en la estructura lipídica de la membrana, en las moléculas del RNA de transferencia y en la sensibilidad a los antibióticos (Cuadro 10.1).

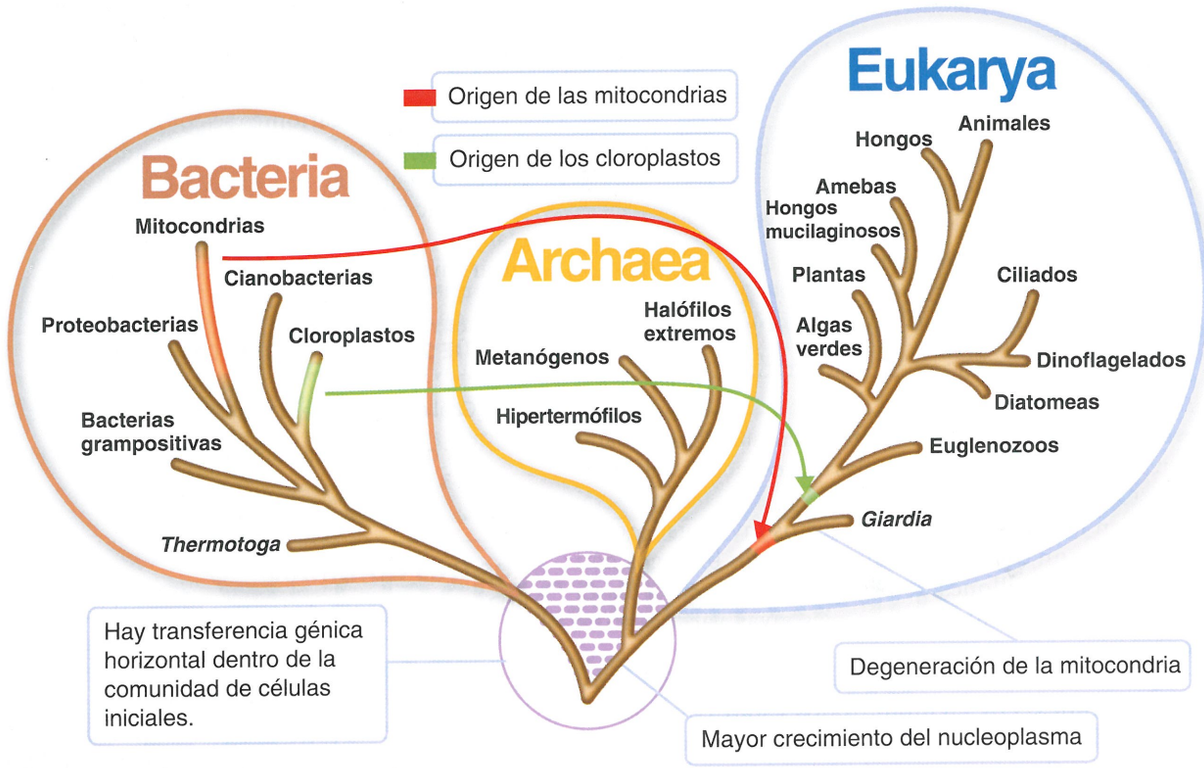
En este esquema ampliamente aceptado, los animales, los vegetales, los hongos y los protistas son reinos del Dominio **Eukarya**. El Dominio **Bacteria** incluye a todos los procariontes patógenos, así como a muchos de los procariontes no patógenos hallados en el suelo y en el agua. Los procariontes fotoautótrofos también pertenecen a este dominio. El Dominio **Archaea** incluye a los procariontes que no tienen peptidoglucano en sus paredes celulares. A menudo, viven en ambientes extremos y llevan a cabo procesos metabólicos inusuales. El dominio Archaea comprende tres grupos principales:

1. Metanógenos, anaerobios estrictos que producen metano ($CH_4$) a partir de dióxido de carbono e hidrógeno.
2. Halófilos extremos, que requieren altas concentraciones de sal para sobrevivir.
3. Hipertermófilos, que suelen crecer en ambientes extremadamente cálidos.

La relación evolutiva de los tres dominios es tema de investigación actual por los biólogos. Sobre la base del análisis del rRNA es evidente que estos tres linajes surgieron cuando se formaron las

FIGURA INTEGRADORA 10.1

# Sistema de tres dominios




**CONCEPTOS CLAVE**

- Todos los organismos evolucionaron a partir de células que se formaron hace más de 3 000 millones de años.
- El DNA transmitido por los ancestros se describe como *conservado*.
- El Dominio Eukarya incluye los Reinos Fungi, Plantae y Animalia, así como protistas. Los Dominios Bacteria y Archaea son procariontes.

células hace 3 500 millones de años. Eso condujo al dominio Archaea, al dominio Bacteria y a lo que finalmente se convirtió en el nucleoplasma de los eucariontes. Sin embargo, estos tres dominios no estaban aislados entre sí; parece haber habido transferencia génica horizontal (página 226) entre ellos. El análisis de genomas completos revela que cada dominio comparte genes con otros dominios. Es probable que la bacteria *Thermotoga* haya adquirido un cuarto de sus genes de una archaea. Asimismo, se ha observado transferencia génica entre huéspedes eucariontes y sus simbiontes procariontes (véase **Aplicaciones de la microbiología**, página 297).

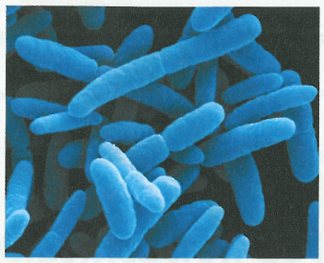
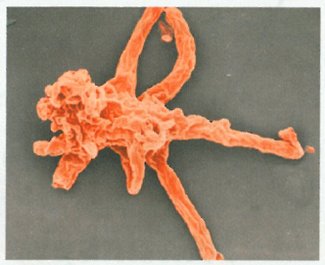
Los fósiles más antiguos que se conocen son los restos de los procariontes que vivieron hace más de 3 500 millones de años. Las células eucariontes se desarrollaron de forma más reciente, alrededor de 2 500 millones de años atrás. Según la teoría endosimbiótica, las células eucariontes evolucionaron a partir de células procariontes que vivían dentro de otra célula, como endosimbiontes (véase **Capítulo 4**, página 102). De hecho, las similitudes entre las células procariontes y los orgánulos eucariontes aportan evidencia sorprendente de esta relación endosimbiótica (**Cuadro 10.2**).

## Caso clínico: brote con todo el sabor

Mónica Jackson, una asistente de producción de 32 años de un canal de televisión de Reno, Nevada, ha pedido un turno con la enfermera del consultorio de su médico. Mónica le cuenta que ha tenido diarrea, náuseas y cólicos abdominales durante casi 12 horas. También se siente cansada y presenta febrícula. Se sentía bien y, de repente, presentó este cuadro agudo. Mónica le informa a la enfermera que ella y su amigo, que también está enfermo, habían almorzado juntos el día anterior. La enfermera toma una muestra de materia fecal y la envía para análisis al laboratorio del hospital.

**¿Qué hará en primer lugar el laboratorio para investigar un patógeno bacteriano? Siga leyendo para descubrirlo.**

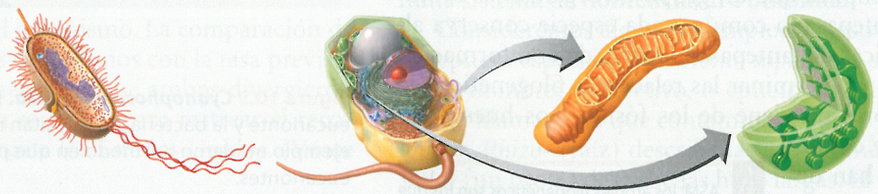
## CUADRO 10.1 Algunas características de Archaea, Bacteria y Eukarya

| | Archaea | Bacteria | Eukarya |
|---|---|---|---|
| |  |  |  |
| | ***Sulfolobus* sp.** MEB 1 μm | ***E. coli*** MEB 1 μm | **Especie de *Amoeba*** MEB 5 μm |
| **Tipo celular** | Procarionte | Procarionte | Eucarionte |
| **Pared celular** | Varía en composición; no contiene peptidoglucano | Contiene peptidoglucano | Varía en composición; contiene hidratos de carbono |
| **Lípidos de membrana** | Compuestos por cadenas de carbono ramificadas unidas al glicerol por enlaces éter | Compuestos por cadenas rectas de carbono unidas al glicerol por enlaces éster | Compuestos por cadenas rectas de carbono unidas al glicerol por enlaces éster |
| **Primer aminoácido en la síntesis proteica** | Metionina | Formilmetionina | Metionina |
| **Sensibilidad a antibióticos** | No | Sí | No |
| **Bucle de rRNA*** | Ausente | Presente | Ausente |
| **Brazo común de tRNA†** | Ausente | Presente | Presente |

*Se une a la proteína ribosómica; hallado en todas las bacterias.
†Secuencia de bases del tRNA hallada en todos los eucariontes y bacterias: guanina-timina-seudouridina-citosina-guanina.

## CUADRO 10.2 Comparación de células procariontes y orgánulos eucariontes

| | Célula procarionte | Célula eucarionte | Orgánulos eucariontes (mitocondrias y cloroplastos) |
|---|---|---|---|
| **DNA** | Uno circular; en algunas, dos circulares; en algunas, lineal | Lineal | Circular |
| **Histonas** | En archaea | Sí | No |
| **Primer aminoácido en la síntesis proteica** | Formilmetionina (bacterias) Metionina (Archaea) | Metionina | Formilmetionina |
| **Ribosomas** | 70S | 80S | 70S |
| **Crecimiento** | Fisión binaria | Mitosis | Fisión binaria |



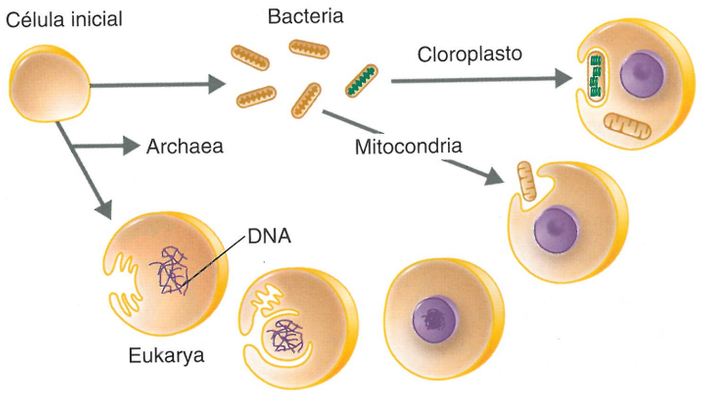



**Figura 10.2 Modelo del origen de los eucariontes.** La invaginación de la membrana plasmática puede haber formado la envoltura nuclear y el retículo endoplasmático. Las similitudes, por ejemplo en las secuencias del rRNA, indican que procariontes endosimbióticos dieron origen a las mitocondrias y los cloroplastos.

**?** ¿Cuántas membranas forman la envoltura nuclear de una célula eucarionte?

La célula nucleoplasmática original era procarionte. Sin embargo, las invaginaciones de su membrana plasmática pueden haber rodeado la región nuclear para producir un núcleo verdadero (Fig. 10.2). Recientemente, investigadores franceses avalaron esta hipótesis al observar un núcleo verdadero en las bacterias *Gemmata* (véase Fig. 11.16, página 306). Con el tiempo, el cromosoma del nucleoplasma puede haber adquirido fragmentos, como transposones (página 232). En algunas células, este cromosoma grande puede haberse fragmentado en cromosomas lineales más pequeños. Tal vez, las células con cromosomas lineales tuvieron una ventaja en la división celular respecto de aquellas con un gran cromosoma circular pesado.

Esa célula nucleoplasmática fue el huésped original dentro del cual bacterias endosimbióticas evolucionaron a orgánulos (véase página 103). En la Figura 10.3 se muestra un ejemplo de un procarionte moderno que vive en una célula eucarionte. La célula, similar a una cianobacteria, y su huésped eucarionte se necesitan mutuamente para sobrevivir.

La taxonomía proporciona herramientas para esclarecer la evolución de los organismos, así como sus interrelaciones. Todos los días se descubren organismos nuevos, y los taxonomistas continúan buscando un sistema de clasificación natural que refleje las relaciones filogenéticas.

## Árbol filogenético

En un árbol filogenético, la agrupación de los organismos según las propiedades comunes implica que un grupo de organismos evolucionó a partir de un antepasado común; cada especie conserva algunas de las características del antepasado. Parte de la información utilizada para clasificar y determinar las relaciones filogenéticas en los organismos superiores proviene de los fósiles. Los huesos, las conchas o los tallos que contienen materia mineral o han dejado impresiones en rocas que alguna vez fueron barro son ejemplos de fósiles.

ASM: los árboles filogenéticos son los que mejor reflejan el parentesco evolutivo de los organismos.

Las estructuras de la mayoría de los microorganismos no se fosilizan con facilidad. Algunas excepciones son:

- Un protista marino cuyas colonias fosilizadas forman los Acantilados Blancos de Dover, Inglaterra.
- Los estromatolitos, restos fosilizados de bacterias filamentosas y sedimentos que proliferaron entre 500 mil y 2 000 millones de años atrás (Fig. 10.4a y b).
- Los fósiles similares a cianobacterias encontrados en rocas de hace 3 000 a 3 500 millones de años. En general, se considera que estos son los fósiles conocidos más antiguos (Fig. 10.4c).

Como no se dispone de evidencia fósil de la mayoría de los procariontes, su filogenia debe basarse en otro tipo de evidencia, aunque en una excepción notable, los científicos pueden haber aislado bacterias y levaduras de 25 a 40 millones de años de antigüedad. En 1995, el microbiólogo estadounidense Raúl Cano y cols. informaron el crecimiento de *Bacillus sphaericus* y otros microorganismos aún no identificados que habían sobrevivido incrustados en ámbar (resina vegetal fosilizada) durante millones de años. De confirmarse, este descubrimiento proporcionará más información acerca de la evolución de los microorganismos.

Las similitudes de los genomas pueden utilizarse para agrupar organismos en taxones y establecer una línea de tiempo para la aparición de los taxones. Esto tiene especial importancia en el caso de microorganismos que, por lo general, no dejan evidencia fósil. Este concepto de reloj molecular basado en las diferencias de aminoácidos y hemoglobina entre diferentes animales se propuso por primera vez en la década de 1960. El **reloj molecular** para la evolución se basa en las secuencias nucleotídicas de los genomas de los organismos. Las mutaciones se acumulan en el genoma a una tasa constante. Algunos genes, como los de rRNA, presentan escasas mutaciones; estos son genes altamente conservados. Otras regiones del genoma

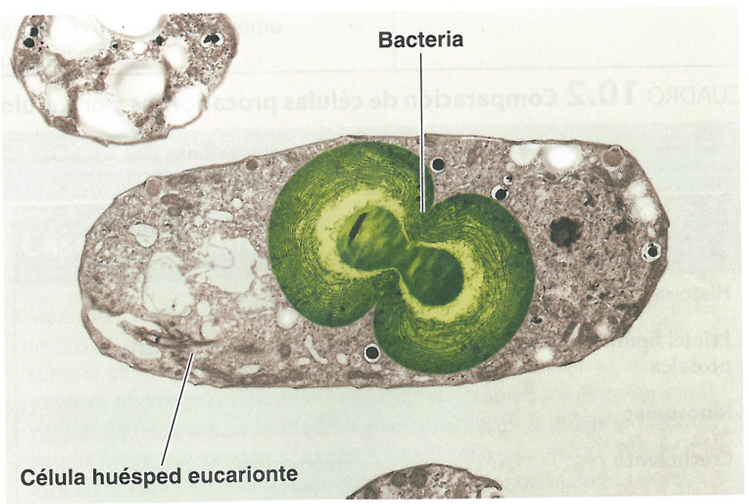



**Figura 10.3 *Cyanophora paradoxa*.** Este organismo, en el que el huésped eucarionte y la bacteria se necesitan mutuamente para sobrevivir, es un ejemplo moderno del modo en que podrían haber evolucionado las células eucariontes.

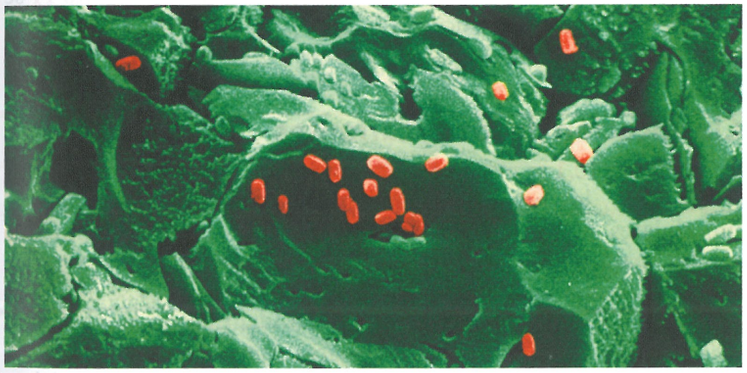
**?** ¿Qué características tienen en común los cloroplastos, las mitocondrias y las bacterias?



**(a)** Las comunidades bacterianas forman pilares similares a rocas denominados estromatolitos. Estos comenzaron a crecer hace alrededor de 3 000 años. 30 cm



**(b)** Corte a través de un estromatolito fosilizado que creció hace 2 000 millones de años 2 cm



**(c)** Procariontes baciliformes de la era precámbrica temprana (3,5 miles de millones de años atrás) de Sudáfrica. MEB 5 μm

**Figura 10.4 Procariontes fosilizados.**

**?** ¿Qué evidencia se utiliza para determinar la filogenia de los procariontes?

cambian sin efecto aparente sobre el organismo. La comparación de la cantidad de mutaciones entre dos organismos con la tasa prevista de cambio permite estimar el momento en que ambos divergieron de un ancestro común. Esta técnica se aplicó para rastrear el recorrido del virus del Nilo occidental hasta los Estados Unidos. (Véase **Enfoque clínico**, página 215).

Las conclusiones de los estudios de secuenciación del rRNA y de hibridación del DNA (comentados en la página 281) de determinados órdenes y familias de eucariontes coinciden con los registros fósiles. Esto ha alentado a los científicos a recurrir a la hibridación del DNA y la secuenciación del rRNA para conocer mejor las relaciones evolutivas entre grupos de procariontes.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Qué evidencia avala la clasificación de los organismos en tres dominios? **10-4**
- ✓ Compare archaea y bacteria, bacteria y eukarya, y archaea y eukarya. **10-5**

# Clasificación de los organismos

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- **10-6** Explicar por qué se utilizan nombres científicos.
- **10-7** Enumerar los principales taxones.
- **10-8** Diferenciar *cultivo*, *clon* y *cepa*.
- **10-9** Mencionar las principales características utilizadas para diferenciar los tres reinos de Eukarya multicelulares.
- **10-10** Definir *protista*.
- **10-11** Diferenciar especies eucariontes, procariontes y virales.

Los organismos vivos se agrupan según características similares (clasificación), y a cada organismo se le asigna un nombre científico único. A continuación, se describen las reglas de clasificación y denominación que utilizan los biólogos de todo el mundo.

## Nomenclatura científica

En un mundo habitado por millones de organismos vivos, los biólogos deben asegurarse de saber con exactitud cuál es el organismo que se está describiendo. No se pueden utilizar nombres comunes porque, con frecuencia, se utiliza el mismo nombre para muchos organismos diferentes en distintos lugares. Por ejemplo, hay dos organismos distintos que en español se denominan musgo, y ninguno de los dos es en realidad un musgo. Además, los nombres comunes pueden inducir a error, y de hecho lo hacen, en diferentes idiomas. Para resolver este problema, se elaboró un sistema de nombres científicos.

A cada organismo se le asignan dos nombres, o un binomio (**Capítulo 1**, página 2). Estos nombres representan el **género** y su **epíteto específico (especie)**, y ambos nombres se imprimen subrayados o en bastardilla. El nombre del género siempre se escribe con letra mayúscula inicial y siempre es un sustantivo. El nombre de la especie se escribe con letras minúsculas y suele ser un adjetivo. Como este sistema asigna dos nombres a cada organismo, se denomina sistema de **nomenclatura binomial**.

Consideremos algunos ejemplos. Nuestro propio género y nuestro epíteto específico son *Homo sapiens*. El sustantivo, o género, significa hombre; el adjetivo, o epíteto específico, significa sabio. Un hongo filamentoso que contamina el pan se denomina *Rhizopus stolonifer*. *Rhizo-* (raíz) describe las estructuras radiculares del hongo; *stolo-* (un brote) describe las hifas largas. El **Cuadro 1.1** de la página 4 presenta más ejemplos.

Los binomios son utilizados por científicos de todo el mundo, independientemente de su lengua materna. Esta nomenclatura les

permite compartir los conocimientos de modo eficiente y preciso. Varias entidades científicas se ocupan de establecer las reglas que rigen la denominación de los organismos. Los nombres científicos se toman del latín (el nombre del género puede provenir del griego) o se latinizan mediante el agregado del sufijo adecuado. Los sufijos para el orden o la familia son *-ales* y *-aceae*, respectivamente.

A medida que nuevas técnicas de laboratorio posibilitan caracterizaciones más detalladas de los microbios, dos géneros pueden reclasificarse como un único género o un género puede dividirse en dos o más géneros. Por ejemplo, el análisis del rRNA (véase página 283) mostró que "*Streptococcus faecalis*" tenía solo una relación distante con otras especies estreptocócicas; en consecuencia, se creó un género nuevo denominado *Enterococcus*, y esta especie recibió el nuevo nombre de *E. faecalis*. La transición a un nombre nuevo puede ser confusa, de manera que suele escribirse el nombre antiguo entre paréntesis. Por ejemplo, un médico que busca información sobre la causa de los síntomas similares a una neumonía de un paciente (melioidosis) encontraría el nombre de la bacteria *Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei*.

## Jerarquía taxonómica

Todos los organismos pueden agruparse en una serie de subdivisiones que forman la jerarquía taxonómica. Linneo elaboró esta jerarquía para su clasificación de los vegetales y los animales. Una **especie eucarionte** es un grupo de organismos estrechamente relacionados que se cruzan entre sí. (Las especies bacterianas se describirán sucintamente). Un género está formado por especies que difieren entre sí de ciertas maneras, pero que están relacionadas por ascendencia. Por ejemplo *Quercus*, el nombre de género del roble, está formado por todos los tipos de roble (roble blanco, roble rojo, encino azul, roble aterciopelado, etc.). Aunque cada especie de roble difiera de las otras especies, todas están relacionadas genéticamente. Así como una serie de especies forman un género, los géneros relacionados forman una **familia**. Un grupo de familias similares constituyen un **orden**, y un grupo de órdenes similares forman una **clase**. A su vez, las clases relacionadas forman un **filo**. Por lo tanto, un organismo (o especie) particular tiene un nombre de género y un epíteto específico, y pertenece a una familia, un orden, una clase y un filo.

Todos los filos relacionados entre sí componen un **reino**, y los reinos relacionados se agrupan en un **dominio** (Fig. 10.5).

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ Utilizando como ejemplos *Escherichia coli* y *Entamoeba coli*, explique por qué el nombre del género se debe escribir en primer término. ¿Por qué es preferible la nomenclatura binomial a los nombres comunes? **10-6**
- ✓ Encuentre la bacteria grampositiva *Staphylococcus* en el **Apéndice F.** ¿Con qué bacterias está más estrechamente relacionado este género: *Bacillus* o *Streptococcus*? **10-7**

## Clasificación de los procariontes

El esquema de clasificación taxonómica de los procariontes se encuentra en el *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, 2.ª edición (véase **Apéndice F**). En el *Bergey's Manual* (*Manual de Bergey*), los procariontes se dividen en dos dominios: Bacteria y Archaea. Cada dominio está dividido en filos. Hay que recordar que la clasificación se basa en las similitudes de las secuencias nucleotídicas del rRNA. Las clases se dividen en órdenes; los órdenes, en familias; las familias, en géneros; y los géneros, en especies.

Una especie procarionte se define de un modo algo distinto que una especie eucarionte, que es un grupo de organismos estrechamente relacionados que pueden entrecruzarse. A diferencia de la reproducción en los organismos eucariontes, la división celular de las bacterias no está directamente ligada a la conjugación sexual, que es infrecuente y no siempre necesita ser específica de especie. Por consiguiente, una **especie procarionte** se define simplemente como una población de células con características similares. (Los tipos de características se considerarán más adelante en este mismo capítulo). Los miembros de una especie bacteriana son, en esencia, indistinguibles entre sí, pero se diferencian de los miembros de otra especie, por lo general sobre la base de varias características. Como ya se mencionó, las bacterias que crecen en medios se denominan cultivo. Un cultivo puro a menudo es un **clon**, es decir, una población de células derivada de una única célula parental. Todas las células del clon deberían ser idénticas, pero en algunos casos, cultivos puros de la misma especie no son idénticos en todos los aspectos. Cada uno de estos grupos se denomina **cepa**. Las cepas se identifican por números, letras o nombres que siguen al epíteto específico.



ASM: el concepto tradicional de especie no puede aplicarse con facilidad a los microbios, debido a la reproducción asexual y la frecuente transferencia génica horizontal.

El *Manual de Bergey* proporciona una referencia para la identificación de bacterias en el laboratorio, así como un esquema de clasificación de las bacterias. En la **Figura 10.6** se presenta un esquema de las relaciones evolutivas de las bacterias. En el **Capítulo 11** se consideran las características utilizadas para clasificar e identificar bacterias.

## Clasificación de los eucariontes

En la **Figura 10.1** se muestran algunos reinos del Dominio Eukarya.

En 1969, los organismos eucariontes simples, en su mayoría unicelulares, fueron agrupados en el Reino **Protista**, un reino "comodín" para diversos organismos. Tradicionalmente, los organismos eucariontes que no se ajustaban a los otros reinos se ubicaban en el Reino Protista. Hasta ahora, se han identificado alrededor de 200 000 especies de protistas, y estos organismos son bastante diversos desde el punto de vista nutricional: de fotosintéticos a parásitos intracelulares estrictos. La secuenciación del RNA ribosómico permite dividir a los protistas en grupos sobre la base de su descendencia de antepasados comunes. En consecuencia, los organismos clasificados alguna vez como protistas se están dividiendo en **clados** o grupos genéticamente relacionados. Por comodidad, continuaremos utilizando el término *protista* para denominar a los eucariontes unicelulares y a sus parientes cercanos. Estos organismos se describirán en el **Capítulo 12**.

Los hongos, los vegetales y los animales forman los tres reinos de organismos eucariontes más complejos, la mayoría de los cuales son multicelulares.

El Reino **Fungi** incluye las levaduras unicelulares, los hongos filamentosos (mohos) multicelulares y las especies macroscópicas, por ejemplo, setas. A fin de obtener la materia prima para las funciones vitales, un hongo absorbe materia orgánica disuelta a través de su membrana plasmática. Las células de un hongo multicelular se suelen unir para formar tubos delgados denominados *hifas*. Los hongos

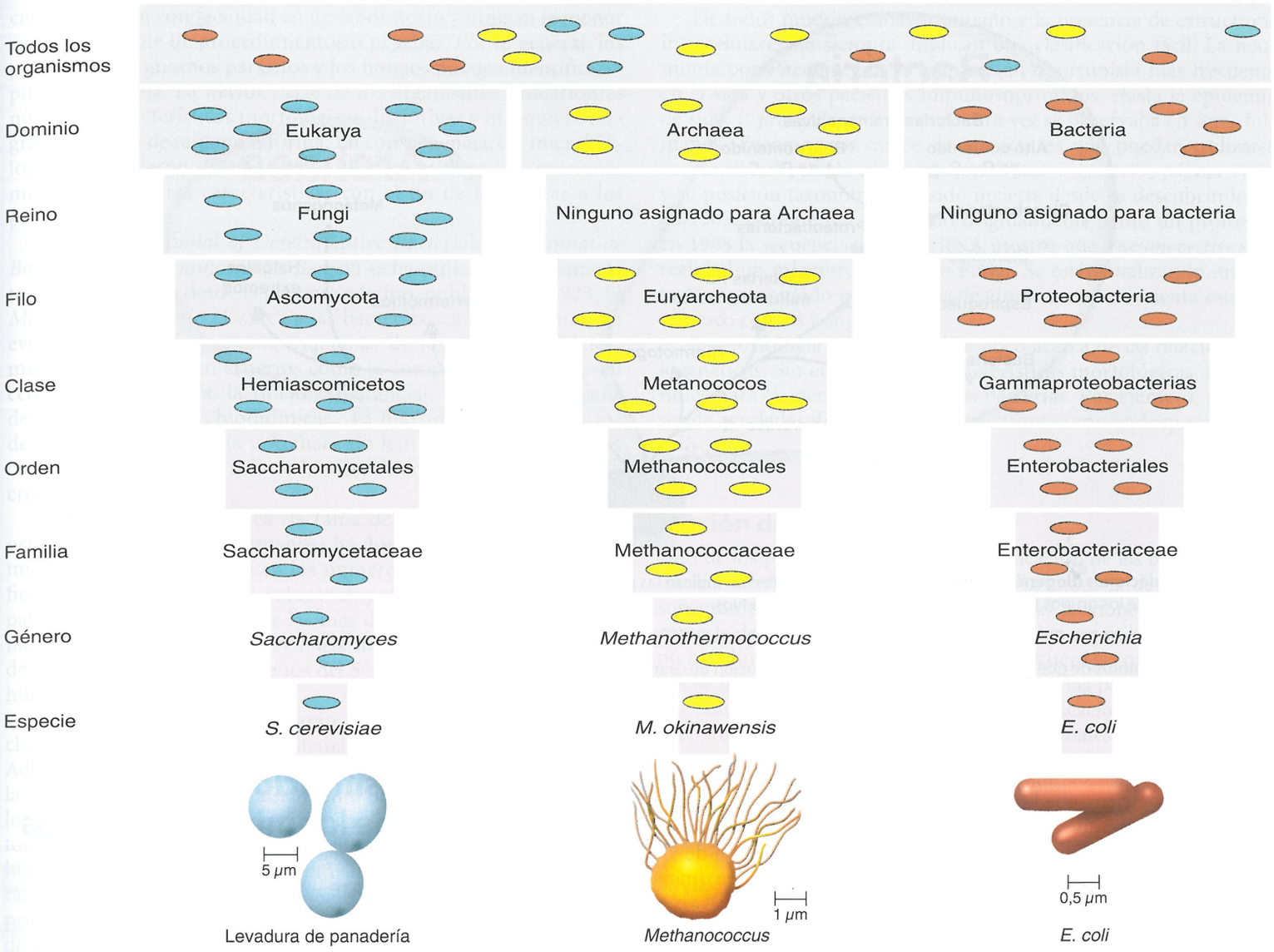



**Figura 10.5 Jerarquía taxonómica.** Los organismos se agrupan según el parentesco. Las especies que están estrechamente relacionadas se agrupan en un género. Por ejemplo, la levadura de cerveza pertenece al género que incluye la levadura de masa madre (*Saccharomyces exiguus*). Los géneros relacionados, como *Saccharomyces* y *Candida*, se agrupan en una familia y así sucesivamente. Cada grupo es más abarcativo. El dominio Eukarya incluye todos los organismos con células eucariontes.

? ¿Cuál es la definición biológica de *familia*?

se desarrollan a partir de esporas o de fragmentos de hifas. (Véase Fig. 12.2, página 322).

El Reino **Plantae** (vegetales) incluye musgos, helechos, coníferas y plantas con flores. Todos los miembros de este reino son multicelulares. Para obtener energía, una planta recurre a la fotosíntesis, el proceso que convierte el dióxido de carbono y el agua en moléculas orgánicas utilizadas por la célula.

El reino de organismos multicelulares denominado **Animalia** (animales) incluye esponjas, diversos gusanos, insectos y animales con esqueleto (vertebrados). Los animales obtienen nutrientes y energía mediante la ingestión de materia orgánica a través de algún tipo de boca.

## Clasificación de los virus

Los virus no se clasifican como parte de ninguno de los tres dominios. No están compuestos por células y utilizan la maquinaria anabólica de células huéspedes vivas para multiplicarse. Un genoma viral puede dirigir la biosíntesis dentro de una célula huésped, y algunos genomas virales pueden incorporarse al genoma del huésped.

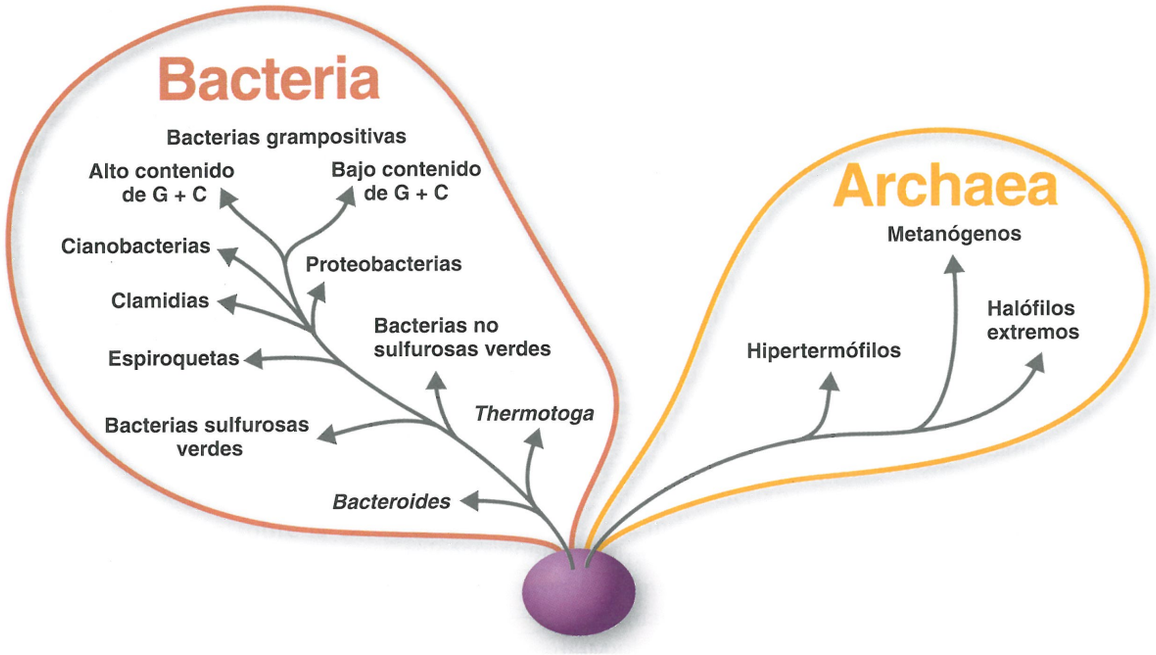



**Figura 10.6 Relaciones filogenéticas de los procariontes.** Las flechas indican las principales líneas de ascendencia de los grupos bacterianos. Se indican determinados filos.

? ¿Los miembros de qué filo pueden identificarse con la coloración de Gram?

El nicho ecológico de un virus es su célula huésped específica, de modo que los virus pueden estar más estrechamente relacionados con sus huéspedes que con otro virus. El *Internacional Committee on Taxonomy of Virus* define **especie viral** como una población de virus con características similares (como morfología, genes y enzimas) que ocupa un nicho ecológico particular.

Los virus son parásitos intracelulares estrictos. Los genes virales portados en los genomas de otros organismos proporcionan un registro de la evolución viral. Un análisis reciente muestra que los genes de bornavirus se integraron en los mamíferos, incluidos seres humanos, hace por lo menos 40 millones de años. Hay tres hipótesis sobre el origen de los virus: 1) surgieron de cadenas de ácidos nucleicos que se replicaron de manera independiente (como los plásmidos). 2) Se desarrollaron a partir de células degenerativas que, a través de muchas generaciones, perdieron gradualmente la capacidad de sobrevivir de modo independiente, pero pudieron sobrevivir asociadas con otra célula. 3) Coevolucionaron con las células huésped. Por ejemplo, se postuló que la pared celular bacteriana ofrecía una ventaja selectiva para evitar infecciones virales que podían atravesarla. Los virus se describirán en el Capítulo 13.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ Emplee el término *especie, cultivo, clon* y *cepa* en una oración para describir el crecimiento de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA). **10-8**
- ✓ Usted descubre un nuevo organismo multicelular, nucleado, heterótrofo, con paredes celulares. ¿A qué reino pertenece? **10-9**
- ✓ Redacte su propia definición de *protista*. **10-10**
- ✓ ¿Por qué la definición de especie viral no es aplicable a las bacterias? **10-11**

## Métodos de clasificación e identificación de los microorganismos

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**10-12** Comparar y contrastar clasificación e identificación.
**10-13** Explicar el objetivo del *Manual de Bergey*.
**10-14** Describir cómo se utilizan la tinción y las pruebas bioquímicas para identificar bacterias.
**10-15** Diferenciar Western blot de Southern blot.
**10-16** Explicar cómo pueden utilizarse las pruebas serológicas y la tipificación por fagos para identificar una bacteria desconocida.
**10-17** Describir cómo puede clasificarse un microbio recién descubierto por composición de bases del DNA, huella del DNA y PCR.
**10-18** Describir de qué manera es posible identificar microorganismos por hibridación de ácidos nucleicos, Southern blot, chips de DNA, ribotipificación y FISH.
**10-19** Diferenciar una clave dicotómica de un cladograma.

Un esquema de clasificación proporciona una lista de características y un medio de comparación para ayudar a la identificación de un organismo. Una vez identificado el organismo, es posible ubicarlo en un esquema de clasificación concebido con anterioridad. Los microorganismos se *identifican* con fines prácticos –p. ej., para determinar un tratamiento adecuado para una infección–. No siempre se los identifica con las mismas técnicas con las que se los *clasifica*. La mayoría de los procedimientos de identifica-

ción se realizan con facilidad en un laboratorio y utilizan la menor cantidad posible de procedimientos o pruebas. Por lo general, los protozoos, los gusanos parásitos y los hongos pueden identificarse por microscopia. La mayor parte de los organismos procariontes no tienen características morfológicas distintivas y ni siquiera una gran variación de tamaño o forma. En consecuencia, los microbiólogos desarrollaron diversos métodos para evaluar las reacciones metabólicas y otras características con el fin de identificar a los procariontes.

El *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology* (*Manual de Bacteriología determinativa de Bergey*) se ha utilizado ampliamente como referencia desde la primera edición, publicada en 1923. El *Manual de Bergey* no clasifica a las bacterias según su parentesco evolutivo, sino que presenta esquemas de identificación (determinativos) basados en criterios como la composición de la pared celular, la morfología, la tinción diferencial, los requerimientos de oxígeno y pruebas bioquímicas.* La mayoría de los miembros de los dominios Bacteria y Archaea no han sido cultivados, y los científicos estiman que solo se ha descubierto el 1% de estos microbios.

La microbiología médica (la rama de la microbiología que se ocupa de los patógenos humanos) ha dominado el interés por los microbios, y esto se refleja en los numerosos esquemas de identificación. Sin embargo, para colocar en perspectiva las propiedades patógenas de las bacterias, de las más de 11 500 especies mencionadas en las *Approved Lists of Bacterial Names* (Listas aprobadas de nombres bacterianos), menos del 5% corresponde a patógenos humanos.

A continuación, se considerarán varios criterios y métodos de clasificación e identificación sistemática de los microorganismos. Además de las propiedades del microorganismo propiamente dicho, la fuente y el hábitat de un aislamiento bacteriano forman parte de los procesos de identificación. En microbiología clínica, un médico tomará una muestra con hisopo de una superficie de tejido o pus. El hisopo se introduce en un tubo de medio de transporte. Por lo general, los **medios de transporte** no son nutritivos y están destinados a prolongar la viabilidad de patógenos con requerimientos especiales de cultivo. El médico anotará el tipo de muestra y la(s) prueba(s) solicitada(s) en un formulario de orden de estudio de laboratorio (**Fig. 10.7**). Los resultados del técnico de laboratorio ayudarán al médico a comenzar el tratamiento (véase **Enfoque clínico** del **Capítulo 5**, página 139).

## Características morfológicas

Durante 200 años, las características morfológicas (estructurales) han ayudado a los taxonomistas en la clasificación de los organismos. Con frecuencia, los organismos superiores se clasifican de acuerdo con los detalles anatómicos observados, pero muchos microorganismos son demasiado semejantes para ser clasificados solo por sus estructuras. Organismos que podrían diferir en propiedades metabólicas o fisiológicas pueden parecerse bajo un microscopio. Literalmente, cientos de especies bacterianas son bacilos o cocos pequeños.

De todos modos, el mayor tamaño y la presencia de estructuras intracelulares no siempre implican una clasificación fácil. La neumonía por *Pneumocystis* es la infección oportunista más frecuente en el sida y otros pacientes inmunosuprimidos. Hasta la epidemia de sida, *P. jirovecii* (ex *P. carinii*), rara vez se observaba en seres humanos. *Pneumocystis* carece de estructuras que puedan utilizarse con facilidad para la identificación (véase **Fig. 24.19**, página 700), y su posición taxonómica ha sido incierta desde su descubrimiento en 1909. Aunque fue clasificado originalmente como un protozoo, en 1988 la secuenciación del rRNA mostró que *Pneumocystis* es en realidad un miembro del Reino Fungi. Se están analizando nuevos tratamientos, dado que los investigadores tienen en cuenta este parentesco con los hongos.

La morfología celular nos dice poco acerca de las relaciones filogenéticas. Sin embargo, las características morfológicas aún son útiles para la identificación de las bacterias. Por ejemplo, pueden ser de ayuda las diferencias de estructuras como endosporas o flagelos.

## Tinción diferencial

Uno de los primeros pasos en la identificación de las bacterias es la tinción diferencial (véase **Capítulo 3**). La mayoría de las bacterias son grampositivas o gramnegativas. Otras tinciones diferenciales, como la de ácido-alcohol resistencia, pueden ser útiles para un grupo más limitado de microorganismos. Recuérdese que estas tinciones se basan en la composición química de las paredes celulares y, por consiguiente, no son útiles en la identificación de las bacterias sin pared ni de Archaea con paredes no habituales. En el ámbito clínico, se recurre a la observación microscópica de una coloración de Gram o de una coloración para ácido-alcohol resistencia para obtener información rápida.

## Pruebas bioquímicas

Las actividades enzimáticas se utilizan mucho para diferenciar a las bacterias. Incluso bacterias estrechamente relacionadas pueden ser separadas en especies diferentes sometiéndolas a pruebas bioquímicas. Por ejemplo, se utilizan pruebas bioquímicas para identificar bacterias en seres humanos y mamíferos marinos (véanse **Aplicaciones de la microbiología** de las páginas 139 y 275). Además, las pruebas bioquímicas pueden proporcionar datos acerca del nicho de la especie en el ecosistema. Por ejemplo, una bacteria que puede fijar el gas nitrógeno u oxidar el azufre elemental aportará nutrientes importantes a los vegetales y los animales. Este tema se analizará en el **Capítulo 27**.

Las enterobacterias gramnegativas constituyen un grupo grande y heterogéneo de microbios cuyo hábitat natural es el tubo digestivo de los seres humanos y de otros animales. Esta familia contiene varios patógenos que causan enfermedad diarreica. Se han desarrollado una serie de pruebas para que los técnicos de laboratorio puedan identificar con rapidez el patógeno, el médico pueda entonces proporcionar el tratamiento adecuado, y los epidemiólogos puedan determinar la fuente de una enfermedad. Todos los miembros de la familia Enterobacteriaceae son oxidasa negativos. Entre las enterobacterias, hay miembros de los géneros *Escherichia, Enterobacter, Shigella, Citrobacter* y *Salmonella. Escherichia, Enterobacter* y *Citrobacter*, que fermentan la lactosa para producir ácido y gas, pueden distinguirse de *Salmonella* y *Shigella*, que no lo hacen. Otras pruebas

*Tanto el *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* (véase página 270) como el *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology* se denominan simplemente *Bergey's Manual* (*Manual de Bergey*); se utilizan los títulos completos cuando la información considerada se encuentra en uno, pero no en el otro, por ejemplo, un cuadro de identificación.

**ORDEN DE ESTUDIO DE MICROBIOLOGÍA**

Laboratorio:

Fecha y hora de recepción:

Fecha:

Hora:

Formulario preparado por:

Nombre del médico:

Recolección por:

N.° de identificación del paciente:

NO ESCRIBIR DEBAJO DE ESTA LÍNEA

**USAR UN FORMULARIO DIFERENTE PARA CADA MUESTRA**

**INFORME DE LA COLORACIÓN DE GRAM**

- ☐ COCOS GRAMPOSITIVOS AGRUPADOS
- ☐ COCOS GRAMPOSITIVOS EN PARES O CADENAS
- ☐ BACILOS GRAMPOSITIVOS
- ☒ COCOS GRAMNEGATIVOS
- ☐ BACILOS GRAMNEGATIVOS
- ☐ COCOBACILOS GRAMNEGATIVOS
- ☐ LEVADURAS
- ☐ OTROS

- ☐ FALTA DE CRECIMIENTO
- ☐ FALTA DE CRECIMIENTO EN ___DÍAS
- ☐ MICROFLORA MIXTA
- ☐ MUESTRA RECOLECTADA O TRANSPORTADA DE MANERA INADECUADA
- ☐ ___TIPOS DIFERENTES DE ORGANISMOS
- ☐ NEGATIVA PARA *SALMONELLA, SHIGELLA,* Y *CAMPYLOBACTER*
- ☐ NO SE OBSERVAN HUEVOS, QUISTES NI PARÁSITOS
- ☒ DIPLOCOCOS GRAMNEGATIVOS OXIDASA-POSITIVOS
- ☐ PRESUNCIÓN DE ESTREPTOCOCO BETA GRUPO A POR BACITRACINA

**FUENTE DE LA MUESTRA**

- ☐ SANGRE
- ☐ LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO
- ☐ LÍQUIDO (especificar fuente) _____
- ☐ FAUCES
- ☐ ESPUTO, expectorado
- ☐ OTRAS respiratorias (describir) _____
- ☐ ORINA, chorro medio al acecho
- ☐ ORINA, sonda permanente
- ☐ ORINA, catéter directo
- ☐ ORINA, completa, primera de la mañana
- ☐ ORINA, otra (describir) _____
- ☐ MATERIA FECAL
- ☑ GENITOURINARIA (especificar fuente) *vag.*
- ☐ ABSCESO (especificar fuente) _____
- ☐ TEJIDO (especificar fuente) _____
- ☐ ÚLCERA (especificar fuente) _____
- ☐ HERIDA (especificar fuente) _____
- ☐ PRUEBA DEL ESTERILIZADOR

**PRUEBA(S) SOLICITADA(S)**

**Bacterianas**

- ☐ **Cultivo habitual;** coloración de Gram, cultivo para anaerobios, antibiograma. Investigación de estreptococo grupo A en fauces
- ☐ Cultivo para *Legionella*
- ☐ *Bartonella*
- ☐ Hemocultivo

**Otros cultivos no habituales**

- ☐ *E. coli* O157:H7
- ☐ *Vibrio*
- ☐ *Yersinia*
- ☑ *H. ducreyi*
- ☐ *B. pertussis*
- ☐ Otros _____

**Cultivos de detección sistemática**

- ☑ Gonococos
- ☐ Estreptococo grupo B
- ☐ Estreptococo grupo A
- ☐ Otros _____

☐ **BACILOS ÁCIDO-ALCOHOL RESISTENTES**

☐ **MICÓTICAS**

**VIRALES**

- ☐ Cultivo habitual
- ☐ Herpes simple
- ☐ IF directa para _____

**PARASITOLOGÍA**

- ☐ Examen para huevos y parásitos intestinales
- ☐ Inmunoanálisis para *Giardia*
- ☐ *Cryptosporidium*
- ☐ Preparado para oxiuros
- ☐ Hemoparásitos
- ☐ Concentración de filarias
- ☐ *Trichomonas*
- ☐ Otros _____

**ANÁLISIS DE TOXINAS**

- ☐ *Clostridium difficile*

**DIRECTO (detección de antígenos)**

- ☐ Antígeno criptocócico – solo LCR
- ☐ Antígenos bacterianos (especificar) _____

**ESPECIALES**

- ☑ Pruebas antimicrobianas (CIM)

**Completado por una persona** | **Completado por una persona diferente**

**Figura 10.7 Formulario de informe de un laboratorio de microbiología clínica.** En la atención sanitaria, la morfología y la tinción diferencial son importantes para determinar el tratamiento adecuado de las enfermedades microbianas. El médico completa el formulario para identificar la muestra y pruebas específicas. En este caso se examinará una muestra genitourinaria en busca de enfermedades de transmisión sexual. Las anotaciones en rojo son el informe del técnico de laboratorio de los resultados de la coloración de Gram y de los cultivos. (La concentración inhibitoria mínima [CIM] de los antibióticos se analizará en el **Capítulo 20**, página 568).

? ¿Qué enfermedades se sospechan si se tilda el recuadro de "bacilos ácido-alcohol resistentes"?

bioquímicas, como las representadas en la **Figura 10.8**, permiten diferenciar entre los géneros.

El tiempo necesario para la identificación de bacterias puede reducirse de manera considerable si se emplean medios de cultivo selectivos y diferenciales o métodos de identificación rápida. Los medios selectivos contienen componentes que estimulan el desarrollo de los microorganismos deseados y suprimen el crecimiento de los que compiten con ellos, y los medios diferenciales permiten que el microorganismo deseado forme una colonia con alguna característica distintiva (véase **Capítulo 6**, página 160).

El *Manual de Bergey* no evalúa la importancia relativa de cada prueba bioquímica y no siempre describe las cepas. En el diagnóstico

# Muertes masivas de mamíferos marinos estimulan la microbiología veterinaria

En los últimos 20 años, miles de mamíferos marinos murieron de manera inesperada en todo el mundo por diversas enfermedades infecciosas. Los brotes y los problemas notables comprenden

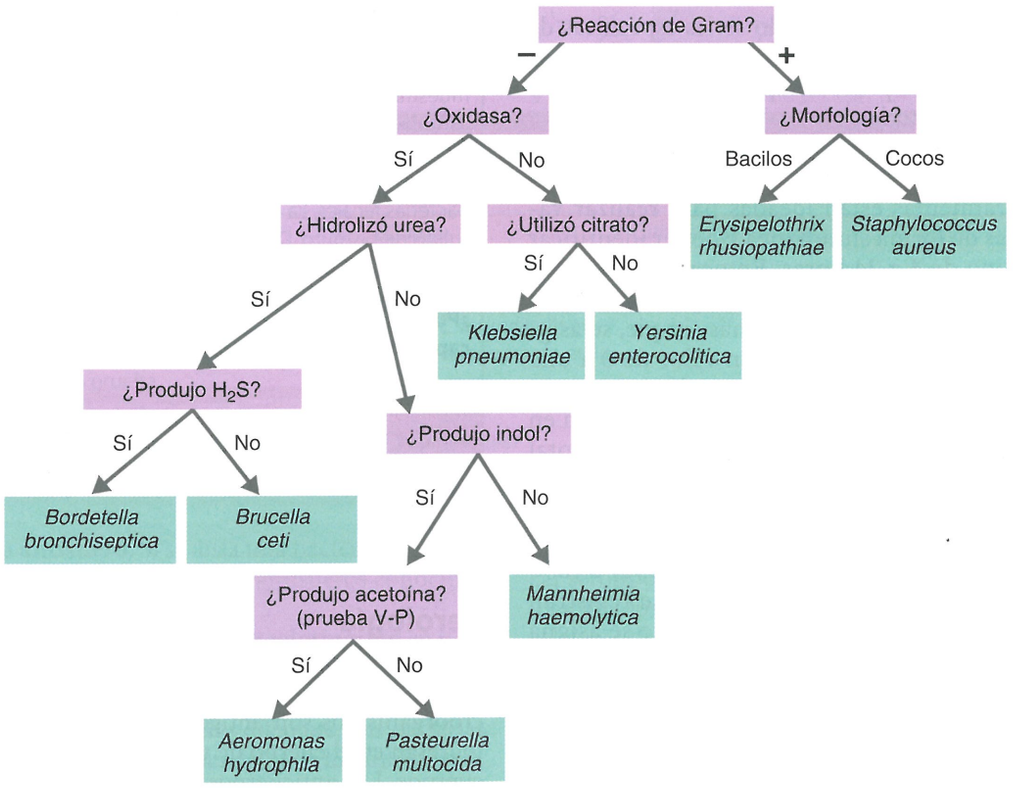
- La muerte de más de 500 delfines a lo largo de la costa atlántica media debido a especies de *Brucella* durante 2010-2013.
- La declinación de la población de nutrias de mar en California en los últimos años, con una tasa de mortalidad del 40% por toxoplasmosis y otras especies bacterianas.
- La muerte de más de 100 focas de puerto a lo largo de la costa de Nueva Inglaterra en 2011, posiblemente, por el virus de la gripe A H3N8.
- Las muertes en 2013 de cientos de delfines nariz de botella en el océano Atlántico por morbilivirus de los cetáceos, probablemente transmitidos a los delfines por ballenas piloto.
- Grandes números de patógenos oportunistas, incluidas 55 especies de *Vibrio*, hallados en los delfines.

## La información es escasa

Estos problemas constituyen la preocupación de la microbiología veterinaria, que hasta hace poco era una rama descuidada de la microbiología médica. Si bien se han estudiado enfermedades del ganado vacuno, los pollos y los visones, en parte debido a su disponibilidad para los investigadores, la microbiología de los animales silvestres, en especial de los mamíferos marinos, es una disciplina emergente relativamente nueva. La recolección de muestras de animales que viven en mar abierto y la realización de análisis bacteriológicos en ellas resulta muy difícil. Los animales que se están estudiando son los que han quedado varados y los que se aproximan a las costas para reproducirse, como el león marino del Ártico.

Los microbiólogos identifican las bacterias en mamíferos marinos mediante conjuntos de pruebas convencionales (véase la figura) y los datos genómicos de especies conocidas. Se está aplicando la técnica de FISH para descubrir nuevas especies de bacterias en mamíferos marinos (véase página 283).

Los microbiólogos veterinarios esperan que el estudio de la microbiología en animales silvestres, incluidos los mamíferos marinos, mejore el manejo de la vida silvestre y también aporte modelos para el estudio de las enfermedades humanas.




**Pruebas bioquímicas utilizadas para identificar determinadas especies de patógenos humanos aislados de mamíferos marinos.**

? Suponga que aisló un bacilo gramnegativo que es oxidasa-positivo, indol-negativo y no produce ureasa ni acetoína. ¿Cuál es la bacteria?

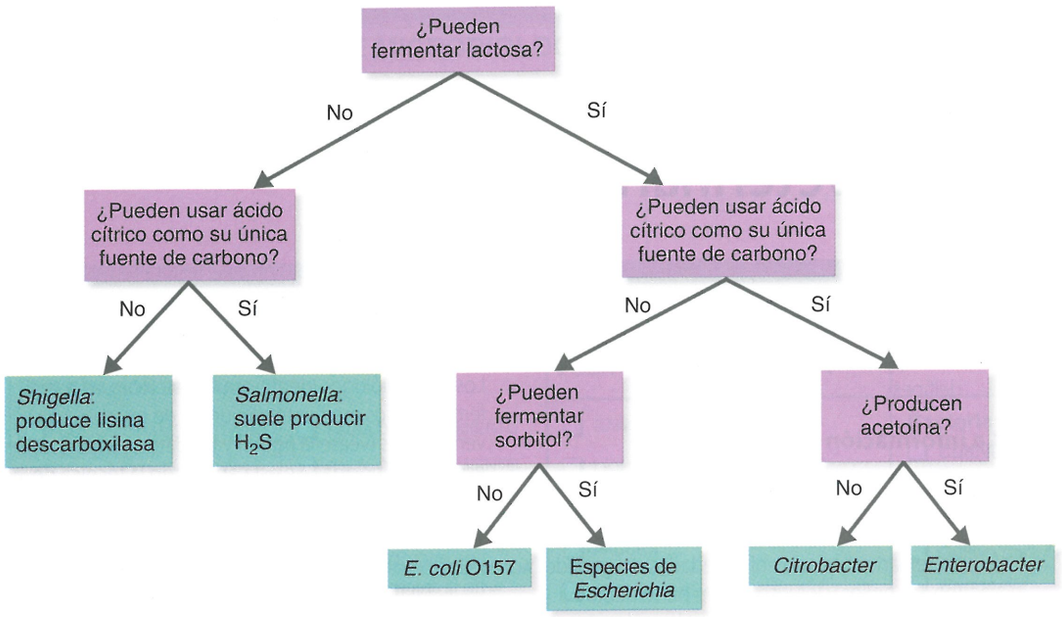



**Figura 10.8 Uso de las características metabólicas para identificar determinados géneros de enterobacterias.**

**?** Suponga que tiene una bacteria gramnegativa que produce ácido a partir de la lactosa y no puede utilizar el ácido cítrico como única fuente de carbono. ¿Cuál es la bacteria?

clínico de una infección, los médicos deben identificar una especie particular e incluso una cepa particular para iniciar el tratamiento adecuado. Con este fin, se han desarrollado series específicas de pruebas bioquímicas para la identificación rápida en laboratorios hospitalarios. Existen sistemas de pruebas rápidas para levaduras y otros hongos, así como para bacterias.

Los **métodos de identificación rápida** se fabrican para grupos de bacterias importantes desde el punto de vista médico, como las entéricas. Estas herramientas están ideadas para realizar varias pruebas bioquímicas de forma simultánea y poder identificar las bacterias en el término de 4 a 24 horas. En ocasiones, esto se denomina **identificación numérica**, porque se asigna un número a los resultados de cada prueba. En la forma más simple, se asignaría un valor de 1 a una prueba positiva y un valor de 0 a una prueba negativa. En la mayoría de los kits comerciales, se asignan números de 1 a 4 a los resultados de las pruebas, que se basan en la fiabilidad y la importancia relativas de cada prueba, y el total resultante se compara con una base de datos de organismos conocidos.

En el ejemplo ilustrado en la Figura 10.9 se inocula una enterobacteria desconocida en un tubo diseñado para llevar a cabo 15 pruebas bioquímicas. Después de la incubación, se registran los resultados en cada compartimento. Obsérvese que se asigna un valor a cada prueba; se calcula un número de código a partir de la puntuación de todas las pruebas. La fermentación de la glucosa es importante, y una reacción positiva recibe un valor de 4, en comparación con la producción de indol, que tiene un valor de 1.

Es esencial la interpretación computarizada de los resultados de las pruebas simultáneas, que es provista por el fabricante. Una limitación de las pruebas bioquímicas es que las mutaciones y la adquisición de plásmidos pueden generar cepas de características diferentes. A menos que se emplee una gran cantidad de pruebas, un organismo podría ser identificado de manera incorrecta.

## Caso clínico

El laboratorio no puede simplemente hacer una coloración de Gram de la muestra de materia fecal para investigar un patógeno bacteriano. La gran cantidad de bacilos gramnegativos serían indistinguibles en una coloración de Gram realizada directamente en las heces. La muestra de materia fecal se debe cultivar en medios selectivos y diferenciales para distinguir entre las bacterias fecales. La muestra de materia fecal de Mónica se cultiva en agar sulfito de bismuto. Después de 24 horas, se observan colonias negras en el agar.

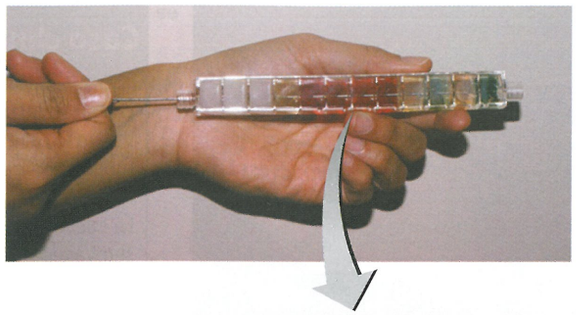
**¿Pueden crecer bacterias grampositivas en este medio? Remítase al capítulo 6 si necesita una pista.**

266 276 278 281 284 285

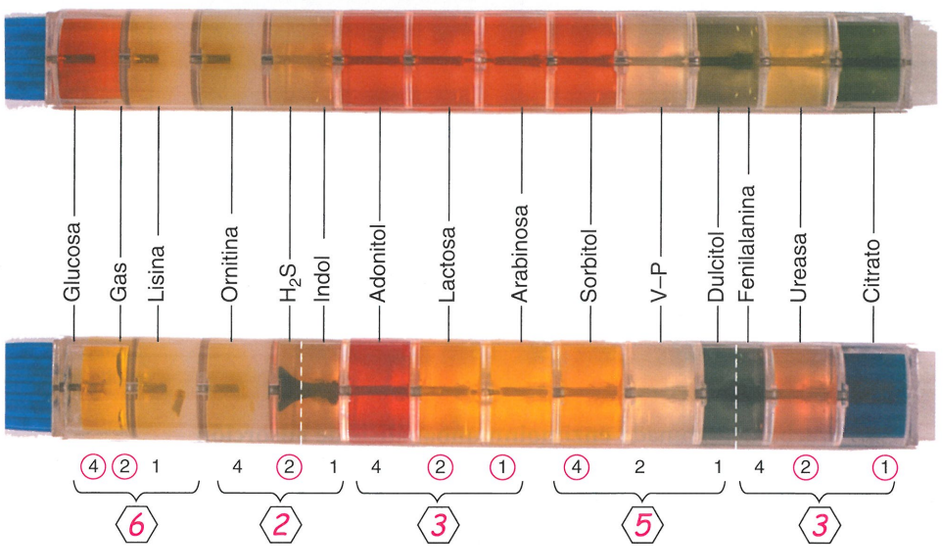
## Serología

La **serología** es la ciencia que estudia las respuestas sérica e inmunitarias que se evidencian en el suero (véase Capítulo 18). Los microorganismos son antigénicos, es decir, los microorganismos que ingresan en el cuerpo de un animal estimulan la formación de anticuerpos. Los anticuerpos son proteínas que circulan en la sangre y se combinan de una manera sumamente específica con las bacterias que indujeron su producción. Por ejemplo, el sistema inmunitario de un conejo al que se le inyectaron bacterias productoras de fiebre tifoidea muertas (antígenos) responde mediante la producción de anticuerpos contra estas bacterias. En el mercado, existen soluciones de estos anticuerpos utilizados en la identificación de muchos microorganismos importantes desde el punto de vista médico; este tipo

1. Se inocula un tubo que contiene medio de cultivo para 15 pruebas bioquímicas con una bacteria entérica desconocida.



2. Después de la incubación, se observa el tubo para evaluar los resultados.




3. Se marca el valor de cada prueba positiva, y se suman los números de cada grupo de pruebas para obtener el número de código.

4. La comparación del número de código resultante con una lista computarizada de muestra que el microorganismo del tubo es *Citrobacter freundii*.

| Número de código | Microorganismo | Resultados atípicos de la prueba |
|---|---|---|
| 62352 | *Citrobacter freundii* | Citrato |
| 62353 | *Citrobacter freundii* | Ninguno |

**Figura 10.9 Un tipo de método de identificación rápida para bacterias: EnteroPluri test de BD Diagnostics.** Este ejemplo ilustra los resultados para una cepa típica de *C. freundii*; sin embargo, otras cepas pueden producir resultados diferentes de la prueba, que se enumeran en la columna de Resultados atípicos de la prueba.

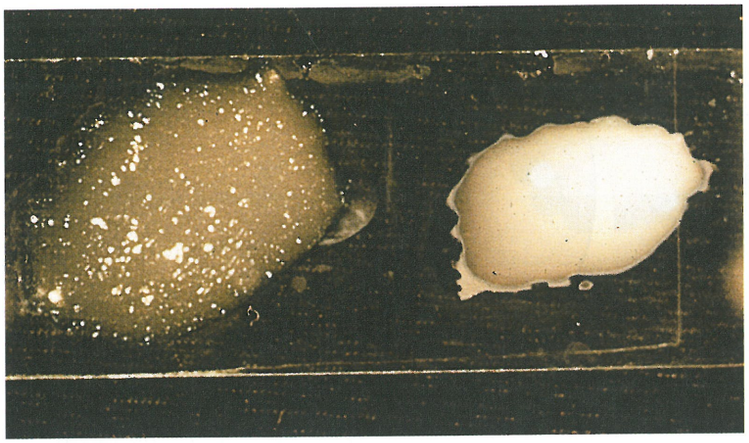
? ¿Cómo es posible que una especie tenga dos números de código diferentes?

de solución se denomina **antisuero**. Si se aísla una bacteria desconocida de un paciente, es posible investigarla con antisueros conocidos y, a menudo, se la identifica con rapidez.

En un procedimiento denominado **prueba de aglutinación en portaobjetos** se colocan muestras de una bacteria desconocida en una gota de solución fisiológica sobre cada uno de varios portaobjetos. Luego, se agrega a cada muestra un antisuero conocido diferente. Las bacterias se aglutinan (forman grumos) cuando se mezclan con los anticuerpos producidos en respuesta a esa especie o cepa de bacteria; la presencia de aglutinación indica una prueba positiva. En la Figura 10.10 se muestran pruebas de aglutinación en portaobjetos positivas y negativas.

Las **pruebas serológicas** no solo permiten diferenciar entre especies microbianas, sino también entre cepas dentro de una especie. Las cepas con diferentes antígenos se denominan **serotipos, serovariedades (serovares)** o **biovariedades (biovares)**. Véase el comentario sobre serovariedades de *Escherichia* y *Salmonella* en la página 299. Como se mencionó en el Capítulo 1, Rebecca Lancefield pudo clasificar serotipos de estreptococos mediante el estudio de reacciones serológicas. Observó que los diferentes antígenos presentes en las paredes celulares de varios serotipos de estreptococos estimulan la formación de distintos anticuerpos. Por otra parte, como bacterias estrechamente relacionadas también producen algunos de los mismos antígenos, las pruebas serológicas pueden utilizarse para investigar posibles similitudes entre aislamientos bacterianos. Si un antisuero reacciona con proteínas de diferentes especies o cepas bacterianas, es posible practicar pruebas adicionales para establecer su parentesco.

Se utilizaron pruebas serológicas para determinar si el aumento del número de casos de fascitis necrosante registrado en los Estados Unidos e Inglaterra desde 1987 se debía a una fuente común de infección. No se ubicó una fuente común, pero había habido un aumento de dos serotipos de *Streptococcus pyogenes*, que fueron apodados bacterias "destructoras de tejido".



**(a)** Prueba positiva **(b)** Prueba negativa

**Figura 10.10 Prueba de aglutinación en portaobjetos. (a)** En una prueba positiva, el aspecto granulado se debe a la formación de grumos (aglutinación) de las bacterias. **(b)** En una prueba negativa, las bacterias se distribuyen de modo uniforme en la solución salina y el antisuero.

? La aglutinación se produce cuando las bacterias se mezclan con _____.

## Caso clínico

El agar sulfito de bismuto inhibe el crecimiento de las bacterias grampositivas; se lo utiliza para diferenciar las bacterias gramnegativas. El cultivo de la muestra de materia fecal de Mónica revela que ha sido infectada por bacterias *Salmonella*. Hay solo dos especies de *Salmonella: S. enterica* y *S. bongori*. La infección de Mónica se debe a *S. enterica*; sin embargo, hay más de 2 500 serovariedades que pueden infectar a seres humanos. Al recibir los resultados del laboratorio, la enfermera de Mónica llama al Departamento de Salud de Nevada para informarles el diagnóstico de su paciente y hacerles saber que el amigo de Mónica presenta los mismos síntomas. Es importante que el departamento de salud identifique la serovariedad para determinar si hay un brote de una fuente y rastrear esa fuente.

**¿Cómo identificará el Departamento de Salud la serovariedad correcta de *S. enterica*?**

266 276 278 281 284 285

Una prueba denominada **enzimoinmunoanálisis de adsorción** (**ELISA**, *enzyme-linked immunosorbent assay*) se utiliza ampliamente porque es rápida y se puede leer mediante un escáner computarizado (Fig. 10.11; véase también Fig. 18.14, página 510). En un ELISA directo se colocan anticuerpos conocidos en los pocillos de una microplaca (a los que se adhieren) y se agrega un tipo desconocido de bacteria a cada pocillo. La reacción entre los anticuerpos conocidos y la bacteria permite la identificación de la bacteria. Esta técnica se utiliza en el diagnóstico de sida para detectar la presencia de anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), que es el agente etiológico de esa enfermedad (véase Fig. 19.13, página 535).

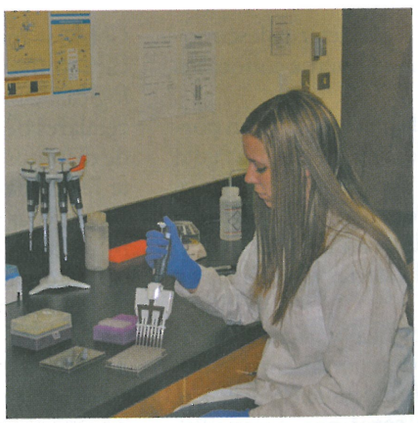
Otra prueba serológica, el **Western blot**, también se utiliza para identificar anticuerpos en el suero de un paciente (Fig. 10.12). La infección por HIV se confirma por Western blot, y la enfermedad de Lyme, causada por *Borrelia burgdorferi*, a menudo se diagnostica por Western blot.

## Tipificación por fagos (fagotipia)

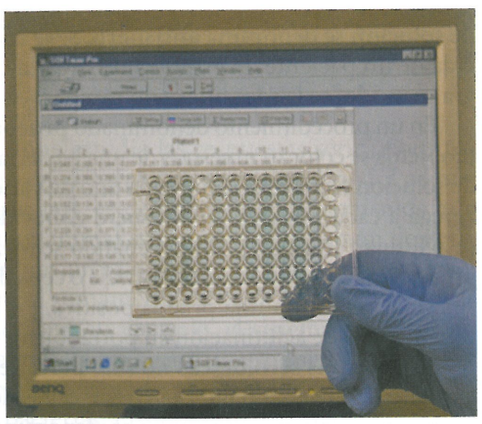
Al igual que las pruebas serológicas, la fagotipia busca similitudes entre las bacterias. Ambas técnicas son útiles para rastrear el origen y la evolución de un brote de enfermedad. La **tipificación por fagos o fagotipia** es una prueba para determinar a qué fagos es susceptible una bacteria. Los bacteriófagos (fagos) son virus bacterianos que suelen causar la lisis de las células bacterianas que infectan (Capítulo 13, página 369). Son altamente especializados, dado que en general solo infectan a los miembros de una especie particular o, incluso, a cepas particulares dentro de una especie. Una cepa bacteriana podría ser susceptible a dos fagos diferentes, mientras que otra cepa de la misma especie podría ser susceptible a esos dos fagos más un tercero. Los bacteriófagos se analizarán con más detalle en el Capítulo 13.

**Figura 10.11 ELISA.**

? ¿Cuáles son las similitudes entre la prueba de aglutinación en portaobjetos y ELISA?



**(a)** Una técnica de laboratorio emplea una micropipeta para agregar las muestras a la microplaca para ELISA.



**(b)** Luego, los resultados del ELISA son leídos por análisis computarizado.

1. Si en un paciente se sospecha la enfermedad de Lyme: se utiliza electroforesis para separar proteínas de *Borrelia burgdorferi*. Cuando el gel se expone a una corriente eléctrica, las proteínas se mueven a diferentes velocidades en función de su carga y su tamaño.

2. Las bandas se transfieren a un filtro de nitrocelulosa. Cada banda está formada por muchas moléculas de una proteína particular (antígeno). En este momento, las bandas no son visibles.

3. Las proteínas (antígenos) quedan ubicadas en el filtro exactamente en la misma posición en la que estaban en el gel. Después, se lava el filtro con suero del paciente seguido de anticuerpos antihumanos marcados con una enzima. Los anticuerpos del paciente que se combinan con su antígeno específico son visibles (lo que aquí se muestra en rojo) cuando se agrega el sustrato de la enzima.

4. Se lee la prueba. Si los anticuerpos marcados se adhieren al filtro, se ha detectado evidencia de la presencia del microorganismo en cuestión –en este caso, *B. burgdorferi*– en el suero del paciente.

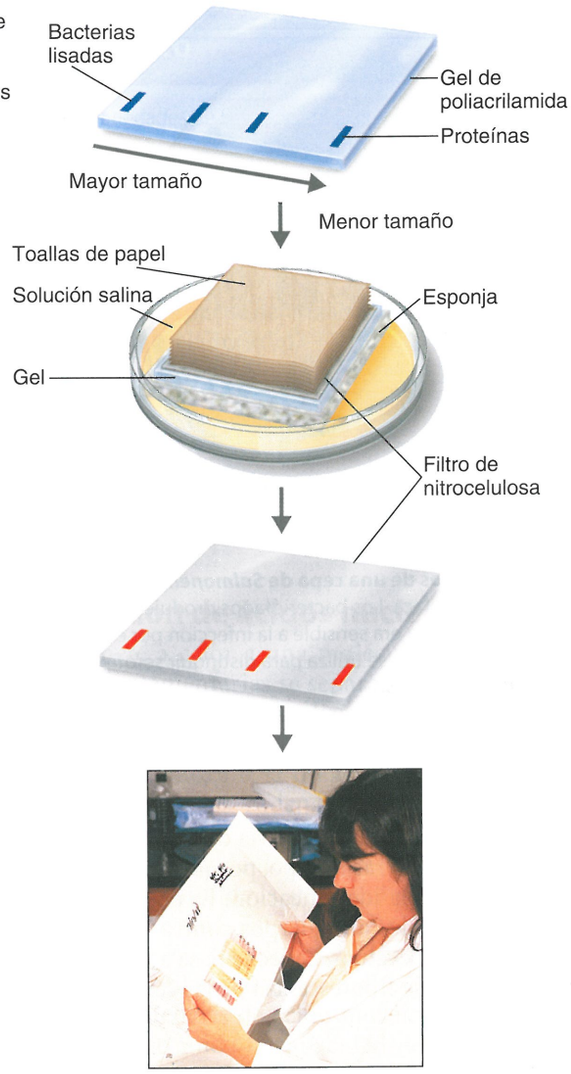



**Figura 10.12 Western blot.** Las proteínas separadas por electroforesis pueden detectarse por sus reacciones con anticuerpos.

? Mencione dos enfermedades que puedan diagnosticarse por Western blot.

La fagotipia permite rastrear las fuentes de infecciones asociadas con alimentos. Una versión de este procedimiento comienza con una placa totalmente cubierta por bacterias que crecen en el agar. Luego, se coloca sobre las bacterias una gota de cada uno de los diferentes tipos de fago que se van a utilizar en la prueba. En los lugares en los que los fagos pueden infectar y lisar las células bacterianas, aparecen zonas claras en el crecimiento bacteriano (denominadas placas) (Fig. 10.13). Esta prueba podría demostrar, por ejemplo, que las bacterias aisladas de una herida quirúrgica tienen el mismo patrón de sensibilidad a fagos que las aisladas del cirujano que operó al paciente o de las enfermeras de cirugía. Esto establece que la fuente de la infección son el cirujano o una enfermera.

## Perfiles de ácidos grasos

Las bacterias sintetizan una amplia variedad de ácidos grasos, y por lo general estos ácidos grasos son constantes para una especie particular. Se han ideado sistemas comerciales para separar los ácidos grasos celulares y compararlos con los perfiles de ácidos grasos de microorganismos conocidos. Los perfiles de ácidos grasos, denominados FAME (*fatty acid methyl ester* [ésteres metílicos de los ácidos grasos]), son ampliamente utilizados en los laboratorios clínicos y de salud pública.

## Citometría de flujo

La **citometría de flujo** puede utilizarse para identificar bacterias en una muestra sin necesidad de cultivar la bacteria. En un *citómetro de flujo*, un líquido en movimiento que contiene las bacterias es forzado a pasar a través de una abertura pequeña (véase Fig. 18.12, página 509). El método más simple determina la presencia de bacterias mediante la detección de la diferencia de conductividad eléctrica entre las células y el medio circundante. Si el líquido que pasa a través de la abertura es iluminado por un láser, la dispersión de la luz proporciona información acerca del tamaño, la forma, la densidad y la superficie de las células, que se analizan mediante un ordenador. La fluorescencia se puede emplear para detectar células naturalmente fluorescentes, como *Pseudomonas*, o células marcadas con colorantes fluorescentes.

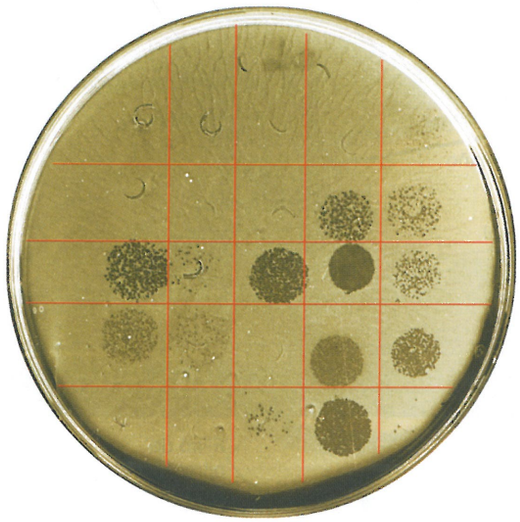


**Figura 10.13 Tipificación por fagos de una cepa de *Salmonella entérica*.** La cepa investigada creció en toda la placa. Los bacteriófagos produjeron placas o áreas de lisis, lo que indica que la cepa era sensible a la infección por estos fagos. La tipificación por fagos o fagotipia se utiliza para distinguir serotipos de *S. enterica* y tipos de *Staphylococcus aureus*.

? ¿Qué se identifica en la fagotipia?

Una prueba propuesta que utiliza citometría de flujo para detectar *Listeria* en la leche podría ahorrar tiempo, porque no sería necesario el cultivo bacteriano para la identificación. Es posible marcar con un anticuerpo fluorescente los anticuerpos contra *Listeria,* que se agregan a la leche que se va a evaluar. La leche pasa a través de un citómetro de flujo que registra la fluorescencia de las células marcadas con anticuerpos.

## Composición de bases del DNA

Los taxonomistas pueden utilizar la **composición de bases del DNA** de un organismo para extraer conclusiones acerca del parentesco. Por lo general, esta composición de bases se expresa como el porcentaje de guanina más citosina (G + C). En teoría, la composición de bases de una especie en particular es una propiedad fija; por lo tanto, la comparación del contenido de G + C en diferentes especies puede revelar el grado de parentesco de esas especies. Cada guanina (G) del DNA tiene una citosina (C) complementaria (véase Capítulo 8). De manera similar, cada adenina (A) del DNA tiene una timina (T) complementaria. Por consiguiente, el porcentaje de bases del DNA que son pares de GC también nos dice cuál es el porcentaje de pares de AT (GC + AT = 100%). Dos organismos que están estrechamente relacionados y, por lo tanto, tienen muchos genes idénticos o similares tendrán cantidades similares de las distintas bases en su DNA. En cambio, si hay una diferencia de más del 10% en su porcentaje de pares de GC (p. ej., si el DNA de una bacteria contiene 40% de GC y otra bacteria tiene 60% de GC), es probable que estos dos organismos no estén relacionados. De hecho, dos organismos que tienen el mismo porcentaje de GC no necesariamente presentan una relación estrecha; se requieren otros datos confirmatorios para extraer conclusiones acerca de su relación filogenética.

Durante la última década, la comparación de secuencias de DNA ha posibilitado grandes avances en la reclasificación de especies conocidas y en la identificación de nuevas especies. Se compilan secuencias genéticas de cientos de organismos en bases de datos que pueden ser consultadas en línea a través de *BioProject.*

## Huella o impronta del DNA (*DNA fingerprinting*)

Determinar la secuencia completa de bases del DNA de un organismo es poco práctico para la identificación en el laboratorio porque insume mucho tiempo. Sin embargo, el empleo de enzimas de restricción permite que los investigadores comparen las secuencias de bases de diferentes organismos. Las enzimas de restricción cortan una molécula de DNA siempre que aparece una secuencia de bases específica, lo que produce fragmentos de restricción (como se comentó en el Capítulo 9, página 254). Por ejemplo, la enzima *Eco*RI corta el DNA en el sitio indicado por las flechas en la secuencia

...G↓AATTC...
...CTTAAT↑G...

En esta técnica, el DNA de dos microorganismos se trata con la misma enzima de restricción y se separan por electroforesis los fragmentos de restricción (RFLP) producidos (véase Fig. 9.17, página 256). La comparación del número y los tamaños de los fragmentos de restricción producidos a partir de diferentes organismos aporta información acerca de sus similitudes y diferencias genéticas; cabe esperar que cuanto más similares sean los patrones, o *huellas del DNA*, más estrechamente relacionados estén los organismos (Fig. 10.14).

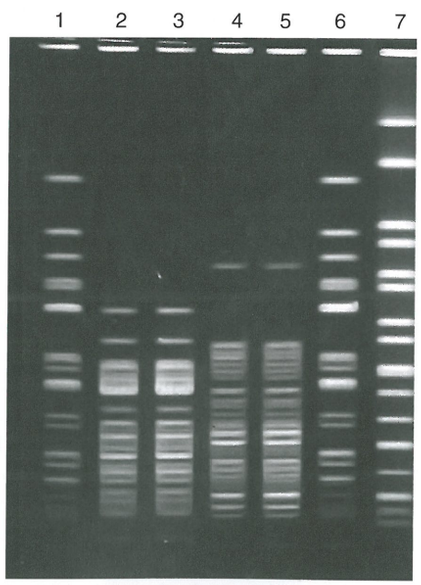



**Figura 10.14 Huella de DNA.** Se digieren con la misma enzima de restricción los plásmidos de siete bacterias diferentes. Cada digerido se colocó en un pocillo diferente (origen) en el gel de agarosa. Después se aplicó al gel una corriente eléctrica para separar los fragmentos según su tamaño y carga eléctrica. El DNA se hizo visible por tinción con un colorante que emite fluorescencia bajo luz ultravioleta. La comparación de las calles revela que las muestras de DNA (y, por consiguiente, las bacterias) de las calles 2 y 3, 4 y 5, y 1 y 6 son idénticas.

? ¿Qué es un RFLP?

La huella del DNA se emplea para determinar la fuente de las infecciones intrahospitalarias. En un hospital, pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria presentaron infecciones causadas por *Gordonia bronchialis*. Las huellas del DNA de las bacterias aisladas de los pacientes y de las bacterias aisladas de una enfermera fueron idénticas. El hospital pudo interrumpir la cadena de transmisión de esta infección al recomendarle a esta enfermera que utilizara una técnica aséptica.

Esto ha despertado el interés por hallar algunos genes que estén presentes en todas las especies y que determinen una gran variación entre las especies. Los cebadores de estos genes se usarían en la PCR para producir un *código de barras de DNA* para cada especie. Esto fue propuesto por primera vez en 2003 para las especies eucariontes, pero todavía no se han hallado los seis a nueve genes necesarios para la identificación bacteriana.

## Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN)

Cuando no es posible cultivar un microorganismo por métodos convencionales, podría no reconocerse el agente etiológico de una enfermedad infecciosa. Sin embargo, se puede recurrir a **pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN)** para aumentar la cantidad de DNA microbiano hasta niveles que puedan ser investigados por electroforesis en gel. Las PAAN utilizan PCR, PCR por transcripción inversa y PCR en tiempo real (véase **Capítulo 9**, página 243). Si se emplea un cebador para un microorganismo específico, la presencia de DNA amplificado indica la presencia del microorganismo.

En 1992, los investigadores utilizaron la PCR para determinar el agente causal de la enfermedad de Whipple, que antes era una bacteria desconocida denominada ahora *Tropheryma whippleii*. La enfermedad de Whipple fue descrita por primera vez en 1907 por George Whipple como un trastorno del aparato digestivo y del sistema nervioso causado por un bacilo desconocido. Nadie ha podido cultivar la bacteria para identificarla; por consiguiente, la PCR es el único método fiable para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad.

En los últimos años, la PCR permitió realizar varios descubrimientos. Por ejemplo, en 1992, Raúl Cano utilizó la PCR para amplificar el DNA de bacterias *Bacillus* incrustadas en ámbar, que tenían de 25 a 40 millones de años de antigüedad. Estos cebadores se obtuvieron a partir de secuencias de rRNA de *B. circulans* viable para amplificar el DNA que codificaba el rRNA en el ámbar. Estos cebadores causarán la amplificación del DNA de otras especies de *Bacillus*, pero no producirán la amplificación del DNA de otras bacterias que podrían estar presentes, como *Escherichia* o *Pseudomonas*. Después de la amplificación se secuenció el DNA. Esta información se utilizó para determinar las relaciones entre las bacterias antiguas y las modernas.

En 1993, los microbiólogos identificaron por PCR un *Hantavirus* como la causa de un brote de fiebre hemorrágica en el sudoeste de los Estados Unidos. La identificación se realizó en un tiempo récord de menos de 2 semanas. En 1994 se utilizó PCR para identificar el agente causal de una enfermedad nueva transmitida por garrapatas (ehrliquiosis granulocítica humana) como la bacteria *Ehrlichia chaffeensis* (página 291). La PCR también se utiliza para identificar la fuente del virus de la rabia (véase **Enfoque clínico** del **Capítulo 22**, página 625).

En 2013, sanitaristas recurrieron a PCR en tiempo real para identificar una nueva cepa del virus de la gripe H7N9.

### Caso clínico

Las serovariedades de *Salmonella* se identifican por serotipificación con antisueros contra serovariedades aisladas con anterioridad. El Departamento de Salud identifica la serovariedad: Mónica y su amigo están infectados por bacterias *Salmonella tennessee*. El Departamento de Salud ya está inundado de llamadas; se han identificado otros 27 casos de infección por *Salmonella tennessee* comunicadas en todo el estado de Nevada.

**¿De qué manera puede determinar el Departamento de Salud si estos 29 casos están relacionados?**

266 276 278 281 284 285

## Hibridación de ácidos nucleicos

Si se somete a calor a una molécula de DNA bicatenario, las cadenas complementarias se separarán cuando se rompen los puentes de hidrógeno entre las bases. Si luego se enfrían con lentitud las cadenas simples, estas se reunirán para formar una molécula bicatenaria idéntica a la doble cadena original. (Esta reunión se produce porque las cadenas simples tienen secuencias complementarias). Cuando esta técnica se aplica a cadenas separadas de DNA provenientes de dos organismos diferentes, es posible determinar la magnitud de la similitud entre las secuencias de bases de los dos organismos. Este método se conoce como **hibridación de ácidos nucleicos**. En este procedimiento se asume que, si dos especies son similares o están emparentadas, una parte importante de sus secuencias de ácido nucleico también serán similares. El procedimiento mide la capacidad de hibridación (unión a través del apareamiento de bases complementarias) de las cadenas de DNA de un organismo con las cadenas de DNA de otro organismo (**Fig. 10.15**). Cuanto mayor sea el grado de hibridación, mayor será el grado de parentesco.

Puede haber reacciones de hibridación similares entre cualquier cadena simple de ácido nucleico: DNA-DNA, RNA-RNA, DNA-RNA. Un transcrito de RNA se hibridará con el DNA molde separado para formar una molécula híbrida de DNA-RNA. Las reacciones de hibridación de ácidos nucleicos constituyen la base de diversas técnicas (descritas a continuación) que se utilizan para detectar la presencia de microorganismos e identificar organismos desconocidos.

### Southern blot

La hibridación de ácidos nucleicos puede utilizarse para identificar microorganismos desconocidos por **Southern blot** (véase **Fig. 9.16**, página 255). Además, se están desarrollando métodos de identificación rápida que utilizan **sondas de DNA**. Un método implica la fragmentación del DNA extraído de *Salmonella* con una enzima de restricción y la posterior selección de un fragmento específico como sonda para *Salmonella* (**Fig. 10.16**). Este fragmento debe ser capaz de hibridarse con el DNA de todas las cepas de *Salmonella*, pero no con el DNA de enterobacterias estrechamente relacionadas.

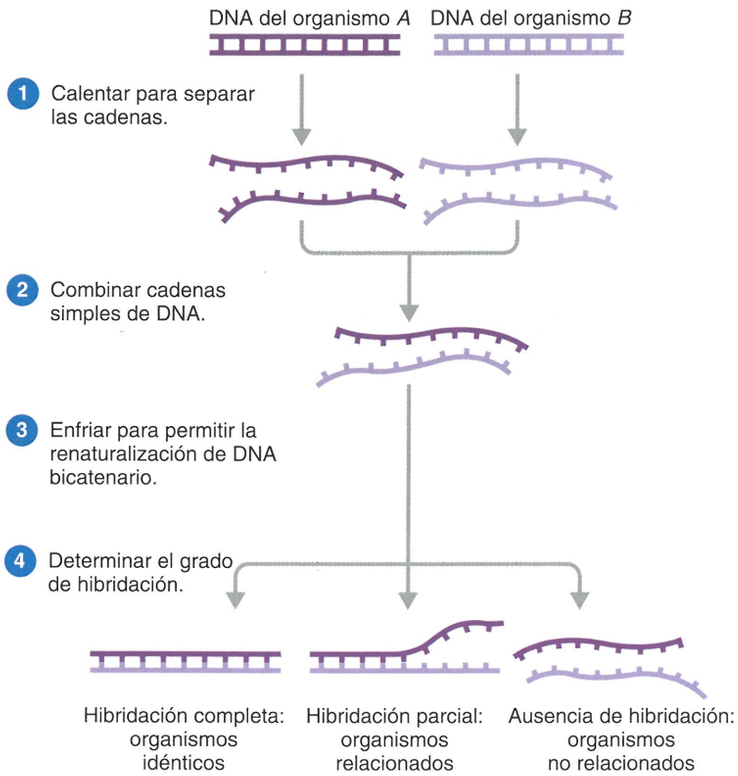
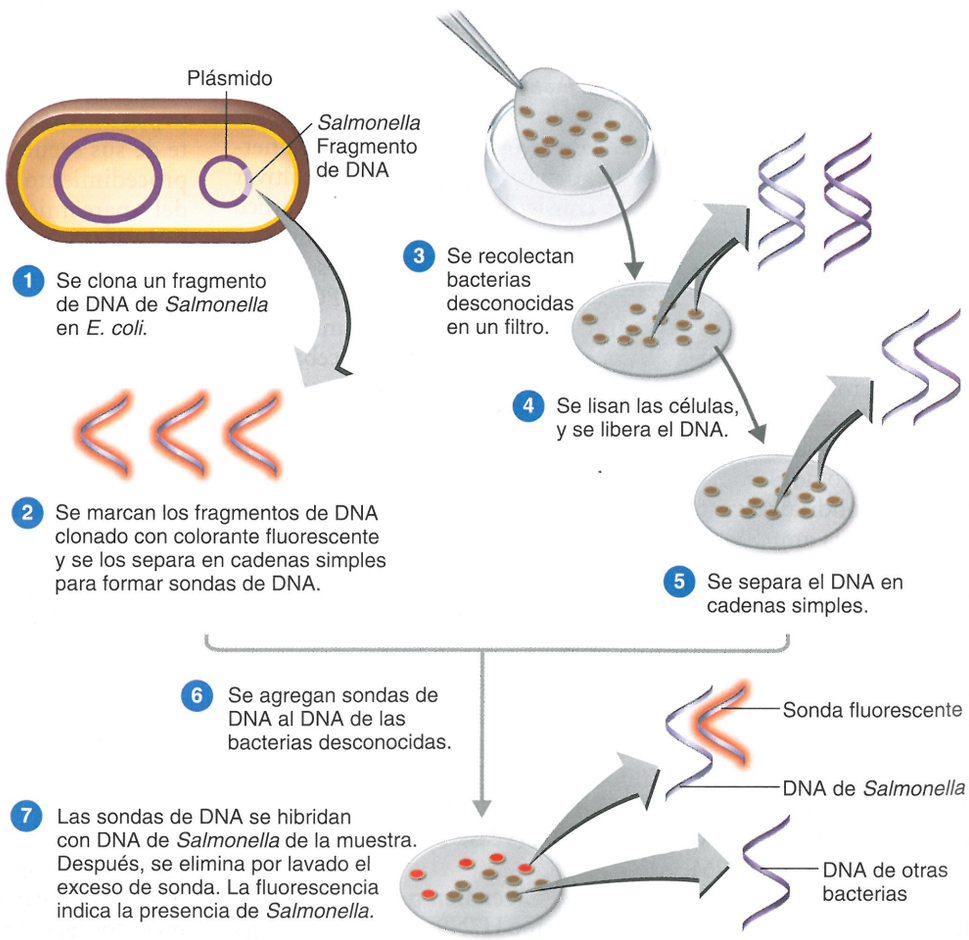



**Figura 10.15 Hibridación DNA-DNA.** Cuanto mayor es el grado de apareamiento entre las cadenas de DNA de organismos diferentes (hibridación), más estrecha es la relación de los organismos.

? ¿Cuál es el principio implicado en las sondas de DNA?

**Figura 10.16 Sonda de DNA utilizada para identificar bacterias.** El método de Southern blot se utiliza para detectar DNA específico. Esta modificación del Southern blot se usa para detectar *Salmonella*.

? ¿Por qué se hibridan la sonda de DNA y el DNA celular?



## Micromatrices de DNA

Una tecnología nueva y apasionante es el **chip de DNA**, o **micromatriz**, que permite detectar con rapidez un patógeno en un huésped o en el ambiente mediante la identificación de un gen exclusivo de ese patógeno (Fig. 10.17). El chip de DNA está compuesto por sondas de DNA. Una muestra que contiene DNA de un organismo desconocido se marca con un colorante fluorescente y se agrega al chip. La hibridación entre la sonda de DNA y el DNA de la muestra se detecta por fluorescencia.

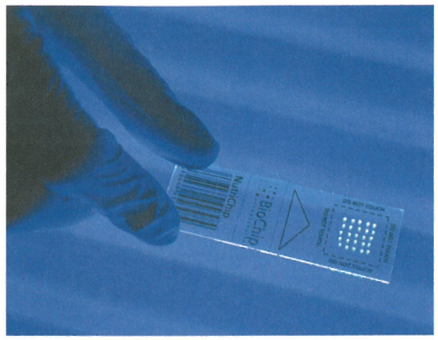
### Ribotipificación y secuenciación de RNA ribosómico (rRNA)

En la actualidad, la **ribotipificación** se emplea para determinar las relaciones filogenéticas entre organismos. La utilización de rRNA ofrece varias ventajas. En primer lugar, todas las células contienen ribosomas. En segundo lugar, los genes del RNA han sufrido pocos cambios a lo largo del tiempo, de manera que todos los miembros de un dominio, un filo –y en algunos casos, un género– tienen las mismas secuencias "firma" en sus rRNA. El rRNA utilizado con mayor frecuencia es un componente de la porción más pequeña de los ribosomas. Una tercera ventaja de la secuenciación de rRNA es que no es preciso cultivar las células en el laboratorio.

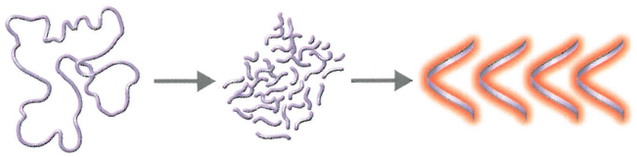
El DNA puede amplificarse por PCR utilizando un cebador de rRNA para secuencias firma específicas. A continuación, se cortan los fragmentos amplificados con una o más enzimas de restricción y se separan por electroforesis. Entonces, es posible comparar los patrones de las bandas resultantes. Los genes de rRNA de los fragmentos amplificados pueden secuenciarse para determinar las relaciones evolutivas entre los organismos. Esta técnica es útil para clasificar en un dominio o un filo a un organismo recién descubierto o para determinar los tipos generales de organismos presentes en un ambiente. En cambio, se necesitan sondas más específicas (véase página 249) para identificar especies individuales.

### Hibridación fluorescente *in situ* (FISH)

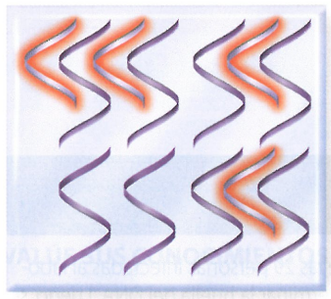
Las sondas de RNA o DNA marcadas con colorantes fluorescentes se utilizan para teñir microorganismos en el lugar, o in situ. Esta técnica se denomina **hibridación fluorescente in situ**, o **FISH** (*fluorescent in situ hybridization*). Se tratan las células de manera que la sonda ingrese en ellas y reaccione con el DNA diana de la célula (in situ). La FISH se utiliza para determinar la identidad, la abundancia y la actividad relativa de los microorganismos de un ambiente y puede emplearse para detectar bacterias que aún no han sido cultivadas. Investigadores que utilizaron esta técnica descubrieron una bacteria oceánica diminuta, *Pelagibacter*, y determinaron que estaba emparentada con las rickettsias (página 293). A medida que se desarrollen sondas, será posible utilizar la FISH para detectar bacterias en el agua potable o en un paciente sin la espera habitual de 24 horas, o más, necesaria para el cultivo de las bacterias (Fig. 10.18).



**(a)** Es posible fabricar un chip de DNA que contenga cientos de miles de secuencias sintéticas de DNA monocatenario. Supóngase que cada secuencia de DNA fuera exclusiva de una especie bacteriana diferente.



**(b)** Se separa en cadenas simples el DNA desconocido de una muestra, se lo corta enzimáticamente y se lo marca con un colorante fluorescente.



**(c)** El DNA desconocido se inserta en el chip y se permite su hibridación con el DNA ya presente en el chip.



**(d)** El DNA marcado solo se unirá al DNA complementario del chip. El DNA unido se detectará por su colorante fluorescente y se analizará mediante un ordenador. En esta micromatriz de genes de resistencia antimicrobiana de *Salmonella*, las sondas del gen de resistencia a antibióticos específico de *S. typhimurium* son verdes, las sondas del gen de resistencia específico de *S. typhi* son rojas y los genes de resistencia a antibióticos hallados en ambas serovariedaes son amarillos/anaranjados.

**Figura 10.17 Chip de DNA.** Este chip (micromatriz) de DNA contiene sondas para genes de resistencia a antibióticos. Se utiliza para detectar bacterias resistentes a antibióticos en muestras tomadas de animales en una granja o en un matadero.

**?** ¿Cuál es el elemento del chip que lo torna específico para un microorganismo particular?

## Reunión de los métodos de clasificación

Hasta hace solo algunos años, las características morfológicas, la tinción diferencial y las pruebas bioquímicas eran las únicas herramientas de identificación disponibles. Los avances tecnológicos posibilitan el empleo de técnicas de análisis de ácidos nucleicos, antes reservadas para la clasificación, para la identificación sistemática. La información obtenida acerca de los microbios se utiliza para identificar y clasificar a los organismos. A continuación, se describen dos métodos de empleo de la información.

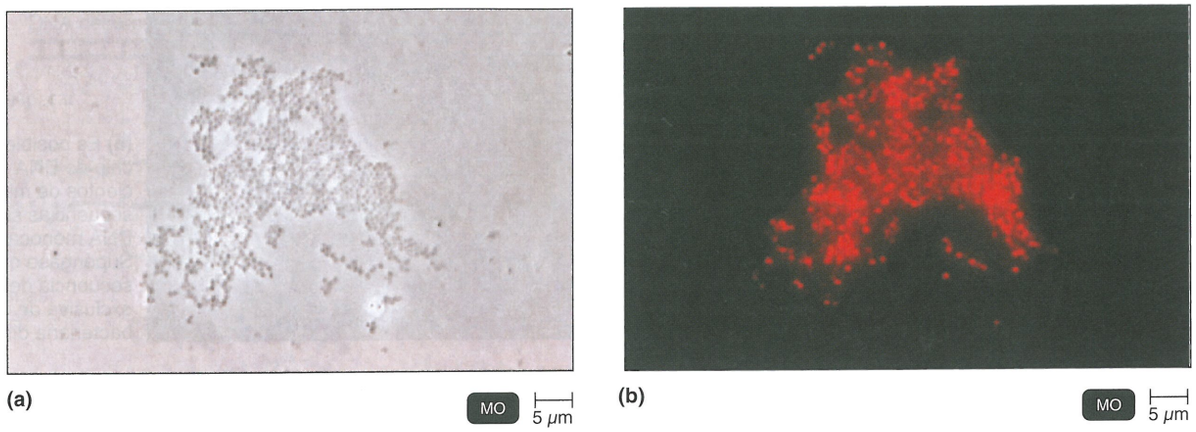
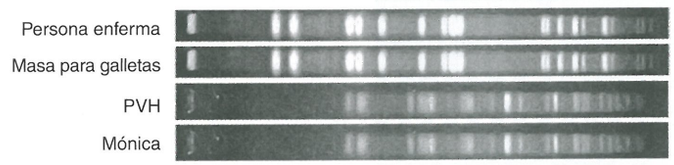



**Figura 10.18 FISH o hibridación fluorescente *in situ*.** Se utiliza una sonda de DNA o RNA unida a colorantes fluorescentes para identificar cromosomas. Las bacterias observadas con microscopia de contraste de fase **(a)** se identifican con una sonda fluorescente que se hibrida con una secuencia de DNA específica de *Staphylococcus aureus* **(b)**.

? ¿Qué se tiñe al utilizar la técnica FISH?

## Caso clínico

Se envían los aislamientos de *Salmonella* de las 29 personas infectadas al laboratorio de salud pública del estado para determinar la huella del DNA. Luego, se envían las huellas del DNA a los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). En los CDC, se compara mediante software informático cada una de las huellas de DNA de *Salmonella* para determinar si los 29 casos de *Salmonella tennessee* son idénticos. En este momento, los CDC han recibido más de 400 muestras de 20 estados, lo que indica un posible brote nacional. Abajo hay una figura de la huella genética del DNA de *Salmonella* de Mónica junto con otras muestras de huellas de DNA.




**¿Qué conclusión pueden extraer los CDC acerca del brote basándose en estas huellas de DNA?**

266 276 278 281 **284** 285

## Claves dicotómicas

Las **claves dicotómicas** son ampliamente utilizadas para la identificación. En una clave dicotómica, la identificación se basa en preguntas sucesivas, y cada pregunta tiene dos respuestas posibles (*dicotómico* significa cortado en dos). Después de responder una pregunta, el investigador es dirigido a otra pregunta hasta que se identifica un organismo. Aunque estas claves tienen escasa utilidad en las relaciones filogenéticas, son invaluables para la identificación. Por ejemplo, una clave dicotómica para bacterias podría comenzar con una característica fácil de determinar, como la forma, para continuar con la capacidad de fermentar un azúcar. Se muestran claves dicotómicas en la Figura 10.8 y en Aplicaciones de la microbiología de las páginas 139 y 275.

## Cladogramas

Los **cladogramas** son mapas que muestran las relaciones evolutivas entre los organismos (*clado-* significa rama). En las Figuras 10.1 y 10.6 se muestran ejemplos. Cada punto de ramificación del cladograma está definido por una característica compartida por varias especies de esa rama. Tradicionalmente, los cladogramas para vertebrados se construían mediante evidencias fósiles; en cambio, ahora se utilizan secuencias de rRNA para confirmar las suposiciones basadas en los fósiles. Como ya se mencionó, la mayoría de los microorganismos no dejan fósiles; por consiguiente, en la construcción de cladogramas para microorganismos, se recurre fundamentalmente a la secuenciación de rRNA. La subunidad pequeña del rRNA utilizada tiene 1 500 bases, y los cálculos se realizan mediante programas computarizados. La Figura 10.19 muestra los pasos para construir un cladograma.

1. Se alinean las secuencias de dos rRNA.
2. Se calcula el porcentaje de similitud entre las secuencias.
3. Luego, se dibujan las ramas horizontales con una longitud proporcional al porcentaje de similitud calculado. Todas las especies más allá de un nodo (punto de ramificación) tienen secuencias de rRNA similares, lo que sugiere que se originaron de un antepasado en ese nodo.

**Figura 10.19 Construcción de un cladograma.**

**?** ¿Por qué *L. brevis* y *L. acidophilus* se ramifican a partir del mismo nodo?

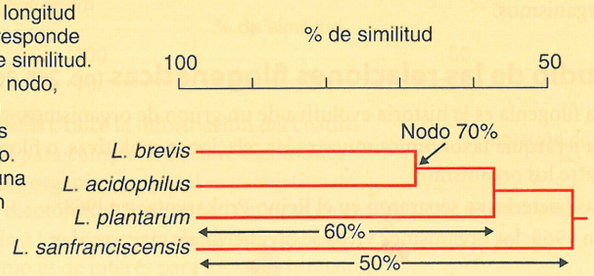
**1** Determine la secuencia de bases de una molécula de rRNA de cada organismo. En este ejemplo, solo se muestra una secuencia de bases corta.

| | |
|---|---|
| *Lactobacillus brevis* | AGUCCAGAGC |
| *L. sanfranciscensis* | GUAAAAGAGC |
| *L. acidophilus* | AGCGGAGAGC |
| *L. plantarum* | ACGUUAGAGC |

**2** Calcule el porcentaje de similitud de las bases nucleotídicas entre pares de especies. Por ejemplo, hay un 70% de similitud entre las secuencias de *L. brevis* y *L. acidophilus*.

| | Porcentaje de similitud |
|---|---|
| *L. brevis* → *L. sanfranciscensis* | 50% |
| *L. brevis* → *L. acidophilus* | 70% |
| *L. brevis* → *L. plantarum* | 60% |
| *L. sanfranciscensis* → *L. acidophilus* | 50% |
| *L. sanfranciscensis* → *L. plantarum* | 50% |
| *L. plantarum* → *L. acidophilus* | 60% |

**3** Construya un cladograma. La longitud de las líneas horizontales corresponde a los valores del porcentaje de similitud. Cada punto de ramificación, o nodo, del cladograma representa un antepasado común a todas las especies más allá de ese nodo. Cada nodo está definido por una similitud del rRNA presente en todas las especies más allá de ese punto de ramificación.




## Caso clínico resuelto

Al inicio de este brote hubo una serie de casos de enfermedad por *Salmonella tennessee* debido al consumo de huevos crudos. Las personas enfermas y las no infectadas elegidas al azar completaron cuestionarios acerca de los alimentos que consumían. La probabilidad de consumir masa para galletas cruda, que contiene huevos no cocinados, era significativamente mayor en las personas enfermas que en las sanas. Sin embargo, los CDC determinan con rapidez que el grupo de masa para galletas implica una cepa de *Salmonella tennessee* diferente de la cepa involucrada en el presente brote. Esta cepa se asocia con proteína vegetal hidrolizada (PVH), un aditivo que realza el sabor utilizado en diversos alimentos, incluida una salsa de vegetales que Mónica y su amigo consumieron el día previo a enfermarse. En conjunto con los CDC y la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos, el fabricante retira ese lote de PVH. Mónica y su amigo se recuperan por completo.

El rastreo de las infecciones por *Salmonella* hasta su fuente es esencial, porque esta bacteria se puede transmitir a través de diversos alimentos. Se estima que causa 1,4 millones de casos de enfermedad y 400 muertes por año en los Estados Unidos.

En los laboratorios, se utiliza la huella del DNA para distinguir entre las cepas de *Salmonella*, porque no se necesitan cebadores específicos de cepa. Los RFLP también permiten detectar las cepas, porque están preparados a partir de todo el genoma y no a partir de unas pocas secuencias nucleotídicas.

## EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Qué es el *Manual de Bergey*? **10-13**
- ✓ Idee una prueba rápida para *Staphylococcus aureus*. (Pista: véase **Fig. 6.10**, página 162) **10-14**
- ✓ ¿Qué se investiga en el Western blot y el Southern blot? **10-15**
- ✓ ¿Qué se investiga por fagotipia? **10-16**
- ✓ ¿Por qué la PCR identifica a un microbio? **10-17**
- ✓ ¿Qué técnicas implican la hibridación de ácidos nucleicos? **10-18**
- ✓ ¿Se utiliza un cladograma para la identificación o la clasificación? **10-12, 10-19**

# Reseña de estudio

Visite el área de estudio en el sitio web para explorar la microbiología interactiva. Evalúe sus conocimientos con las preguntas de cada capítulo.

## Introducción (p. 264)

1. La taxonomía es la ciencia de la clasificación de los organismos. Su objetivo es mostrar las relaciones entre ellos.
2. La taxonomía también proporciona un medio para la identificación de los organismos.

## Estudio de las relaciones filogenéticas (pp. 265-269)

1. La filogenia es la historia evolutiva de un grupo de organismos.
2. La jerarquía taxonómica muestra las relaciones evolutivas, o filogenéticas, entre los organismos.
3. Las bacterias se separaron en el Reino Prokaryotae en l968.
4. En 1969, los organismos vivos se dividieron en cinco reinos.

### Los tres dominios (pp. 265-268)

5. En la actualidad, los organismos vivos se clasifican en tres dominios. Un dominio puede dividirse en reinos.
6. En este sistema, los vegetales, los animales, los hongos y los protistas pertenecen al Dominio Eukarya.
7. Las bacterias (con peptidoglucano) forman un segundo dominio.
8. Las archaea (con paredes celulares inusuales) se ubican en el Dominio Archaea.

### Árbol filogenético (pp. 268-269)

9. Los organismos se agrupan en taxones según sus relaciones filogenéticas (a partir de un antepasado común).
10. Parte de la información de las relaciones de los eucariontes se obtiene a partir del registro de fósiles.
11. Las relaciones de los procariontes se determinan por secuenciación del rRNA.

## Clasificación de los organismos (pp. 269-272)

### Nomenclatura científica (pp. 269-270)

1. De acuerdo con la nomenclatura científica, a cada organismo se le asignan dos nombres, o un binomio: un género y un epíteto específico, o especie.

### Jerarquía taxonómica (p. 270)

2. Una especie eucarionte es un grupo de organismos que se cruzan entre sí, pero no con individuos de otra especie.
3. Las especies similares se agrupan en un género; los géneros similares se agrupan en una familia; las familias, en un orden; los órdenes, en una clase; las clases, en un filo; los filos, en un reino; y los reinos, en un dominio.

### Clasificación de los procariontes (p. 270)

4. El *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* es el patrón de referencia para la clasificación bacteriana.
5. Un grupo de bacterias provenientes de una única célula se denomina cepa.
6. Las cepas estrechamente relacionadas constituyen una especie bacteriana.

### Clasificación de los eucariontes (pp. 270-271)

7. Los organismos eucariontes se pueden clasificar en el Reino Fungi, Plantae o Animalia.
8. En su mayoría, los protistas son organismos unicelulares; en la actualidad, estos organismos se están asignando a reinos.
9. Los hongos son quimioheterótrofos absortivos que se desarrollan a partir de esporas.
10. Los fotoautótrofos multicelulares se ubican en el Reino Plantae.
11. Los heterótrofos multicelulares ingestivos se clasifican como Animalia.

### Clasificación de los virus (pp. 271-272)

12. Los virus no se ubican en un reino. No están compuestos por células y no pueden crecer sin una célula huésped.
13. Una especie viral es una población de virus con características similares, que ocupa un nicho ecológico particular.

## Métodos de clasificación e identificación de los microorganismos (pp. 272-285)

1. El *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology* es el patrón de referencia para la identificación de bacterias en el laboratorio.
2. Las características morfológicas son útiles en la identificación de microorganismos, en especial cuando se aplican técnicas de tinción diferencial.
3. La presencia de diversas enzimas, determinada por pruebas bioquímicas, se utiliza en la identificación de bacterias y levaduras.
4. Las pruebas serológicas, que implican reacciones de los microorganismos con anticuerpos específicos, son útiles para determinar la identidad de cepas y especies, así como las relaciones entre los organismos. ELISA y Western blot son ejemplos de pruebas serológicas.
5. La tipificación por fagos es la identificación de cepas y especies bacterianas mediante la determinación de su susceptibilidad a diversos fagos.
6. Los perfiles de ácidos grasos pueden utilizarse para identificar a algunos organismos.
7. La citometría de flujo determina características físicas y químicas de las células.
8. En la clasificación de los organismos es posible utilizar el porcentaje de pares de bases GC del ácido nucleico de las células.
9. El número y los tamaños de los fragmentos de DNA, o huellas del DNA, producidos por enzimas de restricción se utilizan para determinar similitudes genéticas.
10. Las PAAN se pueden utilizar para amplificar una pequeña cantidad de DNA microbiano de una muestra. El DNA amplificado indica la presencia o la identificación de un organismo.
11. Las cadenas simples de DNA, o de DNA y RNA, provenientes de organismos relacionados se unirán por puentes de hidrógeno para formar una molécula bicatenaria; esta unión se denomina hibridación de ácidos nucleicos.
12. El Southern blot, los chips de DNA y la FISH son ejemplos de técnicas de hibridación de ácidos nucleicos.
13. La secuencia de bases del RNA ribosómico puede utilizarse en la clasificación de organismos.
14. Las claves dicotómicas se utilizan para la identificación de organismos. Los cladogramas muestran las relaciones filogenéticas entre organismos.

# Cuestionario de estudio

Al final del libro pueden consultarse las respuestas de las Preguntas de revisión, opciones múltiples, de razonamiento y de aplicación clínica.

## Conocimientos y comprensión

### Revisión

1. ¿Cuáles de los siguientes organismos están más estrechamente relacionados? ¿Hay dos que pertenezcan a la misma especie? ¿En qué basa su respuesta?

| Característica | A | B | C | D |
|---|---|---|---|---|
| **Morfología** | Bacilo | Coco | Bacilo | Bacilo |
| **Reacción de Gram** | + | – | – | + |
| **Utilización de glucosa** | Fermentativa | Oxidativa | Fermentativa | Fermentativa |
| **Citocromo oxidasa** | Presente | Presente | Ausente | Ausente |
| **% de moles de GC** | 48-52 | 23-40 | 50-54 | 49-53 |

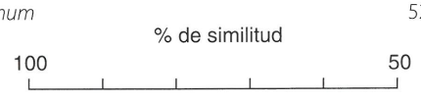
2. Aquí hay cierta información adicional sobre el organismo de la pregunta 1:

| Organismo | % de hibridación del DNA |
|---|---|
| **A y B** | 5-15 |
| **A y C** | 5-15 |
| **A y D** | 70-90 |
| **B y C** | 10-20 |
| **B y D** | 2-5 |

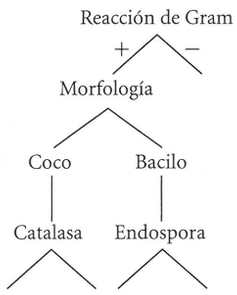
¿Cuáles de estos organismos están más estrechamente relacionados? Compare esta respuesta con su respuesta a la pregunta de revisión 1.

3. DIBÚJELO Utilice la información siguiente para construir un cladograma para algunos de los organismos utilizados en la pregunta 4. ¿Cuál es el propósito de un cladograma? ¿En qué se diferencia un cladograma de una clave dicotómica para estos organismos?

| | Similitud de bases del rRNA |
|---|---|
| *P. aeruginosa-M. pneumoniae* | 52% |
| *P. aeruginosa-C. botulinum* | 52% |
| *P. aeruginosa-E. coli* | 79% |
| *M. pneumoniae-C. botulinum* | 65% |
| *M. pneumoniae-E. coli* | 52% |
| *E. coli-C. botulinum* | 52% |




4. DIBÚJELO Utilice la información del cuadro siguiente para completar la clave dicotómica para estos organismos. ¿Cuál es el objetivo de la clave dicotómica? Busque cada género en el Capítulo 11 y dé un ejemplo de por qué este organismo es de interés para los seres humanos.




| | Morfología | Reacción de Gram | Ácido a partir de glucosa | Crecimiento en aire (21% de $O_2$) | Móvil por flagelos perítricos | Presencia de citocromo oxidasa | Producción de catalasa |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Staphylococcus aureus* | Coco | + | + | + | – | – | + |
| *Streptococcus pyogenes* | Coco | + | + | + | – | – | – |
| *Mycoplasma pneumoniae* | Coco | – | + | + (Colonias < 1 mm) | – | – | + |
| *Clostridium botulinum* | Bacilo | + | + | – | + | – | – |
| *Escherichia coli* | Bacilo | – | + | + | + | – | + |
| *Pseudomonas aeruginosa* | Bacilo | – | + | + | – | + | + |
| *Campylobacter fetus* | Vibrio | – | – | – | – | + | + |
| *Listeria monocytogenes* | Bacilo | + | + | + | + | – | + |

5. NÓMBRELO Utilice la clave de **Aplicaciones de la microbiología** de la página 275 para identificar al bacilo gramnegativo que causa neumonía en una nutria de mar. Es $H_2S$-positivo, indol-negativo y ureasa-positivo.

## Preguntas de opciones múltiples

1. El *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* difiere del *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology* en que el primero
   a. agrupa a las bacterias en especies.
   b. agrupa a las bacterias según las relaciones filogenéticas.
   c. agrupa a las bacterias según las propiedades patógenas.
   d. agrupa a las bacterias en 19 especies.
   e. Todas las anteriores.
2. *Bacillus* y *Lactobacillus* no pertenecen al mismo orden. Esto indica que cuál de las siguientes opciones *no* es suficiente para asignar un organismo a un taxón.
   a. Características bioquímicas
   b. Secuenciación de aminoácidos
   c. Tipificación por fagos
   d. Serología
   e. Características morfológicas
3. ¿Cuál de las siguientes características se utiliza para clasificar a los organismos en el Reino Fungi?
   a. Capacidad de realizar la fotosíntesis; tener pared celular
   b. Unicelulares; tener pared celular; procariontes
   c. Unicelulares; carecer de pared celular; eucariontes
   d. Absortivos; tener pared celular; eucariontes
   e. Ingestivos; carecer de pared celular; multicelulares; procariontes
4. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es *falsa* respecto de la nomenclatura científica?
   a. Cada nombre es específico.
   b. Los nombres varían según la localización geográfica.
   c. Los nombres están estandarizados.
   d. Cada nombre consta de un género y un epíteto específico.
   e. Linneo fue quien la ideó por primera vez.
5. Usted podría identificar una bacteria desconocida mediante todas las pruebas siguientes, *excepto*
   a. hibridación de una sonda de DNA de una bacteria conocida con el DNA desconocido.
   b. perfil de ácidos grasos de la bacteria desconocida.
   c. aglutinación de la bacteria desconocida con antisuero específico.
   d. secuenciación del RNA ribosómico.
   e. determinación del porcentaje de guanina + citosina.
6. Se considera que los micoplasmas, carentes de pared celular, están relacionados con las bacterias grampositivas. ¿Cuál de los siguientes datos aportaría la evidencia más convincente de ello?
   a. Comparten secuencias comunes de rRNA.
   b. Algunas bacterias grampositivas y algunos micoplasmas producen catalasa.
   c. Ambos grupos son procariontes.
   d. Algunas bacterias grampositivas y algunos micoplasmas tienen células en forma de cocos.
   e. Ambos grupos incluyen patógenos humanos.

Utilice las siguientes opciones para responder las preguntas 7 y 8.

   a. Animalia
   b. Fungi
   c. Plantae
   d. Firmicutes (bacterias grampositivas)
   e. Proteobacteria (bacterias gramnegativas)

7. ¿En qué grupo colocaría a un organismo multicelular que tiene boca y vive en el interior del hígado de los seres humanos?
8. ¿En qué grupo colocaría a un organismo fotosintético que carece de núcleo y tiene una pared delgada de peptidoglucano rodeada por una membrana externa?

Utilice las siguientes opciones para responder las preguntas 9 y 10.

   a. 9 + 2 flagelos
   b. Ribosoma 70S
   c. Fimbrias
   d. Núcleo
   e. Peptidoglucano
   f. Membrana plasmática

9. ¿Cuál o cuáles se encuentra(n) en los tres dominios?
   a. 2, 6
   b. 5
   c. 2, 4, 6
   d. 1, 3, 5
   e. Los seis
10. ¿Cuál o cuáles se encuentra(n) *solo* en los procariontes?
   a. 1, 4, 6
   b. 3, 5
   c. 1, 2
   d. 4
   e. 2, 4, 5

## Preguntas de razonamiento

1. El contenido de GC de *Micrococcus* es de 66-75 moles % y el de *Staphylococcus*, de 30-40 moles %. Según esta información, ¿arribaría a la conclusión de que estos dos géneros están estrechamente relacionados?
2. Describa la utilización de una sonda de DNA y PCR para:
   a. identificación rápida de una bacteria desconocida.
   b. determinación de qué miembros de un grupo de bacterias están más estrechamente relacionados.
3. El medio de cultivo SF es un medio selectivo desarrollado en la década de los cuarenta para evaluar la contaminación fecal de la leche y del agua. Solo ciertos cocos grampositivos pueden crecer en este medio. ¿Por qué se lo llamó SF? Si usa este medio, ¿qué género cultivará? (*Pista* remítase a la página 270).

## Preguntas de aplicación clínica

1. Un veterinario de 55 años fue internado en un hospital con antecedentes de fiebre de 2 días de evolución, dolor torácico y tos. Se detectaron cocos grampositivos en su esputo, y se lo trató por una neumonía lobular con penicilina. Al día siguiente, en otra tinción de Gram del esputo, se observaron bacilos gramnegativos, y se cambió el tratamiento a ampicilina y gentamicina. El cultivo del esputo reveló la presencia de bacilos gramnegativos inactivos desde el punto de vista bioquímico identificados como *Pantoea (Enterobacter) agglomerans*. Después de la inmunofluorescencia y la tipificación por fagos, se identificó *Yersinia pestis* en el esputo y en la sangre del paciente, que entonces recibió cloranfenicol y tetraciclina. El paciente murió 3 días después del ingreso en el hospital, y sus 220 contactos (personal del hospital, familiares y colaboradores) recibieron tetraciclina. ¿Qué enfermedad tenía el paciente? Explique cuál fue el error de diagnóstico y cómo podría haberse evitado la muerte del enfermo. ¿Por qué se trató a las otras 220 personas? (*Pista:* remítase al **Capítulo 23**).
2. Una niña de 6 años fue hospitalizada por endocarditis. Los hemocultivos revelaron la presencia de un bacilo grampositivo aerobio identificado por el laboratorio del hospital como *Corynebacterium xerosis*. La niña falleció después de 6 semanas de tratamiento intravenoso con penicilina y cloranfenicol. La bacteria fue investigada en otro laboratorio e identificada como *C. diphtheriae*. Cada laboratorio obtuvo los siguientes resultados de las pruebas realizadas:

| | Laboratorio del hospital | Otro laboratorio |
|---|---|---|
| Catalasa | + | + |
| Reducción de nitratos | + | + |
| Hidrólisis de la urea | – | – |
| Hidrólisis de la esculina | – | – |
| Fermentación de glucosa | + | + |
| Fermentación de sacarosa | – | + |
| Prueba serológica para la producción de toxina | No realizada | + |

Proporcione una posible explicación de la identificación incorrecta. ¿Cuáles son las consecuencias sanitarias potenciales de la identificación errónea de *C. diphtheriae*? (*Pista:* remítase al **Capítulo 24**)

3. Utilice la información del cuadro siguiente para construir una clave dicotómica para distinguir a estos organismos unicelulares. ¿Cuál causa enfermedad humana?

| | ¿Mitocontrias? | ¿Clorofila? | ¿Tipo nutricional? | ¿Motilidad? |
|---|---|---|---|---|
| *Euglena* | + | + | Ambos | + |
| *Giardia* | – | – | Heterótrofo | + |
| *Nosema* | – | – | Heterótrofo | – |
| *Pfiesteria* | + | + | Autótrofo | + |
| *Trichomonas* | – | – | Heterótrofo | + |
| *Trypanosoma* | + | – | Heterótrofo | + |

Utilizando la información adicional presentada a continuación, cree una clave dicotómica para estos organismos. ¿Difieren sus dos claves? Explique por qué. ¿Qué clave es más útil para la identificación de laboratorio? ¿Para la clasificación?

| | N.° de base del rRNA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 |
| *Euglena* | C | C | A | G | G | U | U | G | U | U | C | C | A | G | U | U | U | U | A | A |
| *Giardia* | C | C | A | U | A | U | U | U | U | U | G | A | C | G | A | A | G | G | U | C |
| *Nosema* | C | C | A | U | A | U | U | U | U | U | A | A | C | G | A | A | G | G | C | C |
| *Pfiesteria* | C | C | A | A | C | U | U | A | U | U | C | C | A | G | U | U | U | C | A | G |
| *Trichomonas* | C | C | A | U | A | U | U | U | U | U | G | A | C | G | A | A | G | G | G | C |
| *Trypanosoma* | C | C | A | C | G | U | U | G | U | U | C | C | A | G | U | U | U | A | A | A |



## Desde la clínica

Como especialista en enfermería clínica perioperatoria, usted debe identificar la fuente de infección de siete pacientes de cirugía cardiovascular. En los cultivos en agar nutritivo de los pacientes, crecen colonias rojas formadas por bacterias gramnegativas. Usted toma cultivos de cierto personal del hospital, y se cultiva la misma bacteria en una enfermera que integra el equipo estéril y usa uñas postizas. **La eliminación de las uñas postizas termina con el brote. ¿Cuál es el agente causal del brote?**

*Pista: el pigmento rojo producido por esta bacteria es característico.* (*Véase página 300*).

W Nota: las respuestas de **Desde la clínica** se encuentran en el sitio web de este libro.

# 11

# Procariontes: dominios Bacteria y Archaea

Cuando los biólogos encontraron por primera vez bacterias microscópicas, no supieron cómo clasificarlas. Era evidente que no eran animales ni vegetales con raíces. Los intentos de elaborar un sistema taxonómico para las bacterias sobre la base del sistema filogenético desarrollado para los vegetales y los animales fracasaron (véase página 265). En las primeras ediciones del *Manual de Bergey*, la principal publicación centrada en la clasificación, las bacterias se agruparon por la morfología (bacilos, cocos), las reacciones de tinción, la presencia de endosporas y por otras características evidentes. Aunque este sistema tenía su utilidad práctica, también presentaba numerosas limitaciones, algo así como agrupar murciélagos y aves basándose en que tienen alas.

En la actualidad, el conocimiento de las bacterias en el nivel molecular se ha ampliado en tal grado que es posible basar la última edición del *Manual de Bergey* en un sistema filogenético. Por ejemplo, los géneros *Rickettsia* y *Chlamydia* alguna vez se agruparon debido a su requerimiento común de crecimiento intracelular. Ahora, los miembros del género *Chlamydia* se encuentran en un filo denominado Chlamydiae, mientras que las rickettsias se agrupan actualmente en un filo distante, Proteobacteria, en la clase Alphaproteobacteria. Algunos microbiólogos encuentran perturbadores estos cambios, pero reflejan diferencias importantes, fundamentalmente del RNA ribosómico (rRNA) de los microbios, un componente genético que se modifica con lentitud (véase página 283) y realiza las mismas funciones en todos los organismos.

Las bacterias patógenas aisladas de pacientes, como *Streptococcus pyogenes* mostrado en la fotografía, deben identificarse con rapidez. Por lo general, la identificación de laboratorio de las especies bacterianas comienza por la coloración de Gram y la morfología. La identificación de esta bacteria se comenta en el **Caso clínico**.

***Streptococcus pyogenes* que muestra una típica disposición en cadena.**

## Grupos procariontes

En la segunda edición (actual) del *Manual de Bergey*, los procariontes se agruparon en dos **dominios, Archaea** y **Bacteria**. Cuando se escriben en minúscula, archaea y bacteria denotan organismos pertenecientes a estos dominios. Cada dominio se divide en filos; cada filo, en clases; cada clase, en familias; cada familia, en géneros; y por último, cada género, en especies. Obsérvese que las bacterias también suelen distinguirse en función de que sean gramnegativas o grampositivas.

ASM: las mutaciones y la transferencia génica horizontal, con la inmensa variedad de microambientes, han seleccionado una enorme diversidad de microorganismos.

En el **Cuadro 11.1** se resumen los filos descritos en este capítulo (véase también el **Apéndice D**).

### Caso clínico: Mercy

Sheree Walker, una neonatóloga de un hospital local, está revisando a Mercy, una recién nacida de 48 horas de vida. Mercy nació por parto normal a las 39 semanas e impresionaba ser una beba sana. Sin embargo, en los últimos dos días, ha tenido mala evolución e ingresa en la unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN). Mercy presenta flacidez y dificultad respiratoria, y su temperatura corporal es de 35 °C; pero la auscultación pulmonar y el examen cardíaco son normales. La doctora Walker habla con la madre de Mercy, quien confirma que recibió atención prenatal adecuada y no tiene ningún otro problema médico. La médica solicita una punción lumbar para investigar una posible infección en líquido cefalorraquídeo (LCR). El laboratorio informa sangre en el LCR de Mercy. La doctora Walker le diagnostica meningitis y después solicita un hemocultivo venoso para verificar si hay bacterias.

**¿Qué bacterias podrían ser la causa de la meningitis de Mercy? Siga leyendo para descubrirlo.**

291 310 312 313 314

CUADRO **11.1** **Clasificación de procariontes seleccionados***

| Dominio | Filos | Clases seleccionadas | Notas |
|---|---|---|---|
| BACTERIA **(grampositivas)** | Firmicutes | • Bacilli<br>• Clostridia | Los Firmicutes son cocos y bacilos grampositivos con bajo contenido de G + C |
| | Actinobacteria | • Actinobacteria | Las Actinobacteria son bacterias grampositivas con alto contenido de G + C |
| BACTERIA **(gramnegativas)** | Proteobacteria | • Alfaproteobacteria<br>• Betaproteobacteria<br>• Gammaproteobacteria<br>• Deltaproteobacteria<br>• Epsilonproteobacteria | Incluye *Vibrio, Salmonella, Helicobacter y Escherichia* |
| | Cyanobacteria | • Cyanobacteria | Bacterias fotosintéticas oxigénicas |
| | Chlorobi | • Chlorobia | Bacterias sulfurosas verdes; fotosintéticas; anoxigénicas |
| | Choloflexi | • Chloroflexi | Incluye bacterias no sulfurosas verdes filamentosas, fotosintéticas; anoxigénicas |
| | Chlamydiae | • Chlamydiae | Crecen solo en células huésped eucariontes |
| | Planctomycetes | • Planctomycetalia | Bacterias acuáticas; algunas tienen pedúnculo |
| | Bacteroidetes | • Bacteroidetes<br>• Flavobacteria<br>• Sphingobacteria | Los miembros del filo incluyen patógenos oportunistas |
| | Fusobacteria | • Fusobacteria | Anaerobias; algunas causan necrosis tisular y septicemia en seres humanos |
| | Spirochaetes | • Spirochaetes | Las clases incluyen los patógenos que causan sífilis y enfermedad de Lyme |
| ARCHAEA | | | |
| | Crenarchaeota | • Thermoprotei | Los miembros incluyen, en su mayor parte, termófilos e hipertermófilos |
| | Euryarchaeota | • Methanobacteria<br>• Halobacteria | Las metanobacterias son una fuente importante de metano |

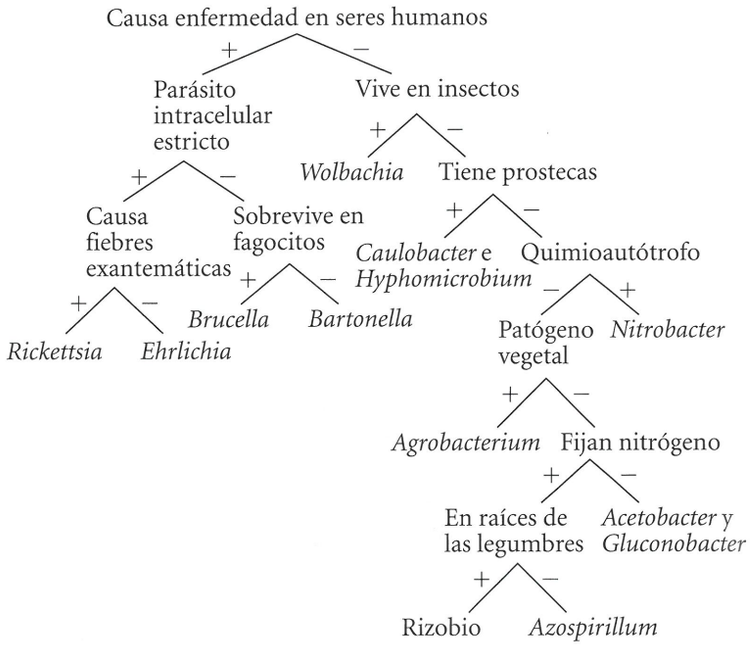
*Para obtener un listado completo de los géneros comentados en este texto, véase **Apéndice D**.

# Dominio Bacteria

Casi todos nosotros pensamos en las bacterias como criaturas pequeñas e invisibles, potencialmente perjudiciales. En realidad, son relativamente pocas las especies de bacterias que provocan enfermedad en los seres humanos, los animales, las plantas o en cualquier otro organismo. Cuando haya completado un curso de microbiología, el lector advertirá que sin las bacterias sería imposible gran parte de la vida tal como la conocemos. En este capítulo aprenderá cómo se diferencian los grupos bacterianos entre sí y cuán importantes son las bacterias en el mundo. Nuestro análisis se concentrará en las bacterias consideradas de importancia práctica, aquellas importantes en medicina o las que ilustran principios biológicos interesantes o inusuales.

Los **Objetivos de aprendizaje** y las preguntas de **Evalúe sus conocimientos** de todo el capítulo lo ayudarán a familiarizarse con estos organismos y a buscar similitudes y diferencias entre especies. Asimismo, aprenderá a dibujar claves dicotómicas para diferenciar las bacterias descritas en cada grupo.

Se ha dibujado como ejemplo la primera de estas claves dicotómicas (para alfaproteobacterias) (a la derecha).




## Bacterias gramnegativas

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

- **11-1** Diferenciar las alfaproteobacterias descritas en este capítulo dibujando una clave dicotómica.
- **11-2** Diferenciar las betaproteobacterias descritas en este capítulo dibujando una clave dicotómica.
- **11-3** Diferenciar las gammaproteobacterias descritas en este capítulo dibujando una clave dicotómica.
- **11-4** Diferenciar las deltaproteobacterias descritas en este capítulo dibujando una clave dicotómica.
- **11-5** Diferenciar las epsilonproteobacterias descritas en este capítulo dibujando una clave dicotómica.

### Proteobacterias

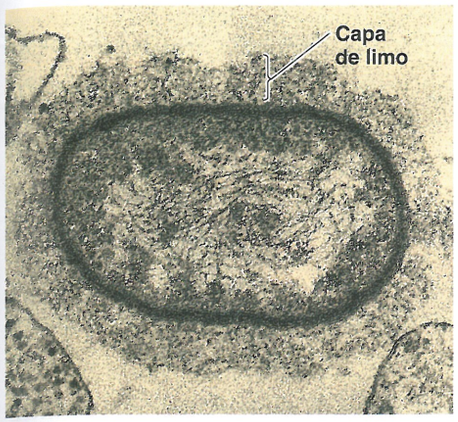
Se presume que las **proteobacterias**, que incluyen la mayoría de las bacterias quimioheterótrofas gramnegativas, tienen su origen en un antepasado fotosintético común. En la actualidad, constituyen el grupo taxonómico de bacterias más numeroso. Sin embargo, hoy pocas son fotosintéticas; han desarrollado otras capacidades metabólicas y nutricionales para reemplazar esta característica. La relación filogenética en estos grupos se basa en estudios del rRNA. El nombre *Proteobacteria* fue tomado del dios de la mitología griega Proteus, que podía asumir muchas formas. Las proteobacterias se separan en cinco clases designadas por letras griegas: alfaproteobacterias, betaproteobacterias, gammaproteobacterias, deltaproteobacterias y epsilonproteobacterias.

#### Alfaproteobacterias

Como grupo, las alfaproteobacterias comprenden la mayor parte de las proteobacterias que crecen con concentraciones muy bajas de nutrientes. Algunas tienen una morfología inusual, que incluye protrusiones similares a pedúnculos o brotes conocidos como **prostecas**. Las alfaproteobacterias también abarcan bacterias importantes en la agricultura, capaces de inducir la fijación de nitrógeno en simbiosis con plantas, y varios microorganismos patógenos para las plantas y los seres humanos.

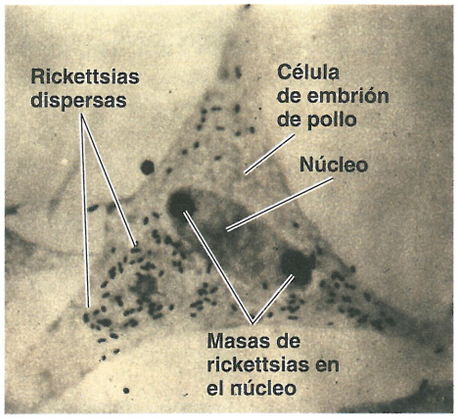
***Pelagibacter*** Uno de los microorganismos más abundantes en la Tierra, por cierto en el océano, es *Pelagibacter ubique*. Es un miembro de un grupo de microbios marinos denominados SAR 11, debido a su descubrimiento original en el Mar de los Sargazos. *P. ubique* es el primer miembro de este grupo que fue cultivado con éxito. Se ha secuenciado su genoma, que tiene solo 1 354 genes. Este número es muy bajo para un organismo de vida libre, aunque varios micoplasmas (véase página 311) tienen aún menos genes. Las bacterias de una relación simbiótica tienen requerimientos metabólicos más bajos y los genomas más pequeños (véase página 315). La bacteria es extremadamente pequeña, de algo más de 0,3 µm de diámetro. Es probable que su pequeño tamaño y su genoma mínimo le confieran una ventaja competitiva para la supervivencia en ambientes pobres en nutrientes. De hecho, parece que es el organismo vivo más abundante en los océanos sobre la base del peso. (Parte de su nombre, *ubique*, deriva de *ubicuo*). Sus números absolutos deben conferirle un papel importante en el ciclo del carbono en la Tierra.

***Azospirillum*** Los microbiólogos dedicados a la agricultura se han interesado en miembros del género *Azospirillum*, una bacteria del suelo que crece en estrecha asociación con las raíces de




**(a)** Célula de rickettsia que acaba de ser liberada de una célula huésped

MET 0,4 μm




MO 5 μm

**Figura 11.1 Rickettsias.**

? ¿Cómo se transmiten las rickettsias de un huésped a otro?

**(b)** Las rickettsias solo crecen dentro de una célula huésped, como la célula de embrión de pollo aquí mostrada. Obsérvense las rickettsias dispersas dentro de la célula y las masas compactas de rickettsias en el núcleo de la célula.

varias plantas, en especial hierbas tropicales. Esta bacteria utiliza los nutrientes excretados por las plantas y, a su vez, fija el nitrógeno de la atmósfera. Esta forma de fijación del nitrógeno es muy significativa en algunas hierbas tropicales y en la caña de azúcar, aunque el microorganismo puede aislarse del sistema radicular de muchas plantas de climas templados, como el maíz. El prefijo *azo-* suele encontrarse en los géneros de bacterias que fijan nitrógeno. Proviene de *a* (sin) y *zo* (vida), en referencia a las primeras épocas de la química, cuando se eliminaba el oxígeno de una atmósfera experimental mediante una vela encendida. Supuestamente, la vida de los mamíferos no era posible en esta atmósfera rica en nitrógeno. De ahí que este gas se asociaba con ausencia de vida.

***Acetobacter* y *Gluconobacter*** Son organismos aerobios importantes para la industria que convierten el etanol en ácido acético (vinagre).

***Rickettsia*** En la primera edición del *Manual de Bergey*, los géneros *Rickettsia, Coxiella* y *Chlamydia* se hallaban en grupos muy próximos por ser todos parásitos intracelulares estrictos, es decir, se reproducen solo dentro de una célula de mamífero. Ahora, en la segunda edición, están muy separados. En el **Cuadro 13.1**, página 359, se comparan rickettsias, clamidias y virus.

Las rickettsias son bacterias gramnegativas con forma de bacilos o cocobacilos (**Fig. 11.1a**). Una característica distintiva de la mayoría de las rickettsias es que son transmitidas a los seres humanos por picaduras de insectos y garrapatas, a diferencia de *Coxiella* (género que se describirá junto con las gammaproteobacterias). Las rickettsias entran en su célula huésped por inducción de fagocitosis. Ingresan con rapidez en el citoplasma de la célula y se reproducen por fisión binaria (**Fig. 11.1b**). Se pueden cultivar artificialmente en cultivos celulares o en embriones de pollo (**Capítulo 13**, páginas 363-368).

Las rickettsias provocan varias enfermedades conocidas como el grupo de las fiebres manchadas, que incluyen tifus epidémico, causado por *Rickettsia prowazekii* y transmitido por piojos (página 351); tifus murino endémico, causado por *R. typhi* y transmitido por las pulgas de la rata; y la fiebre manchada de las Montañas Rocosas, causada por *R. rickettsii* y transmitida por garrapatas (página 351). En los seres humanos, las infecciones por rickettsias alteran la permeabilidad de los capilares sanguíneos, lo que provoca un exantema manchado característico.

***Ehrlichia*** Ehrlichiae son bacterias gramnegativas similares a las rickettsias que viven obligadamente dentro de los leucocitos. Las especies de *Ehrlichia* son transmitidas a los seres humanos por las garrapatas y causan ehrliquiosis, una enfermedad a veces mortal (página 653).

***Caulobacter* e *Hyphomicrobium*** Los miembros del género *Caulobacter* se encuentran en ambientes acuáticos con bajo contenido de nutrientes, como los lagos. Poseen pedúnculos que fijan los organismos a las superficies (**Fig. 11.2**). Esta disposición aumenta la captación de nutrientes, porque estos microorganismos están expuestos a un flujo de agua continuamente cambiante y porque el pedúnculo aumenta la proporción superficie:volumen de la célula. Además, si la superficie a la cual se fijan es un huésped vivo, estas bacterias pueden utilizar las excreciones del huésped como nutrientes. Cuando la concentración de nutrientes es excepcionalmente baja, el tamaño del pedúnculo aumenta, sin duda para ofrecer una superficie aún mayor para la absorción de nutrientes.

Las bacterias que brotan no se dividen por fisión binaria en dos células casi idénticas. El proceso de brotación se asemeja a los procesos reproductivos asexuales de muchas levaduras (véase **Fig. 12.3**, página 322). La célula parental conserva su identidad mientras el brote aumenta de tamaño hasta que se separa como una célula nueva completa. Un ejemplo es el género *Hyphomicrobium*, mostrado en la **Figura 11.3**. Estas bacterias, como las caulobacterias, se encuentran en ambientes acuáticos pobres en nutrientes, e incluso se ha observado que crecen en los baños de agua utilizados en el laboratorio. Tanto *Caulobacter* como *Hyphomicrobium* producen prostecas prominentes.

***Rhizobium, Bradyrhizobium* y *Agrobacterium*** *Rhizobium* y *Bradyrhizobium* son dos de los géneros más destacados de un grupo de

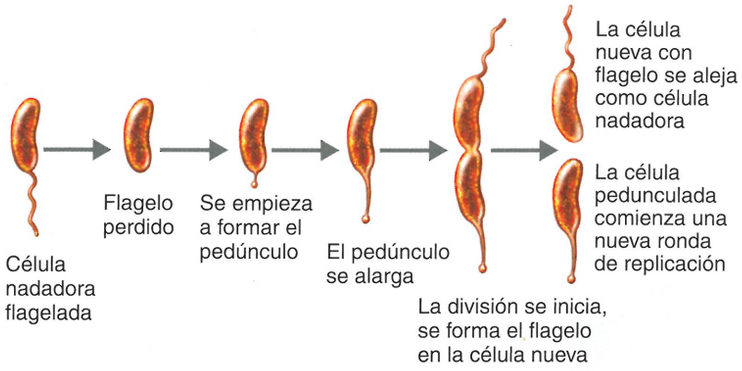



**Figura 11.2** ***Caulobacter.***

? ¿Cuál es la ventaja competitiva proporcionada por la adherencia a una superficie?

bacterias importantes en agricultura que infectan de modo específico las raíces de plantas leguminosas como frijoles, arvejas o trébol. Por razones de simplicidad, estas bacterias se denominan en conjunto **rizobios**. La presencia de rizobios en las raíces induce la formación de nódulos en los que los rizobios y la planta establecen una relación simbiótica, cuyo resultado es la fijación del nitrógeno del aire para que sea utilizado por la planta (véase Fig. 27.4 de la página 777).

Al igual que los rizobios, *Agrobacterium* tiene la capacidad de invadir las plantas. Sin embargo, estas bacterias no inducen la formación de nódulos radiculares ni fijan nitrógeno. Resulta de particular interés *Agrobacterium tumefaciens*, un patógeno de las plantas que causa una enfermedad denominada agalla de la corona; la corona es la zona de la planta de donde emergen las raíces y el tallo. La agalla, de aspecto similar a un tumor, es inducida cuando *A. tumefaciens* inserta un plásmido, que contiene la información genética bacteriana, en el DNA cromosómico de la planta (véase Fig. 9.19, página 257). Por esta razón, los microbiólogos genetistas están muy interesados en este microorganismo. Los plásmidos constituyen el tipo de vector que los científicos utilizan con mayor frecuencia para transportar nuevos genes a una célula vegetal, porque las paredes gruesas de las plantas son especialmente difíciles de atravesar (véase Fig. 9.20, página 257).

***Bartonella*** Este género contiene varios miembros que son patógenos humanos. El mejor conocido es *Bartonella henselae*, un bacilo gramnegativo que causa la enfermedad por arañazo de gato (página 647).

***Brucella*** Las bacterias de este género son pequeños cocobacilos inmóviles. Todas las especies de *Brucella* son parásitos estrictos de los mamíferos y provocan la enfermedad llamada brucelosis (página 643). Desde el punto de vista médico, resulta interesante la capacidad de *Brucella* de sobrevivir a la fagocitosis, un elemento importante de la defensa contra las bacterias (véase Capítulo 16, página 450).

***Nitrobacter* y *Nitrosomonas*** Estos son géneros de bacterias nitrificantes que tienen gran importancia para el ambiente y la agricultura. Se trata de microorganismos quimioautótrofos capaces de utilizar sustancias químicas inorgánicas como fuentes de energía y dióxido de carbono como única fuente de carbono, a partir de los cuales sintetizan todos los elementos que conforman su composición química compleja. Las fuentes de energía de los géneros *Nitrobacter* y *Nitrosomonas* (este último es un miembro de las betaproteobacterias) son compuestos nitrogenados reducidos. Las especies de *Nitrosomonas* oxidan amoníaco ($NH_4^+$) a nitrito ($NO_2^-$), que a su vez es oxidado por las especies de *Nitrobacter* a nitratos ($NO_3^-$) en el proceso de *nitrificación*. El nitrato resulta importante para la agricultura; es una forma de nitrógeno muy móvil en el suelo y, por consiguiente, es probable que sea hallada y utilizada por las plantas.

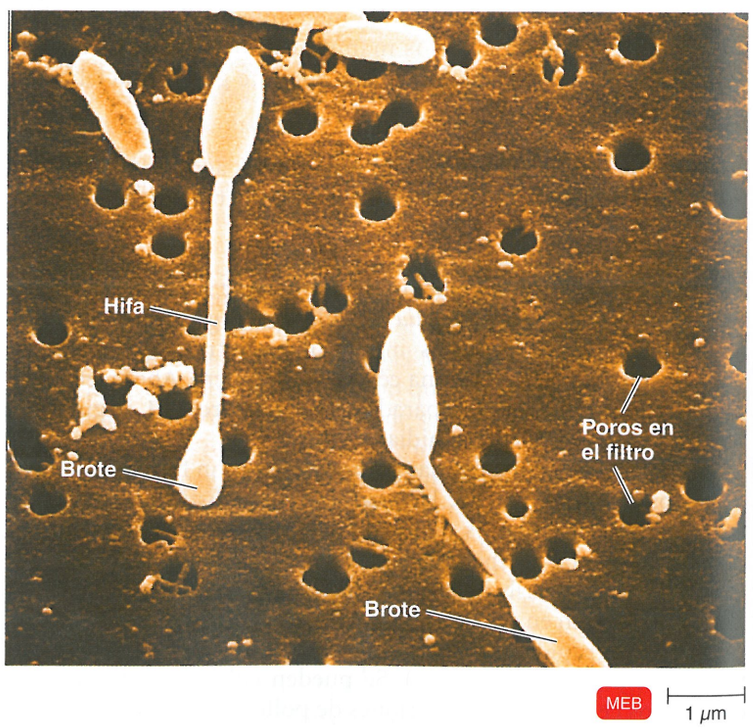



**Figura 11.3** ***Hyphomicrobium*, un tipo de bacteria que emite brotes.**

? La mayor parte de las bacterias no se reproduce por brotación; ¿qué método utilizan?

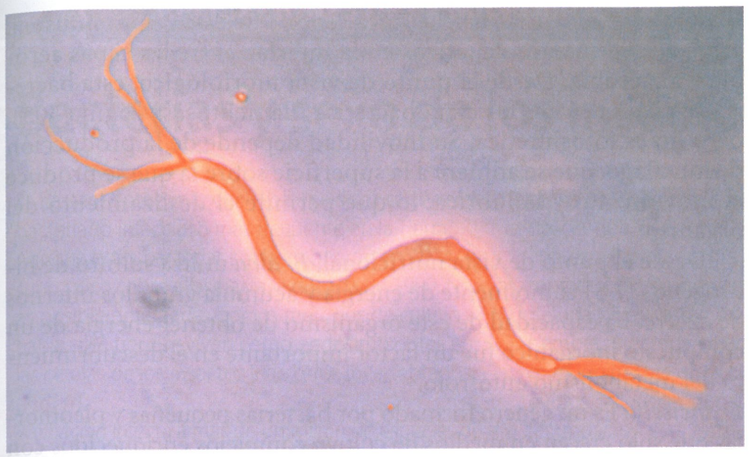



**Figura 11.4 *Spirillum volutans.*** Estas grandes bacterias helicoidales se encuentran en ambientes acuáticos. Obsérvense los flagelos polares.

? ¿Esta bacteria es móvil? ¿Cómo puede afirmarlo?

***Wolbachia*** Probablemente, *Wolbachia* representa el género bacteriano infeccioso más común en el mundo. Aun así, se sabe poco acerca de estas bacterias; solo viven dentro de las células de sus huéspedes, por lo general insectos (una relación conocida como *endosimbiosis*). Por ende, *Wolbachia* escapa a la detección por los métodos de cultivo habituales. Este fascinante grupo de bacterias se describe mejor en **Aplicaciones de la microbiología** (página 297).

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Construya una clave dicotómica para distinguir las alfaproteobacterias descritas en este capítulo. (*Ayuda:* vea un ejemplo en la página 292). **11-1**

## Betaproteobacterias

Existe una superposición considerable entre las betaproteobacterias y las alfaproteobacterias, por ejemplo, entre las bacterias nitrificantes consideradas antes. A menudo, las betaproteobacterias utilizan nutrientes que difunden desde zonas de descomposición anaerobia de materia orgánica, como gas hidrógeno, amoníaco y metano. En este grupo, se encuentran varias bacterias patógenas importantes.

***Acidithiobacillus*** Las especies de *Acidithiobacillus* y otras bacterias que oxidan el azufre son fundamentales en el ciclo del azufre (véase **Fig. 27.6**, página 778). Estas bacterias quimioautótrofas pueden obtener energía mediante la oxidación de las formas reducidas del azufre, como el sulfuro de hidrógeno ($H_2S$) o el azufre elemental ($S^0$), a sulfatos ($SO_4^{2-}$).

***Spirillum*** El hábitat del género *Spirillum* es, sobre todo, el agua dulce. Las bacterias del género *Spirillum* se mueven mediante flagelos polares convencionales, una diferencia morfológica importante respecto de las espiroquetas helicoidales (página 307), que utilizan filamentos axiales. Los espirilos son bacterias gramnegativas aerobias, relativamente grandes. *Spirillum volutans* es una bacteria que suele utilizarse como demostración para los estudiantes de microbiología que comienzan con el manejo del microscopio (**Fig. 11.4**).

***Sphaerotilus*** Las bacterias con vainas, que incluyen *Sphaerotilus natans*, se encuentran en aguas dulces y residuales. Estas bacterias gramnegativas con flagelos polares forman una vaina filamentosa hueca en la cual viven (**Fig. 11.5**). Las vainas les confieren protección y también colaboran en la acumulación de nutrientes. Es probable que *Sphaerotilus* contribuya al esponjamiento filamentoso (*"bulking"*), un problema importante en el tratamiento de aguas residuales (véase **Capítulo 27**).

***Burkholderia*** Antes, el género *Burkholderia* se agrupaba con el género *Pseudomonas*, que ahora se clasifica entre las gammaproteobacterias. Al igual que las pseudomonas, casi todas las especies de *Burkholderia* se mueven por medio de un flagelo polar único o un penacho de flagelos. La especie mejor conocida es el bacilo gramnegativo aerobio *Burkholderia cepacia*, que tiene un espectro nutricional extraordinario y es capaz de degradar más de 100 moléculas orgánicas diferentes. Esta capacidad suele ser un factor que interviene en la contaminación del equipamiento y los fármacos en los hospitales; en realidad, estas bacterias pueden crecer en soluciones desinfectantes (véase **Caso clínico** del **Capítulo 15**). Esta bacteria también es un problema en las personas con fibrosis quística, una enfermedad pulmonar genética, en quienes metaboliza secreciones respiratorias acumuladas.

*Burkholderia pseudomallei* es un residente de los suelos húmedos y causa de una enfermedad grave, la melioidosis, endémica en el sudeste de Asia y el norte de Australia (página 693).

***Bordetella*** El bacilo gramnegativo y aerobio *Bordetella pertussis* tiene especial importancia. Este patógeno es la causa de la tos ferina o coqueluche (p. 681).

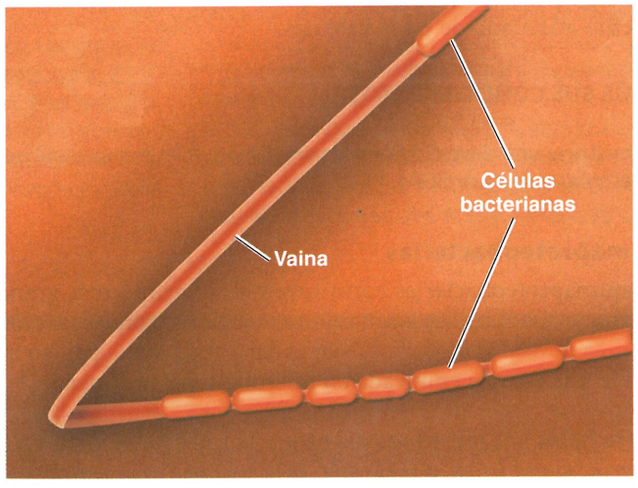



**Figura 11.5 *Sphaerotilus natans.*** Estas bacterias con vaina se encuentran en aguas residuales diluidas y en ambientes acuáticos. Forman vainas alargadas en las cuales viven. Poseen flagelos (no visibles aquí) y finalmente pueden nadar cuando se liberan de la vaina.

? ¿De qué modo ayuda la vaina a la célula?

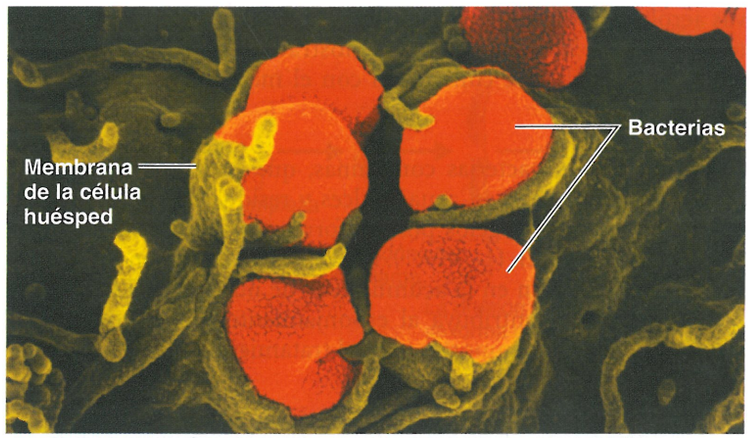



**Figura 11.6 El coco gramnegativo *Neisseria gonorrhoeae*.** Esta bacteria utiliza fimbrias y una membrana externa denominada Opa para adherirse a las células huésped. Después de la adherencia, la membrana de la célula huésped (verde) rodea a las bacterias (rojas).

? ¿De qué manera contribuyen las fimbrias a la patogenicidad?

***Neisseria*** Las bacterias del género *Neisseria* son cocos gramnegativos aerobios que suelen habitar en las mucosas de los mamíferos. Las especies patógenas comprenden *Neisseria gonorrhoeae* o gonococo, el agente causal de la gonorrea (página 751, Fig. 11.6 y Enfoque clínico del Capítulo 26, página 756), y *N. meningitidis*, el agente de la meningitis meningocócica (página 610).

***Zoogloea*** Este género es importante en el contexto de los procesos de tratamiento aerobio de las aguas residuales, como el sistema de lodos activados. A medida que crecen, las bacterias *Zoogloea* forman masas esponjosas y mucilaginosas que son esenciales para el funcionamiento adecuado de estos sistemas.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Construya una clave dicotómica para distinguir las betaproteobacterias descritas en este capítulo. **11-2**

## Gammaproteobacterias

Las gammaproteobacterias constituyen el subgrupo más grande de proteobacterias e incluyen una gran variedad de tipos fisiológicos. En Aplicaciones de la Microbiología del Capítulo 28, página 801, se describe una especie empleada en microbiología industrial.

**Thiotrichales** Los miembros del orden Thiotrichales incluyen *Thiomargarita namibiensis*, que no solo es la bacteria más grande conocida, sino que también presenta varias características inusuales. (Véase la sección sobre biodiversidad de la página 315). Otros miembros de este orden son *Beggiatoa*, el género característico desde el punto de vista nutricional, y *Francisella tularensis*, el patógeno que causa la tularemia.

***Beggiatoa*** *Beggiatoa alba*, la única especie de este género inusual, crece en sedimentos acuáticos en la interfaz entre las capas aerobia y anaerobia. Desde el punto de vista morfológico, esta bacteria se asemeja a ciertas cianobacterias filamentosas (página 303), pero no es fotosintética. Su movilidad depende de la producción de mucílago, que se adhiere a la superficie sobre la que se produce el movimiento y la lubrica, lo que permite el deslizamiento del organismo.

Desde el punto de vista nutricional, *B. alba* utiliza sulfuro de hidrógeno ($H_2S$) como fuente de energía y acumula gránulos internos de azufre. La capacidad de este organismo de obtener energía de un compuesto inorgánico fue un factor importante en el descubrimiento del metabolismo autótrofo.

***Francisella*** Es un género formado por bacterias pequeñas y pleomorfas que solo crecen en medios de cultivo complejos enriquecidos con sangre o extractos tisulares. *Francisella tularensis* causa la enfermedad tularemia. (Véase Enfoque en la enfermedades del Capítulo 23, página 643).

**Pseudomonadales** Los miembros del orden Pseudomonadales son bacilos o cocos gramnegativos aerobios. El género más importante en este grupo es *Pseudomonas*. El orden también incluye *Azotobacter, Azomonas, Moraxella* y *Acinetobacter.*

***Pseudomonas*** Este género, que es muy importante, consiste en bacilos gramnegativas aerobios que se mueven por medio de flagelos polares, ya sea únicos o en penachos (Fig. 11.7). Las pseudomonas son muy comunes en el suelo y en otros ambientes naturales.

Muchas especies de pseudomonas secretan pigmentos hidrosolubles extracelulares que difunden al medio. Una especie, *Pseudomonas aeruginosa*, produce un pigmento soluble de color azul verdoso. En ciertas condiciones, en especial en huéspedes debilitados, este microorganismo puede infectar la vía urinaria, quemaduras y heridas,

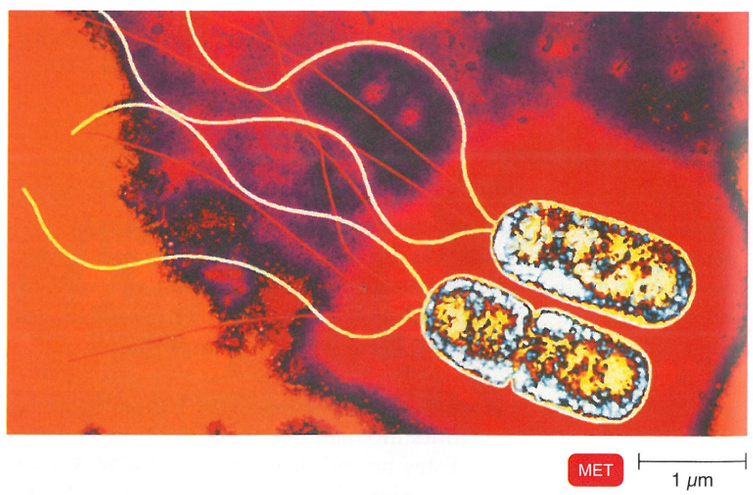



**Figura 11.7 *Pseudomonas*.** Esta fotografía de un par de bacterias *Pseudomonas* muestra los flagelos polares característicos del género. En algunas especies, solo se observa un flagelo (véase Fig. 4.7b, página 77). Obsérvese que una célula (en la parte inferior) está comenzando a dividirse.

? ¿Por qué la diversidad nutricional de estas bacterias las convierte en un problema en los hospitales?

APLICACIONES DE LA MICROBIOLOGÍA

# Bacterias y sexo de los insectos

Es bastante probable que *Wolbachia* sea el género bacteriano infeccioso más frecuente en la Tierra. Aunque estas bacterias se descubrieron en 1924, se supo poco sobre ellas hasta la década de 1990. No es posible detectarlas por los métodos de cultivo habituales porque viven como endosimbiontes en las células de los insectos y de otros invertebrados (**Fig. A**).

*Wolbachia* infecta a más de un millón de especies de insectos y otros invertebrados. En total, hasta el 75% de las especies de animales estudiadas portan esta bacteria. *Wolbachia* es esencial para los nematodos. Si se destruye la bacteria con antibióticos, el parásito huésped muere.

En algunos insectos, *Wolbachia* destruye a los machos de su especie huésped. Puede convertir a los machos en hembras por interferencia con la hormona masculina. Como muestra la **Figura B**, si un insecto macho y uno hembra no están infectados por *Wolbachia*, producen una descendencia normal. Si solo el macho está infectado, los insectos no se reproducen. Si uno o ambos insectos de una pareja están infectados, solo la hembra infectada se reproduce y transmite *Wolbachia* en el citoplasma de sus óvulos. La descendencia producida sin fecundación está formada por hembras. El resultado es que las bacterias se transmiten a la generación siguiente. Este tipo de reproducción, denominada *partenogénesis*, se ha observado en diversos insectos, y en ciertos anfibios y reptiles. Por lo tanto, surge una pregunta: ¿siempre es *Wolbachia* la responsable?

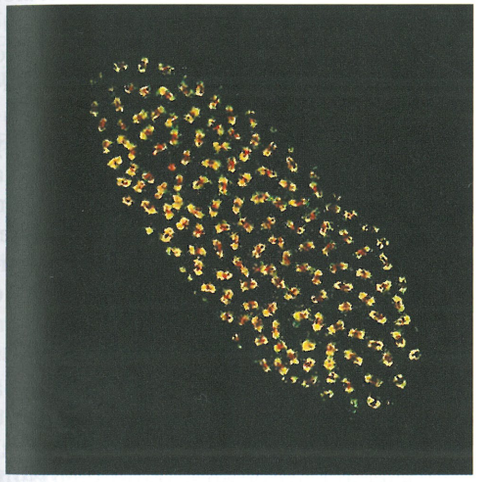



**Figura A Las bacterias *Wolbachia* son rojas dentro de las células de este embrión de mosca de la fruta.**

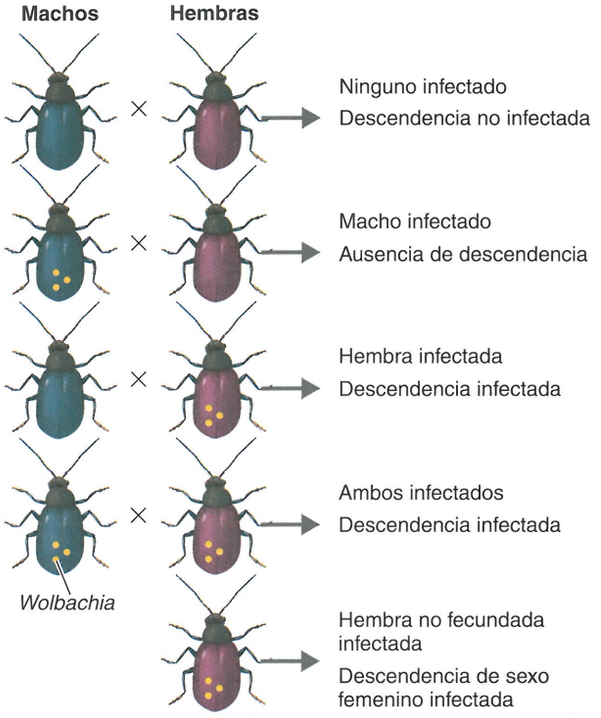



**Figura B En un par infectado, solo pueden reproducirse los huéspedes hembra.**

Las especies eucariontes se definen como organismos que se reproducen solo con miembros de su propia especie. Esta característica reproductiva evita la producción de híbridos y, en consecuencia, mantiene la singularidad de cada especie. En el laboratorio, los investigadores han descubierto que, después del tratamiento con antibióticos, las avispas de una especie producen una descendencia híbrida con otra especie. Este hecho plantea un interrogante acerca de la influencia que ha tenido *Wolbachia* sobre la evolución de los insectos. ¿Los insectos que no fueron infectados se reproducen de manera exitosa fuera de su especie?

*Wolbachia* puede estar evolucionando a un orgánulo, así como los microbios antiguos evolucionaron a mitocondrias. Recientemente, los investigadores descubrieron que *Wolbachia* puede transferir sus genes a las células huésped, y que los genes se expresan. Esta transferencia génica horizontal podría aportar nuevos rasgos al huésped.

Una cepa virulenta de *Wolbachia* denominada "popcorn" provoca lisis de las células huésped, o "pop" (estallido), que por último destruye al insecto huésped. Esta cepa podría utilizarse para matar mosquitos. Por otra parte, la eliminación de *Wolbachia* de los insectos considerados plaga podría dar como resultado un número menor de hembras, lo que reduciría el crecimiento de la población.

La biología singular de *Wolbachia* ha atraído a los investigadores interesados en cuestiones que varían desde las implicaciones evolutivas de la infección hasta los usos comerciales de este microorganismo.

y puede causar infecciones de la sangre (sepsis; página 639), abscesos y meningitis. Otras pseudomonas producen pigmentos fluorescentes solubles que brillan cuando se los ilumina con luz ultravioleta. Una especie, *P. syringae*, es un patógeno ocasional de las plantas. (Sobre la base de estudios de rRNA, algunas especies de *Pseudomonas* se han transferido al género *Burkholderia*, que ya fue analizado con las betaproteobacterias).

*Pseudomonas* tiene casi la misma capacidad genética que las levaduras eucariontes y casi la mitad que la de la mosca de la fruta. Como estas bacterias son menos eficaces que otras bacterias heterótrofas en la utilización de muchos de los nutrientes más comunes, aprovechan sus capacidades genéticas para compensar esto. Por ejemplo, *Pseudomonas* sintetizan una cantidad inusualmente grande de enzimas y pueden metabolizar una amplia variedad de sustratos.

Por consiguiente, es probable que contribuyan de manera significativa a la descomposición de sustancias químicas poco frecuentes, como plaguicidas, que se agregan al suelo.

En los hospitales y otros lugares donde se preparan agentes farmacológicos, la capacidad de estos microorganismos de crecer en presencia de cantidades mínimas de fuentes de carbono no habituales, como restos de jabones o vestigios de soluciones adheridos a las tapas de frascos, ha planteado problemas inesperados. *Pseudomonas* pueden llegar a crecer hasta en ciertos antisépticos, como los compuestos de amonio cuaternario. Su resistencia a la mayor parte de los antibióticos también constituye una causa de preocupación médica. Es probable que la resistencia se relacione con las características de las porinas de la pared celular, que controlan la entrada transmural de moléculas (véase **Capítulo 4**, página 81). El gran genoma de *Pseudomonas* también codifica varios sistemas de bombas de salida muy eficaces (página 571), que expulsan los antibióticos de la célula antes de que puedan actuar. *Pseudomonas* son responsables de alrededor de una cada 10 infecciones intrahospitalarias (nosocomiales; véase página 402), sobre todo en las unidades de quemados. Las personas con fibrosis quística también presentan una predisposición especial a las infecciones por *Pseudomonas* y por los miembros del género *Burkholderia* estrechamente relacionado.

Si bien *Pseudomonas* se clasifican como aerobios, algunas pueden sustituir el oxígeno por nitrato como aceptor terminal de electrones. Este proceso, la respiración anaeróbica, produce casi tanta energía como la respiración aeróbica (véase página 126). De este modo, las pseudomonas causan pérdidas importantes de nitrógeno valioso de los fertilizantes y el suelo. El nitrato ($NO_3^-$) es la forma de nitrógeno presente en los fertilizantes que las plantas utilizan con más facilidad. En condiciones de anaerobiosis, como en los suelos anegados, las pseudomonas finalmente convierten este valioso nitrato en nitrógeno gaseoso ($N_2$), que se pierde en la atmósfera (véase **Fig. 27.4**, página 777).

Muchas *Pseudomonas* pueden crecer a temperaturas de refrigerador. Esta característica, combinada con su capacidad de utilizar proteínas y lípidos, hace que contribuyan de manera importante al deterioro de los alimentos.

***Azotobacter y Azomonas*** Algunas bacterias fijadoras de nitrógeno, como *Azotobacter* y *Azomonas*, viven libremente en el suelo. Estas bacterias grandes, ovoides y con cápsulas importantes se utilizan con frecuencia en demostraciones de laboratorio de la fijación de nitrógeno. Sin embargo, para fijar cantidades de nitrógeno importantes en agricultura, requerirían fuentes de energía, como hidratos de carbono, cuya presencia en el suelo es limitada.

***Moraxella*** Los miembros del género *Moraxella* son cocobacilos aerobios estrictos, es decir, presentan una forma intermedia entre los cocos y los bacilos. *Moraxella lacunata* causa conjuntivitis, una inflamación de la conjuntiva, es decir, de la membrana que cubre el ojo y reviste los párpados (página 599).

***Acinetobacter*** El género *Acinetobacter* es aerobio y, por lo general, forma pares. Las bacterias viven naturalmente en el suelo y el agua. Un miembro de este género, *Acinetobacter baumanii*, representa una preocupación cada vez mayor en la comunidad médica, debido a la rapidez con la que se torna resistente a los antibióticos. Algunas cepas son resistentes a la mayoría de los antibióticos existentes. *A. baumanii*, aún no diseminado en los Estados Unidos, es un patógeno oportunista hallado fundamentalmente en contextos asistenciales. La resistencia a antibióticos del patógeno, combinada con la salud debilitada de los pacientes infectados, ha determinado una tasa de mortalidad inusitadamente alta. Sobre todo, *A. baumanii* es un patógeno respiratorio, pero también infecta piel, partes blandas y heridas, y en ocasiones invade el torrente sanguíneo. Es más resistente desde el punto de vista ambiental que la mayoría de las bacterias gramnegativas, y una vez establecido en un ámbito asistencial, es difícil de eliminar.

**Legionellales** Los géneros *Legionella* y *Coxiella* están estrechamente asociados en la segunda edición del *Manual de Bergey*, donde ambos figuran en el mismo orden: Legionellales. Como los microorganismos del género *Coxiella* comparten un estilo de vida intracelular con las rickettsias, antes se los consideraba de naturaleza similar a la de las rickettsias y se los agrupaba con ellas. Las bacterias *Legionella* crecen con facilidad en medios de cultivo artificiales adecuados.

***Legionella*** Las bacterias *Legionella* se aislaron por primera vez durante la investigación de la causa de un brote de neumonía conocido ahora como legionelosis (página 690). La investigación fue difícil porque estas bacterias no proliferaban en los medios de aislamiento de laboratorio habituales disponibles en ese entonces. Tras esfuerzos intensos se desarrollaron medios de cultivo especiales, que permitieron que los investigadores aislaran y cultivaran la primera *Legionella*. Ahora se sabe que los microorganismos de este género son relativamente comunes en arroyos y que colonizan hábitats como las tuberías de suministros de agua caliente de los hospitales y el agua de las torres de refrigeración de los sistemas de aire acondicionado. (Véase **Enfoque clínico** del **Capítulo 24**, página 694.) Su capacidad de sobrevivir y reproducirse dentro de las amebas acuáticas dificulta su erradicación de los sistemas de agua.

***Coxiella*** *Coxiella burnetii*, que causa la fiebre Q, antes se agrupaba con las rickettsias. Como ellas, las bacterias *Coxiella* precisan una célula de mamífero huésped para reproducirse. En cambio, a diferencia de las rickettsias, las bacterias *Coxiella* no se transmiten entre los seres humanos por picaduras de insectos o de garrapatas. Si bien las garrapatas del ganado albergan el microorganismo, la mayoría de las veces este se transmite por leche contaminada. En *C. burnetii* se observa un cuerpo similar a una espora (véase **Fig. 24.13**, página 692). Esto podría explicar la resistencia relativamente alta de estas bacterias a las agresiones de la transmisión aérea y el tratamiento térmico.

**Vibrionales** Los miembros de este orden son bacilos gramnegativos anaerobios facultativos. En su mayor parte, se los encuentra en hábitats acuáticos. A menudo, las especies de *Vibrio* son bacilos ligeramente curvos (**Fig. 11.8**). Un patógeno importante es *Vibrio cholerae*, el agente etiológico del cólera (página 717). La enfermedad se caracteriza por diarrea profusa y acuosa. *V. parahaemolyticus* causa una forma de gastroenteritis menos grave. Suele habitar en aguas saladas costeras, y se transmite a los seres humanos por la ingestión de mariscos crudos o cocidos de modo insuficiente.

**Enterobacteriales** Los miembros del orden Enterobacteriales son bacilos gramnegativos anaerobios facultativos que, si son móviles, tienen flagelos perítricos. Desde el punto de vista morfológico, los bacilos son rectos. Este es un grupo importante de bacterias que a menudo se denominan **entéricas**, lo que refleja el hecho de que habitan en el tubo digestivo de los seres humanos y de otros animales. Casi todas las enterobacterias son fermentadoras activas de la glucosa y de otros hidratos de carbono.

Dada la importancia clínica de las enterobacterias, hay muchas técnicas para aislarlas e identificarlas. En la Figura 10.9 (página 277), se muestra un método de identificación para algunas enterobacterias, la cual incorpora una herramienta moderna que comprende 15 pruebas bioquímicas. Las pruebas bioquímicas son especialmente importantes en el trabajo del laboratorio clínico y en la microbiología del agua y de los alimentos.

Las enterobacterias poseen fimbrias que las ayudan a adherirse a superficies o a mucosas. Los pili sexuales especializados ayudan en el intercambio de información genética entre las células, que incluye la resistencia a los antibióticos (véanse Figs. 8.26 y 8.27, páginas 228 y 229).

Las enterobacterias, al igual que muchas bacterias, producen proteínas denominadas bacteriocinas que causan la lisis de especies bacterianas estrechamente relacionadas y pueden colaborar para mantener el equilibrio ecológico de diversas enterobacterias en el intestino. Los géneros importantes del orden son *Escherichia, Salmonella, Shigella, Klebsiella, Serratia, Proteus, Yersinia, Erwinia, Enterobacter* y *Cronobacter*, todos considerados a continuación.

***Escherichia*** La especie bacteriana *Escherichia coli* es uno de los habitantes más comunes del tubo digestivo humano y, probablemente, el microorganismo más familiar en microbiología. Se sabe mucho acerca de la bioquímica y la genética de *E. coli*, que continúa siendo una herramienta importante para la investigación biológica básica; muchos investigadores la consideran casi una mascota de laboratorio. Su presencia en el agua o en los alimentos es una indicación de contaminación fecal (véase Capítulo 27, página 782). Por lo general, *E. coli* no es patógena, pero puede causar infecciones urinarias, y ciertas cepas producen enterotoxinas que causan la diarrea del viajero (página 722) y, en ocasiones, enfermedades muy graves transmitidas por los alimentos (véase *E. coli* O157:H7, página 719).

***Salmonella*** Casi todos los miembros del género *Salmonella* son potencialmente patógenos. En consecuencia, hay una gran cantidad de pruebas bioquímicas y serológicas para aislar e identificar este microorganismo en el ámbito clínico. Las salmonelas son habitantes comunes del tubo digestivo de muchos animales, en especial de las aves de corral y del ganado vacuno. En condiciones sanitarias inadecuadas, pueden contaminar los alimentos.

La nomenclatura del género *Salmonella* es inusual. En lugar de múltiples especies, los miembros del género *Salmonella* que son infecciosos para los animales de sangre caliente pueden considerarse en la práctica una especie única: *Salmonella enterica*. Esta especie se divide en más de 2 400 serovariedades o **serovars**, es decir, *variedades serológicas*. A menudo, se utiliza el término **serotipo** con el mismo significado. Para explicar estos términos, cuando se inyectan salmonelas en animales adecuados, sus flagelos, cápsulas y paredes




**Figura 11.8 *Vibrio cholerae.*** Obsérvese la curvatura de estos bacilos, característica del género.

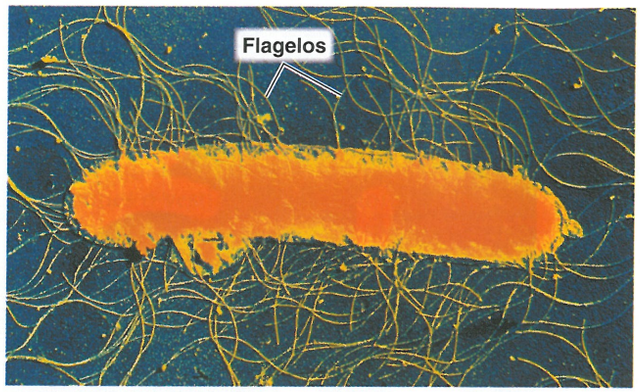
**?** ¿Qué enfermedad causa *Vibrio cholerae*?

celulares sirven como *antígenos* que inducen la formación de anticuerpos sanguíneos específicos contra cada una de estas estructuras. Así, se utilizan métodos *serológicos* para diferenciar los microorganismos. La serología se describe con más detalle en el Capítulo 18, pero por ahora será suficiente establecer que puede ser utilizada para diferenciar e identificar bacterias.

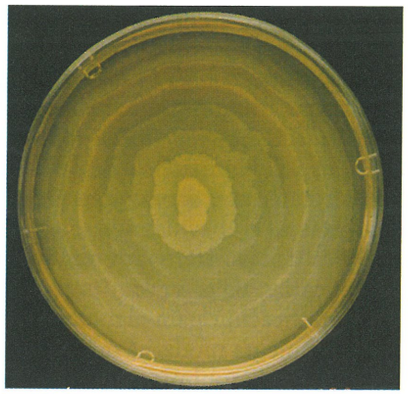
Una serovariedad como *Salmonella typhimurium* no es una especie, y sería más adecuado nombrarla como "Salmonella enterica serovar Typhimurium". La convención utilizada en la actualidad por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) consiste en escribir el nombre completo la primera vez que se menciona el microorganismo y luego abreviarlo como, por ejemplo, *Salmonella* Typhimurium. Para simplificar, en este libro identificaremos las serovariedades de salmonelas como si fuesen especies, es decir, *S. typhimurium*, etcétera.

Para diferenciar las serovariedades de *Salmonella*, pueden utilizarse anticuerpos específicos, existentes en el mercado, mediante un sistema conocido como el esquema de Kauffmann-White. Este esquema designa un microorganismo por medio de números y letras que corresponden a antígenos específicos de su cápsula, su pared celular y sus flagelos, que se identifican con las letras K, O y H, respectivamente. Por ejemplo, la fórmula antigénica de la bacteria *S. typhimurium* es O1,4,[5],12:H,i,1,2.* Muchas salmonelas se deno-

*Las letras derivan de los términos originales en alemán. Las colonias que se diseminan en una película delgada sobre la superficie del agar se describieron con la palabra alemana para película, *Hauch*. La motilidad necesaria para formar una película implicaba la presencia de flagelos, y se le asignó la letra H a los antígenos de los flagelos. Las bacterias inmóviles se describieron como *ohne Hauch*, sin película, y se asignó la O a los antígenos de la superficie o el cuerpo celular. Esta terminología también se aplica en la denominación de *E. coli* O157:H7, *Vibrio cholerae* O:1 y otros.




**(a)** *Proteus mirabilis* con flagelos perítricos



**(b)** Colonia en enjambre de *Proteus mirabilis*, que muestra anillos de crecimiento concéntricos

**Figura 11.9 *Proteus mirabilis.*** La comunicación química entre las células bacterianas determina que las células adaptadas a nadar en líquidos (escasos flagelos) se conviertan en células capaces de moverse sobre superficies (numerosos flagelos). El crecimiento concéntrico **(b)** se debe a la conversión periódica y sincronizada en formas con gran cantidad de flagelos capaces de moverse sobre superficies.

**?** La célula de *Proteus* de la fotografía probablemente forme "enjambres". ¿Cómo podría saberlo?

minan solo por sus fórmulas antigénicas. Las serovariedades pueden diferenciarse aún más por propiedades bioquímicas o fisiológicas especiales en biovariedades o **biovares**, o **biotipos**.

Un ordenamiento taxonómico reciente basado en la tecnología molecular de última generación agrega otra especie, *Salmonella bongori*. Esta es un residente de animales de "sangre fría" –aislada por primera vez en una lagartija de la ciudad de Bongor en la desértica nación africana de Chad– que rara vez se encuentra en seres humanos.

La fiebre tifoidea, causada por *Salmonella typhi*, es la enfermedad más grave producida por cualquier miembro del género *Salmonella*. Una enfermedad gastrointestinal menos grave causada por otras salmonelas se denomina salmonelosis (página 715). La salmonelosis es una de las formas más comunes de enfermedad transmitida por alimentos (véase **Enfoque clínico** del **Capítulo 25**, página 717).

***Shigella*** Las especies de *Shigella* causan una enfermedad denominada disentería bacilar o shigelosis (página 714). A diferencia de las salmonelas, estas bacterias solo se encuentran en los seres humanos. Algunas cepas de *Shigella* pueden provocar una disentería potencialmente fatal.

***Klebsiella*** Los miembros del género *Klebsiella* suelen hallarse en el suelo o el agua. Muchos aislamientos pueden fijar el nitrógeno de la atmósfera, lo que se ha postulado como una ventaja nutricional en poblaciones aisladas con escasa cantidad de nitrógeno proteico en su dieta. En ocasiones, la especie *Klebsiella pneumoniae* causa una forma grave de neumonía en los seres humanos.

***Serratia*** *Serratia marcescens* es una especie bacteriana que se distingue por la producción de pigmento rojo. En el ámbito hospitalario, el microorganismo puede encontrarse en catéteres, en soluciones salinas utilizadas para irrigación y en otras soluciones supuestamente estériles. Es probable que esta contaminación sea la causa de muchas infecciones urinarias y respiratorias en los hospitales.

***Proteus*** Las colonias de *Proteus* que se desarrollan en agar muestran un crecimiento de tipo enjambre. Las células de tipo enjambre con numerosos flagelos (**Fig. 11.9a**) se mueven hacia afuera en los bordes de la colonia y luego revierten a células normales con solo unos pocos flagelos y menor movilidad. Periódicamente aparecen nuevas generaciones de células tipo enjambre muy móviles, y el proceso se repite. Por consiguiente, una colonia de *Proteus* tiene el aspecto característico de una serie de anillos concéntricos (**Fig. 11.9b**). Este género de bacterias interviene en muchas infecciones de la vía urinaria y de las heridas.

***Yersinia*** *Yersinia pestis* causa la peste bubónica, la "muerte negra" de la Europa medieval. Las ratas urbanas de algunas partes del mundo y las ardillas terrestres del Sudoeste estadounidense son portadoras de estas bacterias. Por lo general, las pulgas transmiten los microorganismos entre los animales y los seres humanos, aunque el contacto con gotitas respiratorias de animales y personas infectados puede participar en la transmisión.

***Erwinia*** Las especies de *Erwinia* son fundamentalmente patógenos de las plantas, en las que algunas causan enfermedades de putrefacción blanda. Estas especies producen enzimas que hidrolizan la pectina entre las células vegetales individuales y hacen que estas se separen entre sí, una enfermedad que los anatomopatólogos de las plantas denominan *pudrición blanda.*

***Enterobacter*** Dos especies de *Enterobacter, E. cloacae* y *E. aerogenes*, pueden causar infecciones urinarias e intrahospitalarias. Presentan una amplia distribución en seres humanos y animales, así como en el agua, las aguas residuales y el suelo.

***Cronobacter*** Este es un género de bacterias baciliformes gramnegativas de la familia Enterobacteriaceae. Este género se introdujo en 2007, y en la actualidad hay siete especies denominadas. Estas bacterias son anaerobias facultativas y, en general, móviles. La especie tipo es *Cronobacter sakazakii*, que se conocía antes como *Enterobacter sakazakii*. Este microorganismo puede causar meningitis y enterocolitis necrosante en lactantes. Es frecuente en una serie de ambientes y alimentos. La mayoría de los casos afectan a adultos, aunque los brotes más publicitados se han asociado con fórmulas para lactantes contaminadas.

**Pasteurellales** Las bacterias del orden Pasteurellales son inmóviles; son conocidas sobre todo como patógenos humanos y animales.

***Pasteurella*** El género *Pasteurella*, conocido principalmente como patógeno de los animales domésticos, causa sepsis en el ganado vacuno, cólera aviar en los pollos y otras aves de corral, y neumonía en varios tipos de animales. La especie mejor conocida es *Pasteurella multocida*, que puede ser transmitida a los seres humanos por mordeduras de perros y gatos.

***Haemophilus*** Es un género muy importante de bacterias patógenas. Estos microorganismos habitan en las mucosas de las vías respiratorias superiores, la boca, la vagina y el tubo digestivo. La especie mejor conocida que afecta a los seres humanos es *Haemophilus influenzae*, denominada así hace mucho tiempo debido a la creencia errónea de que provocaba influenza (gripe).

El nombre *Haemophilus* deriva del requerimiento de sangre de estas bacterias en su medio de cultivo (*hemo* = sangre). Estas bacterias no pueden sintetizar partes importantes del sistema citocromo necesarias para la respiración y obtienen estas sustancias de la fracción hemo, conocida como **factor X**, de la hemoglobina sanguínea. El medio de cultivo también debe aportar el cofactor nicotinamida adenina dinucleótido (a partir de $NAD^+$ o de $NADP^+$), que se conoce como **factor V**. Los laboratorios clínicos emplean pruebas para el requerimiento de factores X y V para identificar los aislamientos como especies de *Haemophilus*.

*Haemophilus influenzae* es responsable de varias enfermedades importantes. Ha sido una causa frecuente de meningitis en los niños pequeños y es una causa usual de otitis. Otros cuadros clínicos provocados por *H. influenzae* son epiglotitis (un cuadro potencialmente fatal, en el cual se infecta y se inflama la epiglotis), artritis séptica en niños, bronquitis y neumonía. *Haemophilus ducreyi* es la causa del chancroide, una enfermedad de transmisión sexual (página 761).

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Construya una clave dicotómica para distinguir los órdenes de gammaproteobacterias descritas en este capítulo. **11-3**

## Deltaproteobacterias

Las deltaproteobacterias tienen la particularidad de incluir algunas bacterias que son predadoras de otras bacterias. Las bacterias de este grupo también contribuyen de modo importante al ciclo del azufre.

***Bdellovibrio*** Es un género particularmente interesante que ataca a otras bacterias gramnegativas. Se adhiere de manera muy firme

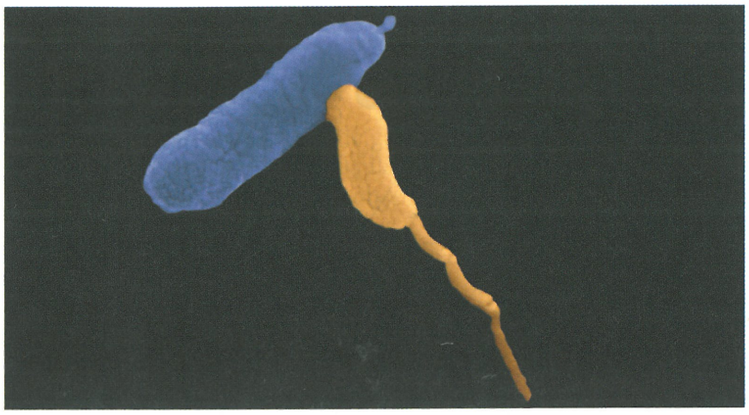



**Figura 11.10 *Bdellovibrio bacteriovorus.*** La bacteria amarilla es *B. bacteriovorus*. Está atacando a una célula bacteriana representada en azul.

? ¿Atacaría esta bacteria a *Staphylococcus aureus*?

(*bdella* = sanguijuela; **Fig. 11.10**) y, después de atravesar la capa más externa de las bacterias gramnegativas, se reproduce dentro del periplasma. Allí, la célula se alarga en una espiral tensa, que después se fragmenta casi de forma simultánea en varias células flageladas individuales. Luego, se produce la lisis de la célula huésped, lo que libera las células de *Bdellovibrio*.

**Desulfovibrionales** Los miembros del orden Desulfovibrionales son bacterias reductoras de azufre. Son anaerobias estrictas que utilizan formas oxidadas de azufre, como sulfatos ($SO_4^{2-}$) o azufre elemental ($S^0$), en lugar de oxígeno, como aceptores de electrones. El producto de esta reducción es el sulfuro de hidrógeno ($H_2S$). (Dado que el $H_2S$ no es asimilado como nutriente, este tipo de metabolismo se denomina *desasimilador*). La actividad de estas bacterias libera millones de toneladas de $H_2S$ a la atmósfera cada año y desempeña un papel importante en el ciclo del azufre (véase **Fig. 27.6**, página 778). Las bacterias que oxidan el azufre como *Beggiatoa* pueden utilizar el $H_2S$ como parte de la fotosíntesis o como una fuente de energía autótrofa.

*Desulfovibrio*, el género reductor de azufre mejor estudiado, se encuentra en sedimentos anaerobios y en el tubo digestivo de seres humanos y animales. Las bacterias que reducen el azufre y las que reducen el sulfato utilizan compuestos orgánicos como lactato, etanol o ácidos grasos como dadores de electrones. Esto reduce el azufre o el sulfato a $H_2S$. Cuando el $H_2S$ reacciona con el hierro, forma FeS insoluble, responsable del color negro de muchos sedimentos.

**Mixococales** En la primera edición del *Manual de Bergey*, los Myxococcales se clasificaban entre las bacterias con cuerpos de fructificación y deslizantes. Ilustran el ciclo de vida más complejo de todas las bacterias, parte del cual tiene un efecto predador sobre otras bacterias.

Las células vegetativas de las mixobacterias (*myxo* = moco) se mueven por deslizamiento y dejan detrás una huella mucilaginosa. *Myxococcus xanthus* y *M. fulvus* son representantes bien estudiados del género. Cuando se mueven, su fuente de nutrición son las bacterias que encuentran a su paso, a las que lisan y digieren enzimáti-

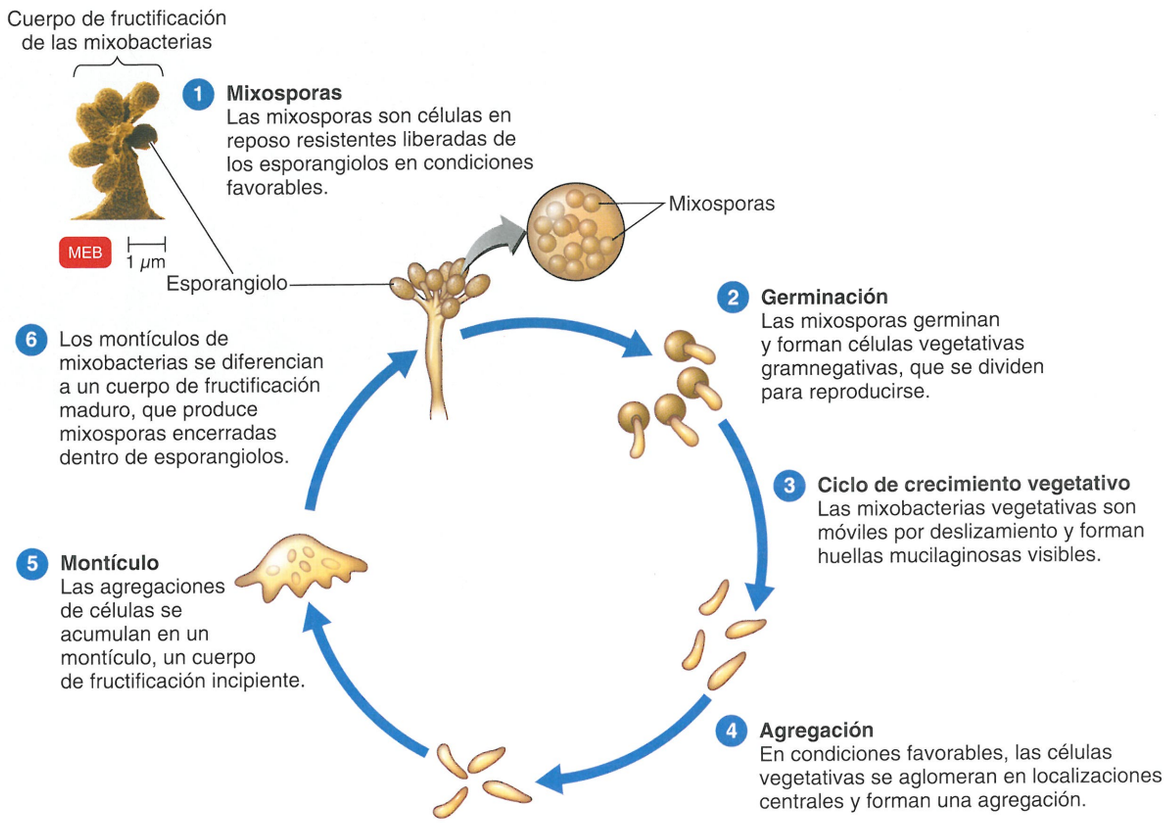



**Figura 11.11 Myxococcales.**

? ¿Cuál es el estadio de alimentación de este organismo?

camente. Por último, hay agregación de grandes cantidades de estos microorganismos gramnegativos (Fig. 11.11). En el sitio donde se agregan estas células móviles, se diferencian y forman un cuerpo de fructificación pedunculado macroscópico que contiene gran cantidad de células en reposo denominadas *mixosporas*. La diferenciación suele ser activada por el bajo contenido de nutrientes. En condiciones apropiadas, por lo general un cambio en los nutrientes, las mixosporas germinan y forman nuevas células vegetativas con capacidad de deslizamiento. El lector puede observar la similitud con el ciclo vital de los hongos mucilaginosos celulares eucariontes en la Figura 12.22 (página 344).

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Construya una clave dicotómica para distinguir las deltaproteobacterias descritas en este capítulo. **11-4**

### Epsilonproteobacterias

Las epsilonproteobacterias son bacilos gramnegativos delgados, helicoidales o curvos. Se considerarán dos géneros importantes que se movilizan por medio de flagelos y son microaerófilos.

***Campylobacter*** Las bacterias *Campylobacter* son vibrios microaerófilos; cada célula posee un flagelo polar. Una especie, *C. fetus*, causa aborto espontáneo en animales domésticos. Otra especie, *C. jejuni*, es una causa importante de brotes de enfermedad intestinal transmitida por alimentos.

***Helicobacter*** Las bacterias *Helicobacter* son bacilos curvos y microaerófilos con múltiples flagelos. La especie *Helicobacter pylori* se ha identificado como la causa más frecuente de úlceras pépticas en seres humanos y una causa de cáncer de estómago (Fig. 11.12; véase también Fig. 25.12, página 723).

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Construya una clave dicotómica para distinguir las epsilonproteobacterias descritas en este capítulo. **11-5**

## Bacterias gramnegativas que no son proteobacterias

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**11-6** Diferenciar planctomicetos, clamidias, Bacteroidetes, *Cytophaga* y Fusobacteria dibujando una clave dicotómica.

**11-7** Comparar las bacterias fotosintéticas púrpuras y verdes con las cianobacterias.

**11-8** Describir las características de espiroquetas y *Deinococcus*.

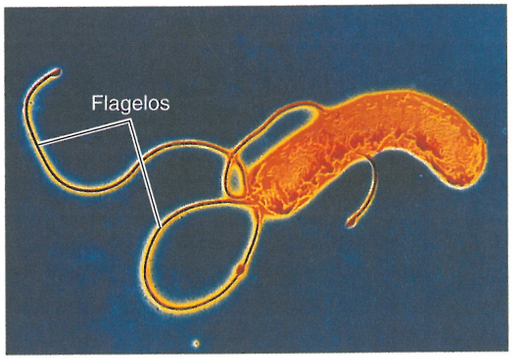



**Figura 11.12 *Helicobacter pylori.*** *H. pylori*, un bacilo curvo, es un ejemplo de una bacteria helicoidal que no realiza un giro completo.

? ¿En qué difieren las bacterias helicoidales de las espiroquetas?

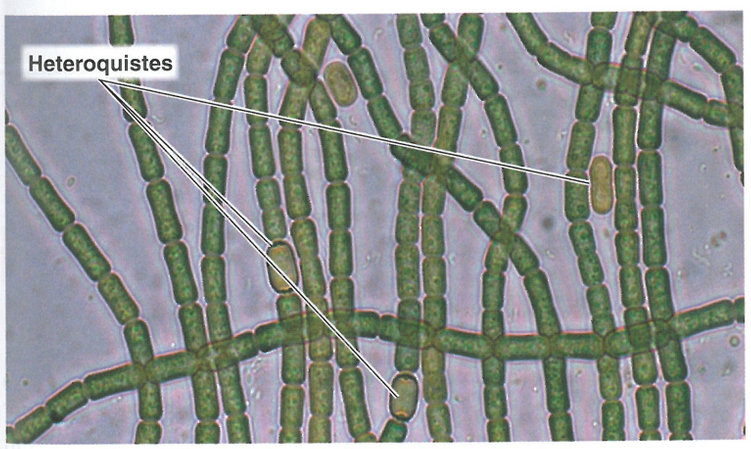
Existe una serie de bacterias gramnegativas importantes que no están estrechamente relacionadas con las proteobacterias gramnegativas.

## Cianobacterias (bacterias fotosintéticas oxigénicas)

Las cianobacterias, denominadas así por su pigmentación azul verdosa (*cian*) característica, alguna vez recibieron el nombre de algas azul verdosas. Aunque se asemejan a las algas eucariontes y a menudo ocupan los mismos nichos ambientales, se trata de una denominación que induce a error porque son bacterias, no algas. Sin embargo, las cianobacterias sí realizan fotosíntesis oxigénica, como lo hacen las plantas y las algas eucariontes (véase **Capítulo 12**). Muchas cianobacterias pueden fijar nitrógeno de la atmósfera. En la mayoría de los casos, esta actividad se localiza en células especializadas denominadas **heteroquistes**, que contienen enzimas que fijan el gas nitrógeno ($N_2$) en amonio ($NH_4^+$) y que puede ser utilizado por la célula en crecimiento (**Fig. 11.13a**). Las especies que crecen en el agua suelen tener vacuolas de gas que les proporcionan flotabilidad, lo que ayuda a que la célula flote en un ambiente favorable. Las cianobacterias que se mueven sobre superficies sólidas recurren a la motilidad por deslizamiento.

Las cianobacterias presentan variaciones morfológicas y varían de formas unicelulares que se dividen por fisión binaria simple (**Fig. 11.13b**) a formas coloniales que se dividen por fisión múltiple, a formas filamentosas que se reproducen por fragmentación de los filamentos. Por lo general, las formas filamentosas muestran cierta diferenciación de las células, que suelen estar unidas dentro de una envoltura o vaina.

La evidencia indica que las cianobacterias oxigénicas desempeñaron una función importante en el desarrollo de la vida en la Tierra, en la que al principio había poca cantidad de oxígeno libre que pudiera mantener las formas de vida como las que conocemos actualmente. La evidencia fósil indica que, cuando aparecieron las cianobacterias, la atmósfera contenía solo alrededor del 0,1% de oxígeno libre. Al aparecer las plantas eucariontes productoras de oxígeno millones de años más tarde, la concentración de oxígeno era superior al 10%. Es probable que el aumento se haya debido a la actividad fotosintética de las cianobacterias. El aire que respiramos ahora contiene alrededor de un 20% de oxígeno. Las cianobacterias, en especial las que fijan nitrógeno, son extremadamente importantes para el ambiente. Ocupan nichos ambientales similares a los ocupados por las algas eucariontes (véase **Fig. 12.10**, página 328), pero la capacidad de muchas de las cianobacterias de fijar el nitrógeno las torna aún más adaptables a los ambientes con deficiencias nutricionales. El papel ambiental de las cianobacterias se analiza de manera más exhaustiva en el **Capítulo 27**, en el análisis de la eutroficación (enriquecimiento nutricional excesivo de las masas de agua).




**(a)** Cianobacteria filamentosa que muestra heteroquistes, en los cuales tiene lugar la actividad fijadora de nitrógeno




**(b)** Cianobacteria unicelular no filamentosa, *Gloeocapsa*. Los grupos de estas células, que se dividen por fisión binaria, se mantienen unidos por el glucocáliz que los rodea

**Figura 11.13 Cianobacterias.**

? ¿Qué significa *anoxigénica*?

CUADRO **11.2** **Características seleccionadas de las bacterias fotosintéticas**

| Nombre común | Ejemplo | Filo | Comentarios | Dador de electrones para la reducción de $CO_2$ | Oxigénicas o anoxigénicas |
|---|---|---|---|---|---|
| Cianobacterias | *Anabaena* | Cyanobacteria | Fotosíntesis similar a la de las plantas; algunas utilizan la fotosíntesis bacteriana en condiciones de anaerobiosis | Por lo general, $H_2O$ | Por lo general, oxigénicas |
| Bacterias no sulfurosas verdes | *Chloroflexus* | Chloroflexi | Crecen como quimioheterótrofos en ambientes aerobios | Compuestos orgánicos | Anoxigénicas |
| Bacterias sulfurosas verdes | *Chlorobium* | Chlorobi | Depositan gránulos de azufre en el interior de las células | Por lo general, $H_2S$ | Anoxigénicas |
| Bacterias no sulfurosas púrpuras | *Rhodospirillum* | Proteobacteria | También pueden crecer como quimioheterótrofos | Compuestos orgánicos | Anoxigénicas |
| Bacterias sulfurosas púrpuras | *Chromatium* | Proteobacteria | Depositan gránulos de azufre en el interior de las células | Por lo general, $H_2S$ | Anoxigénicas |

## Filos Chlorobi y Chloroflexi (bacterias fotosintéticas anoxigénicas)

Desde el punto de vista taxonómico, las bacterias fotosintéticas generan cierta confusión. Los filos Cyanobacteria, Chlorobi y Chloroflexi comprenden bacterias gramnegativas, pero no están incluidos en las proteobacterias. Los miembros del filo fotosintético Chlorobi (género representativo: *Chlorobium*) se denominan **bacterias sulfurosas verdes**, mientras que los miembros del filo Chloroflexi (género representativo: *Chloroflexus*) se denominan **bacterias no sulfurosas verdes**. Estas dos variedades de bacterias no producen oxígeno durante la fotosíntesis. En el **Cuadro 11.2** se resumen las bacterias fotosintéticas.

En cambio, hay bacterias fotosintéticas gramnegativas que *están* incluidas genéticamente en las proteobacterias. Estas son las **bacterias sulfurosas púrpuras** y las **bacterias no sulfurosas púrpuras**, que se ubican en las alfaproteobacterias y las gammaproteobacterias, respectivamente.

En estos grupos bacterianos, el término *bacteria sulfurosa* indica que los microbios pueden utilizar $H_2S$ como un dador de electrones (véanse las ecuaciones siguientes). Si la clasificación es de *bacteria no sulfurosa*, los microbios tienen una capacidad por lo menos limitada de crecimiento fotótrofo, pero sin producción de oxígeno. Las cianobacterias, así como las plantas y las algas eucariontes, producen oxígeno ($O_2$) a partir del agua ($H_2O$) cuando realizan la fotosíntesis:

$$(1)\ 2H_2O + CO_2 \xrightarrow{\text{luz}} (CH_2O) + H_2O + O_2$$

Las *bacterias sulfurosas púrpuras* y *las bacterias sulfurosas verdes* utilizan compuestos de azufre reducido, como sulfuro de hidrógeno ($H_2S$), en lugar de agua y producen gránulos de azufre ($S^0$) en lugar de oxígeno, de la siguiente manera:

$$(2)\ 2H_2S + CO_2 \xrightarrow{\text{luz}} (CH_2O) + H_2O + 2S^0$$

*Chromatium*, mostrado en la **Figura 11.14**, es un género representativo. En alguna época, una pregunta importante en biología respecto de la fuente del oxígeno producido por la fotosíntesis de las plantas era si provenía de $CO_2$ o de $H_2O$. Hasta la introducción de los marcadores radioisotópicos, que rastrearon el oxígeno en el agua y el dióxido de carbono y finalmente respondieron la pregunta, la mejor evidencia de que el oxígeno provenía del $H_2O$ era la comparación de las ecuaciones 1 y 2. Asimismo, es importante comparar estas dos ecuaciones para comprender de qué manera el $H_2O$ puede ser reemplazada por compuestos de azufre reducido, por ejemplo $H_2S$, durante la fotosíntesis. Véase "La vida sin sol" en la página 776.

Otros fotoautótrofos, las *bacterias no sulfurosas púrpuras* y las *bacterias no sulfurosas verdes*, utilizan compuestos orgánicos como ácidos e hidratos de carbono para la reducción fotosintética del dióxido de carbono. Desde el punto de vista morfológico, las bacterias fotosintéticas son muy diversas, con formas en espiral, bacilos, cocos e, incluso, formas brotantes.

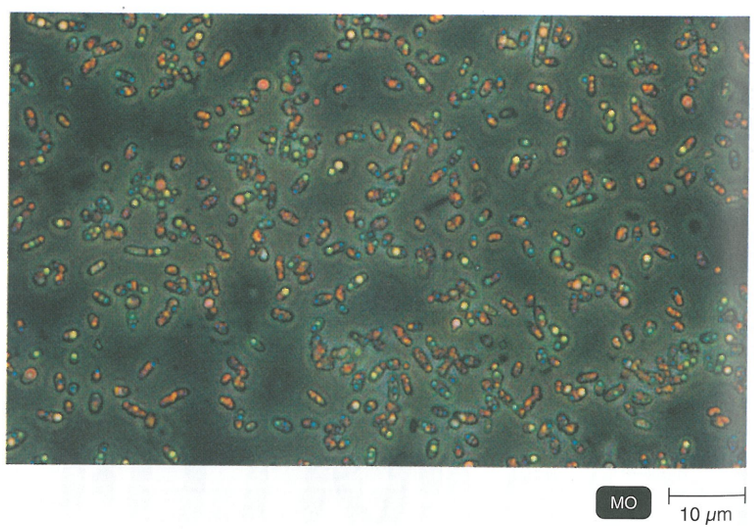
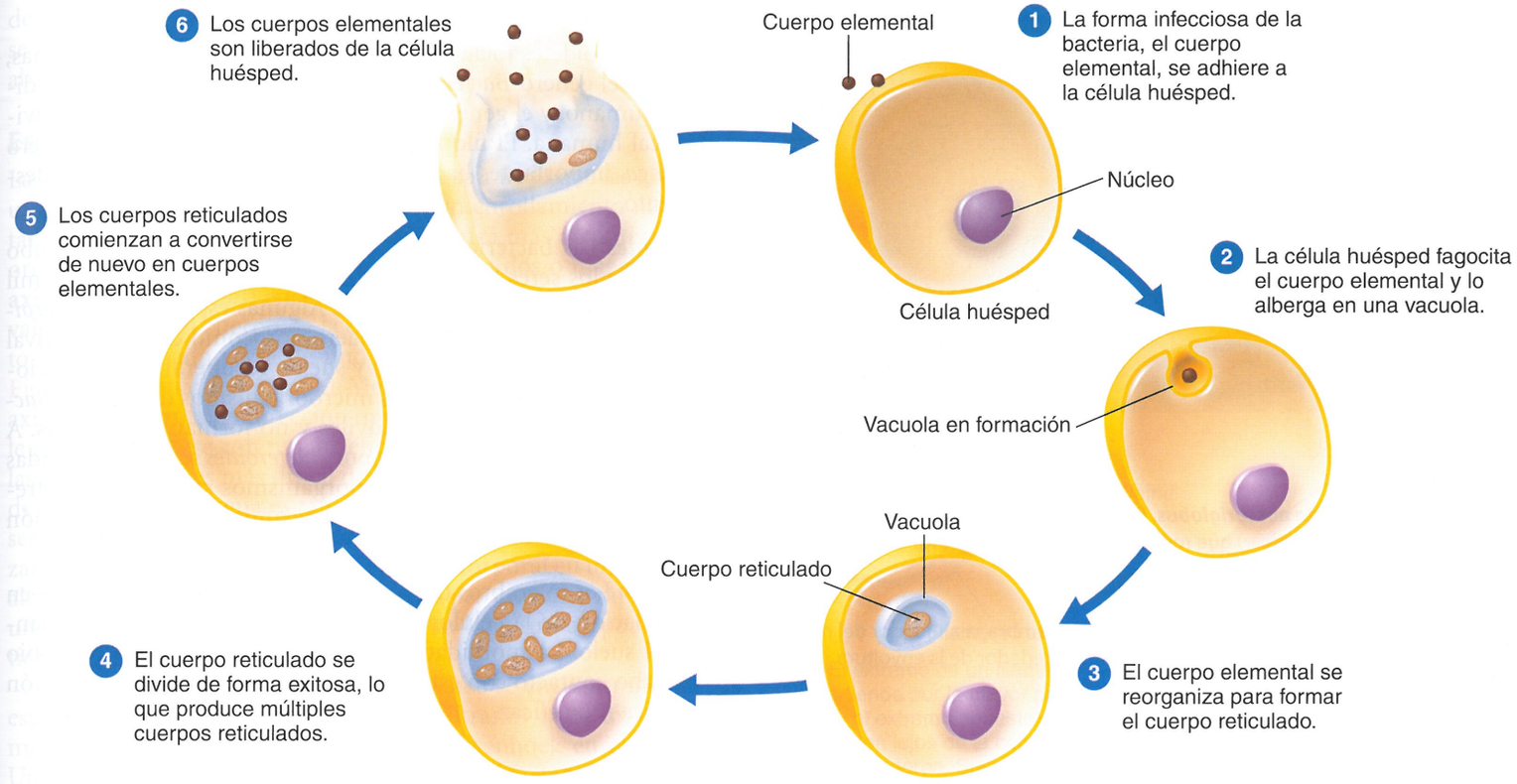
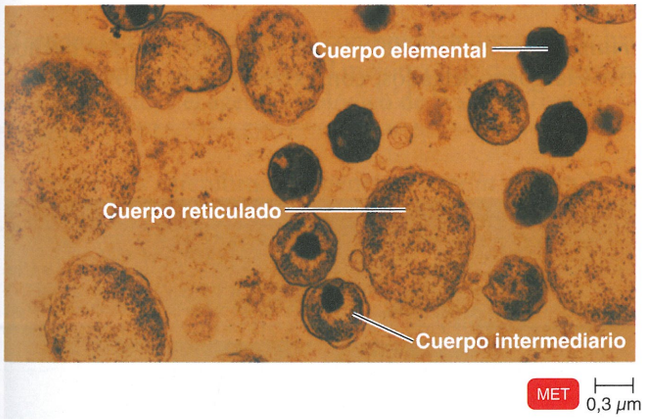



**Figura 11.14 Bacterias sulfurosas púrpuras.** Esta microfotografía de células del género *Chromatium* muestra los gránulos de azufre intracelulares como objetos refringentes multicolores. La razón de los cúmulos de azufre puede presumirse si se inspecciona la ecuación 2 en el texto.

**?** ¿En qué se diferencia la fotosíntesis de las cianobacterias de la de las bacterias sulfurosas púrpuras?




**(a)** Ciclo de vida general de las clamidias, que tarda cerca de 48 horas en completarse




**(b)** Microfotografía de *Chlamydophila psittaci* en el citoplasma de una célula huésped. Los **cuerpos elementales** son el estadio infeccioso; son densos, oscuros y relativamente pequeños. Los **cuerpos reticulados,** la forma en la cual se reproducen las clamidias dentro de la célula huésped, son más grandes y tienen un aspecto moteado. Los **cuerpos intermediarios,** un estadio entre los dos, presentan un centro oscuro.

**Figura 11.15 Clamidias.**

? ¿Qué estadio del ciclo vital es infeccioso para los seres humanos?

## Chlamydiae

Los miembros del filo Chlamydiae se agrupan con otras bacterias genéticamente similares que no contienen peptidoglucano en sus paredes celulares. Solo se considerarán los géneros *Chlamydia* y *Chlamydophila*. En ediciones previas del *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, estas bacterias se agrupaban con las rickettsias, debido a que todas ellas presentan crecimiento intracelular en células huéspedes. En la actualidad, las rickettsias se clasifican según su contenido genético con las alfaproteobacterias.

***Chlamydia* y *Chlamydophila*** *Chlamydia* y *Chlamydophila*, que se denominarán por el nombre común de clamidias, tienen un ciclo de desarrollo singular que es quizá su característica más distintiva (Fig. 11.15a). Son bacterias gramnegativas cocoides (Fig. 11.15b). El **cuerpo elemental** mostrado en la Figura 11.15 es el agente infeccioso. A diferencia de las rickettsias, las clamidias no necesitan insectos ni garrapatas para la transmisión. Se transmiten a los seres humanos por contacto interpersonal o por vía respiratoria a través del aire. Las clamidias pueden cultivarse en animales de laboratorio, cultivos celulares o en el saco vitelino de huevos de gallina embrionados.

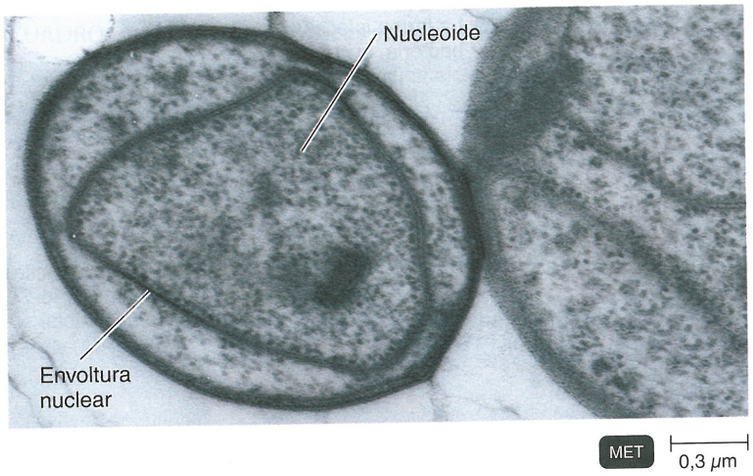



**Figura 11.16** ***Gemmata obscuriglobus.*** Este planctomiceto presenta una doble membrana (envoltura nuclear) que rodea su nucleoide (véase **Fig. 4.6**), que se asemeja a un núcleo eucarionte.

? ¿Puede ver una semejanza entre la doble membrana alrededor del nucleoide de esta fotografía y la membrana alrededor de la envoltura nuclear mostrada en la **Figura 4.24**?

Hay tres especies de clamidias que son patógenos significativos para los seres humanos. *Chlamydia trachomatis* es el patógeno mejor conocido del grupo y provoca más de una enfermedad importante. Entre esas enfermedades se encuentran el tracoma, una de las causas más frecuentes de ceguera en los seres humanos en los países menos desarrollados (página 602). También se la considera el principal agente causal de la uretritis no gonocócica, que puede ser la enfermedad de transmisión sexual más común en los Estados Unidos, y del linfogranuloma venéreo, otra enfermedad de transmisión sexual (página 760).

Dos miembros del género *Chlamydophila* son patógenos muy conocidos. *Chlamydophila psittaci* es el agente causal de la enfermedad respiratoria psitacosis (ornitosis) (página 691), y *Chlamydophila pneumoniae* es la causa de una forma de neumonía leve, con particular prevalencia en adultos jóvenes.

## Planctomicetos

Se afirma que los planctomicetos, un grupo de bacterias gramnegativas brotantes, "restan claridad a la definición de bacterias". Si bien su DNA los ubica entre las bacterias, se parecen a las archaea en la composición de sus paredes celulares, y algunos incluso tienen orgánulos que se asemejan al núcleo de una célula eucarionte. Los miembros del género *Planctomyces* son bacterias acuáticas que producen pedúnculos similares a los de *Caulobacter* (página 293) y tienen paredes celulares similares a las de archaea, es decir, sin peptidoglucano.

Una especie de planctomicetos, *Gemmata obscuriglobus*, tiene una doble membrana interna alrededor de su DNA, la cual se asemeja a un núcleo eucarionte (**Fig. 11.16**). Los biólogos se preguntan si esto podría convertir a *Gemmata* en un modelo del origen del núcleo eucarionte.

## Bacteroidetes

El filo Bacteroidetes incluye varios géneros de bacterias anaerobias, entre ellos el género *Bacteroides*, un habitante habitual del tubo digestivo humano, y el género *Prevotella*, que se encuentra en la cavidad bucal humana. El filo Bacteroidetes también incluye el género *Cytophaga*, importantes bacterias del suelo con motilidad por deslizamiento.

***Bacteroides*** Las bacterias del género *Bacteroides* viven en el tubo digestivo de los seres humanos en cantidades que se acercan a mil millones por gramo de materia fecal. Algunas especies de *Bacteroides* también residen en hábitats anaerobios, como el surco gingival (véase **Fig. 25.2** de la página 709) y suelen recuperarse de infecciones de los tejidos profundos. Los microorganismos del género *Bacteroides* son gramnegativos, inmóviles y no forman endosporas. A menudo, las infecciones causadas por *Bacteroides* se deben a heridas punzantes o a cirugía. Estos microorganismos son una causa frecuente de peritonitis, una inflamación secundaria a una perforación intestinal.

***Cytophaga*** Los miembros del género *Cytophaga* son importantes en la degradación de la celulosa y de la quitina, sustancias abundantes en el suelo. La motilidad por deslizamiento ubica al microbio en estrecho contacto con estos sustratos, lo que permite una acción enzimática muy eficaz.

## Fusobacterias

Las bacterias fusiformes comprenden otro filo de anaerobios. Estas bacterias suelen ser pleomorfas pero, como lo sugiere su nombre, pueden ser fusiformes (*fuso* = huso).

***Fusobacterium*** Los miembros del género *Fusobacterium* son bacilos gramnegativos largos y delgados, con extremos aguzados en lugar

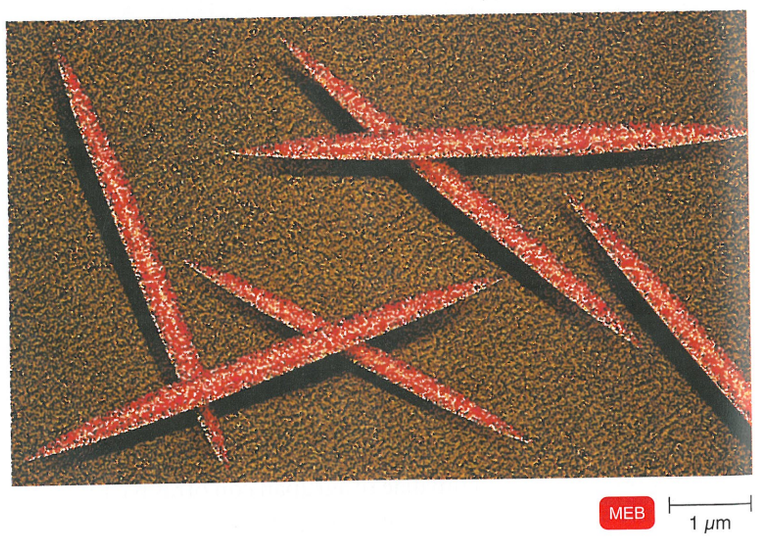



**Figura 11.17** ***Fusobacterium.*** Este es un bacilo anaerobio común hallado en el intestino humano. Obsérvense los extremos puntiagudos característicos.

? ¿En qué otro lugar del cuerpo humano se encuentra a menudo *Fusobacterium*?

de romos (Fig. 11.17). En los seres humanos, la mayoría de las veces se los encuentra en el surco gingival de las encías y pueden causar abscesos dentales.

## Espiroquetas

Las espiroquetas tienen una morfología espiralada que las asemeja a un resorte metálico; algunas presentan un enrollamiento más apretado que otras. Sin embargo, la característica más distintiva de este orden es el método de motilidad, que utiliza dos o más **filamentos axiales** (o *endoflagelos*) encerrados en el espacio existente entre una vaina externa y el cuerpo de la célula. Un extremo de cada filamento axial está fijado cerca de uno de los polos de la célula (véanse Figs. 4.10, página 79, y 11.18a). Mediante la rotación de su filamento axial, la célula rota en dirección opuesta, como un tirabuzón, lo que le permite moverse con mucha eficacia a través de los líquidos. Para las bacterias esto es más difícil de lo que podría parecer. En la escala de una bacteria, el agua es tan viscosa como la melaza lo es para los seres humanos. Sin embargo, en general una bacteria puede desplazarse a alrededor de 100 veces su longitud corporal en un segundo (o alrededor de 50 µm/s), mientras que un pez grande y rápido, como un atún, solo puede moverse 10 veces su longitud corporal en este tiempo.

En la cavidad oral de los seres humanos se encuentran muchas espiroquetas, y es probable que se encontraran entre los primeros microorganismos descritos por Van Leeuwenhoek en el siglo XVII. Una localización extraordinaria de las espiroquetas es la superficie de algunos de los protozoos que digieren la celulosa encontrados en las termitas, donde pueden funcionar como sustitutos de los flagelos. (Véase **Aplicaciones de la microbiología**, página 94).

***Treponema*** Las espiroquetas comprenden una serie de bacterias que son patógenos importantes. El mejor conocido es el género *Treponema*, que incluye el agente etiológico de la sífilis, *Treponema pallidum* (página 757) (Fig. 11.18b).

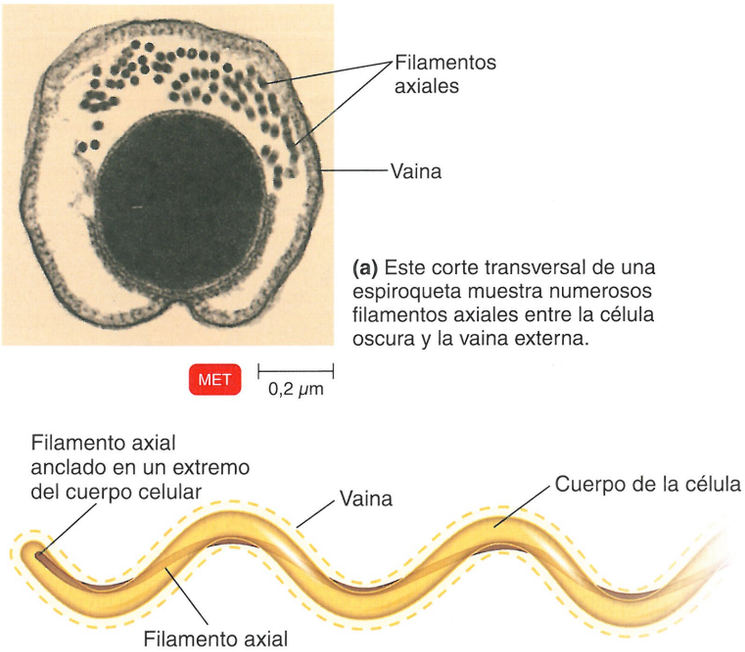
***Borrelia*** Los miembros del género *Borrelia* causan la fiebre recurrente (página 651) y la enfermedad de Lyme (página 651), enfermedades graves que suelen ser transmitidas por garrapatas o piojos.

***Leptospira*** La leptospirosis es una enfermedad que en general se transmite a los seres humanos a través de agua contaminada por especies de *Leptospira* (página 749). Las bacterias son excretadas en la orina de perros, ratas y cerdos, de manera que los perros y los gatos domésticos son vacunados de manera sistemática contra la leptospirosis. En la Figura 26.4 (página 750) se muestran células de *Leptospira* firmemente enrolladas.

## Deinococos

Los deinococos incluyen dos especies de bacterias que han sido muy estudiadas debido a su resistencia a ambientes extremos. Son grampositivas pero tienen una pared celular cuya estructura química es algo diferente de la de otros grampositivos. *Deinococcus radiodurans* es excepcionalmente resistente a la radiación, aún más de las endosporas. Puede sobrevivir a dosis de radiación de hasta 15 000 Grays (véase página 797), que es 1 500 veces la dosificación de radiación que mataría a un ser humano. El mecanismo de esta extraordinaria resistencia reside en un ordenamiento singular de su DNA que favorece la rápida reparación del daño por radiación. Muestra una resistencia similar a numerosos mutágenos químicos.

*Thermus aquaticus*, otro miembro singular de este grupo, es una bacteria inusualmente termoestable. Se aisló de una fuente termal del Parque Nacional de Yellowstone y es la fuente de la enzima termorresistente *Taq polimerasa*, esencial en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Este es el método que permite amplificar vestigios de DNA y utilizarlos para identificación (véase página 243).




**(a)** Este corte transversal de una espiroqueta muestra numerosos filamentos axiales entre la célula oscura y la vaina externa.

**(b)** El extremo de un filamento axial (endoflagelo) está unido a la célula y se extiende por la mayor parte de su longitud. Otro filamento axial está unido al extremo opuesto de la célula. Estos filamentos axiales no se extienden lejos de la célula, sino que permanecen entre el cuerpo celular y la vaina externa. Sus contracciones y relajaciones hacen que la célula helicoidal rote de manera similar a la de un tirabuzón.

**Figura 11.18 Espiroquetas.** Las espiroquetas son microorganismos helicoidales con filamentos axiales bajo una vaina externa que les permiten realizar un movimiento de rotación similar al de un tirabuzón.

**?** ¿En qué difiere la movilidad de una espiroqueta de la de *Spirillum* (véase Fig. 11.4)?

## EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Qué grupo de gramnegativos tiene un ciclo vital que incluye diferentes estadios? **11-6**
- ✓ Las bacterias fotosintéticas tanto púrpuras como verdes y las cianobacterias fotosintéticas utilizan fijación de $CO_2$ similar a la de las plantas para sintetizar hidratos de carbonos. ¿De qué manera difiere la fotosíntesis llevada a cabo por estos dos grupos de la fotosíntesis de las plantas? **11-7**
- ✓ ¿A qué géneros de bacterias distingue el filamento axial? **11-8**

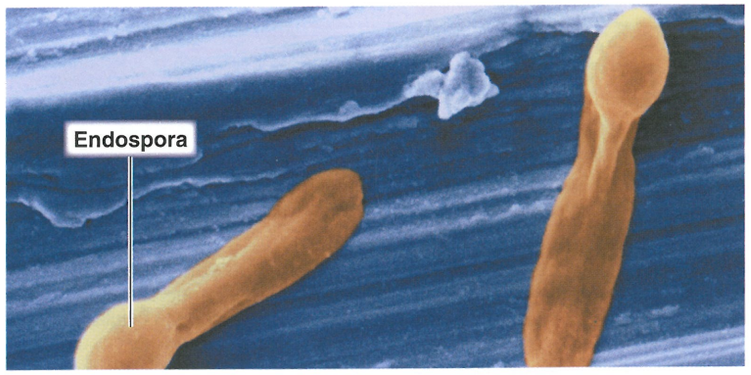



**Figura 11.19 *Clostridium difficile.*** Las endosporas de los clostridios suelen distender la pared celular, como se muestra aquí. La célula que contiene la endospora está deshidratada y aplanada como resultado de la preparación para microscopia electrónica.

? ¿Qué característica fisiológica de *Clostridium* lo convierte en un problema en caso de contaminación de heridas profundas?

# Bacterias grampositivas

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

**11-9** Diferenciar los géneros de firmicutes descritos en este capítulo dibujando una clave dicotómica.
**11-10** Diferenciar las actinobacterias descritas en este capítulo dibujando una clave dicotómica.

Las bacterias grampositivas pueden dividirse en dos grupos: las que tienen una alta proporción de G + C y las que tienen una baja proporción de G + C (véase "Ácidos nucleicos", página 45). Para ilustrar las variaciones de proporción de G + C, el género *Streptococcus* tiene un contenido bajo de G + C del 33 al 44%, y el género *Clostridium* tiene un contenido bajo del 21 al 54%. Incluidos en las bacterias grampositivas con bajo contenido bajo de G + C se encuentran los micoplasmas, aunque carecen de pared celular y, por consiguiente, no reaccionan con la coloración de Gram. Su relación de G + C es de 23 a 40%.

En cambio, los actinomicetos filamentosos del género *Streptomyces* tienen un alto contenido de G + C del 69 al 73%. Las bacterias grampositivas con una morfología más convencional, como las de los géneros *Corynebacterium* y *Mycobacterium*, tienen un contenido de G + C del 51 al 63% y del 62 al 70%, respectivamente.

Estos grupos bacterianos están ubicados en filos separados, **Firmicutes (baja contenido de G + C)** y **Actinobacteria (alto contenido de G + C)**.

## Firmicutes (bacterias grampositivas con bajo contenido de G + C)

Las bacterias grampositivas con bajo contenido de G + C se asignan al filo Firmicutes. Este grupo incluye importantes bacterias formadoras de endosporas, como las de los géneros *Clostridium* y *Bacillus*. También son de suma importancia médica los géneros *Staphylococcus, Enterococcus* y *Streptococcus*. En microbiología industrial es bien conocido el género *Lactobacillus*, que produce ácido láctico. Los micoplasmas, que no poseen pared celular, también pertenecen a este filo.

### Clostridiales

***Clostridium*** Los miembros del género *Clostridium* son anaerobios estrictos. Las células baciliformes contienen endosporas que suelen distenderlas (Fig. 11.19). La formación de endosporas por las bacterias es importante tanto en medicina como en la industria alimentaria, debido a la resistencia de las endosporas al calor y a numerosas sustancias químicas. Las enfermedades asociadas con clostridios son el tétanos (página 613), causado por *C. tetani*; el botulismo, causado por *C. botulinum*; y la gangrena gaseosa, causada por *C. perfringens* y otros clostridios. *C. perfringens* también es la causa de una forma frecuente de diarrea transmitida por los alimentos. *C. difficile* es un habitante del tubo digestivo que puede causar una diarrea grave. Esto solo sucede cuando el tratamiento antibiótico altera la microflora intestinal normal, lo que permite la proliferación excesiva de *C. difficile* productor de toxina.

***Epulopiscium*** Los biólogos consideraron durante mucho tiempo que las bacterias son pequeñas por necesidad, porque carecen de los sistemas de transporte de nutrientes presentes en los organismos eucariontes superiores y porque dependen de la difusión simple para obtener nutrientes. Estas características parecerían limitar de manera crítica el tamaño. En consecuencia, cuando en 1985 se observó por primera vez un organismo en forma de cigarro que vive en simbiosis en el intestino del pez cirujano del Mar Rojo, se consideró que era un protozoo. Por cierto, su tamaño sugería esto: el organismo medía hasta 80 × 600 μm –más de medio milímetro de longitud–, lo suficientemente grande para ser observado a simple vista (Fig. 11.20). En comparación con la bacteria *E. coli*, que mide cerca de 1 × 2 μm, este organismo tenía un volumen alrededor de un millón de veces mayor.

La investigación adicional del nuevo organismo reveló que ciertas estructuras externas consideradas similares a los cilios de los pro-

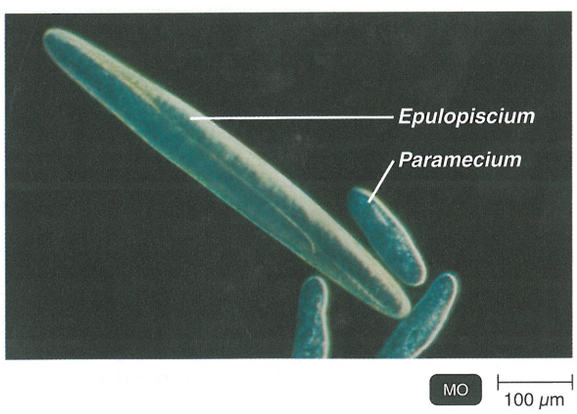
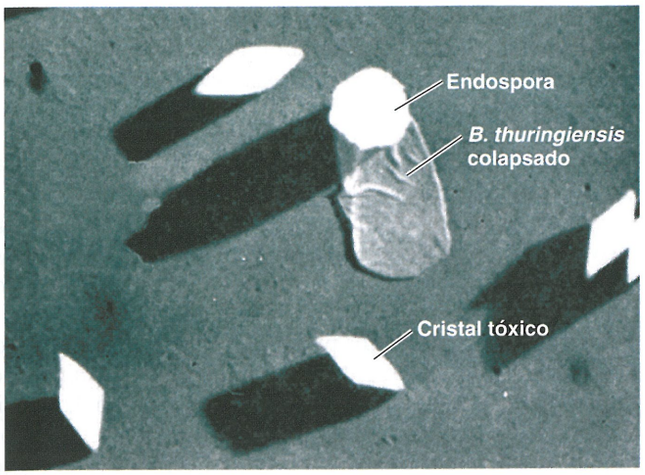



**Figura 11.20 Un procarionte gigante, *Epulopiscium fishelsoni*.** *Paramecium* es un protozoo, un grupo cuyos miembros suelen ser más grandes que las células bacterianas.

? ¿Por qué *Epulopiscium* no se encuentra en el mismo dominio que *Paramecium*?




*Bacillus thuringiensis*. Los cristas romboidales mostrados cerca de la endospora son tóxicos para los insectos que los ingieren. Esta microfotografía electrónica se realizó mediante la técnica de proyección de sombra.

**Figura 11.21 *Bacillus*.**

? ¿Qué estructura forman tanto *Clostridium* como *Bacillus*?

tozoos eran en realidad similares a los flagelos bacterianos, y que no presentaba un núcleo delimitado por una membrana. El análisis del RNA ribosómico permitió ubicar de modo concluyente a *Epulopiscium* con los procariontes. (El nombre significa "invitado al banquete de un pez". Está literalmente bañado en alimentos semidigeridos). Se asemeja mucho a las bacterias grampositivas del género *Clostridium*. Aunque parezca extraño, la especie *Epulopiscium fishelsoni* no se reproduce por fisión binaria. Las células hijas formadas dentro de la célula se liberan a través de una abertura en forma de hendidura en la célula parental. Esto puede estar relacionado con el desarrollo evolutivo de la esporulación.

Hace poco se descubrió que esta bacteria no se basa en la difusión para distribuir los nutrientes. En cambio, utiliza su mayor capacidad genética –tiene 25 veces más DNA que la célula humana y hasta 85 000 copias de por lo menos un gen– para fabricar proteínas en los sitios internos donde se las necesita. (En la página 315, se describe otra bacteria gigante descubierta más recientemente, *Thiomargarita*).

## Bacillales

El orden Bacillales incluye varios géneros importantes de bacilos y cocos grampositivos.

***Bacillus*** Las bacterias del género *Bacillus* suelen ser bacilos que producen endosporas. Se las encuentra con frecuencia en el suelo, y solo algunas son patógenas para los seres humanos. Varias especies producen antibióticos.

*Bacillus anthracis* causa el carbunco, una enfermedad del ganado bovino, ovino y equino que puede transmitirse a los seres humanos (página 309). A menudo, se lo menciona como un agente posible para la guerra biológica. (Véase **Aplicaciones de la microbiología** del **Capítulo 23**, página 648). El bacilo del carbunco es un anaerobio facultativo inmóvil que a menudo forma cadenas en cultivo. La endospora de localización central no distiende las paredes. Es probable que *Bacillus thuringiensis* sea el patógeno microbiano mejor conocido de los insectos (**Fig. 11.21**). Produce cristales intracelulares durante la esporulación. En los negocios de productos para jardinería se venden preparados comerciales que contienen endosporas y toxina cristalina (Bt) de esta bacteria para ser pulverizados sobre las plantas. *Bacillus cereus* es una bacteria habitual en el ambiente, y en ocasiones se la identifica como una causa de intoxicación por alimentos, en especial por alimentos con alto contenido de almidón como el arroz (página 724).

Las tres especies del género *Bacillus* que acabamos de describir presentan diferencias sustanciales, en especial en lo que se refiere a las propiedades que causan enfermedad. Sin embargo, están tan estrechamente relacionadas que los taxonomistas las consideran variantes de una única especie.

***Staphylococcus*** Los estafilococos adoptan una disposición típica en forma de racimos de uvas (**Fig. 11.22**). La especie más importante es *Staphylococcus aureus*, denominado así por sus colonias amarillas (*aureus* = dorado). Los miembros de esta especie son anaerobios facultativos.

Algunas características de los estafilococos son responsables de su patogenicidad, que puede adoptar muchas formas. Crecen relativamente bien en condiciones de presión osmótica elevada y humedad reducida, lo que en parte explica que puedan crecer y sobrevivir en las secreciones nasales (muchos de nosotros somos portadores nasales de esta bacteria) y en la piel. Esto también explica cómo puede crecer *S. aureus* en ciertos alimentos con presión osmótica elevada (como el jamón y otras carnes curadas) o en alimentos con baja humedad que tienden a inhibir el crecimiento de otros microorganismos. Es probable que el pigmento amarillo les confiera cierta protección contra los efectos antimicrobianos de la luz solar.

*S. aureus* produce varias toxinas que contribuyen a su patogenicidad, porque aumentan su capacidad de invadir el cuerpo o dañar los tejidos. La infección de heridas quirúrgicas por *S. aureus* es un problema frecuente en los hospitales, y su capacidad de de desarrollar una rápida resistencia a antibióticos como la penicilina lo vuelve particularmente peligroso para los pacientes hospitalizados. (Véase **Enfoque clínico** del **Capítulo 14**, página 411). *S. aureus* produce la toxina responsable del síndrome del shock




**Figura 11.22 *Staphylococcus aureus*.** Obsérvese la disposición en grupos similares a racimos de uva de estos cocos grampositivos.

? ¿Cuál es una de las ventajas ambientales de un pigmento?

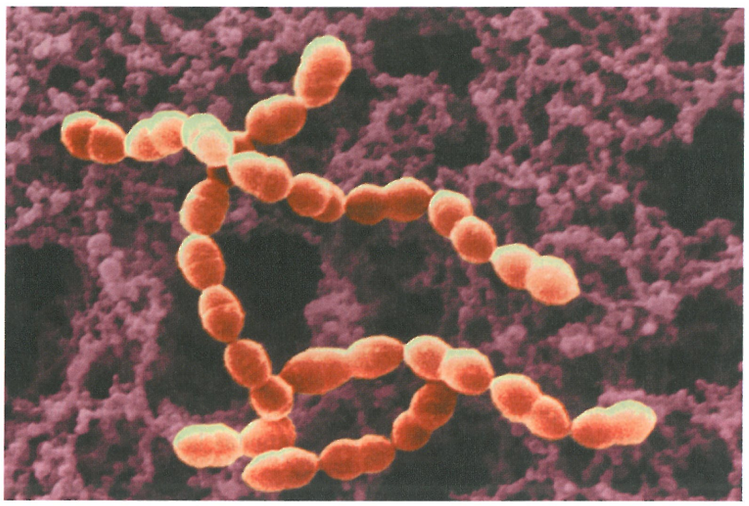



**Figura 11.23 *Streptococcus.*** Obsérvense las cadenas de células características de la mayoría de los estreptococos. Muchas de las células esféricas están en proceso de división y presentan un aspecto algo ovalado, en especial cuando se las observa con el microscopio óptico, que tiene menor aumento que esta microfotografía electrónica.

? ¿En qué se diferencia la disposición de *Streptococcus* de la de *Staphylococcus*?

tóxico, una infección grave caracterizada por fiebre elevada y vómitos que, en ocasiones, puede provocar la muerte. *S. aureus* también produce una **enterotoxina** que, al ser ingerida, provoca náuseas y vómitos; es una de las causas más frecuentes de intoxicación alimentaria (página 713).

## Lactobacillales

Dentro del orden Lactobacillales, hay varios géneros importantes. El género *Lactobacillus* es un representante de las bacterias productoras de ácido láctico, de gran importancia en la industria. La mayoría de estos microorganismos carecen del sistema citocromo y no pueden utilizar el oxígeno como aceptor de electrones. A diferencia de la mayor parte de los anaerobios estrictos, son aerotolerantes y pueden crecer en presencia de oxígeno, aunque lo hacen de manera deficiente en comparación con los microbios que utilizan oxígeno. Sin embargo, la producción de ácido láctico a partir de hidratos de carbono simples inhibe el crecimiento de los microorganismos competidores y les permite crecer de manera competitiva, pese a su metabolismo ineficaz. El género *Streptococcus* comparte las características metabólicas del género *Lactobacillus*. Hay varias especies importantes en la industria, pero los estreptococos son más conocidos por su patogenicidad. Los géneros *Enterococcus* y *Listeria* son más convencionales desde el punto de vista metabólico. Ambos son anaerobios facultativos y varias especies son patógenos importantes.

***Lactobacillus*** En los seres humanos, las bacterias del género *Lactobacillus* habitan en la vagina, el tubo digestivo y la cavidad oral. Los lactobacilos se utilizan comercialmente en la producción de chucrut, pickles, suero de la leche y yogur. Por lo general, en estas fermentaciones ácido lácticas participan una serie de lactobacilos, cada uno más tolerante al ácido que su predecesor.

***Streptococcus*** Los miembros del género *Streptococcus* son bacterias grampositivas esféricas que presentan una disposición típica en cadenas (Fig. 11.23). Desde una perspectiva taxonómica, constituyen un grupo complejo, probablemente responsable de una mayor variedad de enfermedades que cualquier otro grupo de bacterias.

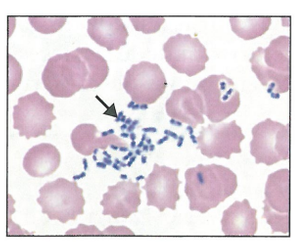
Los estreptococos patógenos producen varias sustancias extracelulares que contribuyen a su patogenicidad. Entre ellas hay productos que destruyen las células fagocíticas que las ingieren. Las enzimas producidas por algunos estreptococos favorecen la diseminación de las infecciones porque digieren el tejido conectivo del huésped, lo que también puede provocar una destrucción tisular extensa. (Véase la descripción de la fascitis necrosante en la página 585). Asimismo, las enzimas bacterianas digieren la fibrina (una proteína filiforme) de los coágulos sanguíneos, lo que permite la propagación de las infecciones desde los sitios de lesión.

Algunas especies no patógenas de estreptococos son importantes en la producción de lácteos (véase Capítulo 28, página 799).

**Estreptococos beta-hemolíticos** Una base útil para la clasificación de algunos estreptococos es el aspecto de sus colonias cuando crecen sobre agar-sangre. Las especies *beta-hemolíticas* producen una hemolisina que forma una zona clara de hemólisis en el agar-sangre (véase Fig. 6.9, página 161). Este grupo incluye al principal patógeno de los estreptococos, *Streptococcus pyogenes*, también conocido como estreptococo beta-hemolítico del grupo A. La denominación grupo A representa uno de los grupos antigénicos

## Caso clínico

Dos especies de bacterias que pueden causar meningitis son *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*. Entonces, la doctora Walker solicita que el laboratorio practique una coloración de Gram en el LCR y la sangre venosa de Mercy. Abajo se presenta la coloración de Gram de la sangre venosa de Mercy.




**¿Qué observa que podría modificar su lista de posibles causas?**

(A a G) de los estreptococos hemolíticos. Entre las enfermedades causadas por *S. pyogenes* (página 678) están la escarlatina, la faringitis (angina), la erisipela, el impétigo y la fiebre reumática. El factor de virulencia más importante es la proteína M de la superficie bacteriana (véase Fig. 21.6) por medio de la cual las bacterias evitan la fagocitosis. Otro miembro de los estreptococos beta-hemolíticos es *Streptococcus agalactiae*, que pertenece al grupo B. Es la única especie con el antígeno del grupo B y es la causa de una importante enfermedad del recién nacido, la sepsis neonatal (página 640).

**Estreptococos no beta-hemolíticos** Ciertos estreptococos no son beta-hemolíticos, pero cuando crecen en agar-sangre sus colonias están rodeadas por un color verdoso característico. Estos son los estreptococos *alfa-hemolíticos*. El color verdoso representa una destrucción parcial de los glóbulos rojos causada sobre todo por la acción del peróxido de hidrógeno producido por las bacterias, pero solo aparece cuando las bacterias crecen en presencia de oxígeno. El patógeno más importante de este grupo es *Streptococcus pneumoniae*, la causa de la neumonía neumocócica (página 689). Entre los estreptococos alfa-hemolíticos, también se encuentran las especies denominadas *estreptococos viridans*. Sin embargo, no todas las especies causan alfa-hemólisis verdosa (*virescent* = verde), de modo que este no es un nombre realmente satisfactorio para este grupo. Es probable que el patógeno más importante del grupo sea *Streptococcus mutans*, la causa principal de las caries dentales (página 709).

***Enterococcus*** Los enterococos están adaptados a zonas del cuerpo que son ricas en nutrientes pero pobres en oxígeno, como el tubo digestivo, la vagina y la cavidad oral. También se encuentran en gran cantidad en la materia fecal humana. Como son microbios relativamente resistentes, persisten como contaminantes en el ámbito hospitalario, en las manos, en la ropa de cama e incluso como aerosol fecal. En los últimos años, se han convertido en una causa importante de infecciones intrahospitalarias, en especial por su gran resistencia a la mayoría de los antibióticos. Dos especies, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, son responsables de gran parte de las infecciones de las heridas quirúrgicas y de la vía urinaria. En contextos médicos suelen ingresar en el torrente sanguíneo a través de procedimientos invasivos como catéteres permanentes.

***Listeria*** La especie patógena del género *Listeria*, *Listeria monocytogenes*, puede contaminar los alimentos, en especial los productos lácteos. Las características importantes de *L. monocytogenes* consisten en que sobrevive dentro de las células fagocíticas y es capaz de crecer a las temperaturas de refrigerador. Si infecta a una embarazada, el microorganismo plantea la amenaza de un parto con feto muerto o de daño grave para el feto.

## Mycoplasmatales

Los micoplasmas son muy pleomorfos porque carecen de pared celular (Fig. 11.24) y pueden producir filamentos que se asemejan a hongos, de allí su nombre (*mykes* = hongo y *plasma* = formado).

Las células del género *Mycoplasma* son muy pequeñas, de 0,1 a 0,25 µm, con un volumen celular de solo alrededor del 5% del de un bacilo típico. Como su tamaño y plasticidad les permitían atravesar los filtros que retenían a las bacterias, al principio se los consideró virus. Los micoplasmas quizá representan los microorganismos autorreplicantes más pequeños capaces de llevar una vida libre. Una especie tiene solo 517 genes; el mínimo necesario es de 265 a 350. Los estudios de su DNA sugieren que están genéticamente relacionados con el grupo de bacterias grampositivas que abarca los géneros *Bacillus, Streptococcus* y *Lactobacillus,* pero han sufrido una pérdida gradual de material genético. Para describir este proceso se ha empleado el término *evolución degenerativa.*

Entre los micoplasmas, el patógeno humano más importante es *M. pneumoniae*, que es la causa de una forma frecuente de neumonía leve.

Los micoplasmas pueden crecer en medios de cultivo artificiales que les proporcionen esteroles (si es necesario) y satisfagan otros requerimientos nutricionales o físicos especiales. Las colonias miden menos de 1 mm de diámetro y tienen un aspecto característico de "huevo frito" cuando se las observa con aumento (véase Fig. 24.13, página 692). Para muchos propósitos, a menudo resultan más satisfactorios los métodos de cultivo celular. De hecho, los micoplasmas crecen tan bien con este método que constituyen un problema de contaminación frecuente en los laboratorios de cultivos celulares.

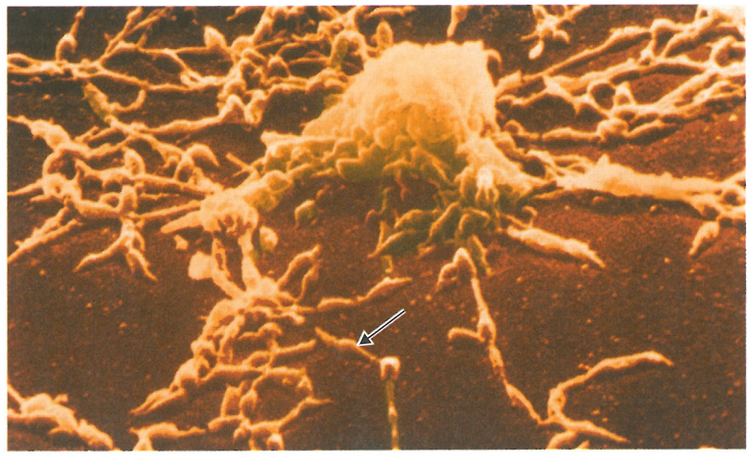



**Figura 11.24 *Mycoplasma pneumoniae.*** La microfotografía muestra el crecimiento filamentoso de *M. pneumoniae*. Esta bacteria no tienen pared celular; la membrana plasmática es la capa más externa. Las células son tan pequeñas que no es posible examinarlas por microscopia óptica. Las células individuales (flecha) tienen extensiones en cada extremo que probablemente ayuden a la motilidad por deslizamiento y a la adherencia a las células huésped. Dependen del huésped para la supervivencia y no sobreviven como organismos de vida libre.

? ¿De qué manera puede explicar la estructura celular de los micoplasmas su pleomorfismo?

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Con qué género está más estrechamente relacionado *Enterococcus*: *Staphylococcus* o *Lactobacillus*? **11-9**

## Actinobacteria (bacterias grampositivas con alto contenido de G + C)

Las bacterias grampositivas con alto contenido de G + C pertenecen al filo Actinobacteria. Muchas bacterias de este filo son sumamente pleomorfas; por ejemplo, los géneros *Corynebacterium* y *Gardnerella*, y diversos géneros como *Streptomyces* crecen solo como filamentos extensos, a menudo ramificados. En el filo Actinobacteria, se encuentran varios géneros patógenos importantes, como las especies de *Mycobacterium* que causan la tuberculosis y la lepra. Los géneros *Streptomyces, Frankia, Actinomyces* y *Nocardia* suelen denominarse de manera informal actinomicetos (del griego *actino* = rayo), dado que presentan una forma de crecimiento radiado o similar a una estrella en virtud de sus filamentos a menudo ramificados. Superficialmente, su morfología se asemeja a la de los hongos filamentosos; sin embargo, los actinomicetos son células procariontes, y sus filamentos tienen un diámetro mucho menor que el de los hongos filamentosos eucariontes. Algunos actinomicetos se asemejan aún más a los hongos filamentosos porque poseen esporas asexuales externas que utilizan para la reproducción. Las bacterias filamentosas, como los hongos filamentosos, son habitantes muy comunes del suelo, donde el patrón de crecimiento filamentoso ofrece ventajas. El organismo filamentoso puede sortear brechas sin agua entre las partículas del suelo para alcanzar un nuevo sitio nutricional. Esta morfología también le brinda una relación superficie:volumen mucho mayor y mejora su capacidad de absorber nutrientes en el ambiente altamente competitivo del suelo.

### *Mycobacterium*

Las micobacterias son bacilos aerobios no formadores de endosporas. El nombre *myco*, que significa similar a los hongos, derivó de su crecimiento filamentoso ocasional (véase Fig. 24.7, página 684). Muchas de las características de las micobacterias, como la coloración para ácido-alcohol resistencia, la farmacorresistencia y la patogenicidad, se relacionan con su pared celular distintiva que, desde el punto de vista estructural, es similar a la de las bacterias gramnegativas (véase Fig. 4.13c, página 82). Sin embargo, la capa de lipopolisacáridos más externa de las micobacterias es reemplazada por ácidos micólicos, que forman una capa cérea resistente al agua. Esto torna a las bacterias resistentes a agresiones como la desecación. Asimismo, pocos fármacos antimicrobianos pueden ingresar en la célula. (Véase Enfoque clínico del Capítulo 7, página 193). Los nutrientes entran en la célula a través de esta capa con gran lentitud, lo que constituye un factor en la baja velocidad de crecimiento de las micobacterias; algunas veces deben transcurrir semanas para que aparezcan colonias visibles. Las micobacterias incluyen los importantes patógenos *Mycobacterium tuberculosis*, que causa la tuberculosis (página 684), y *M. leprae*, que provoca la lepra (página 617).

Por lo general, las micobacterias se dividen en dos grupos: 1) las de crecimiento lento, como *M. tuberculosis*, y 2) las de crecimiento rápido, que forman colonias visibles en medios de cultivo apropiados en el término de 7 días. Las micobacterias de crecimiento lento tienen mayor probabilidad de ser patógenas para los seres humanos. El grupo de crecimiento rápido también contiene una serie de patógenos humanos ocasionales, no tuberculosos, que la mayoría de las veces infectan heridas. Sin embargo, es más probable que estas micobacterias sean microbios no patógenos del agua y el suelo.

### *Corynebacterium*

Las corinebacterias (*coryne* = en forma de garrote) tienden a ser pleomorfas, y a menudo su morfología varía según la edad de las células. La especie mejor conocida es *Corynebacterium diphtheriae*, el agente etiológico de la difteria (página 678).

### *Propionibacterium*

El nombre del género *Propionibacterium* deriva de la capacidad del microorganismo de formar ácido propiónico; algunas especies son importantes en la fermentación del queso suizo. *Propionibacterium acnes* son bacterias que se encuentran con frecuencia en la piel humana, y se las considera la causa bacteriana primaria del acné.

### *Gardnerella*

*Gardnerella vaginalis* es una bacteria que causa una de las formas más frecuentes de vaginitis (página 761). Siempre ha sido un poco difícil asignar una posición taxonómica a esta especie, que es variable respecto de la coloración de Gram y muestra un aspecto muy pleomorfo.

### *Frankia*

El género *Frankia* produce nódulos que fijan nitrógeno en las raíces del árbol aliso, así como los rizobios causan nódulos en las raíces de las legumbres (véase Fig. 27.4, página 777).

### Caso clínico

La coloración de Gram de la sangre venosa de Mercy muestra cocos grampositivos entre los eritrocitos. Como es preciso identificar la especie bacteriana que causa la meningitis de Mercy, el laboratorio cultiva después los cocos en agar sangre. Observe abajo los resultados.



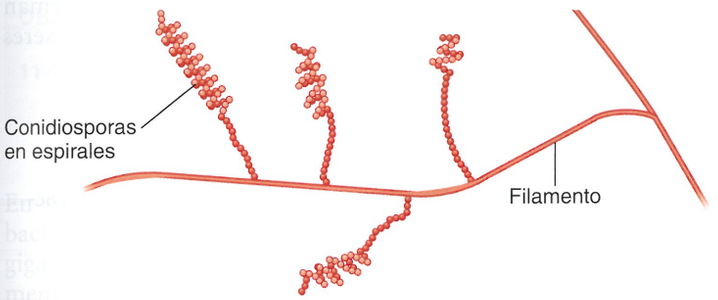
**Sobre la base de esta información nueva, ¿qué bacterias son responsables de la meningitis de Mercy? (Pista: véase Fig. 6.9, página 161).**

### *Streptomyces*

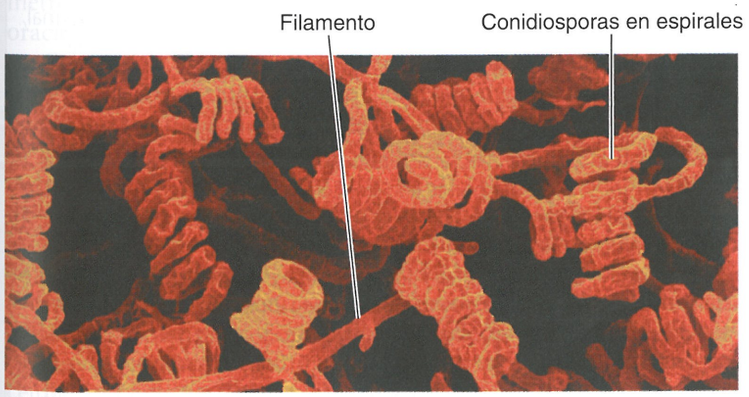
*Streptomyces*, el género mejor conocido de los actinomicetos, es una de las bacterias aisladas con mayor frecuencia del suelo (Fig. 11.25). Las esporas reproductivas asexuales de *Streptomyces* se forman en los extremos de los filamentos aéreos. Si cada espora se deposita en un sustrato adecuado, puede germinar y formar una colonia nueva. Estos microorganismos son aerobios estrictos. A menudo producen enzimas extracelulares que les permiten utilizar proteínas, polisacáridos (como almidón y celulosa) y muchas otras materias orgánicas halladas en el suelo. Por lo general, *Streptomyces* produce un compuesto gaseoso denominado *geosmina*, que le confiere al suelo fresco su típico aroma a moho. Las especies de *Streptomyces* son valiosas porque producen la mayor parte de los antibióticos comerciales (véase **Cuadro 20.1**, página 550). Esto determinó un estudio exhaustivo del género, del que se describieron casi 500 especies.

### *Actinomyces*

El género *Actinomyces* está formado por microorganismos anaerobios facultativos que se encuentran en la boca y las fauces de seres humanos y animales. En ocasiones, forman filamentos que pueden fragmentarse (Fig. 11.26). Una especie, *Actinomyces israelii*, causa la actinomicosis, una enfermedad que destruye los tejidos y suele afectar la cabeza, el cuello o los pulmones.




**(a)** Dibujo de un estreptomiceto típico que muestra el crecimiento filamentoso y ramificado, con conidiosporas asexuales reproductoras en los extremos de los filamentos




**(b)** Espirales de conidiosporas sostenidas por filamentos del estreptomiceto

**Figura 11.25** ***Streptomyces.***

? ¿Por qué *Streptomyces* no se clasifica con los hongos?

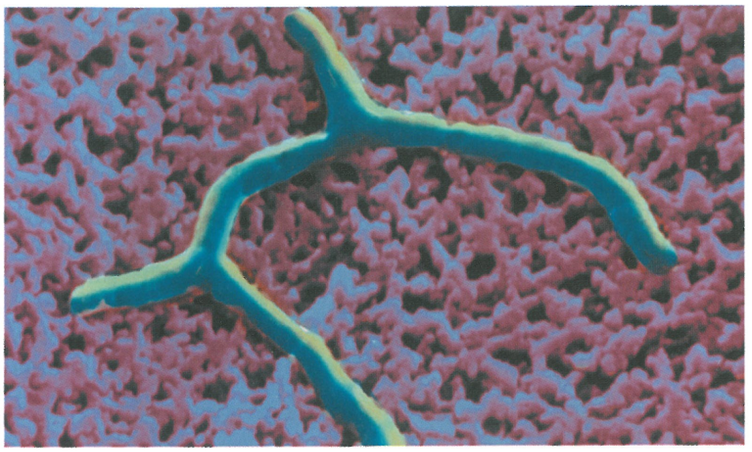



**Figura 11.26** ***Actinomyces.*** Obsérvese la morfología filamentosa ramificada.

? ¿Por qué estas bacterias no se clasifican como hongos?

### *Nocardia*

El género *Nocardia* se asemeja morfológicamente a *Actinomyces*; sin embargo, estas bacterias son aerobias. Para reproducirse, forman filamentos rudimentarios que se fragmentan en bacilos cortos. La estructura de su pared celular es similar a la de las micobacterias; por consiguiente, a menudo son ácido-alcohol resistentes. Las especies de *Nocardia* son comunes en el suelo. Algunas especies, como *Nocardia asteroides*, a veces causan una infección pulmonar difícil de tratar. *N. asteroides* también es uno de los agentes causales del micetoma, una infección destructiva localizada de los pies o de las manos.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Qué grupo de bacterias elabora la mayoría de los antibióticos importantes desde el punto de vista comercial? **11-10**

## Caso clínico

Los resultados del agar-sangre y la coloración de Gram muestran estreptococos beta-hemolíticos. La doctora Walker envía una solicitud al laboratorio para la tipificación de Lancefield (véase **Capítulo 1**, página 12) del hemocultivo para averiguar qué especie de *Streptococcus* está causando la meningitis de Mercy. Los resultados corroboran la presencia de antígeno grupo B de Lancefield, lo que confirma un diagnóstico de infección por *Streptococcus* del grupo B (EGB), o *S. agalactiae*. Si bien la madre de Mercy tuvo pruebas negativas para EGB cuando estaba embarazada, la doctora Walker pide que se repita la prueba. Esta vez, el resultado es positivo.

***¿Qué es EGB?***

# Dominio Archaea

A fines de la década de 1970 se descubrió un tipo característico de célula procarionte. Lo más llamativo era que las paredes de estos procariontes carecían del peptidoglucano común a la mayor parte de las bacterias. Muy pronto se supo que también compartían muchas secuencias de rRNA, y que las secuencias eran diferentes de las del Dominio Bacteria y de las de los organismos eucariontes. Estas diferencias eran tan importantes que, en la actualidad, estos organismos constituyen una agrupación taxonómica nueva, el Dominio Archaea.

## Diversidad dentro de Archaea

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**11-11** Mencionar un hábitat para cada grupo de Archaea.

Este grupo de procariontes excepcionalmente interesante es muy diverso. La mayoría presenta una morfología convencional, es decir, bacilos, cocos y hélices, pero algunos poseen una morfología muy inusual según ilustra la Figura 11.27. Algunos son grampositivos; otros, gramnegativos; algunos se dividen por fisión binaria; otros, por fragmentación o brotación; unos pocos carecen de paredes celulares. Los miembros cultivados de las archaea pueden ubicarse en cinco grupos fisiológicos o nutricionales.

Desde el punto de vista fisiológico, las archaea se encuentran en condiciones ambientales extremas. Los **extremófilos**, como se los conoce, incluyen halófilos, termófilos y acidófilos (véase "La vida en ambientes extremos" en la página 153). No hay ninguna archaea patógena conocida.

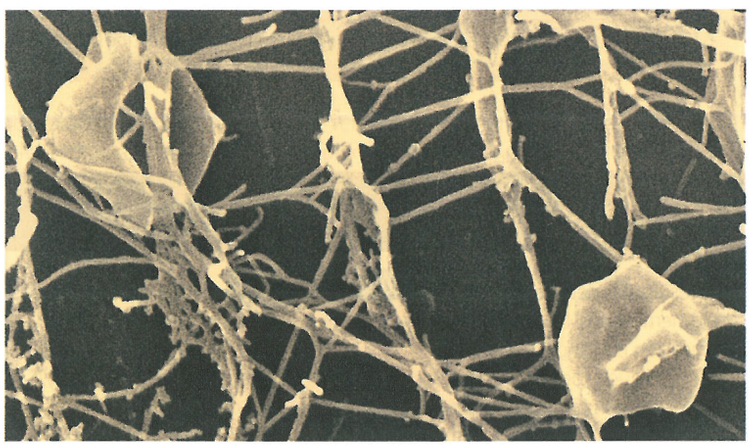



**Figura 11.27 Archaea.** *Pyrodictium abyssi*, un miembro inusual de las archaea que crece en el sedimento de las profundidades del océano a una temperatura de 110 °C. Las células tienen forma de disco con una red de túbulos (cánulas). La mayoría de los miembros de Archaea presentan una morfología más convencional.

? Los términos incluidos en el nombre, *pyro* y *abyssi*, ¿sugieren una base para la denominación de esta bacteria?

Los halófilos se desarrollan en concentraciones de sal de más del 25%, como las halladas en el Gran Lago Salado (Great Salt Lake) de los Estados Unidos y en los estanques que sufren evaporación solar. Se encuentran ejemplos de estas bacterias en el género *Halobacterium*, algunas de las cuales pueden requerir estas concentraciones de sal para crecer. Las temperaturas de crecimiento óptimas de las archaea extremadamente termófilas son de 121 °C, lo que se establece porque las archaea crecen cerca de una fumarola hidrotermal a 2 000 metros de profundidad en el océano. Es posible hallar archaea acidófilas que crecen a valores de pH inferiores a cero y con frecuencia, también a altas temperaturas. Un ejemplo es *Sulfolobus*, cuyo pH óptimo es de alrededor de 2, y su temperatura óptima, de más de 70 °C.

Desde la perspectiva nutricional, el océano contiene numerosas archaea *nitrificantes* que oxidan amoníaco para obtener energía. También podrían hallarse algunas en los suelos. Los metanógenos son archaea anaerobias estrictas, las cuales producen metano como producto terminal por combinación de hidrógeno ($H_2$) con dióxido de carbono ($CO_2$). No hay ningún metanógeno bacteriano conocido. Estas archaea son de considerable importancia económica cuando se las utiliza en el tratamiento de aguas residuales (véase la discusión sobre digestión con lodos en el Capítulo 27, páginas 787-788). Los metanógenos también forman parte de la microflora del colon, la vagina y la boca de los seres humanos.

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

✓ ¿Qué clase de archaea poblaría estanques que se evaporan por la acción solar? **11-11**

## Caso clínico resuelto

El EGB suele formar parte de la microflora intestinal o genitourinaria normal, pero puede causar enfermedad en individuos inmunosuprimidos. En la década de 1970, el EGB surgió como una causa importante de sepsis bacteriana neonatal y una causa infecciosa importante de morbilidad neonatal en los Estados Unidos. La bacteria, un colonizador habitual del aparato genital materno, puede infectar al feto durante la gestación y provocar su muerte. Asimismo, el feto puede adquirir EGB durante su pasaje por el canal de parto. La prevención consiste en la detección sistemática de EGB en todas las embarazadas a las 35-37 semanas de gestación y administración de antibióticos a las portadoras durante el trabajo de parto. Si bien la madre de Mercy tuvo una prueba negativa durante su embarazo, sus resultados fueron un raro caso de falso-negativo. Mercy recibe antibioticoterapia intravenosa y permanece en el hospital durante 10 días, hasta que desaparece la infección. Es enviada a su hogar después de 2 semanas y, en la actualidad, en una niña de 2 meses sana y feliz.

# Diversidad microbiana

La Tierra proporciona un número aparentemente infinito de nichos ambientales, y se han desarrollado novedosas formas de vida para ocuparlos. Muchos de los microbios que existen en esos nichos no pueden cultivarse mediante los métodos convencionales en los medios de crecimiento habituales y han permanecido en el anonimato. Sin embargo, en los últimos años los métodos de aislamiento y de identificación se han tornado mucho más sofisticados, y se están identificando los microbios que ocupan esos nichos, en muchos casos sin cultivarlos. Por ejemplo, véase *Pelagibacter* en la página 292. Las bacterias que se ubican en los límites teóricos del tamaño de los procariontes resultan particularmente interesantes.

ASM: los microorganismos son ubicuos y viven en ecosistemas diversos y dinámicos. Como se desconoce en gran medida la diversidad de la vida microbiana, no se han explorado por completo sus efectos ni sus posibles beneficios.

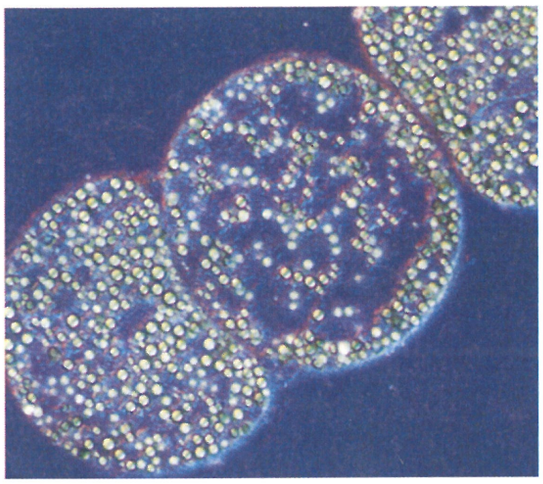



**Figura 11.27 *Thiomargarita namibiensis.*** *Thiomargarita namibiensis* obtiene su energía de compuestos de azufre reducido como sulfuro de hidrógeno.

**?** En teoría, ¿sería posible una bacteria de este tamaño si el interior fuera citoplasma en lugar de una vacuola llena de líquido?

## Descubrimientos ilustrativos del espectro de diversidad

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**11-12** Mencionar dos factores que contribuyen a limitar nuestro conocimiento de la diversidad microbiana.

En una sección anterior de este mismo capítulo, se describió la bacteria gigante *Epulopiscium*. En 1999 se descubrió otra bacteria gigante, aún más grande, a 100 metros de profundidad en los sedimentos de las aguas costeras cerca de Namibia, en la costa sudoeste de África. Estos organismos esféricos, denominados *Thiomargarita namibiensis* (que significa "perla de azufre de Namibia"), se clasificaron con las gammaproteobacterias y miden hasta 750 μm de diámetro (Fig. 11.28). Esto es algo mayor que el espacio al final de esta oración.

Como ya se mencionó, un factor que limita el tamaño de las células procariontes es que los nutrientes deben ingresar en el citoplasma por difusión simple. *T. namibiensis* minimiza este problema porque se asemeja a un globo lleno de líquido, en cuyo interior la vacuola está rodeada por una capa externa de citoplasma relativamente delgada. El volumen de este citoplasma es igual al de la mayoría de los otros procariontes. Esencialmente, su fuente de energía consiste en sulfuro de hidrógeno, que abunda en los sedimentos en los cuales suele hallarse, y nitrato, que debe extraer de modo intermitente de las aguas marinas con alto contenido de nitratos cuando las tormentas agitan el sedimento poco firme. La vacuola del interior de la célula, que constituye cerca del 98% del volumen bacteriano, actúa como un espacio de almacenamiento para conservar el nitrato entre los períodos de recarga de su provisión. La energía de la célula proviene de la oxidación del sulfuro de hidrógeno; el nitrato, si bien es una fuente nutricional de nitrógeno, actúa sobre todo como aceptor de electrones en ausencia de oxígeno.

El descubrimiento de bacterias singularmente grandes ha planteado el interrogante de cuán grande puede ser una célula procarionte y, aun así, absorber los nutrientes por difusión. En el otro extremo, ¿hay un límite inferior para el tamaño de los microorganismos, en especial de su genoma? Hay informes de bacterias de tan solo 0,02 a 0,08 μm (nanobacterias) halladas en formaciones rocosas profundas, e incluso en meteoritos. La mayoría de los microbiólogos han concluido que estas son partículas sin vida que han cristalizado a partir de minerales y sugieren el nombre de **nanones**. Se ha recurrido a consideraciones teóricas para calcular que una célula con un metabolismo significativo tendría que tener un diámetro de por lo menos 0,1 μm. Ciertas bacterias tienen genomas extraordinariamente pequeños. Por ejemplo, *Carsonella ruddii* es una bacteria que mantiene una relación simbiótica con su insecto huésped, un psílido que se alimenta de savia (piojo de las plantas), y requiere menos capacidad genética que la de un microbio de vida libre. Tiene solo 182 genes, que se aproxima a los 151 genes calculados como mínimo teórico incluso para un microbio con una relación simbiótica de este tipo. *C. ruddii* no es totalmente parásita en su relación con su insecto huésped, sino que le aporta algunos aminoácidos esenciales. Por lo tanto, es probable que se encuentre en el proceso evolutivo de convertirse en un orgánulo, como las mitocondrias de la células de mamífero (véase página 268).

Hasta ahora los microbiólogos han descrito solo unas 5 000 especies bacterianas, de las cuales alrededor de 3 000 figuran en el *Manual de Bergey*. La cantidad real puede ser del orden de los millones. Muchas bacterias del suelo, del agua o de cualquier otra parte de

la naturaleza no pueden ser cultivadas en los medios y condiciones utilizados habitualmente para el crecimiento bacteriano. Además, algunas bacterias forman parte de cadenas alimentarias complejas y solo pueden crecer en presencia de otros microbios que aportan requerimientos específicos para su crecimiento. Recientemente, los investigadores han utilizado la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para obtener millones de copias de genes encontrados al azar en una muestra de suelo. Mediante la comparación de los genes hallados en muchas repeticiones de este proceso, los investigadores pueden estimar las diferentes especies bacterianas presentes en una muestra de este tipo. Un informe indica que un solo gramo de tierra puede contener más o menos 10 000 tipos de bacterias, alrededor del doble de las que se han descrito hasta ahora.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Cómo puede detectar la presencia de una bacteria que no puede ser cultivada? **11-12**

# Reseña de estudio

W Visite el área de estudio en el sitio web para explorar la microbiología interactiva. Evalúe sus conocimientos con las preguntas de cada capítulo.

## Introducción (p. 290)

1. El *Manual de Bergey* clasifica las bacterias en taxones sobre la base de las secuencias de rRNA.
2. El *Manual de Bergey* menciona las características para la identificación, como reacción ante la coloración de Gram, morfología celular, requerimientos de oxígeno y propiedades nutricionales.

## Grupos procariontes (pp. 291-292)

1. Los organismos procariontes se clasifican en dos dominios: Archaea y Bacteria.

## Dominio Bacteria (p. 292)

1. Las bacterias son esenciales para la vida en la Tierra.

## Bacterias gramnegativas (pp. 292-307)

### Proteobacterias (pp. 292-302)

1. Los miembros del filo Proteobacteria son gramnegativos.
2. Las alfaproteobacterias incluyen bacterias fijadoras de nitrógeno, quimioautótrofas y quimioheterótrofas.
3. Las betaproteobacterias incluyen quimioautótrofos y quimioheterótrofos.
4. Pseudomonadales, Legionellales, Vibrionales, Enterobacteriales y Pasteurellales se clasifican como gammaproteobacterias.
5. En la deltaproteobacterias, *Myxococcus* y *Bdellovibrio* se alimentan de otras bacterias.
6. Las epsilonproteobacterias incluyen *Campylobacter* y *Helicobacter.*

### Bacterias gramnegativas que no son proteobacterias (pp. 302-308)

7. Las cianobacterias son fotoautótrofos que utilizan la energía lumínica y $CO_2$, y sí producen $O_2$.
8. Las bacterias fotosintéticas púrpuras y verdes son fotoautótrofos que utilizan energía lumínica y $CO_2$ y no producen $O_2$.
9. *Deinococcus* y *Thermus* son resistentes a condiciones ambientales extremas.
10. Planctomycetes, Chlamydiae, Spirochetes, Bacteroidetes y Fusobacteria son filos de bacterias gramnegativas quimioheterótrofas.

## Bacterias grampositivas (pp. 308-314)

1. En el *Manual de Bergey*, las bacterias grampositivas se dividen en las que presentan baja proporción de G + C y las que presentan alta proporción de G + C.
2. Las bacterias grampositivas con bajo contenido de G + C incluyen las bacterias comunes del suelo, las que producen ácido láctico y diversos patógenos humanos.
3. Las bacterias grampositivas con alto contenido de G + C incluyen las micobacterias, las corinebacterias y los actinomicetos.

## Dominio Archaea (p. 314)

1. El dominio Archaea incluye los halófilos extremos, los termófilos extremos y los metanógenos.

## Diversidad microbiana (pp. 315-316)

1. Se han aislado e identificado pocas bacterias del número total de procariontes existentes.
2. Es posible utilizar la PCR para descubrir la presencia de bacterias que no pueden ser cultivadas en el laboratorio.

# Cuestionario de estudio

Al final del libro pueden consultarse las respuestas de las Preguntas de revisión, opciones múltiples, de razonamiento y de aplicación clínica.

## Conocimientos y comprensión

### Preguntas de revisión

1. El siguiente esquema es una clave que puede utilizarse para identificar bacterias importantes desde el punto de vista médico. Complete un género representativo en el espacio proporcionado.

| | Género representativo |
|---|---|
| I. Grampositivas | |
| A. Bacilo formador de endosporas | |
| 1. Anaerobio estricto | a) _____ |
| 2. Anaerobio no estricto | b) _____ |
| B. Bacilo no formador de endosporas | |
| 1. Las células son bacilos | |
| a. Producen conidiosporas | c) _____ |
| b. Ácido-alcohol resistentes | d) _____ |
| 2. Las células son cocos | |
| a. Carecen del sistema citocromo | e) _____ |
| b. Utilizan respiración aeróbica | f) _____ |
| II. Gramnegativas | |
| A. Las células son helicoidales o curvas | |
| 1. Filamento axial | g) _____ |
| 2. Sin filamento axial | h) _____ |
| B. Las células son bacilos | |
| 1. Aerobios, no fermentadores | i) _____ |
| 2. Anaerobios facultativos | j) _____ |
| III. Carecen de las paredes celulares | k) _____ |
| IV. Parásitos intracelulares estrictos | |
| A. Transmitidos por garrapatas | l) _____ |
| B. Cuerpos reticulados en las células huésped | m) _____ |

2. Compare cada uno de los siguientes pares:
   **a.** Cianobacterias y algas
   **b.** Actinomicetos y hongos
   **c.** *Bacillus* y *Lactobacillus*
   **d.** *Pseudomonas* y *Escherichia*
   **e.** *Leptospira* y *Spirillum*
   **f.** *Escherichia* y *Bacteroides*
   **g.** *Rickettsia* y *Chlamydia*
   **h.** *Mycobacterium* y *Mycoplasma*

3. DIBÚJELO Dibuje una clave para diferenciar las siguientes bacterias: cianobacterias, *Cytophaga, Desulfovibrio, Frankia, Hyphomicrobium,* metanógenos, mixobacterias, *Nitrobacter,* bacterias púrpuras, *Sphaerotilus* y *Sulfolobus.*

4. NÓMBRELO Estos organismos son importantes en el tratamiento de aguas residuales y pueden producir un combustible usado para calefaccionar el hogar y generar electricidad.

### Preguntas de opciones múltiples

1. Si tiñera con Gram las bacterias que viven en el intestino humano, esperaría encontrar principalmente:
   **a.** cocos grampositivos.
   **b.** bacilos gramnegativos.
   **c.** bacilos grampositivos formadores de endosporas.
   **d.** bacterias gramnegativas fijadoras de nitrógeno.
   **e.** todas las anteriores.
2. ¿Cuál de los siguientes órdenes *no* se corresponde con los otros?
   **a.** Enterobacteriales
   **b.** Lactobacillales
   **c.** Legionellales
   **d.** Pasteurellales
   **e.** Vibrionales
3. Las bacterias patógenas pueden ser:
   **a.** móviles.
   **b.** bacilos.
   **c.** cocos.
   **d.** anaerobias.
   **e.** todas las anteriores.
4. ¿Cuál de los siguientes microorganismos es un parásito intracelular?
   **a.** *Rickettsia*
   **b.** *Mycobacterium*
   **c.** *Bacillus*
   **d.** *Staphylococcus*
   **e.** *Streptococcus*
5. ¿Cuál de los siguientes términos es el más específico?
   **a.** Bacilo
   **b.** *Bacillus*
   **c.** Grampositivos
   **d.** Bacilos y cocos formadores de endosporas
   **e.** Anaerobios
6. ¿Cuál de los siguientes microorganismos *no* pertenece al mismo grupo que los otros?
   **a.** *Enterococcus*
   **b.** *Lactobacillus*
   **c.** *Staphylococcus*
   **d.** *Streptococcus*
   **e.** Todos se agrupan juntos.
7. ¿Cuál de los siguientes pares es *incompatible*?
   **a.** Bacilos grampositivos anaerobios formadores de endosporas – *Clostridium*
   **b.** Bacilos gramnegativos anaerobios facultativos – *Escherichia*
   **c.** Bacilos gramnegativos anaerobios facultativos – *Shigella*
   **d.** Bacilos grampositivos pleomorfos – *Corynebacterium*
   **e.** Espiroquetas – *Helicobacter*
8. *Spirillum no* se clasifica como una espiroqueta porque las espiroquetas
   **a.** no causan enfermedad.
   **b.** poseen filamentos axiales.
   **c.** poseen flagelos.
   **d.** son procariontes.
   **e.** ninguno de los anteriores.
9. Cuando recién se descubrió *Legionella,* se la clasificó con las pseudomonas porque:
   **a.** es un patógeno.
   **b.** es un bacilo gramnegativo aerobio.
   **c.** es difícil de cultivar.
   **d.** se encuentra en el agua.
   **e.** ninguna de las anteriores.

10. A diferencia de las bacterias fotótrofas púrpuras y verdes, las cianobacterias
    a. producen oxígeno durante la fotosíntesis.
    b. no requieren luz.
    c. utilizan $H_2S$ como dador de electrones.
    d. tienen un núcleo encerrado por una membrana.
    e. todas las anteriores.

## Preguntas de razonamiento

1. La utilización de técnicas independientes del cultivo, como secuenciación de rRNA y FISH, ha aumentado nuestro conocimiento acerca de la diversidad microbiana sin cultivo. ¿Necesitan aún los microbiólogos intentar el cultivo de nuevas especies? Explique de forma sucinta.
2. ¿Con cuál de los siguientes microorganismos se relaciona más estrechamente la bacteria fotosintética *Chromatium*? Explique brevemente por qué.
    a. Cianobacterias
    b. *Chloroflexus*
    c. *Escherichia*
3. Las bacterias son organismos unicelulares que deben absorber sus nutrientes por difusión simple. Las dimensiones de *Thiomargarita namibiensis* son varios cientos de veces más grandes que las de la mayoría de las bacterias, demasiado grandes para que funcione la difusión simple. ¿Cómo resuelve la bacteria este problema?

## Preguntas de aplicación clínica

1. Después del contacto con líquido cefalorraquídeo de un paciente, una técnica de laboratorio presentó un cuadro de fiebre, náuseas y lesiones de color morado en el cuello y las extremidades. Un cultivo de fauces reveló el crecimiento de diplococos gramnegativos. ¿Cuál es el género de las bacterias?
2. Entre el 1.° de abril y el 15 de mayo de un año, 22 niños de tres estados presentaron diarrea, fiebre y vómitos. Cada uno de los niños había recibido patitos como mascotas. Tanto de las heces de los pacientes como de las de los patitos se aislaron bacterias gramnegativas anaerobias facultativas; las bacterias se identificaron como la serovariedad C2. ¿A qué género pertenecen estas bacterias?
3. Una mujer con dolor en hemiabdomen inferior y una temperatura de 39 °C dio a luz un niño muerto. Los hemocultivos obtenidos del niño revelaron bacilos grampositivos. La mujer tenía antecedentes de haber comido salchichas crudas durante el embarazo. ¿Cuál es el microorganismo con más probabilidades de haber estado involucrado en este caso?



## Desde la clínica

Como enfermera del Cuerpo de Paz en África Occidental, usted asiste a una niña de 4 años con un estómago particularmente distendido. La madre de la niña le muestra un gusano blanco largo (10 cm), que la niña expectoró. El gusano es cilíndrico con extremos cónicos. **¿Cuál es el gusano? ¿Cómo lo contrajo?**

*Pista: lea acerca de los helmintos (páginas 343-351).*

W Nota: las respuestas de **Desde la clínica** se encuentran en el sitio web de este libro.

# 12 Eucariontes: hongos, algas, protozoos y helmintos

Más de la mitad de la población mundial está infectada por patógenos eucariontes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) menciona seis enfermedades parasitarias entre las veinte causas principales de muerte en el mundo. En los países en desarrollo, cada año se informan más de cinco millones de casos nuevos de paludismo, esquistosomiasis, amebiasis, uncinariasis, tripanosomiasis africana y parasitosis intestinales. En los países desarrollados, los patógenos eucariontes emergentes son *Pneumocystis*, la causa de muerte del 10% de los pacientes con sida, y el protozoo *Cryptosporidium*, que provoca 10 000 infecciones anuales. En los seres humanos se ha identificado el nematodo del mapache como una enfermedad emergente, y los CDC han anunciado que los parásitos de transmisión hemática, como especies de *Plasmodium*, especies de *Babesia*, *Tripanosoma cruzi* y especies de *Leishmania*, plantean un riesgo sanitario en los Estados Unidos. En el **Caso clínico** se analiza la aparición del hongo patógeno *Cryptococcus gatii* (véase la fotografía) en Norteamérica.

En este capítulo examinaremos los microorganismos eucariontes que afectan a los seres humanos: hongos, algas, protozoos, helmintos parasitarios y artrópodos que transmiten enfermedades. (Véase una comparación de sus características en la **Fig. 12.1**).

***Cryptococcus gattii*, un patógeno micótico emergente.**

FIGURA INTEGRADORA 12.1

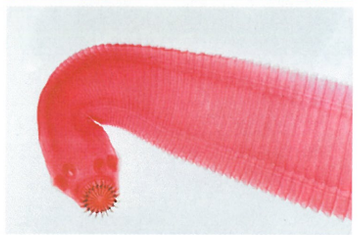
# Exploración de eucariontes patógenos

## Animales



Artrópodos

Los **artrópodos** son animales con patas articuladas. Los artrópodos que transmiten enfermedades son importantes en la microbiología. Incluyen garrapatas y algunos insectos; la mayoría de las veces, los miembros de la familia mosquito son responsables de la transmisión de enfermedades.



Helmintos

Los **helmintos** son animales multicelulares. Son quimioheterótrofos. La mayoría obtiene nutrientes por ingestión a través de una boca; algunos son absortivos. Los helmintos parasitarios suelen tener ciclos vitales elaborados, que incluyen estadios de huevo, larva y adulto.

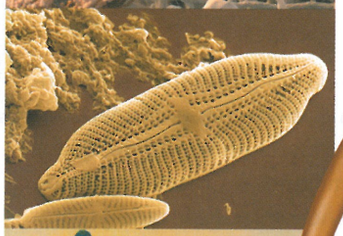
## Hongos

Los **hongos** pertenecen al reino Fungi. Son quimioheterótrofos y adquieren alimentos por absorción. Con excepción de las levaduras, los hongos son multicelulares. La mayoría se reproduce por medio de esporas sexuales y asexuales.



## Algas

Las **algas** pertenecen a varios reinos y pueden reproducirse tanto en forma sexual como asexual. Son fotoautótrofas y producen varios pigmentos fotosintéticos diferentes. Obtienen sus nutrientes por difusión. Algunas son multicelulares, formadoras de colonias, filamentos o incluso tejidos. Unas pocas algas sintetizan toxinas.



## Protozoos

Los **protozoos** pertenecen a varios reinos. La mayoría son quimioheterótrofos, pero algunos son fotoautótrofos. Obtienen nutrientes por absorción o por ingestión. Todos son unicelulares, y muchos son móviles. Los protozoos parasitarios suelen formar quistes resistentes.



### CONCEPTOS CLAVE

- Hongos, protozoos y helmintos causan enfermedad en seres humanos. La mayoría de estas enfermedades se diagnostican por examen microscópico. Al igual que las bacterias, los hongos se cultivan en medios de laboratorio.
- Las infecciones causadas por eucariontes son difíciles de tratar porque los seres humanos tienen células eucariontes.
- Las enfermedades por algas de los seres humanos no son infecciosas; son intoxicaciones porque los síntomas se deben a la ingestión de toxinas de algas.
- Los artrópodos que transmiten enfermedades infecciosas se denominan vectores. La mejor manera de controlar las enfermedades transmitidas por artrópodos, como la encefalitis del Nilo occidental, es limitar la exposición al artrópodo.

## Hongos

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**12-1** Mencionar las características que definen a los hongos.
**12-2** Diferenciar la reproducción asexual de la sexual, y describir cada uno de estos procesos en los hongos.
**12-3** Mencionar las características que definen a los cuatro filos de hongos.
**12-4** Identificar dos efectos beneficiosos y dos efectos perjudiciales de los hongos.

De las más de 100 000 especies de hongos, solo alrededor de 200 son patógenas para los seres humanos y los animales. Sin embargo, en los últimos 10 años ha habido un aumento de la incidencia de infecciones micóticas graves. Estas infecciones se producen en ámbitos hospitalarios y en personas con compromiso del sistema inmunitario. Además, miles de enfermedades micóticas afectan a plantas importantes desde el punto de vista económico, con un costo anual de más de mil millones de dólares por año.

## Caso clínico: el mejor amigo del hombre

Ethan, un programador de 26 años, está intentando introducir a su perro, Waldo, en su camión. Waldo está muy enfermo, y Ethan va a llevarlo a la clínica veterinaria de Bellingham, Washington, para que lo revisen. Waldo no solo tiene secreción nasal, respiración ruidosa, tos y estornudos, sino que también está perdiendo peso y tiene dificultad para caminar. Ethan ha buscado a Waldo por toda la propiedad y, al localizarlo en el granero, lo lleva a la salida de automóviles y levanta los 28 kilogramos (60 libras) del labrador para colocarlo en la cama del camión; luego, tiene que detenerse para descansar. Piensa que, de hecho, ¡no impresiona mucho mejor que Waldo en estos días! También ha estado combatiendo lo que piensa que es alguna clase de virus.

El veterinario revisa a Waldo y prescribe fluconazol, un antibiótico. Ethan, que ya está muy cansado, lleva al perro a la casa. Ambos se acuestan para descansar un poco.

**¿Qué tipo de infección podría tener Waldo? Siga leyendo para descubrirlo.**

321 328 330 331

Los hongos también son beneficiosos. Tienen importancia en la cadena alimentaria porque descomponen la materia vegetal muerta, lo que recicla elementos vitales. Mediante enzimas extracelulares, como las celulasas, los hongos son los que descomponen fundamentalmente las partes duras de las plantas, que los animales no pueden digerir. Casi todas las plantas dependen de hongos simbióticos, conocidos como **micorrizas**, que contribuyen a que sus raíces absorban minerales y agua del suelo (véase Capítulo 27). Los hongos también son valiosos para los animales. Las hormigas cortadoras de hojas cultivan hongos que degradan la celulosa y la lignina de las plantas, lo que proporciona glucosa que, entonces, las hormigas pueden digerir. Los seres humanos utilizan los hongos como alimentos (p. ej., setas) y para producir productos alimenticios (pan y ácido cítrico) y fármacos (alcohol y penicilina).

El estudio de los hongos se denomina **micología**. Un patógeno debe ser identificado con precisión para tratar de forma adecuada una enfermedad y prevenir su diseminación. Primero, se estudiarán las estructuras que son la base de la identificación de los hongos en un laboratorio clínico. Luego, se analizarán sus ciclos vitales y necesidades nutricionales. Todos los hongos son quimioheterótrofoos, que requieren compuestos orgánicos para obtener energía y carbono. Los hongos son aerobios o anaerobios facultativos; solo se conocen unos pocos hongos anaerobios.

En el Cuadro 12.2 se mencionan las diferencias básicas entre los hongos y las bacterias.

## Características de los hongos

La identificación de las levaduras y las bacterias exige pruebas bioquímicas. En cambio, los hongos multicelulares se identifican sobre la base de su aspecto físico, incluidas las características de las colonias y las esporas reproductivas.

### Estructuras vegetativas

Las colonias de los hongos se describen como estructuras **vegetativas** porque están compuestas por células que participan en el catabolismo y en el crecimiento.

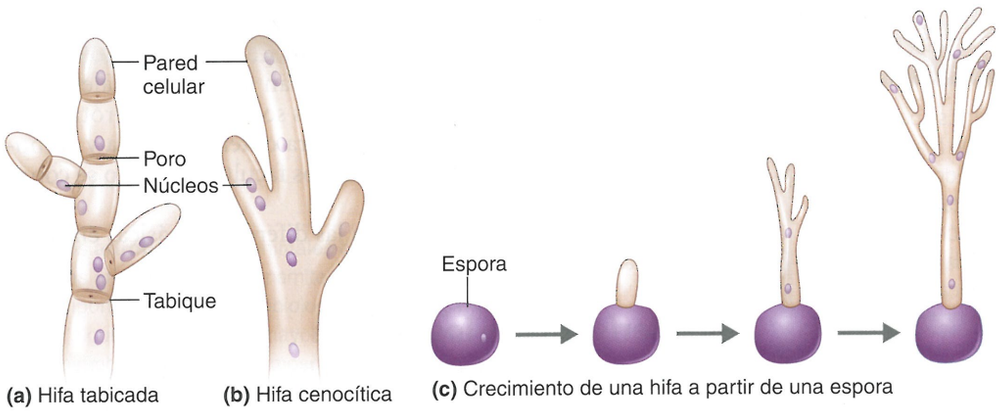
**Hongos filamentosos (mohos) y hongos carnosos** El **tallo** (cuerpo) de un hongo filamentoso o carnoso está formado por largos filamentos de células unidas; estos filamentos, que se denominan **hifas**, pueden crecer hasta proporciones inmensas. En Oregon, los científicos mapearon, mediante huellas del DNA, las hifas de un solo hongo que se extendieron por 4 millas cuadradas (6 437 $m^2$).

En la mayoría de los hongos filamentosos, las hifas tienen paredes transversales, denominadas **tabiques**, que las dividen en unidades separadas similares a una célula mononucleada (un núcleo), por lo que reciben el nombre de **hifas tabicadas** (Fig. 12.2a). En algunas clases de hongos, las hifas no contienen tabiques y aparecen como células continuas y largas con numerosos núcleos; se denominan **hifas cenocíticas** (Fig. 12.2b). Incluso en los hongos con hifas tabicadas hay aberturas en los tabiques que tornan continuo el citoplasma de "células" adyacentes; en realidad, estos hongos también son organismos cenocíticos.

Las hifas crecen alargándose por sus extremos (Fig. 12.2c). Cada parte de una hifa puede crecer, y cuando se desprende un fragmento, puede alargarse para formar una hifa nueva. En el laboratorio, los hongos suelen cultivarse a partir de fragmentos obtenidos del tallo.

CUADRO **12.1** **Comparación de determinadas características de hongos y bacterias**

| | Hongos | Bacterias |
|---|---|---|
| **Tipo celular** | Eucarionte | Procarionte |
| **Membrana celular** | Presencia de esteroles | Ausencia de esteroles, excepto en *Mycoplasma* |
| **Pared celular** | Glucanos; mananos; quitina (no peptidoglucano) | Peptidoglucano |
| **Esporas** | Esporas reproductoras sexuales y asexuales | Endosporas (no para la reproducción); algunas tienen esporas reproductoras asexuales |
| **Metabolismo** | Limitado a heterótrofo; aerobio, anaerobio facultativo | Heterótrofo, autótrofo; aerobio, anaerobio facultativo, anaerobio |




**(a)** Hifa tabicada **(b)** Hifa cenocítica **(c)** Crecimiento de una hifa a partir de una espora

**Figura 12.2 Características de las hifas de los hongos. (a)** Las hifas tabicadas tienen paredes transversales, o tabiques, que las dividen en unidades similares a células. **(b)** Hifas cenocíticas que carecen de tabiques. **(c)** Las hifas crecen alargándose por los extremos.

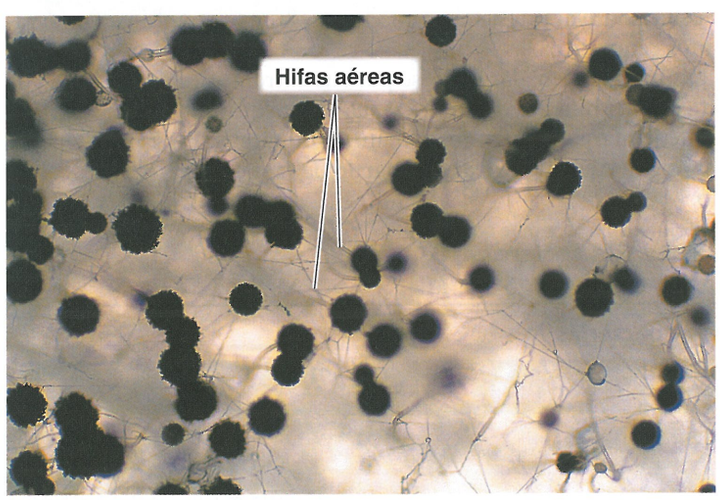
? ¿Qué es una hifa? ¿Y un micelio?

La porción de una hifa que obtiene nutrientes se denomina *hifa vegetativa*; la porción que participa en la reproducción es la *hifa reproductiva* o *aérea*, llamada así porque se proyecta por encima de la superficie del medio en el que está creciendo el hongo. A menudo las hifas aéreas poseen esporas reproductivas (Fig. 12.3a), que se describirán más adelante. Cuando las condiciones ambientales son adecuadas, las hifas crecen hasta formar una masa filamentosa denominada **micelio**, que es visible a simple vista (Fig. 12.3b).

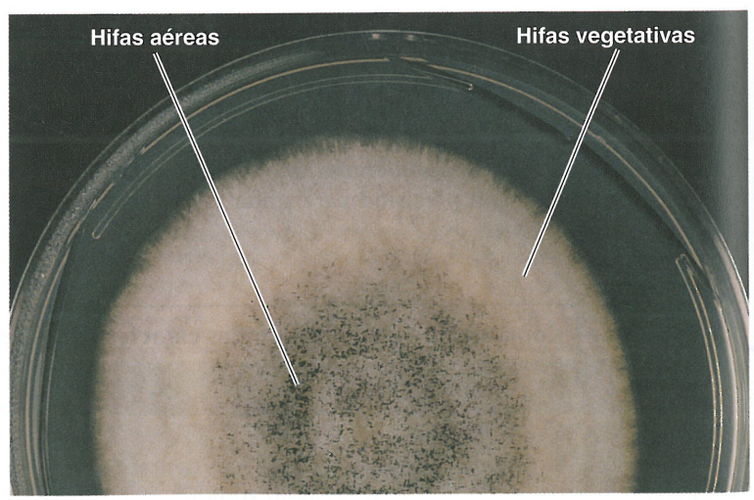
**Levaduras** Las levaduras son hongos unicelulares no filamentosos, con una forma esférica u oval típica. Al igual que los hongos filamentosos, las levaduras están ampliamente distribuidas en la naturaleza; con frecuencia, se las encuentra como una cubierta pulverulenta blanca en las frutas y las hojas. Las **levaduras en brotación**, como *Saccharomyces*, se dividen de manera irregular.

En la brotación (Fig. 12.4), la célula parental forma una protuberancia (brote) en su superficie externa. A medida que el brote se alarga, el núcleo de la célula parental se divide, y un núcleo migra al interior del brote. Luego, se deposita material de la pared celular entre el brote y la célula parental, y por último, el brote se separa.

A su tiempo, una célula de levadura puede formar hasta 24 células hijas. Algunas levaduras producen brotes que no se separan y forman una cadena corta de células denominadas **seudohifas**. *Candida albicans* se adhiere a las células epiteliales humanas como una levadura, pero en general necesita seudohifas para invadir los tejidos profundos (véase Fig. 21.17a, página 597).




**(a)** *Aspergillus niger*




**(b)** *A. niger* en agar

**Figura 12.3 Hifas aéreas y vegetativas. (a)** Microfotografía de hifas aéreas que muestra esporas reproductivas. **(b)** Colonia de *Aspergillus niger* en una placa de agar glucosa que muestra hifas vegetativas y aéreas.

? ¿En qué difieren las colonias de los hongos de las colonias bacterianas?

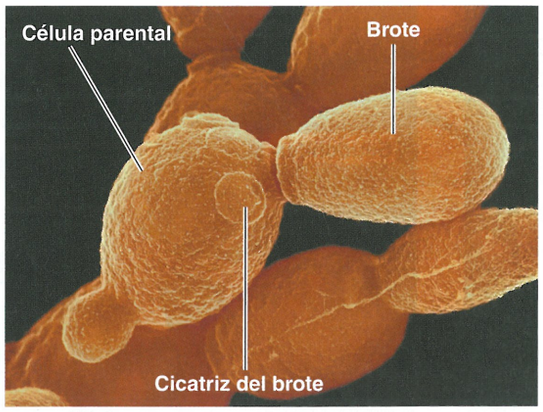



**Figura 12.4 Levadura en brotación.** Microfotografía de *Saccharomyces cerevisiae* en diversas etapas de brotación.

? ¿En qué se diferencia un brote de una espora?

En las **levaduras**, que se dividen **por fisión**, como en el caso de *Schizosaccharomyces*, la división es uniforme para producir dos células nuevas. Durante la fisión, la célula parental se alarga, su núcleo se divide y se producen dos células hijas. El aumento del número de células sobre un medio sólido produce una colonia similar a una colonia bacteriana.

Las levaduras pueden crecer como anaerobios facultativos, lo que les permite sobrevivir en diversos ambientes. Si tienen acceso a oxígeno, las levaduras llevan a cabo la respiración aeróbica para metabolizar los hidratos de carbono a dióxido de carbono y agua; en ausencia de oxígeno, fermentan los hidratos de carbono y producen etanol y dióxido de carbono. Esta fermentación se utiliza en las industrias de la cerveza, del vino y de la panadería. Las especies de *Saccharomyces* producen etanol en las bebidas elaboradas y dióxido de carbono para que la masa del pan leve.

**Hongos dimorfos** Algunos hongos, en particular las especies patógenas, muestran **dimorfismo** –es decir, dos formas de crecimiento–. Estos hongos pueden crecer como un hongo filamentoso o como una levadura. Las formas similares a los hongos filamentosos producen hifas vegetativas y aéreas; las formas similares a las levaduras se reproducen por brotación. En los hongos patógenos, el dimorfismo depende de la temperatura: a 37 °C, el hongo es levaduriforme, y a 25 °C, es filamentoso. (Véase Fig. 24.15, página 698). Sin embargo, el aspecto del hongo dimorfo (en este caso, no patógeno) que se muestra en la Figura 12.5 cambia con la concentración de $CO_2$.

## Ciclo vital

Los hongos filamentosos pueden reproducirse de forma asexual por fragmentación de sus hifas. Además, tanto la reproducción sexual como la reproducción asexual de los hongos tienen lugar por formación de **esporas**. De hecho, los hongos suelen identificarse por el tipo de espora.

Sin embargo, las esporas micóticas son muy diferentes de las endosporas bacterianas. Estas últimas permiten que la célula bacteriana sobreviva en condiciones ambientales adversas (véase Capítulo 4). Una única célula bacteriana vegetativa forma una endospora que, finalmente, germina para producir una única célula bacteriana vegetativa. Este proceso no es de reproducción, porque no aumenta el número total de células bacterianas. En cambio, después de que un hongo filamentoso forma una espora, esta se desprende de la célula que le dio origen y germina para formar un hongo filamentoso nuevo (véase Fig. 12.2c). A diferencia de la endospora bacteriana, esta es una verdadera espora reproductiva, porque a partir de ella crece un segundo organismo. Aunque las esporas de los hongos pueden sobrevivir durante períodos prolongados en ambientes secos o calurosos, la mayoría no presenta la tolerancia extrema ni la longevidad de las endosporas bacterianas.

Las esporas se forman a partir de las hifas aéreas de diferentes maneras, lo que depende de la especie. Las esporas micóticas pueden ser asexuales o sexuales. Las **esporas asexuales** se forman a partir de las hifas de un organismo. Cuando estas esporas germinan, se convierten en organismos genéticamente idénticos al parental. Las **esporas sexuales** se producen por la fusión de los núcleos de dos cepas de sexo opuesto de la misma especie de hongo. Las esporas sexuales requieren dos cepas de apareamiento diferentes y, por ende, son menos frecuentes que las esporas asexuales. Los organismos que crecen a partir de esporas sexuales tendrán características genéticas de ambas cepas parentales. Como las esporas tienen considerable importancia en la identificación de los hongos, a continuación se describirán algunos de los diversos tipos de esporas asexuales y sexuales.

**Esporas asexuales** Un hongo individual produce esporas asexuales por mitosis y división celular ulterior; no hay fusión de los núcleos de las células. Los hongos producen dos tipos de esporas asexuales. Uno es la **conidiospora** o **conidio**, una espora unicelular o multice-

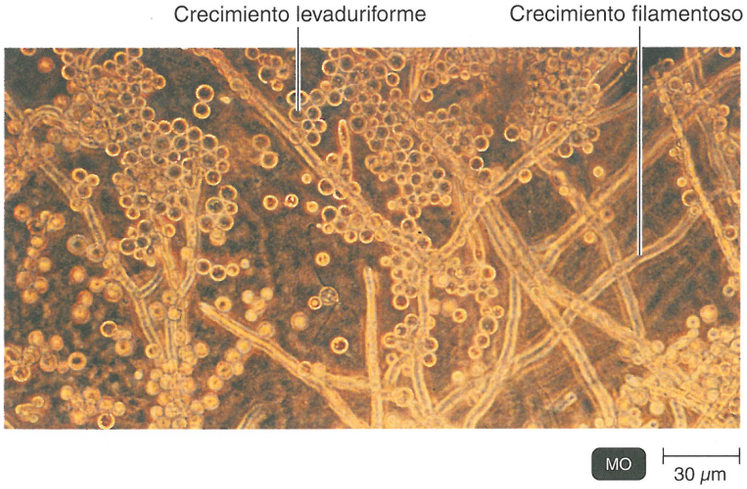
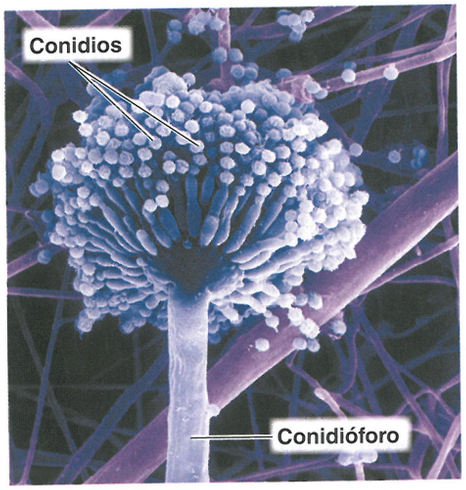
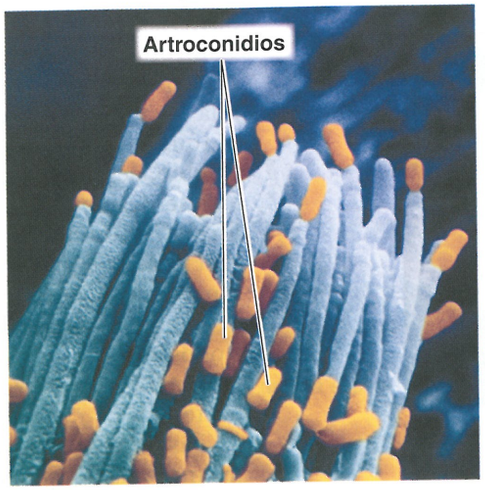



**Figura 12.5 Dimorfismo de los hongos.** El dimorfismo del hongo *Mucor indicus* depende de la concentración de $CO_2$. En la superficie del agar, *Mucor* presenta un crecimiento levaduriforme, pero en el agar donde se ha acumulado $CO_2$ del metabolismo, es filamentoso.

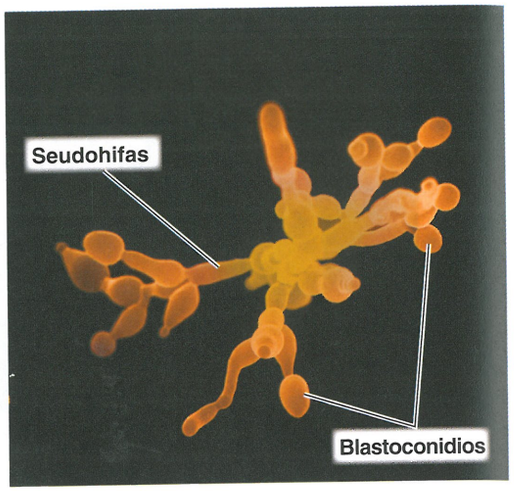
? ¿Qué es el dimorfismo micótico?



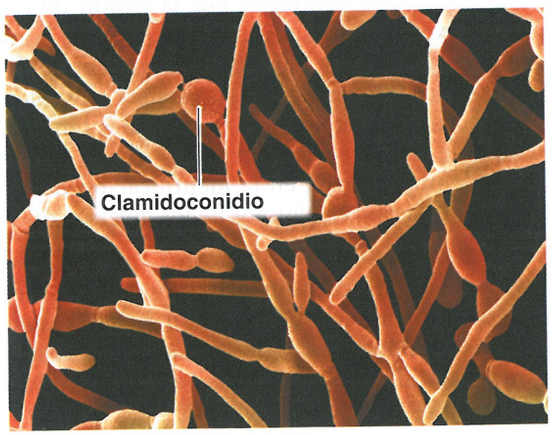

**(a)** Los conidios están dispuestos en cadenas en el extremo de un conidióforo de un *Aspergillus niger*. MEB 12 μm



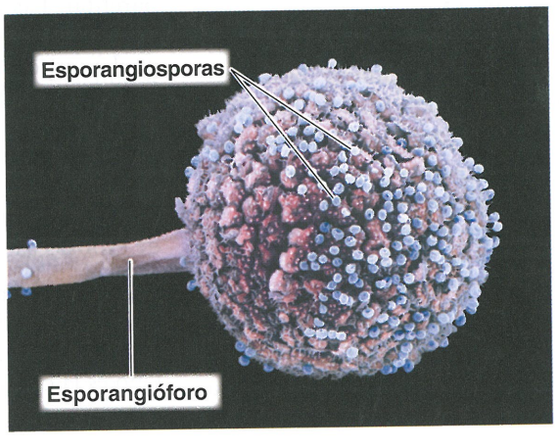

**(b)** La fragmentación de las hifas determina la formación de artroconidios en *Ceratocystis ulmi*. MEB 2,5 μm




**(c)** Los blastoconidios se forman a partir de los brotes de una célula parental de *Candida albicans*. MEB 13 μm




**(d)** Los clamidoconidios son células con paredes gruesas dentro de las hifas de esta *Candida albicans*. MEB 5 μm




**(e)** Las esporangiosporas se forman dentro de un esporangio (saco de esporas) de *Rhizopus stolonifer*. MEB 5 μm

**Figura 12.6 Esporas asexuales representativas.**

? ¿Qué son las estructuras pulverulentas verdes en los alimentos mohosos?

lular que no está encerrada en un saco (Fig. 12.6a). Los conidios se producen en una cadena en el extremo de un **conidióforo**. *Penicillium* y *Aspergillus* forma este tipo de esporas. Los conidios formados por la fragmentación de una hifa tabicada en células simples, algo engrosadas, se denominan **artroconidios** (Fig. 12.6b). Una especie con este tipo de espora es *Coccidioides immitis* (véase Fig. 24.17, página 699). Otro tipo de conidio, los **blastoconidios**, se forma a partir de brotes de su célula parental (Fig. 12.6c). Estas esporas se encuentran en algunas levaduras, como *Candida albicans* y *Cryptococcus*. Un **clamidoconidio** es una espora de pared gruesa, que se forma por redondeo y alargamiento de un segmento de hifa (Fig. 12.6d). Un hongo que produce clamidoconidios es la levadura *Candida albicans*.

El otro tipo de espora asexual es la **esporangiospora**, formada dentro de un **esporangio**, o saco, en el extremo de una hifa aérea conocida como **esporangióforo**. El esporangio puede contener centenares de esporangiosporas (Fig. 12.6e). El género *Rhizopus* produce este tipo de esporas.

**Esporas sexuales** Una espora sexual micótica es el resultado de la reproducción sexual, que consta de tres fases:

1. **Plasmogamia.** Un núcleo haploide de una célula donante (+) penetra en el citoplasma de una célula receptora (–).
2. **Cariogamia.** Los núcleos (+) y (–) se fusionan para formar un núcleo cigótico diploide.
3. **Meiosis.** El núcleo diploide da origen a núcleos haploides (esporas sexuales), alguno de los cuales pueden ser recombinantes genéticos.

Las esporas sexuales producidas por los hongos caracterizan los filos. En el laboratorio, la identificación clínica se basa en la observa-

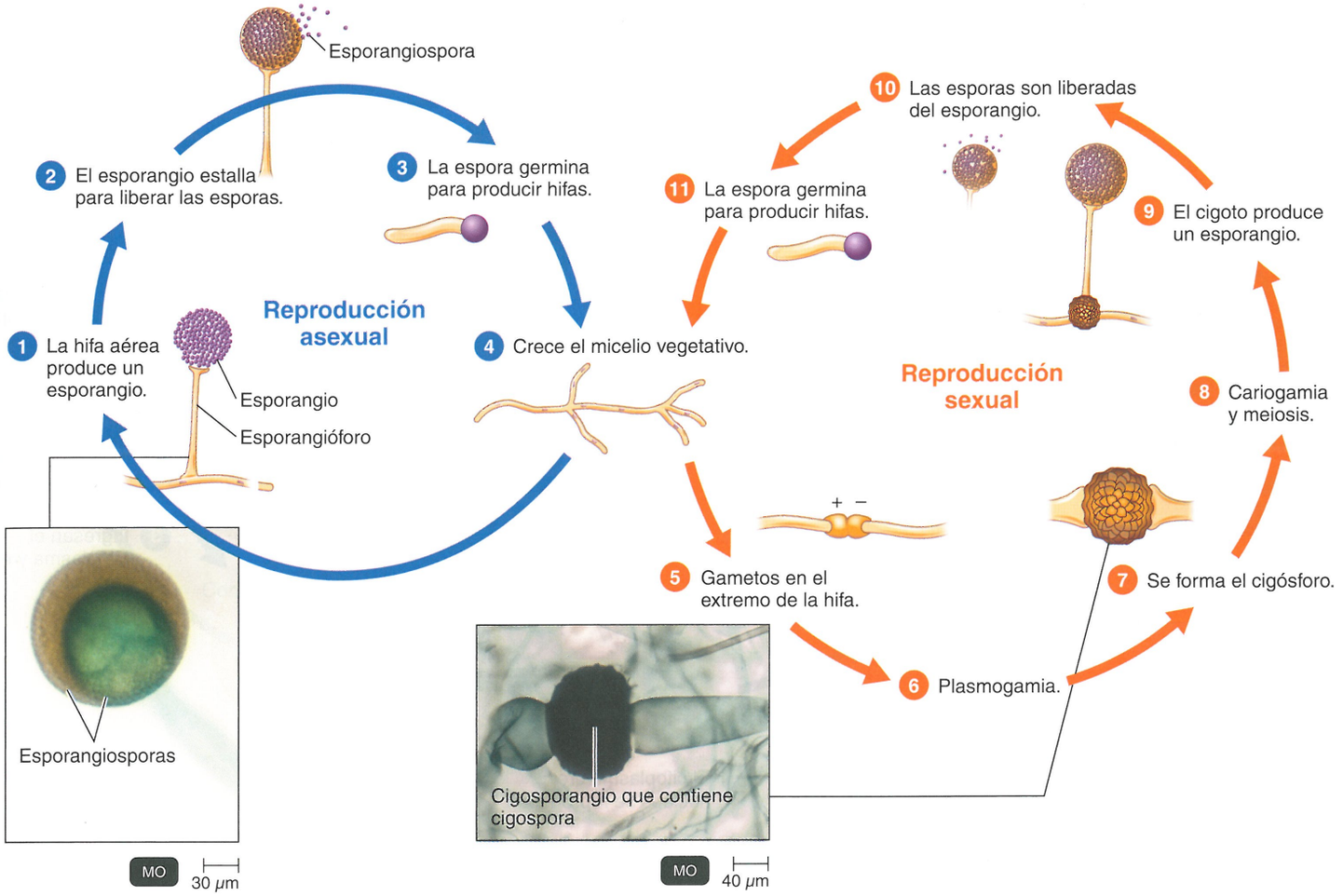



**Figura 12.7 Ciclo vital de *Rhizopus*, un cigomiceto.** Este hongo presentará reproducción asexual la mayoría de las veces. Se requieren dos cepas de apareamiento opuestas (designadas + y –) para la reproducción sexual.

? ¿Qué es una micosis oportunista?

ción microscópica de las esporas asexuales, porque la mayoría de los hongos solo presentan esporas de este tipo.

## Adaptaciones nutricionales

Por lo general, los hongos se adaptan bien a ambientes que resultarían hostiles para las bacterias. Los hongos son quimioheterótrofos y, al igual que las bacterias, absorben los nutrientes en lugar de ingerirlos como lo hacen los animales. Sin embargo, los hongos difieren de las bacterias en ciertos requerimientos ambientales y en las siguientes características nutricionales:

- Los hongos suelen crecer mejor en un ambiente con un pH de alrededor de 5, que es demasiado ácido para el crecimiento de la mayoría de las bacterias.
- Casi todos los hongos filamentosos son aerobios. Casi todas las levaduras son anaerobias facultativas.
- La mayoría de los hongos son más resistentes a la presión osmótica que las bacterias; por consiguiente, pueden crecer con concentraciones relativamente elevadas de azúcares o sales.
- Los hongos pueden crecer en sustancias con muy bajo contenido de humedad, por lo general demasiado bajo para permitir el crecimiento de bacterias.
- Los hongos requieren algo menos de nitrógeno que las bacterias para un grado equivalente de crecimiento.
- A menudo, los hongos pueden metabolizar hidratos de carbono complejos, como la lignina (un componente de la madera), que la mayoría de las bacterias no puede utilizar como nutrientes.

Estas características permiten que los hongos crezcan en sustratos tan poco apropiados como paredes de los baños, calzado de cuero y diarios desechados.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ Suponga que aisló un organismo unicelular que tiene una pared celular. ¿Cómo determinaría que es un hongo y no una bacteria? **12-1**
- ✓ Compare el mecanismo de formación de conidiosporas y ascosporas. **12-2**

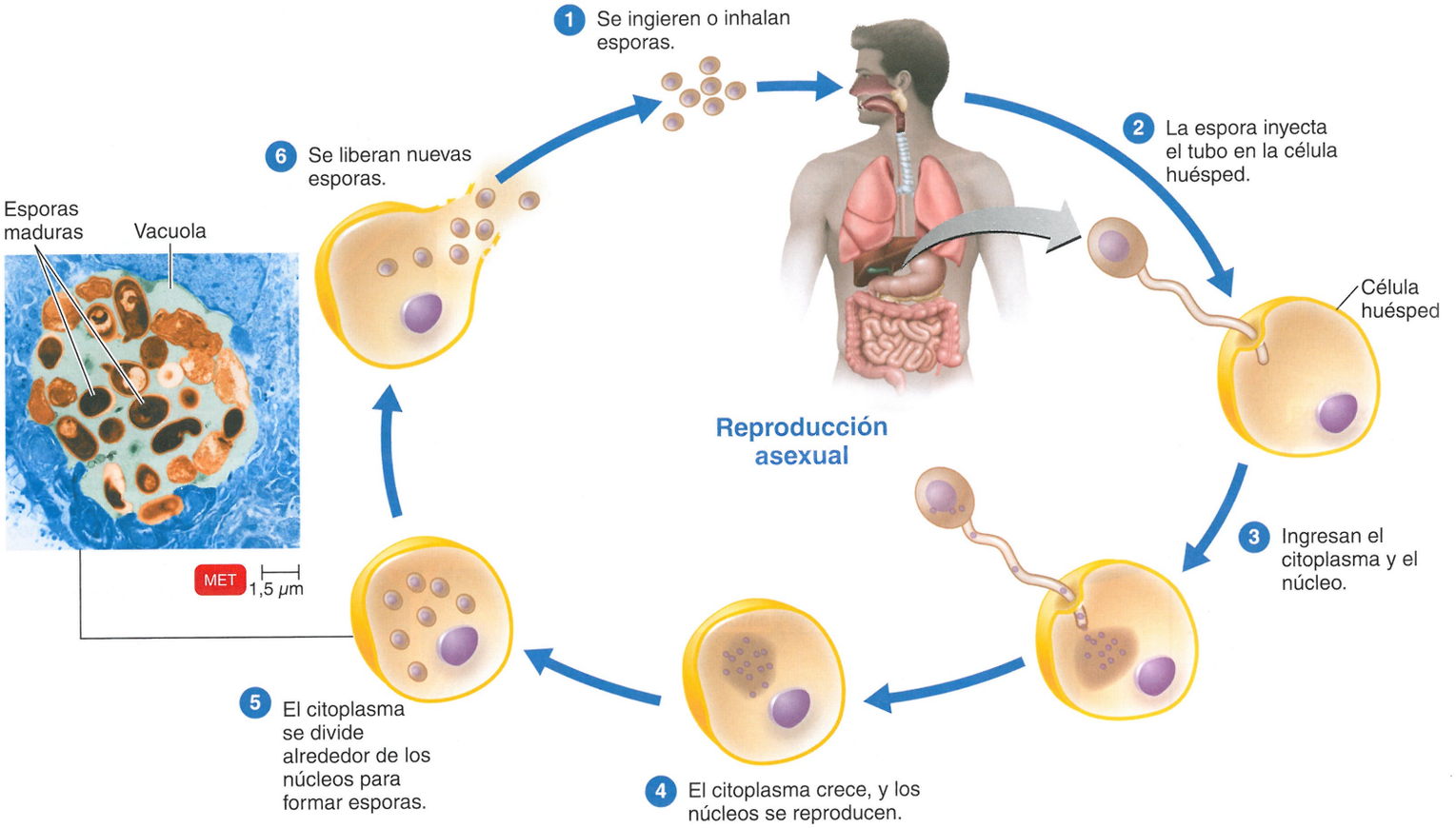



**Figura 12.8 Ciclo vital de *Encephalitozoon*, un microsporidio.** La microsporidiasis es una infección oportunista emergente en pacientes innumosuprimidos y ancianos. *E. intestinalis* causa diarrea. No se ha observado reproducción sexual.

? ¿Por qué resultó tan difícil clasificar a los microsporidios?

## Hongos importantes en medicina

En esta sección se presenta una reseña de los filos de hongos importantes en medicina. Las enfermedades reales que causan se estudiarán en los Capítulos 21 a 26. Obsérvese que solo un número relativamente pequeño de hongos causan enfermedades.

Los géneros nombrados en los siguientes filos incluyen varios que se encuentran con facilidad como contaminantes en los alimentos y en los cultivos bacterianos de laboratorio. Aunque no todos estos géneros son de importancia fundamental en medicina, constituyen ejemplos típicos de sus grupos respectivos.

### Zygomycota

El filo Zygomycota, u hongos conjugativos, está integrado por hongos filamentosos saprófitos que poseen hifas cenocíticas. Un ejemplo es *Rhizopus stolonifer*, el hongo filamentoso negro común del pan. Las esporas asexuales de *Rhizopus* son esporangiosporas (Fig. 12.7). Las esporangiosporas oscuras presentes en el interior del esporangio le dan a *Rhizopus* su nombre descriptivo común. Cuando el esporangio se abre, las esporangiosporas se dispersan, y si caen sobre un medio adecuado, germinarán en un tallo filamentoso nuevo.

Las esporas sexuales son **cigosporas**, que consisten en esporas grandes delimitadas por una pared gruesa (Fig. 12.7, paso 7). Este tipo de espora se forma cuando se fusionan los núcleos de dos células que tienen una morfología similar.

### Microsporidia

El filo **Microsporidia** está integrado por eucariontes inusuales porque carecen de mitocondrias. No tienen microtúbulos (véase Capítulo 4, página 96) y son parásitos intracelulares obligados. En 1857, cuando fueron descubiertos, los microsporidios se clasificaron como hongos. En 1983 se los reclasificó como protistas, porque carecían de mitocondrias. Sin embargo, la secuenciación reciente del genoma revela que los microsporidios son hongos. Si bien no se ha observado reproducción sexual, es probable que esta tenga lugar dentro del huésped (Fig. 12.8). Se ha comunicado que los microsporidios causan una serie de enfermedades humanas, como diarrea crónica y queratoconjuntivitis (inflamación de la conjuntiva cerca de la córnea), sobre todo en pacientes con sida.

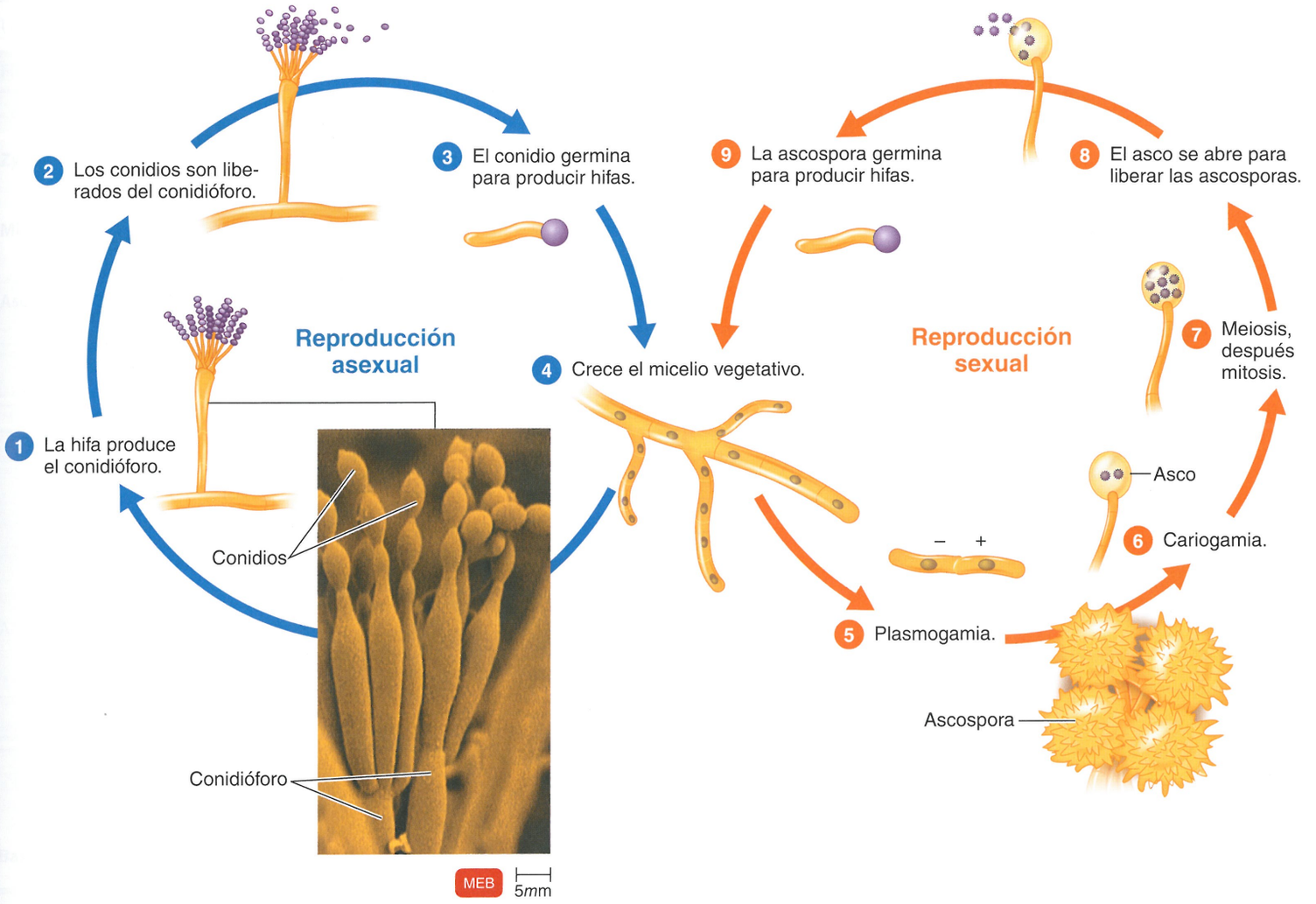



**Figura 12.9 Ciclo vital de *Talaromyces*, un ascomiceto.** En ocasiones, cuando se fusionan dos células de apareamiento de dos cepas diferentes (+ y –), se produce la reproducción sexual.

? Nombre un ascomiceto capaz de infectar a los seres humanos.

## Ascomycota

El filo Ascomycota, u hongos en saco, comprende hongos filamentosos con hifas tabicadas y algunas levaduras. Sus esporas asexuales suelen ser conidios producidos en cadenas largas a partir del conidióforo. El término *conidio* significa polvo, y estas esporas se desprenden libremente de la cadena ante la menor perturbación y flotan en el aire como el polvo.

La **ascospora** se forma por la fusión del núcleo de dos células que pueden tener una morfología similar, o no. Estas esporas se producen en una estructura similar a un saco denominado **asco** (Fig. 12.9, parte inferior derecha). Los miembros de este filo se denominan hongos en saco por el asco.

## Basidiomycota

Los miembros del filo Basidiomycota, u hongos en garrote, también tienen hifas tabicadas. Dentro de este filo, están los hongos que producen setas. Las **basidiosporas** se forman externamente sobre un pedestal basal denominado **basidio** (Fig. 12.10). (El nombre común del hongo deriva de la forma de garrote del basidio). Por lo general, hay cuatro basidiosporas por basidio. Algunos de los basidiomicetos producen conidiosporas asexuales.

***

Los hongos que se han descrito hasta ahora son **teleomorfos**, es decir, producen esporas sexuales y asexuales. Algunos ascomicetos han perdido la capacidad de reproducirse sexualmente. Estos hongos asexuales se denominan **anamorfos**. *Penicillium* es un ejemplo de un anamorfo que se originó por una mutación de un teleomorfo. Tradicionalmente, los hongos cuyo ciclo sexual no había sido observado se ubicaban "categoría temporaria" denominada *Deuteromycota*. En la actualidad, los micólogos están utilizando la secuenciación de rRNA para clasificar a estos organismos. La mayoría de estos deuteromicetos no clasificados con anterioridad son fases anamorfas de Ascomycota, y unos pocos son basidiomicetos.

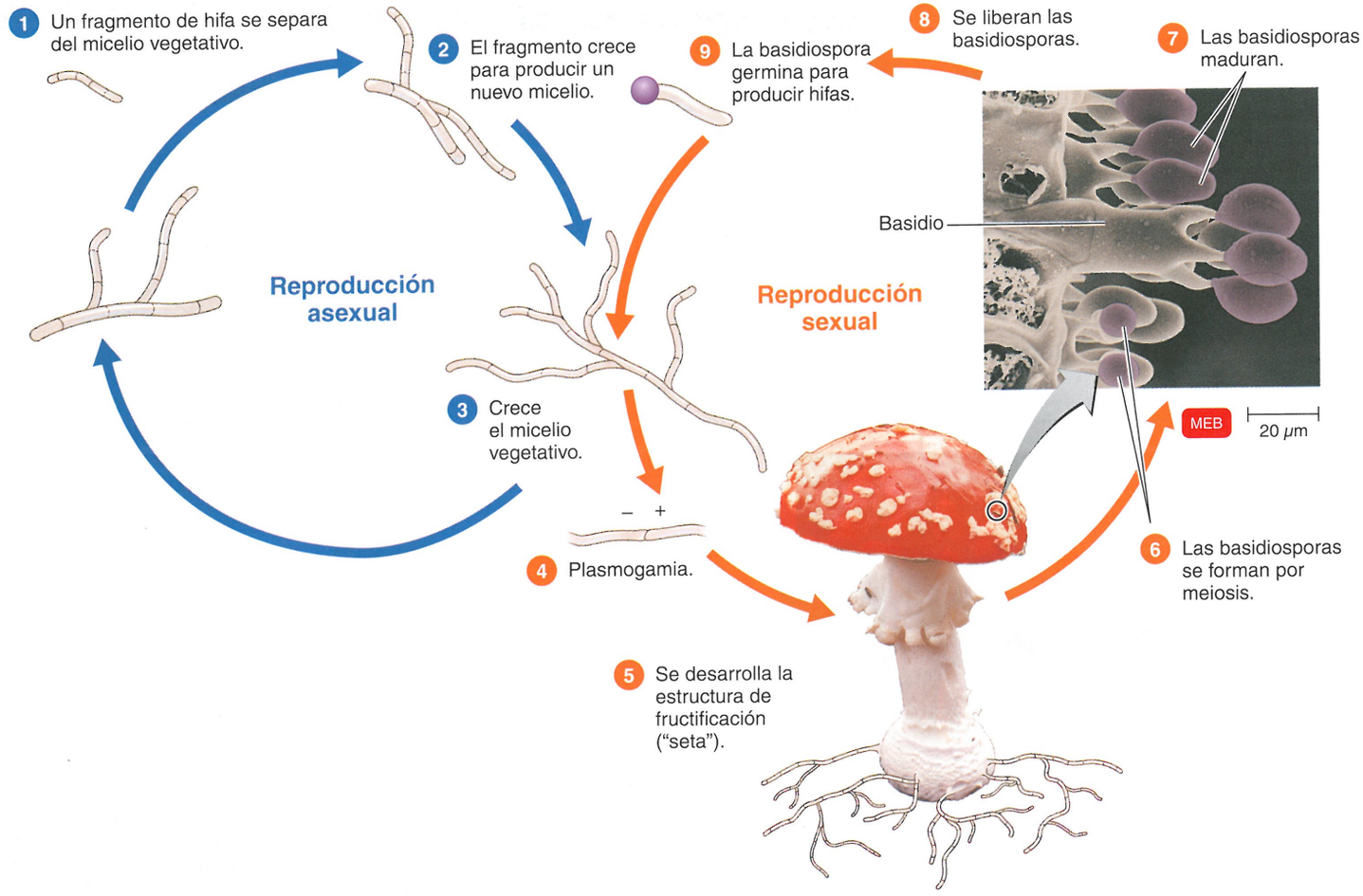



**Figura 12.10 Ciclo vital general de un basidiomiceto.** Las setas aparecen después de la fusión de dos células de cepas de apareamiento (+ y –).

? ¿Sobre qué base se clasifican los hongos en filos?

El Cuadro 12.2 enumera algunos hongos que causan enfermedades en los seres humanos. En el caso de algunos hongos se dan los nombres teleomorfo y anamorfo porque algunos hongos importantes en medicina se conocen por sus nombres anamorfos o asexuales.

## Enfermedades micóticas

Cualquier enfermedad micótica se denomina **micosis**. Por lo general, las micosis son infecciones crónicas (de larga evolución), porque los hongos crecen con lentitud. Se las clasifica en cinco grupos según el grado de compromiso tisular y el modo de ingreso en el huésped: sistémicas, subcutáneas, cutáneas, superficiales u oportunistas. Los hongos se relacionan con los animales (como se comentó en el Capítulo 10). Por consiguiente, los fármacos que afectan las células de los hongos también pueden afectar las células de los animales, lo que suele dificultar el tratamiento de las micosis de los seres humanos y de otros animales. Algunos hongos, que se consideran en el Capítulo 15, pueden causar enfermedad por producción de toxinas.

Las **micosis sistémicas** son infecciones micóticas profundas. No se limitan a una región particular del cuerpo, sino que pueden

### Caso clínico

Cinco días después, el médico de Ethan decide hospitalizarlo. Durante la semana previa, Ethan ha presentado disnea, fiebre, escalofríos, cefalea, sudoración nocturna, inapetencia, náuseas y mialgias. No tiene otros síntomas, y se lo trata con amoxicilina por una presunta infección de vías respiratorias inferiores. Tres días más tarde, el estado de Ethan se deteriora; aumenta la frecuencia respiratoria, pero no hay otros síntomas sistémicos. Sobre la base de los síntomas respiratorios de Ethan, su médico solicita una radiografía de tórax, que revela que tiene una masa en los pulmones.

**Tanto Ethan como su perro parecen haber adquirido la misma infección. Confeccione una lista breve de posibles patógenos sobre la base de esta información nueva.**

CUADRO **12.2 Características de algunos hongos patógenos**

| Filo | Características de crecimiento | Tipos de espora asexual | Patógenos humanos | Hábitat | Tipo de micosis | Página |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Zygomycota** | Hifas no tabicadas | Esporangiosporas | *Rhizopus* | Ubicuo | Sistémica | 701 |
| | | | *Mucor* | Ubicuo | Sistémica | 701 |
| **Microsporidia** | Sin hifas | Esporas inmóviles | *Encephalitozoon, Nosema* | Seres humanos, otros animales | Diarrea, queratoconjuntivitis | 326<br>330 |
| **Ascomycota** | | | | | | |
| Anamorfos | Dimorfos | Conidios | *Aspergillus* | Ubicuo | Sistémica | 701 |
| | | | *Claviceps purpurea* | Gramíneas | Ingestión de toxina | 432 |
| | | | *Blastomyces** (o *Ajellomyces*†) *dermatitidis* | Desconocido | Sistémica | 701 |
| | Hifas tabicadas, intensa afinidad por la queratina | Conidios | *Histoplasma** (o *Ajellomyces*†) *capsulatum* | Suelo | Sistémica | 698 |
| | | | *Microsporum* | Suelo, animales | Cutánea | 596 |
| | Hifas tabicadas | Artroconidios Clamidoconidios | *Trichophyton** (o *Arthroderma*†) | Suelo, animales | Cutánea | 596 |
| | Dimorfos | Conidios | *Epidermophyton* | Suelo, humanos | Cutánea | 596 |
| | | | *Sporothrix schenckii, Stachybotrys* | Suelo | Subcutánea | 596 |
| | Levaduriforme, seudohifas | Artroconidios | *Coccidioides immitis* | Suelo | Sistémica | 699 |
| | Unicelulares | Clamidoconidios | *Candida albicans* | Microflora humana normal | Cutánea, sistémica, mucocutánea | 596 |
| | | Ninguna | *Pneumocystis* | Ubicuo | Sistémica | 700 |
| **Basidiomycota** | Hifas tabicadas; incluye roya y tizón, y patógenos de las plantas; células encapsuladas levaduriformes | Conidios | *Cryptococcus** (o *Filobasidiella*†) | Suelo, heces de aves | Sistémica | 621 |
| | | | *Malassezia* | Piel humana | Cutánea | 581 |
| | | | *Amanita* spp. | Suelo | Ingestión de toxina | 432 |

*Nombre anamorfo.
†Nombre teleomorfo.

afectar varios tejidos y órganos. Por lo general, las micosis sistémicas son causadas por hongos que habitan en el suelo. Las esporas se transmiten por inhalación; estas infecciones suelen comenzar en los pulmones y luego se propagan a otros tejidos corporales. No hay contagio de animal a ser humano ni interpersonal. En el Capítulo 24 se consideran dos micosis sistémicas, la histoplasmosis y la coccidioidomicosis.

Las **micosis subcutáneas** son infecciones micóticas localizadas por debajo de la piel causadas por hongos saprófitos que habitan en el suelo y la vegetación. La esporotricosis es una infección subcutánea adquirida por jardineros y granjeros (Capítulo 21, página 596). La infección sobreviene por implantación directa de las esporas o de fragmentos del micelio en una herida cutánea de tipo punzante.

Los hongos que infectan solo la epidermis, los pelos y las uñas s e denominan **dermatofitos**, y las infecciones que causan se conocen como *dermatomicosis* o **micosis cutáneas** (véase Fig. 21.16, página 596). Los dermatofitos secretan queratinasa, una enzima que degrada la **queratina**, una proteína hallada en los pelos, la piel y las uñas. La infección se transmite entre los seres humanos o de un animal a un ser humano por contacto directo o por contacto con pelos y células epidérmicas infectados (como en caso de uso de rasuradoras en las peluquerías o en los pisos de las duchas).

Los hongos que causan **micosis superficiales** se localizan a lo largo de los tallos pilosos y en las células epidérmicas superficiales. Estas infecciones predominan en los climas tropicales.

Un **patógeno oportunista** suele ser inocuo en su hábitat normal, pero puede tornarse patógeno en un huésped que está muy debili-

tado o traumatizado, recibe antibioticoterapia de amplio espectro, presenta inmunosupresión por fármacos o por algún trastorno inmunitario, o tiene una enfermedad pulmonar.

*Pneumocystis* es un patógeno oportunista en individuos con compromiso del sistema inmunitario y causa la infección potencialmente fatal más frecuente en pacientes con sida (véase **Fig. 24.19**, página 700). Primero se lo clasificó como un protozoo, pero estudios recientes de su RNA indican que es un hongo anamorfo unicelular. Otro ejemplo de un patógeno oportunista es el hongo *Stachybotrys*, que suele crecer sobre la celulosa encontrada en las plantas muertas, pero que, en los últimos años, ha sido detectado en las paredes dañadas por el agua de los hogares.

La mucormicosis es una micosis oportunista causada por *Rhizopus* y *Mucor*; en su mayor parte, la infección afecta a pacientes con diabetes mellitus, leucemia o a aquellos sometidos a tratamiento inmunosupresor. La aspergilosis, que también es una micosis oportunista, es causada por *Aspergillus* (véase **Fig. 12.3**). Afecta a personas que padecen enfermedades pulmonares debilitantes o cáncer y han inhalado esporas de *Aspergillus*. Las infecciones oportunistas por *Cryptococcus* y *Penicillium* pueden causar enfermedades mortales en pacientes con sida. Estos hongos oportunistas pueden transmitirse de una persona infectada a otra no infectada, pero en general no infectan a personas inmunocompetentes. La **infección por levaduras,** o candidiasis, casi siempre es producida por *Candida albicans* y puede manifestarse como candidiasis vulvovaginal o muguet, una candidiasis mucocutánea. La candidiasis es frecuente en recién nacidos, en personas con sida y en pacientes tratados con antibióticos de amplio espectro (véase **Fig. 21.17**, página 597).

Algunos hongos causan enfermedad mediante la producción de toxinas, que se analizan en el **Capítulo 15**.

## Caso clínico

El médico de Ethan, al sospechar que este presenta una micosis, solicita una biopsia de la masa pulmonar. La **Figura A** y la **Figura B** muestran el examen microscópico y un cultivo del tejido biopsiado.

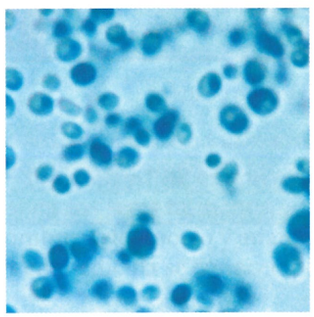



**Figura A Examen microscópico de la masa pulmonar.**

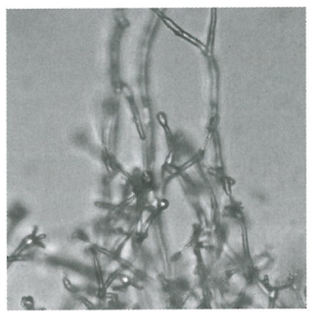



**Figura B Aspecto microscópico del cultivo.**

**Sobre la base de las figuras, ¿cuál es el patógeno más probable?**

321 328 330 331

## Efectos económicos de los hongos

Los hongos se han utilizado durante muchos años en biotecnología. Por ejemplo, *Aspergillus niger* se emplea para producir ácido cítrico para alimentos y bebidas desde 1914. La levadura *Saccharomyces cerevisiae* se usa para elaborar pan y vino. También ha sido modificado genéticamente para producir diversas proteínas, incluida la vacuna contra la hepatitis B. *Trichoderma* se emplea comercialmente para producir la enzima celulasa, que se utiliza para eliminar las paredes de las células vegetales y elaborar jugos de frutas límpidos. Cuando se descubrió el fármaco antineoplásico taxol, obtenido del tejo, hubo preocupación acerca de la posibilidad de que se diezmaran las plantaciones de este árbol en la costa noroeste de los Estados Unidos para obtener el fármaco. Sin embargo, el hongo *Taxomyces* también produce taxol.

Los hongos se emplean como controles biológicos de las plagas. En 1990, el hongo *Entomophaga* proliferó de modo inesperado y mató a las polillas gitanas que destruían los árboles de la región este de Estados Unidos. Los científicos investigan la utilización de varios hongos para combatir plagas:

- El hongo *Coniothyrium minitans* se alimenta de hongos que destruyen los cultivos de soja y otros frijoles.
- Se está utilizando una espuma llena de *Paecilomyces fumosoroseus* como alternativa a las sustancias químicas para destruir termitas ocultas en el interior de troncos de árbol y otros lugares difíciles de alcanzar.

En contraposición con estos efectos beneficiosos, los hongos pueden tener efectos indeseables para la agricultura, debido a sus adaptaciones nutricionales. Como todos hemos observado, el deterioro de las frutas, los cereales y los vegetales por hongos filamentosos es relativamente frecuente, mientras que el deterioro bacteriano de estos alimentos no lo es. Hay poca humedad sobre las superficies intactas de estos alimentos, y el interior de las frutas es demasiado ácido para el crecimiento bacteriano. Las mermeladas y las jaleas también tienden a ser ácidas y tienen una presión osmótica elevada por su contenido de azúcares. Estos factores desalientan el crecimiento bacteriano, pero favorecen el de hongos filamentosos. Una capa delgada de parafina en la parte superior de un frasco con jalea casera ayuda a detener el crecimiento de los hongos porque estos son aerobios y la capa de parafina impide la entrada de oxígeno. En cambio, las carnes frescas y algunos otros alimentos son sustratos tan adecuados para el crecimiento bacteriano que las bacterias no solo superarán el crecimiento de los hongos filamentosos, sino que los suprimirán de manera activa elaborando sustancias químicas antimicóticas.

## Caso clínico resuelto

*Cryptococcus gattii*, una micosis emergente en los Estados Unidos, es un hongo dimorfo hallado en el suelo. Crece como una levadura a 37 °C y produce hifas a 25 °C. En función del aspecto de levadura y la presencia de hifas, el laboratorio confirma la presencia de *C. gattii* en la masa pulmonar de Ethan. Este realiza caminatas regulares con Waldo en el bosque de abetos de Douglas del Noroeste, de manera que no es posible saber con exactitud dónde ni cuándo contrajeron sus infecciones. Desde el primer caso comunicado en 1999, se han registrado más de 200 casos solo en British Columbia. En la costa noroeste del Pacífico de los Estados Unidos se han confirmado 60 casos en personas y 50 en sus animales de compañía desde 2004.

Ethan recibe tratamiento intravenoso con los antimicóticos anfotericina B y flucitosina. Tras 6 semanas de hospitalización, Ethan y Waldo están de vuelta en su hogar y casi listos para reanudar sus caminatas.

321 328 330 **331**

El castaño, ese árbol tan difundido sobre el que escribió Longfellow, ya no crece en los Estados Unidos, salvo en unas pocas regiones muy aisladas; una plaga de hongos destruyó casi la totalidad de estos árboles. Estas plagas fueron causadas por el ascomiceto *Cryphonectria parasitica*, que llegó desde China alrededor de 1904. El hongo permite que las raíces del árbol vivan y emitan brotes de modo regular, pero a medida que se generan los brotes, los destruye con la misma regularidad. Se están desarrollando castaños resistentes a *Cryphonectria*. Otra micosis de las plantas es la enfermedad del olmo holandés causada por *Ceratocystis ulmi*. Transmitido de un árbol a otro por un escarabajo de la corteza, el hongo bloquea la circulación del árbol afectado. La enfermedad ha devastado la población de olmos americanos.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ Enumere las esporas asexuales y sexuales producidas por cigomicetos, ascomicetos y basidiomicetos. **12-3**
- ✓ ¿Por qué los microsporidios se clasifican como hongos? **12-4**
- ✓ ¿Son beneficiosas o perjudiciales las levaduras? **12-4**

# Líquenes

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**12-5** Mencionar las características distintivas de los líquenes y describir sus necesidades nutricionales.
**12-6** Describir la función del hongo y del alga en un liquen.

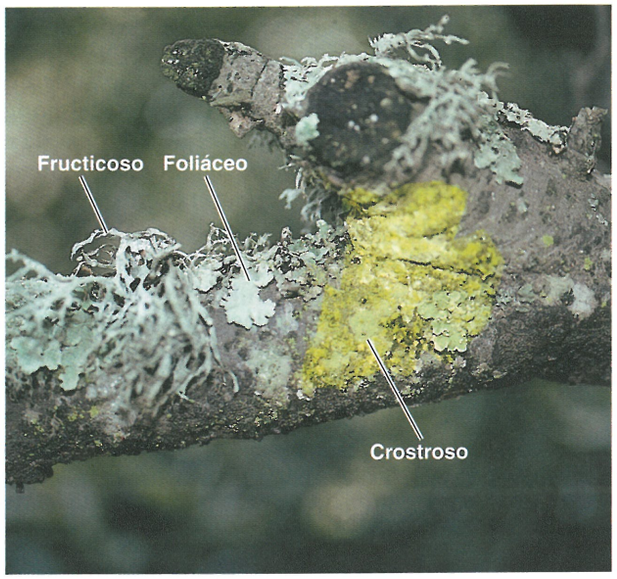
Un **liquen** es una combinación de un alga verde (o una cianobacteria) y un hongo. Los líquenes se ubican en el Reino Fungi y se clasifican según el tipo de hongo que los acompaña, la mayoría de las veces un ascomiceto. Los dos organismos establecen una relación de *mutualismo*, en la cual ambos miembros se benefician. El liquen es muy diferente del alga o del hongo que crecen solos y, si se separa a los socios, el liquen deja de existir. Las aproximadamente 13 500 especies de líquenes ocupan hábitats bastante diversos. Como pueden habitar en zonas en las que ni los hongos ni las algas podrían sobrevivir solos, los líquenes suelen ser las primeras formas de vida que colonizan suelos o rocas recién expuestos. Los líquenes secretan ácidos orgánicos que desgastan por medios químicos las rocas y acumulan los nutrientes necesarios para el crecimiento de las plantas. Hallados también en árboles, estructuras de hormigón y tejados, los líquenes son algunos de los organismos de crecimiento más lento de la Tierra.

Los líquenes pueden agruparse en tres categorías morfológicas (Fig. 12.11a). Los *líquenes costrosos* crecen pegados o incrustados sobre el sustrato, los *líquenes foliáceos* se asemejan más a hojas, y los *líquenes fruticosos* presentan proyecciones similares a dedos. El tallo o cuerpo del liquen se forma cuando las hifas del hongo crecen alrededor de las células del alga para convertirse en la **médula** (Fig. 12.11b). Las hifas del hongo se proyectan por debajo del cuerpo del liquen para formar **rizoides** o discos de fijación. Además, las hifas forman una **corteza** o cubierta protectora sobre la capa del alga y a veces también debajo de ella. Tras su incorporación al tallo del liquen, el alga sigue creciendo, y las hifas en crecimiento pueden incorporar células nuevas del alga.

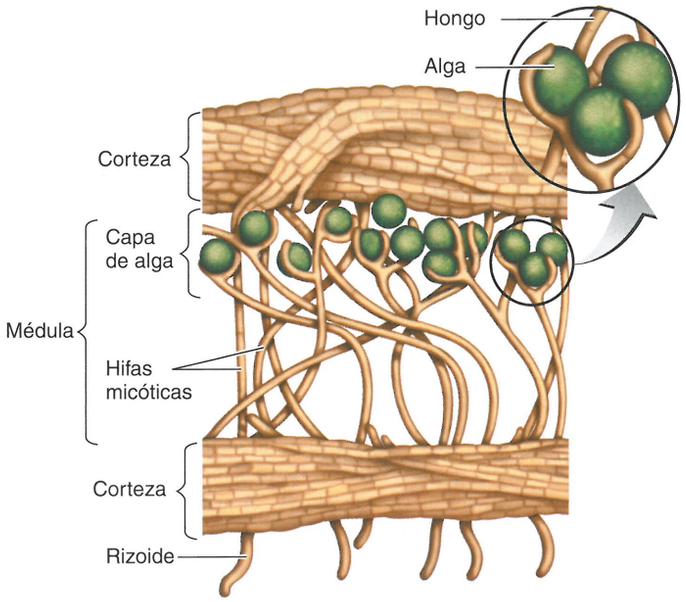
Cuando el componente alga se cultiva in vitro por separado, se libera al medio alrededor del 1% de los hidratos de carbono producidos durante la fotosíntesis; en cambio, cuando el alga está asociada con un hongo, la membrana plasmática del alga es más permeable, y hasta el 60% de los productos de la fotosíntesis se liberan hacia el hongo o se encuentran como productos terminales del metabolismo de este. Es evidente que el hongo se beneficia con esta asociación. A su vez el alga, si bien cede nutrientes valiosos, es compensada, porque recibe del hongo tanto fijación (rizoides) como protección contra la desecación (corteza).

Los líquenes tuvieron considerable importancia económica en la antigua Grecia y en otras partes de Europa como colorantes para la ropa. El ácido úsnico proveniente de *Usnea* se utiliza como agente antimicrobiano en China. La eritrolitmina, el colorante utilizado en el papel de tornasol para indicar los cambios de pH, se extrae de diversos líquenes. Algunos líquenes o sus ácidos pueden causar dermatitis alérgica por contacto en los seres humanos.

Las poblaciones de líquenes incorporan con facilidad cationes (iones con cargas positivas) a sus tallos. En consecuencia, es posible determinar las concentraciones y los tipos de cationes presentes en la atmósfera por análisis químico de los tallos de los líquenes. Además, la presencia o la ausencia de especies que son muy sensibles a los contaminantes pueden servir para verificar la calidad del aire. Un estudio realizado en 1985 en el valle de Cuyahoga en Ohio reveló que el 81% de las 172 especies de líquenes presentes en 1917 habían desaparecido. Como esa zona está gravemente afectada por la contaminación del aire, cabe inferir que los contaminantes del aire, sobre todo el dióxido de azufre (el principal contribuyente a la precipitación ácida), causaron la muerte de especies sensibles.




**(a)** Tres tipos de líquenes




**(b)** Tallo del liquen

**Figura 12.11 Líquenes.** La médula del liquen está compuesta por hifas del hongo que rodean la capa de alga. La corteza protectora es una capa de hifas micóticas que cubre la superficie y, algunas veces, la parte inferior del liquen.

**?** ¿De qué manera son singulares los líquenes?

Los líquenes representan el alimento principal de herbívoros de la tundra, como el caribú y el reno. Tras el desastre nuclear ocurrido en Chernobil en 1986, 70 000 renos de Laponia tuvieron que ser sacrificados por los altos niveles de radiación. Los líquenes con los cuales se alimentaban los renos habían absorbido $^{137}$Cesio radiactivo, que se había diseminado por el aire.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Cuál es el papel de los líquenes en la naturaleza? **12-5**
- ✓ ¿Cuál es el papel del hongo en un liquen? **12-6**

# Algas

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- **12-7** Mencionar las características que definen un alga.
- **12-8** Mencionar las características destacadas de los cinco filos de algas considerados en este capítulo.
- **12-9** Identificar dos efectos beneficiosos y dos efectos perjudiciales de las algas.

Las algas son familiares, como los quelpos pardos grandes que se ven en las aguas costeras, el verdín que hay en los charcos y las manchas verdes que se observan sobre el suelo o las rocas. Algunas algas provocan intoxicaciones alimentarias. Algunas algas son unicelulares, otras forman cadenas de células (son filamentosas) y unas pocas tienen tallos.

"Algas" no es un grupo taxonómico, sino una manera de describir a fotoautrótofos que carecen de las raíces y los tallos de las plantas. Tradicionalmente, se las consideraba plantas, pero no tienen los embriones de las plantas verdaderas. Los análisis de DNA llevaron a reclasificarlas en nuevos reinos (véase **Cuadro 12.3**). En su mayoría, las algas son acuáticas, aunque algunas se encuentran en el suelo o en los árboles cuando hay suficiente humedad. Entre los hábitats inusuales de las algas se encuentra el pelaje del perezoso sedentario de Sudamérica y el del oso polar. El agua es necesaria para el mantenimiento físico, la reproducción y la difusión de nutrientes. Si bien las algas suelen hallarse en aguas frías y templadas, las grandes marañas flotantes del alga parda *Sargassum* se encuentran en el mar subtropical de los Sargazos. Algunas especies de algas pardas crecen en las aguas antárticas.

## Características de las algas

Las algas son eucariontes fotoautótrofos relativamente simples que carecen de los tejidos (raíces, tallo y hojas) de las plantas. La identificación de algas unicelulares y filamentosas exige un examen microscópico. La mayor parte de las algas se encuentra en los océanos. Su localización depende de la disponibilidad de nutrientes adecuados, las longitudes de onda de la luz y las superficies sobre las que pueden crecer. En la **Figura 12.12a** se muestran probables localizaciones de algas representativas.

### Estructuras vegetativas

El cuerpo de un alga multicelular se denomina tallo. Los tallos de las algas multicelulares más grandes, conocidas como algas marinas, constan de **discos de fijación** ramificados (que fijan el alga a la roca), **estipes** similares a tallos, y a menudo huecos, y **láminas** similares a hojas (**Fig. 12.12b**).

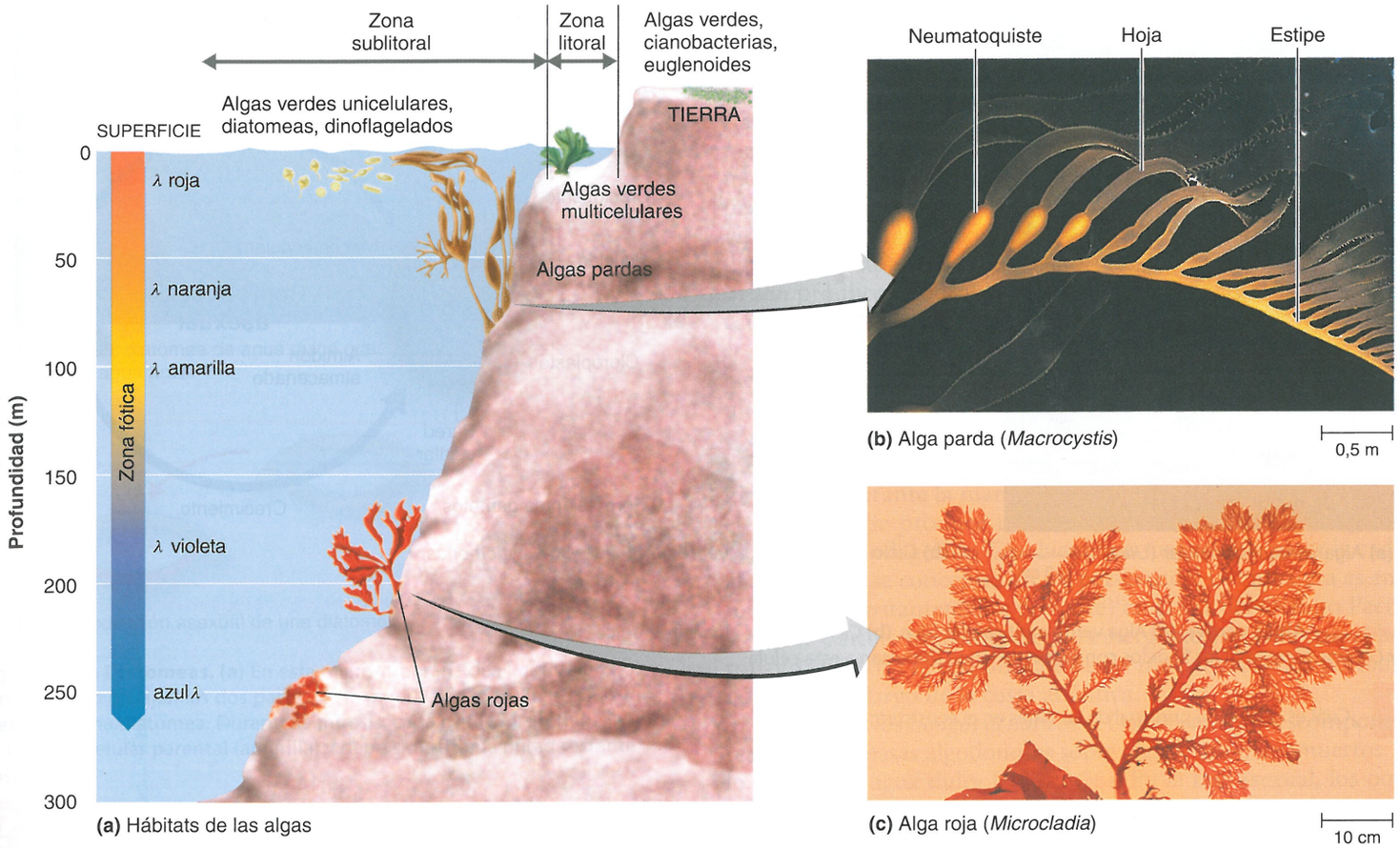
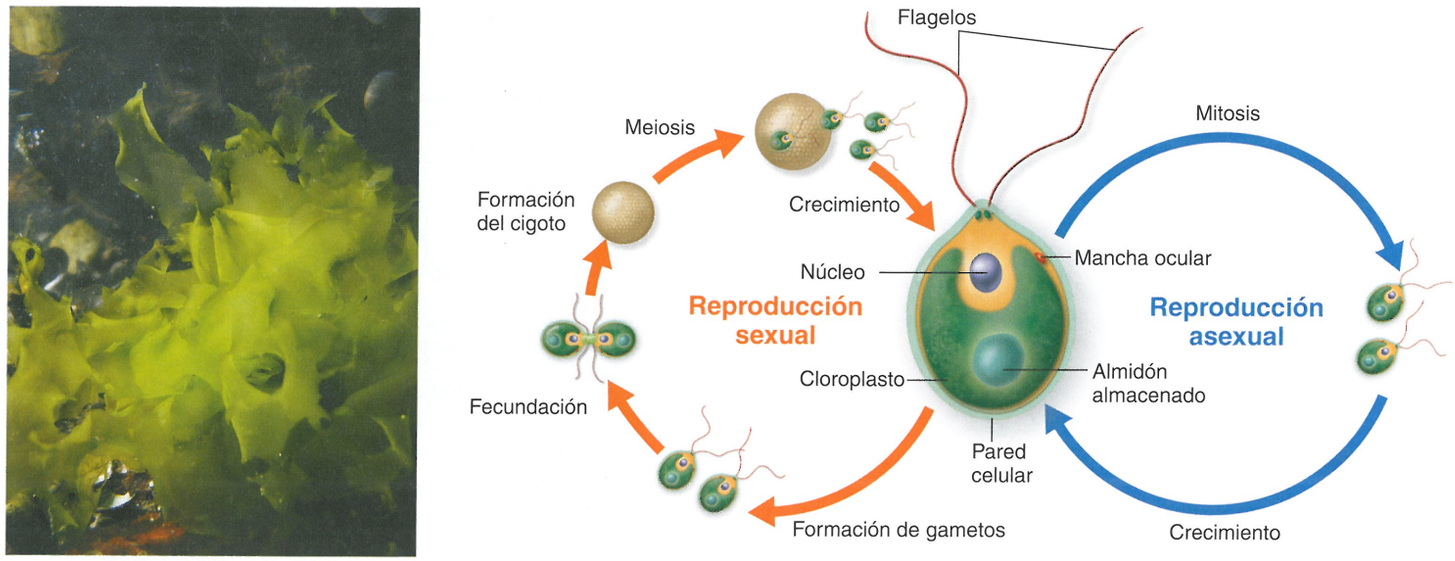



**Figura 12.12 Algas y sus hábitats. (a)** Si bien pueden encontrarse algas unicelulares y filamentosas en la tierra, con frecuencia existen en los ambientes de aguas saladas y dulces como plancton. Las algas multicelulares verdes, pardas y rojas requieren un sitio de adherencia apropiado, agua para el sostén y luz con longitudes de onda apropiadas. **(b)** *Macrocystis porifera,* un alga parda. El estipe hueco y los neumatoquistes llenos de gas mantienen el tallo derecho, lo que asegura que pueda recibir la luz solar necesaria para el crecimiento. **(c)** *Microcladia,* un alga roja. Las algas rojas delicadamente ramificadas obtienen su color de los pigmentos ficobiliproteicos accesorios.

? ¿Qué alga roja es tóxica para los seres humanos?

## CUADRO 12.3 Características de determinadas algas

| | Algas pardas | Diatomeas | Dinoflagelados | Hongos acuáticos | Algas rojas | Algas verdes |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Reino** | Chromalveolata | Chromalveolata | Chromalveolata | Chromalveolata | Archaeplastida | Viridiplantae |
| **Filo** | Phaeophyta | Bacillariophyta | Dinoflagellata | Oomycota | Rhodophyta | Chlorophyta |
| **Color** | Parduzco | Parduzco | Parduzco | Sin color, blanco | Rojizo | Verde |
| **Pared celular** | Celulosa y ácido algínico | Pectina y sílice | Celulosa en la membrana | Celulosa | Celulosa | Celulosa |
| **Disposición celular** | Multicelular | Unicelular | Unicelular | Multicelular | Multicelular (la mayoría) | Unicelular y multicelular |
| **Pigmentos fotosintéticos** | Clorofila *a* y *c*, xantofilas | Clorofila *a* y *c*, caroteno, xantofilas | Clorofila *a* y *c*, caroteno, xantinas | Ninguno | Clorofila *a* y *d*, ficobiliproteínas | Clorofila *a* y *b* |
| **Reproducción sexual** | Sí | Sí | En algunos | Sí (similar a Zygomycota) | Sí | Sí |
| **Material de almacenamiento** | Hidrato de carbono | Aceite | Almidón | Ninguno | Polímero de glucosa | Polímero de glucosa |
| **Patogenicidad** | Ninguna | Toxinas | Toxinas | Parasitarios | Algunas producen toxinas | Ninguna |




**(a)** Alga verde multicelular (*Ulva*)

**(b)** Ciclo vital de un alga verde unicelular (*Chlamydomonas*)

**Figura 12.13 Algas verdes. (a)** Alga verde multicelular *Ulva*. **(b)** Ciclo vital del alga verde unicelular *Chlamydomonas*. Dos flagelos con forma de látigo impulsan a esta célula.

? ¿Cuál es la función principal de las algas en el ecosistema?

Las células que recubren el tallo pueden llevar a cabo la fotosíntesis. El tallo carece del tejido conductivo (xilema y floema) característico de las plantas vasculares; las algas absorben nutrientes del agua en toda su superficie. El estipe no está lignificado ni es leñoso, de modo que no ofrece el apoyo del tallo de una planta; en cambio, el agua circundante sostiene el tallo del alga; algunas algas se mantienen a flote mediante una vesícula llena de gas denominada *neumatoquiste*.

### Ciclo vital

Todas las algas pueden reproducirse de forma asexual. Las algas multicelulares con tallos y las formas filamentosas pueden fragmentarse; cada fragmento es capaz de formar un tallo o filamento nuevo. Cuando se divide un alga unicelular, su núcleo se divide (mitosis), y los dos núcleos resultantes se desplazan a los extremos opuestos de la célula. Luego, la célula se divide en dos células completas (citocinesis).

Las algas también pueden reproducirse sexualmente (Fig. 12.13). En algunas especies puede haber reproducción asexual durante varias generaciones y después, en condiciones diferentes, la misma especie presenta reproducción sexual. Otras especies alternan generaciones, de modo tal que la descendencia resultante de la reproducción sexual se reproduce de manera asexual, y la generación siguiente lo hace de modo sexual.

### Nutrición

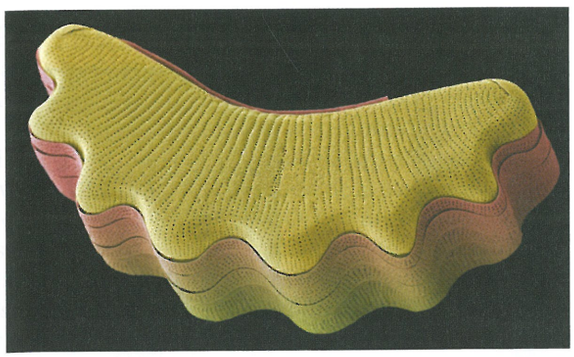
*Algas* es un nombre común que abarca varios filos (Cuadro 12.3). La mayoría de las algas son fotosintéticas; sin embargo, los oomicetos, o algas similares a hongos, son quimioheterótrofos. Las algas fotosintéticas se encuentran en toda la zona fótica (luminosa) de las masas de agua. La clorofila *a* (un pigmento que capta la luz) y los pigmentos accesorios que intervienen en la fotosíntesis son los que determinan los colores distintivos de muchas algas.

Las algas se clasifican según sus secuencias de rRNA, estructuras, pigmentos y otras cualidades (véase Cuadro 12.3). A continuación, se describen algunos filos de algas.

## Filos seleccionados de algas

Las *algas pardas*, o quelpos, son macroscópicas; algunas alcanzan longitudes de 50 m (véase Fig. 12.12b). La mayoría de ellas se encuentra en las aguas costeras. Las algas pardas tienen una velocidad de crecimiento excepcional. Algunas crecen a un ritmo que excede los 20 cm por día y, por lo tanto, es posible cosecharlas con regularidad. La **algina**, un espesante utilizado en muchos alimentos (p. ej., helados y decoraciones de tortas), se extrae de sus paredes celulares. La algina también se utiliza en la producción de una amplia variedad de artículos no alimentarios, como por ejemplo neumáticos y lociones para manos. El alga parda *Laminaria japonica* se emplea para inducir dilatación vaginal antes del ingreso quirúrgico al útero a través de la vagina.

La mayor parte de las *algas rojas* poseen tallos ramificados delicados y pueden vivir a profundidades mayores que las otras algas (véase Fig. 12.12c). Los tallos de algunas algas rojas forman cubiertas similares a costras en rocas y conchas. Los pigmentos rojos posibilitan que las algas rojas absorban la luz azul que penetra más profundamente en el océano. El agar utilizado en los medios microbiológicos se extrae de muchas de estas algas. Otro material gelatinoso, el carragenano, proviene de una especie de alga roja denominada musgo de Irlanda. El carragenano y el agar pueden ser componentes espesantes agregados a la leche evaporada, los helados y los productos farmacéuticos. Las especies de *Gracilaria*, que



**(a)** *Eunotia*, diatomea de agua dulce que crece en agua ácida

MEB

2 μm



**(b)** Reproducción asexual de una diatomea

**Figura 12.14 Diatomeas. (a)** En esta microfotografía de *Eunotia serra*, obsérvese cómo encajan las dos partes de la pared celular. **(b)** Reproducción asexual en una diatomea. Durante la mitosis, cada célula hija retiene la mitad de la pared celular parental (amarilla) y debe sintetizar la mitad restante (rosada).

? ¿Qué enfermedad humana causan las diatomeas?

crecen en el Océano Pacífico, se utilizan para alimento. Sin embargo, algunos miembros de este género pueden producir una toxina mortal.

Las *algas verdes* tienen paredes celulares de celulosa, contienen clorofila *a* y *b*, y almacenan almidón, al igual que las plantas (véase Fig. 12.13a). Se cree que dieron origen a plantas terrestres. La mayoría de las algas verdes son microscópicas, aunque pueden ser unicelulares o multicelulares. Algunas clases filamentosas forman el verdín de los estanques.

Las diatomeas, los dinoflagelados y los hongos acuáticos se agrupan en el Reino Stramenopila. Las *diatomeas* (Fig. 12.14) son algas unicelulares o filamentosas con paredes celulares complejas formadas por pectina y una capa de sílice. Las dos partes de la pared encajan entre sí como las mitades de una placa de Petri. Los patrones distintivos de las paredes constituyen una herramienta útil para la identificación de las diatomeas. Las diatomeas almacenan en forma de aceite la energía capturada por fotosíntesis.

En 1987 se comunicó en Canadá el primer brote de una enfermedad neurológica causada por diatomeas. Las personas afectadas habían comido mejillones que se habían alimentado de diatomeas. Estas produjeron *ácido domoico*, una toxina que se concentró en los mejillones. Los síntomas consistieron en diarrea y pérdida de la memoria. La tasa de letalidad fue menor del 4%. Brotes ulteriores demostraron que, en algunos casos, el daño cerebral puede ser permanente. Desde 1991, cientos de aves marinas y leones marinos murieron por la misma **intoxicación por ácido domoico** en California.

Los *dinoflagelados* son algas unicelulares que reciben el nombre colectivo de **plancton**, u organismos que flotan libremente (Fig. 12.15). Su estructura rígida se debe a la celulosa incluida en la membrana plasmática. Algunos dinoflagelados producen neurotoxinas. En los últimos 20 años, un aumento mundial de algas marinas tóxicas causó la muerte de millones de peces, cientos de mamíferos marinos e incluso algunos seres humanos. Cuando el pez nada entre grandes cantidades del dinoflagelado *Karenia brevis*, las algas atrapadas en sus branquias liberan una neurotoxina que detiene su respiración. Los dinoflagelados del género *Alexandrium* producen neurotoxinas (conocidas como **saxitoxinas**) que causan la **intoxicación paralítica por mariscos (IPM)**. La toxina se concentra cuando los moluscos, como mejillones o almejas, ingieren grandes cantidades de dinoflagelados. Los seres humanos que ingieren estos moluscos también presentan IPM. Las grandes concentraciones de *Alexandrium* confieren al océano un color rojo intenso, del que se origina el nombre **marea roja** (Fig. 27.10, página 782). Durante la marea roja no se debe pescar moluscos para el consumo. Se produce una enfermedad denominada **ciguatera** cuando el dinoflagelado *Gambierdiscus toxicus* deja pasar la cadena alimentaria y se concentra en un pez grande. La ciguatera es endémica (está constantemente presente) en el sur del Océano Pacífico y el Mar Caribe. Una enfermedad emergente asociada con el heterótrofo *Pfiesteria* es responsable de las muertes masivas periódicas de peces a lo largo de la costa atlántica.

Casi todos los *hongos acuáticos*, u *Oomycota*, son descomponedores. Forman masas algodonosas sobre algas y animales muertos, por lo general en agua dulce (Fig. 12.16). En la fase asexual, los oomicetos se asemejan a los hongos cigomicetos en que producen esporas en un esporangio (saco de esporas). Sin embargo, las esporas de los oomicetos, denominadas **zoosporas** (Fig. 12.16, parte superior derecha), tienen dos flagelos; los hongos no tienen flagelos. Dada su similitud superficial con los hongos, los oomicetos habían sido clasificados antes con ellos. Sus paredes celulares de celulosa siempre plantearon el interrogante acerca de su relación con las algas, y los

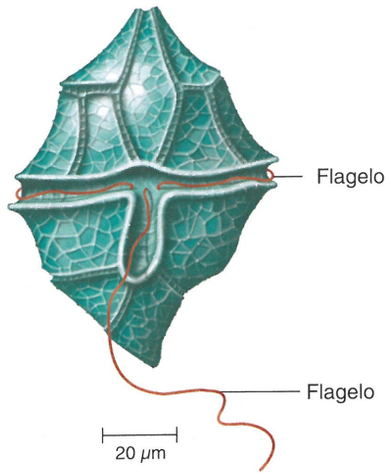



**Figura 12.15 *Peridinium*, un dinoflagelado.** Como todos los dinoflagelados, *Peridinium* posee dos flagelos en surcos opuestos perpendiculares. Cuando los dos flagelos se sacuden de modo simultáneo, la célula gira.

? ¿Qué enfermedades humanas son causadas por dinoflagelados?

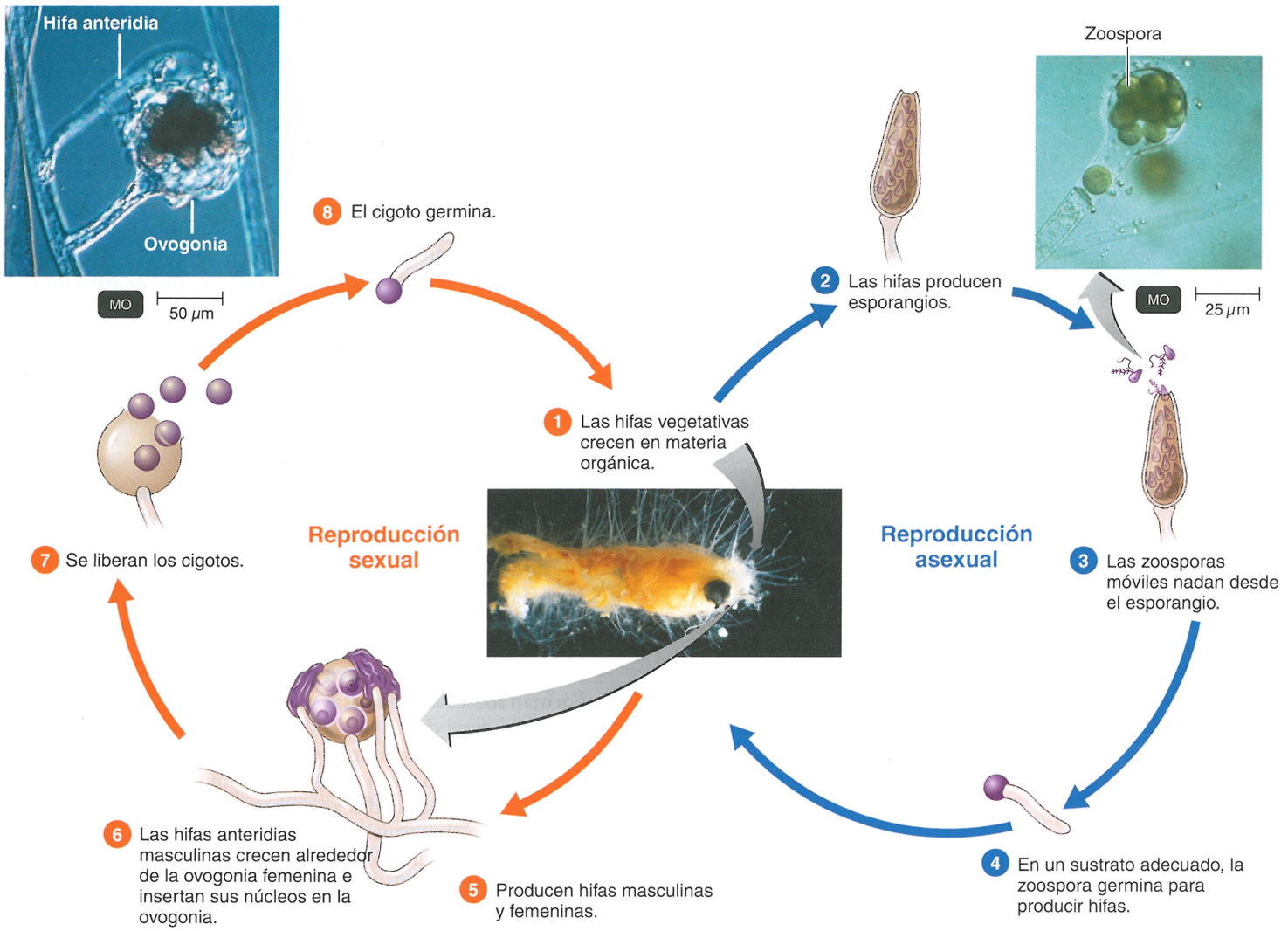



**Figura 12.16 Oomicetos.** Estas algas similares a hongos son descomponedores comunes de agua dulce. Unas pocas causan enfermedades de peces y plantas terrestres. Obsérvese el micelio algodonoso de *Saprolegnia ferax* en el pez.

? ¿Está este oomiceto más estrechamente relacionado con *Penicillium* o con las diatomeas?

análisis recientes del DNA han confirmado que los oomicetos están más estrechamente relacionados con las diatomeas y los dinoflagelados que con los hongos. Muchos de los oomicetos terrestres son parásitos de las plantas. El Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) inspecciona las plantas importadas en busca de roya blanca y otros parásitos. A menudo los viajeros, o incluso los importadores comerciales de plantas, no comprenden que una flor pequeña o un almácigo puedan portar una plaga capaz de causar millones de dólares de pérdidas a la agricultura estadounidense.

A mediados del siglo XIX, un millón de personas murieron en Irlanda cuando fracasó la cosecha de patatas del país. El hongo que causó la gran plaga de las patatas, *Phytophthora infestans*, fue uno de los primeros microorganismos que se asoció con una enfermedad. En la actualidad, *Phytophthora* infecta la soja, las patatas y el cacao en todo el mundo. Las hifas vegetativas producen zoosporas móviles, así como hifas sexuales especializadas (véase Fig. 12.16). Todas las cepas de los Estados Unidos correspondieron a un tipo de apareamiento ("sexo") denominado A1. En la década de 1990, se identificó en los Estados Unidos el otro tipo de apareamiento, A2. Cuando están en estrecha proximidad, A1 y A2 se diferencian para producir gametos haploides que pueden aparearse para formar un cigoto. Cuando el cigoto germina, el alga resultante tendrá genes de ambos progenitores.

En Australia, *P. cinnamoni* ha infectado cerca del 20% de una especie de árbol *Eucalyptus*. *Phytophthora* fue introducida en los Estados Unidos en la década de 1990 y causó daños generalizados en los cultivos de frutos y verduras. Cuando en 1995 comenzaron a secarse súbitamente los robles de California, los científicos de la Universidad de California identificaron la causa de esta "muerte súbita de los robles" como una especie nueva, *P. ramorum*. Este organismo también infecta a las secuoyas.

## Papel de las algas en la naturaleza

Las algas son una parte importante de todas las cadenas alimentarias acuáticas, porque fijan dióxido de carbono en moléculas orgánicas que pueden ser consumidas por quimioheterótrofos. Mediante la utilización de la energía producida en la fotofosforilación, las algas convierten el dióxido de carbono de la atmósfera en hidratos de carbono. El oxígeno molecular ($O_2$) es un subproducto de su fotosíntesis. Los metros más superficiales de toda masa de agua contienen algas planctónicas. Como el 75% de la Tierra está cubierta por agua, se estima que las algas planctónicas producen el 80% del $O_2$ de la Tierra.

Los cambios estacionales de los nutrientes, la luz y la temperatura causan fluctuaciones en las poblaciones de algas; los aumentos periódicos de la cantidad de algas planctónicas se describen como **floración de algas**. La proliferación de dinoflagelados es responsable de las mareas rojas estacionales. La proliferación de unas pocas especies determinadas indica que el agua en la que crecen está contaminada, porque estas algas proliferan ante concentraciones elevadas de materiales orgánicos que existen en las aguas residuales o los desechos industriales. Cuando las algas mueren, la descomposición de grandes cantidades de células asociada con una floración de algas disminuye el nivel de oxígeno disuelto en el agua. (Este fenómeno se describe en el Capítulo 27).

Gran parte del petróleo del mundo se formó a partir de diatomeas y otros organismos del plancton que vivieron hace varios millones de años. Cuando estos organismos murieron y fueron sepultados por los sedimentos, las moléculas orgánicas que contenían no se descompusieron, sino que retornaron al ciclo del carbono como $CO_2$. El calor y la presión resultantes de los movimientos geológicos de la Tierra alteraron los aceites almacenados en las células, así como las membranas celulares. Se eliminaron el oxígeno y otros elementos, lo que dejó un residuo de hidrocarburos en forma de depósitos de petróleo y gas natural.

Muchas algas unicelulares son simbiontes de animales. La almeja gigante *Tridacna* ha desarrollado órganos especiales que albergan dinoflagelados. Como la almeja se asienta en aguas poco profundas, las algas proliferan en estos órganos cuando quedan expuestos al sol. Las algas liberan glicerol en el torrente sanguíneo de la almeja, lo que aporta el requerimiento de hidratos de carbono. Además, hay evidencia que sugiere que la almeja obtiene proteínas esenciales al fagocitar algas viejas.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿En qué se diferencian las algas de las bacterias? ¿De los hongos? **12-7**
- ✓ Mencione la composición de la pared celular y las enfermedades causadas por las siguientes algas: diatomeas, dinoflagelados, oomicetos. **12-8**, **12-9**

# Protozoos

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**12-10** Mencionar las características que definen a los protozoos.

**12-11** Describir las características destacadas de los siete filos de protozoos considerados en este capítulo y dar un ejemplo de cada uno.

**12-12** Diferenciar un huésped intermediario de un huésped definitivo.

Los protozoos son organismos eucariontes unicelulares. Como se verá, entre ellos hay muchas variaciones respecto de la estructura celular. Los protozoos habitan en el agua y en el suelo. El estadio de alimentación y crecimiento, o **trofozoíto**, se alimenta de bacterias y pequeñas partículas de nutrientes. Algunos protozoos forman parte de la microflora normal de los animales. Las hormigas coloradas causan millones de dólares de pérdidas en agricultura por año y pueden provocar picaduras dolorosas. Los investigadores del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos están estudiando un protozoo apiclomplexa que reduce la producción de huevos de las hormigas coloradas. De las casi 20 000 especies de protozoos que se conocen, relativamente pocas causan enfermedades humanas. Sin embargo, esas pocas tienen una repercusión sanitaria y económica importante. El paludismo es la cuarta causa de muerte en orden de frecuencia en los niños de África.

## Características de los protozoos

El término *protozoo* significa "primer animal" y está destinado a describir su nutrición similar a la de los animales. Sin embargo, los protozoos son bastante diferentes de los animales; algunos son fotosintéticos, y muchos tienen ciclos vitales complejos que les permiten pasar de un huésped al siguiente. En la actualidad, los protozoos se clasifican en el mismo grupo de reinos que las algas, sobre la base de análisis del DNA (Cuadro 12.4).

### Ciclo vital

Los protozoos se reproducen de forma asexual por fisión, brotación o esquizogonia. La **esquizogonia** es una fisión múltiple; el núcleo sufre numerosas divisiones antes de que la célula se divida. Tras la formación de muchos núcleos, una porción pequeña de citoplasma se concentra alrededor de cada núcleo, y luego la célula única se separa en células hijas.

En algunos protozoos se observa reproducción sexual. Los ciliados, como *Paramecium*, se reproducen sexualmente por **conjugación** (Fig. 12.17), que es muy diferente del proceso bacteriano del mismo nombre (véase Fig. 8.27, página 229). Durante la conjugación de los protozoos se fusionan dos células, y uno de los dos núcleos haploides (un micronúcleo) de cada célula migra a la otra célula. Este micronúcleo haploide se fusiona con el micronúcleo haploide dentro de la célula. Las células parentales se separan, ahora cada una como una célula fecundada. Cuando más tarde se dividen las células, producen células hijas con DNA recombinado. Algunos protozoos producen **gametos** (**gametocitos**), células sexuales haploides. Durante la reproducción, dos gametos se fusionan para formar un cigoto diploide.

**Enquistamiento** Ante ciertas condiciones adversas, algunos protozoos producen una cápsula protectora denominada **quiste**. El quiste permite que el organismo sobreviva cuando se carece de alimento, humedad u oxígeno, las temperaturas no son convenientes o hay sustancias químicas tóxicas presentes. Asimismo, el quiste permite que una especie parasitaria sobreviva fuera de un huésped. Esto es importante porque a veces los protozoos parasitarios deben ser excretados de un huésped para llegar a uno nuevo. La forma quística de los miembros del filo Apicomplexa se denomina **ovoquiste**, una estructura que da origen a células nuevas por reproducción asexual.

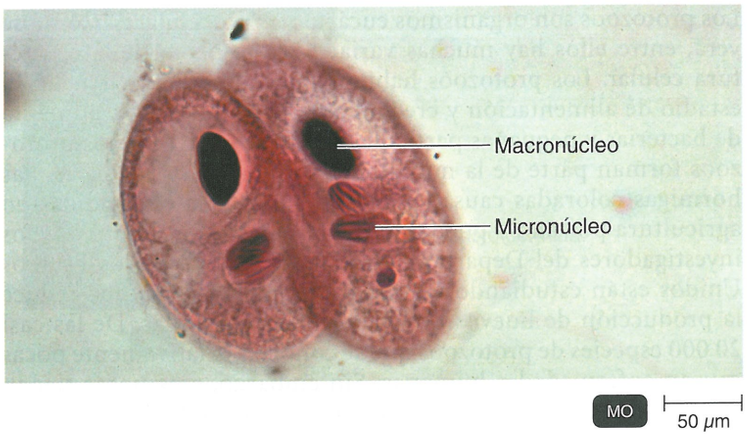



**Figura 12.17 Conjugación en el protozoo ciliado *Paramecium*.** La reproducción sexual en los ciliados es por conjugación. Cada célula tiene dos núcleos: un micronúcleo y un macronúcleo. El micronúcleo es haploide y se especializa en la conjugación. Un micronúcleo de cada célula migrará a la otra célula durante la conjugación. Ambas células darán origen a dos células hijas. En los micronúcleos se observan cromosomas condensados.

? ¿La conjugación produce más células?

### Nutrición

En su mayor parte, los protozoos son heterótrofos aerobios, aunque muchos protozoos intestinales pueden crecer en anaerobiosis. Dos grupos que contienen clorofila, los dinoflagelados y los euglenoides, a menudo se estudian con las algas.

Todos los protozoos viven en áreas con un gran suministro de agua. Algunos transportan el alimento a través de la membrana plasmática, pero otros tienen una cubierta protectora, o *película*, y por consiguiente, requieren estructuras especializadas para captar los nutrientes. Los ciliados captan el alimento moviendo de manera ondulante sus cilios hacia una abertura similar a una boca denominada **citostoma**. Las amebas incorporan el alimento rodeándolo con sus seudópodos y fagocitándolo. En todos los protozoos, la digestión tiene lugar en **vacuolas** delimitadas por una membrana, y los desechos se eliminan a través de la membrana plasmática o de un **poro anal** especializado.

## Protozoos importantes en medicina

En este capítulo se describe la biología de los protozoos. En la Parte Cuatro, Microorganismos y enfermedad humana, se consideran las enfermedades causadas por protozoos.

Los protozoos constituyen un grupo grande y diverso. Los esquemas actuales de clasificación de las especies de protozoos en filos se basan en datos del DNA y en la morfología. A medida que se obtenga más información, algunos filos aquí considerados podrían ser agrupados para formar reinos.

### Surcos alimentarios

Los eucariontes unicelulares con un surco alimentario en el citoesqueleto se han ubicado en Excavata. La mayoría es fusiforme y posee flagelos (Fig. 12.18a). Este superreino incluye dos filos que carecen de mitocondrias y el filo Euglenozoa.

Un parásito sin mitocondrias es *Giardia intestinalis*, denominada a veces *G. lamblia* o *G. duodenalis*. El parásito (Figs. 12.18b y 25.16, página 733) se encuentra en el intestino delgado de los seres humanos y otros mamíferos. Se excreta por materia fecal como un quiste (Fig. 12.18c) y sobrevive en el ambiente antes de ser ingerido por el siguiente huésped. El diagnóstico de giardiasis, la enfermedad causada por *G. intestinalis*, a menudo se basa en la identificación de quistes en materia fecal.

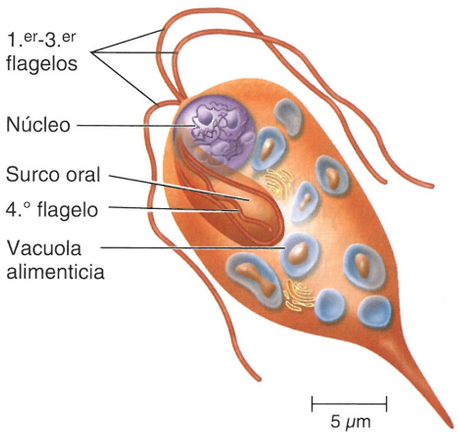
Otro parásito humano que carece de mitocondrias es *Trichomonas vaginalis*, mostrado en las Figuras 12.18d y 26.16 de la página 765. Al igual que algunos otros flagelados, *T. vaginalis* tiene una **membrana ondulante** que consiste en una membrana limitada por un flagelo. *T. vaginalis* no presenta un estadio quístico y se debe transferir de un huésped a otro con rapidez para evitar la desecación. Se encuentra en la vagina y en la vía urinaria masculina. Por lo general, se transmite por contacto sexual, pero también puede transmitirse en las instalaciones sanitarias o por medio de toallas.

### Euglenozoa

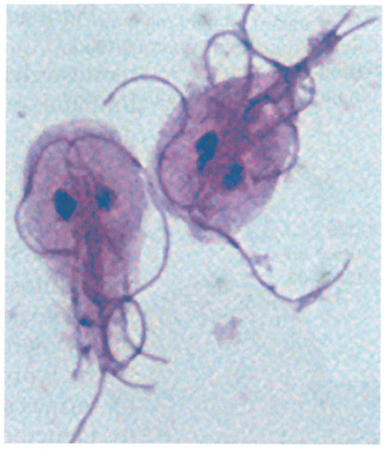
En **Euglenozoa** se han incluido dos grupos de células flageladas sobre la base de secuencias comunes de rRNA, mitocondrias en forma de discos y ausencia de reproducción sexual.

Los **euglenoides** son fotoautótrofos (Fig. 12.18e). Presentan una membrana plasmática semirrígida denominada película y se mueven por medio de un flagelo en el extremo anterior, donde además la mayoría presenta una *mancha ocular* roja. Este orgánulo, que contiene carotenoide, es fotosensible y orienta a la célula en la dirección apropiada mediante un *flagelo preemergente*. Algunos euglenoides son quimioheterótrofos facultativos. En la oscuridad, ingieren materia orgánica a través de un citostoma. Con frecuencia, se estudian con las algas porque pueden realizar fotosíntesis.

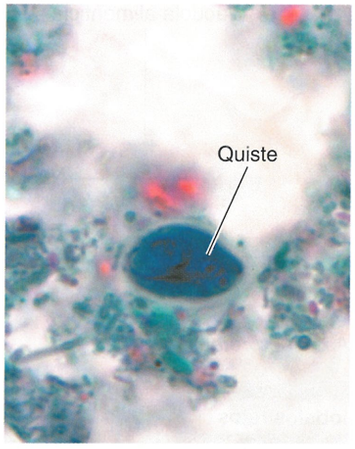
Los **hemoflagelados** (parásitos sanguíneos) son transmitidos por las picaduras de insectos hematófagos y se encuentran en el sistema circulatorio del huésped que ha sido picado. Para sobrevivir en este líquido viscoso, los hemoflagelados suelen tener cuerpos delgados y largos, y una membrana ondulante. El género *Trypanosoma* abarca la especie que causa la enfermedad del sueño africana, *T. brucei*, que es transmitida por la mosca tsetsé. *T. cruzi* (véase Fig. 23.22, página 662), el agente causal de la enfermedad de Chagas, es transmitido por la vinchuca (véase Fig. 12.32d, página 352), que pica en la cara. Después de ingresar en el insecto, el tripanosoma se multiplica con rapidez por esquizogonia. Si después el insecto defeca mientras pica a los seres humanos, puede eliminar tripanosomas que contaminan la herida causada por la picadura.



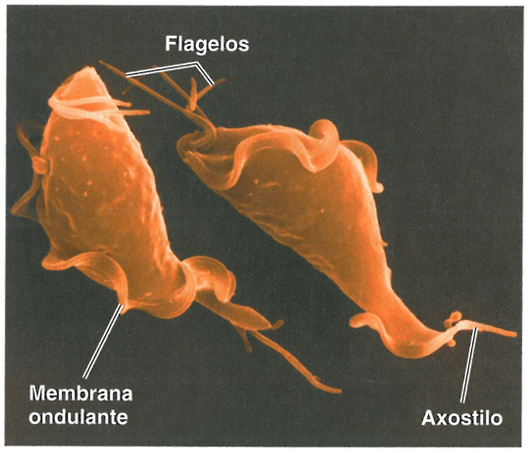

**(a)** *Chilomastix.* Este flagelado, hallado en el intestino humano, puede ser levemente patógeno. Los quistes pueden sobrevivir durante meses fuera de un huésped humano. El cuarto flagelo se utiliza para desplazar el alimento hacia el surco oral, donde se forman las vacuolas alimenticias.



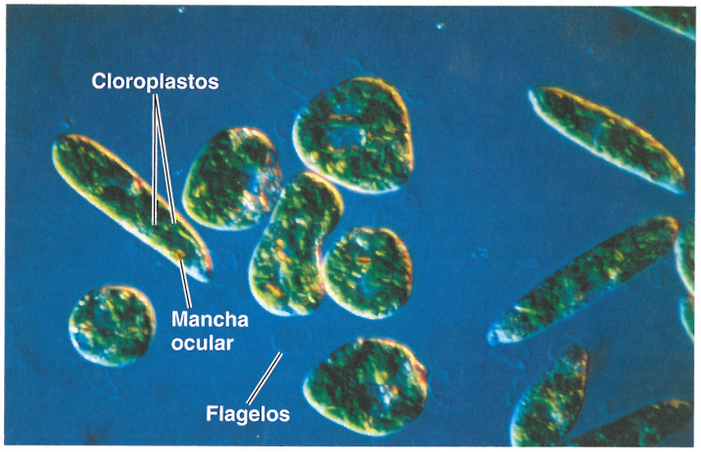
**(b)** Trofozoítos de *Giardia.* El trofozoíto de este parásito intestinal tiene ocho flagelos y dos núcleos prominentes, lo que le otorga un aspecto característico. MO 7 μm




**(c)** Quiste de *Giardia.* El quiste de *Giardia* confiere protección contra el ambiente antes de que sea ingerido por un nuevo huésped. MO 10 μm




**(d)** *Trichomonas vaginalis.* Este flagelado causa infecciones urinarias y del aparato genital. Obsérvese la pequeña membrana ondulante. Este flagelado no tiene un estadio quístico. MEB 7,5 μm




**(e)** *Euglena.* Los euglenoides son autótrofos. Los anillos semirrígidos que sostienen la película permiten que *Euglena* cambie de forma. MO 20 μm

**Figura 12.18 Miembros del superreino Excavata.**

? ¿Cómo obtiene energía *Giardia* que carece de mitocondrias?

## Amebae

Las **amebas** se mueven mediante la extensión de proyecciones lobuladas y romas del citoplasma denominadas **seudópodos** (Fig. 12.19a). De un lado de la ameba puede fluir una cantidad indefinida de seudópodos, y el resto de la célula se mueve hacia ellos.

*Entamoeba histolytica* es la única ameba patógena hallada en el intestino de los seres humanos. Alrededor del 10% de la población humana puede estar colonizada por esta ameba. Las técnicas nuevas, como análisis del DNA y unión a lectina, han revelado que la ameba considerada *E. histolytica* es en realidad dos especies distintas. La especie no patógena, *E. dispar*, es la más común. *E. histolytica* invasora (Fig. 12.19b) causa la disentería amebiana. En el intestino de los seres humanos, *E. histolytica* utiliza las proteínas conocidas como lectinas para unirse a la galactosa de la membrana citoplasmática y causar la lisis de la célula. *E. dispar* no posee lectinas de unión a galactosa. *Entamoeba* se transmite entre los seres humanos a través de la ingestión de los quistes excretados en las heces de la persona infectada. *Acanthamoeba*, que crece en el agua, incluso en agua corriente, puede infectar la córnea y causar ceguera.

Desde 1990 se ha comunicado que *Balamuthia* es la causa de abscesos cerebrales denominados encefalitis amebiana granulomatosa

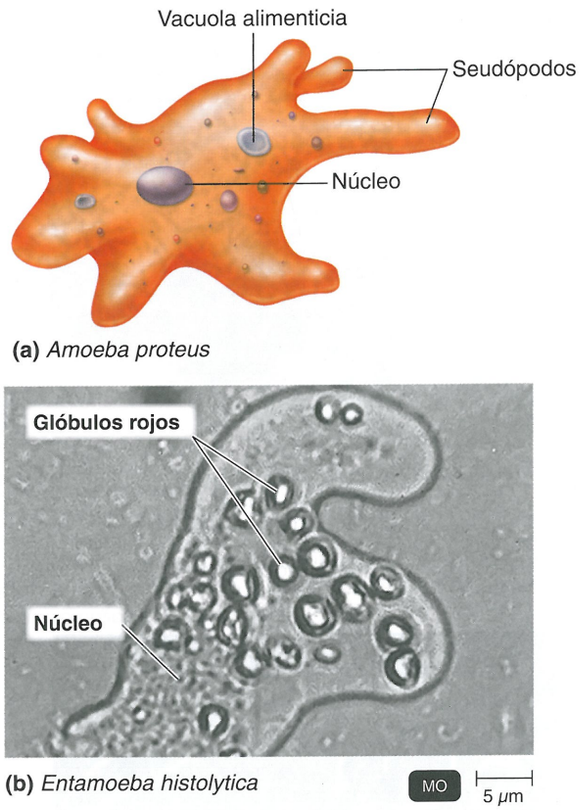



**Figura 12.19 Amebas. (a)** Para moverse y englobar alimentos, las amebas (como esta *Amoeba proteus*) extienden estructuras citoplasmáticas denominadas seudópodos. Cuando los seudópodos rodean alimentos y los llevan al interior de la célula, se crean vacuolas alimenticias. **(b)** *Entamoeba histolytica.* La presencia de glóbulos rojos ingeridos es diagnóstica de *Entamoeba.*

**?** ¿En qué se diferencian la disentería amebiana y la disentería bacilar?

en los Estados Unidos y otros países. La mayoría de las veces, infecta a huéspedes inmunosuprimidos. Al igual que *Acanthamoeba, Balamuthia* es una ameba de vida libre que se encuentra en el agua y no se transmite entre seres humanos.

## Apicomplexa

Los miembros del filo **Apicomplexa** son inmóviles en sus formas maduras y son parásitos intracelulares obligados. Se caracterizan por la presencia de un complejo de orgánulos especiales en los ápices (extremos) de sus células, de ahí el nombre del filo. Los orgánulos de estos complejos apicales contienen enzimas que penetran en los tejidos del huésped.

Estos parásitos presentan un ciclo vital complejo que implica la transmisión entre varios huéspedes. Un ejemplo de este tipo de parásito es *Plasmodium*, el agente etiológico del paludismo. Esta enfermedad es una de las más frecuentes, dado que afecta al 10% de la población mundial, con 300 a 500 millones de casos nuevos por año. El ciclo vital complejo dificulta el desarrollo de una vacuna contra el paludismo.

*Plasmodium* crece por reproducción sexual en el mosquito *Anopheles* (Fig. 12.20). Cuando un *Anopheles* portador del estadio infeccioso de *Plasmodium*, denominado **esporozoíto**, pica a un ser humano, puede inyectarle esporozoítos. Estos presentan esquizogonia en los hepatocitos y producen miles de descendientes denominados **merozoítos**, que infectan los eritrocitos. El trofozoíto joven se asemeja a un anillo, en el que son visibles el núcleo y el citoplasma. Esto se denomina **estadio anular** (véase Fig. 23.25b, página 665). Por último, los eritrocitos se rompen y liberan más merozoítos. Al liberarse los merozoítos, también se liberan sus productos de desecho, que causan fiebre y escalofríos. La mayoría de los merozoítos infectan nuevos eritrocitos y perpetúan su ciclo de reproducción asexual. Sin embargo, algunos se diferencian en formas sexuales masculinas y femeninas (gametocitos). Si bien los gametocitos propiamente dichos no causan un daño adicional, pueden ser captados por la picadura de otro mosquito *Anopheles*; entonces, ingresan en su intestino y comienzan su ciclo sexual. Luego, su progenie puede ser inyectada a un nuevo huésped humano por el mosquito que lo pica.

El mosquito es el **huésped definitivo** porque alberga el estadio de reproducción sexual de *Plasmodium.* El huésped en el que el parásito realiza la reproducción asexual (en este caso, los seres humanos) es el **huésped intermediario**.

El paludismo se diagnostica en el laboratorio mediante la observación microscópica de extendidos gruesos de sangre para determinar la presencia de *Plasmodium* (véase Fig. 23.25, página 665). Una característica peculiar del paludismo es que el intervalo entre los períodos de fiebre causada por la liberación de merozoítos es siempre el mismo para una especie dada de *Plasmodium* y siempre es un múltiplo de 24 horas. La razón y el mecanismo de esta precisión han intrigado a los científicos. Después de todo, ¿por qué necesitaría un parásito un reloj biológico? El desarrollo de *Plasmodium* es regulado por la temperatura corporal del huésped, que normalmente fluctúa en un período de 24 horas. La sincronización cuidadosa del parásito asegura que los gametocitos estén maduros a la noche, cuando los mosquitos *Anopheles* se alimentan, lo que facilita la transmisión del parásito a un nuevo huésped.

Otro parásito de los eritrocitos del filo Apicomplexa es *Babesia microti*, que causa fiebre y anemia en individuos inmunosuprimidos. En los Estados Unidos, *Babesia* es transmitida por la garrapata *Ixodes scapularis.*

*Toxoplasma gondii* es otro parásito intracelular del filo Apicomplexa que infecta a los seres humanos. El ciclo vital de este parásito involucra a los gatos domésticos. Los trofozoítos, denominados **taquizoítos**, se reproducen de modo sexual y asexual en un gato infectado, y los **ovoquistes**, cada uno de los cuales contiene ocho esporozoítos, se excretan con las heces. Si los seres humanos u otros animales ingieren los ovoquistes, los esporozoítos emergen como trofozoítos, que pueden reproducirse en los tejidos del nuevo huésped (véase Fig. 23.23, página 663). *T. gondii* es peligroso para las embarazadas porque puede provocar infecciones congénitas intrauterinas. Para el diagnóstico, se recurre a la observación de *T. gondii.* Es posible detectar anticuerpos por ELISA y por inmunofluorescencia indirecta (véase Capítulo 18).

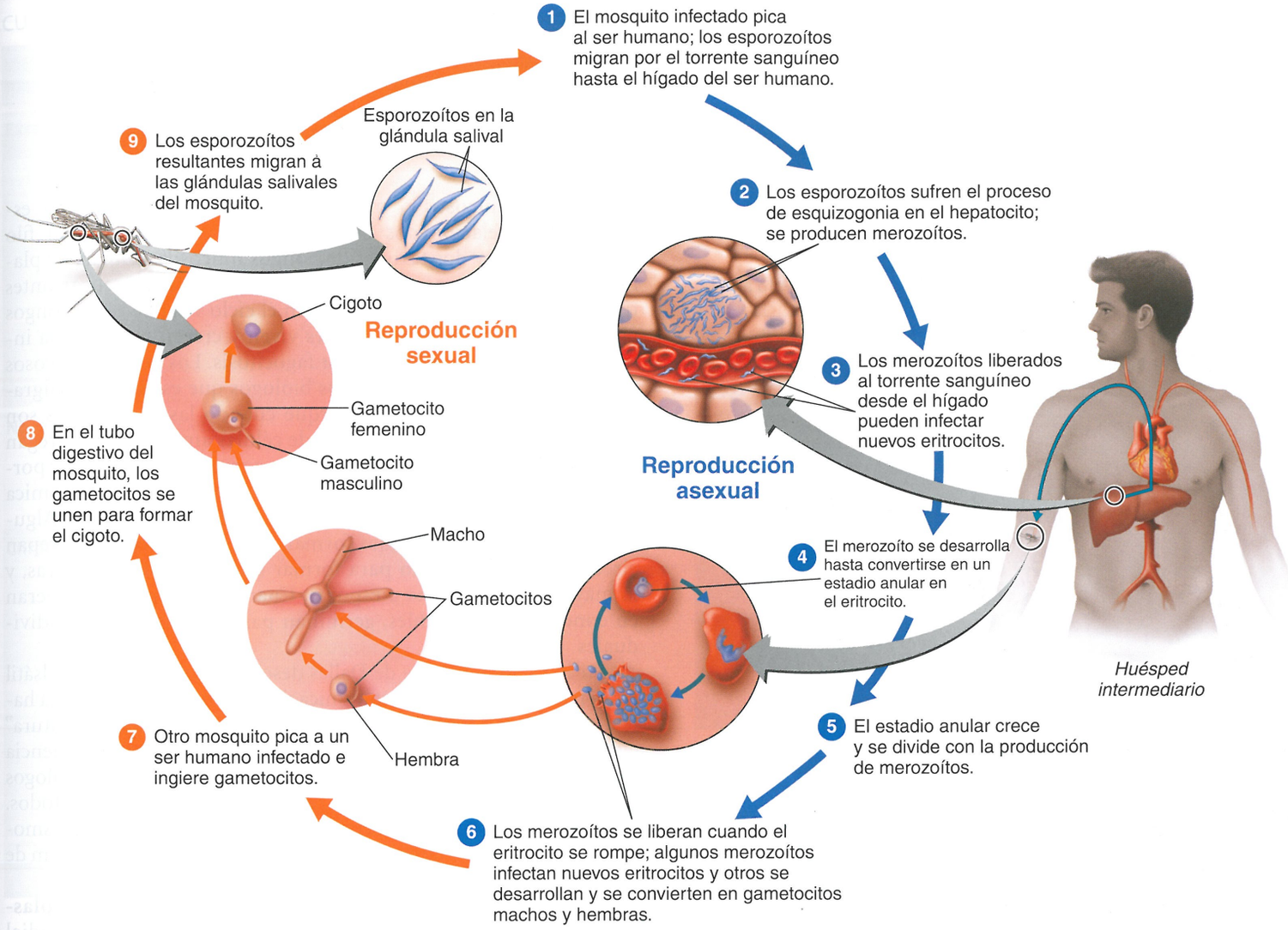



**Figura 12.20 Ciclo vital de *Plasmodium vivax*, el parásito del filo Apicomplexa que causa el paludismo.** La reproducción asexual (esquizogonia) del parásito tiene lugar en el hígado y en los eritrocitos de un huésped humano. La reproducción sexual se produce en el intestino de un mosquito *Anopheles*, después de que este ingiere gametocitos.

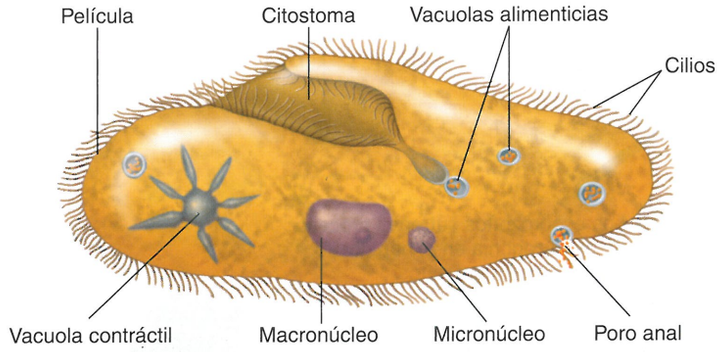
? ¿Cuál es el huésped definitivo de *Plasmodium*?

*Cryptosporidium* vive en el interior de las células que revisten el intestino delgado y puede transmitirse a los seres humanos a través de la materia fecal de vacas, roedores, perros y gatos. Dentro de la célula huésped, cada organismo *Cryptosporidium* forma cuatro ovoquistes (véase **Fig. 25.17**, página 734), cada uno de los cuales contiene cuatro esporozoítos. Cuando el ovoquiste se rompe, los esporozoítos pueden infectar nuevas células del huésped o ser eliminados con las heces. (Véase **Enfoque clínico**, página 347).

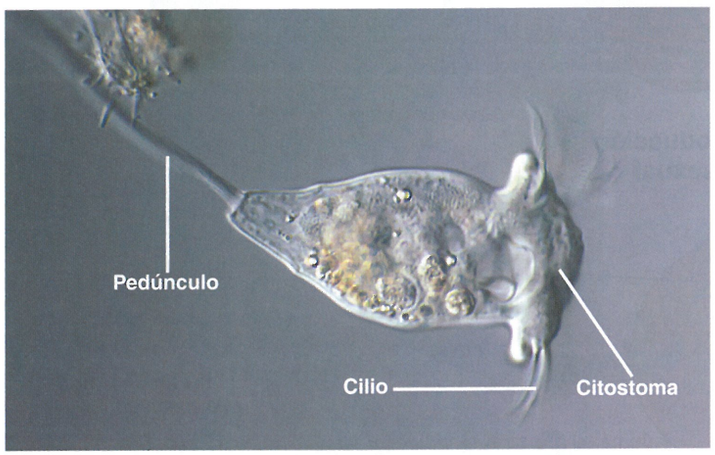
Durante la década de 1980 se detectaron epidemias de diarrea transmitida por el agua en todos los continentes, salvo la Antártida. El agente etiológico se identificó de manera errónea como una cianobacteria, debido a que los brotes se produjeron durante los meses cálidos y el agente patógeno se asemejaba a una célula procarionte. En 1993, el microorganismo se identificó como un parásito del filo Apicomplexa similar a *Cryptosporidium*. En 2004, el parásito nuevo, denominado *Cyclospora cayetanensis*, provocó 300 casos de diarrea asociada con cilantro en los Estados Unidos y Canadá.

## Ciliados

Los **ciliados** presentan cilios que son similares a los flagelos pero más cortos. Los cilios están dispuestos en hileras precisas sobre la célula (**Fig. 12.21**). Se mueven al unísono para propulsar la célula a través de su ambiente y llevar partículas de alimento a la boca.




**(a)** *Paramecium*




**(b)** *Vorticella*

**Figura 12.21 Ciliados. (a)** *Paramecium* está cubierto por hileras de cilios. Tiene estructuras especializadas para la ingestión (boca), la eliminación de desechos (poro anal) y la regulación de la presión osmótica (vacuolas contráctiles). El macronúcleo participa en la síntesis de proteínas y otras actividades celulares. El micronúcleo actúa en la reproducción sexual. **(b)** *Vorticella* se adhiere a objetos en el agua mediante la base de su pedúnculo. El pedúnculo, similar a un resorte, puede expandirse, lo que permite que *Vorticella* se alimente en diferentes áreas. Los cilios rodean su citostoma.

**?** ¿Qué ciliados pueden causar enfermedad en los seres humanos?

El único ciliado que parasita a los seres humanos es *Balantidium coli*, el agente etiológico de un tipo de disentería grave, aunque rara. Cuando el huésped ingiere los quistes, estos ingresan en el intestino grueso, donde se liberan los trofozoítos. Estos producen proteasas y otras sustancias que destruyen las células huésped. El trofozoíto se alimenta de las células y fragmentos de tejido del huésped. Sus quistes se excretan por materia fecal.

El **Cuadro 12.4** enumera algunos protozoos parasitarios típicos y las enfermedades que causan.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ Mencione tres diferencias entre los protozoos y los animales. **12-10**
- ✓ ¿Tienen mitocondrias los protozoos? **12-11**
- ✓ ¿Dónde se cumple la reproducción sexual de *Plasmodium*? **12-12**

## Hongos mucosos

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**12-13** Comparar los hongos mucosos celulares y plasmodiales.

Los **hongos mucosos** o mucilaginosos (*slime molds*) están estrechamente relacionados con las amebas y pertenecen al filo Amoebozoa. Hay dos taxones de hongos mucosos: celulares y plasmodiales. Los **hongos mucosos celulares** son células eucariontes típicas que se asemejan a amebas. En el ciclo vital de estos hongos (**Fig. 12.22**), las células ameboides viven y crecen mediante la ingestión de hongos y bacterias por fagocitosis. Los hongos mucosos celulares revisten interés para los biólogos que estudian la migración y la agregación celular, porque cuando las condiciones son desfavorables, grandes cantidades de células ameboides se agregan para formar una estructura única. Esta agregación tiene lugar porque algunas amebas individuales producen la sustancia química AMP cíclico (cAMP), hacia el cual migran las otras amebas. Algunas de las células ameboides forman un pedúnculo; otras trepan alrededor del pedúnculo para formar un capuchón de esporas, y la mayoría se diferencia a esporas. Cuando las esporas se liberan en condiciones favorables, germinan para formar amebas individuales.

En 1973, un residente de Dallas descubrió una gota roja pulsátil en su patio. Los medios de comunicación afirmaron que se había hallado una "nueva forma de vida". Para algunas personas, la "criatura" evocaba el recuerdo escalofriante de una antigua película de ciencia ficción. Antes de que la fantasía llegara demasiado lejos, los biólogos aplacaron los peores temores (o las mayores esperanzas) de todos. Explicaron que la masa amorfa era solo un hongo mucoso plasmodial. No obstante, su tamaño extraordinariamente grande –46 cm de diámetro– sorprendió incluso a los científicos.

El primer informe científico sobre los **hongos mucosos plasmodiales** se publicó en 1729. Un hongo mucoso plasmodial existe como una masa de protoplasma con varios núcleos (es multinucleado). Esta masa de protoplasma se denomina **plasmodio** (**Fig. 12.23**). Todo el plasmodio se mueve como una ameba gigante; engloba restos orgánicos y bacterias. Los biólogos descubrieron que las proteínas similares a músculo que forman los microfilamentos son las que determinan el movimiento del plasmodio.

Cuando se cultivan en el laboratorio hongos mucosos plasmodiales, se observa un fenómeno denominado **corriente citoplasmática**, durante el cual el protoplasma que se encuentra dentro del plasmodio se mueve y cambia tanto su velocidad como su dirección de forma que el oxígeno y los nutrientes se distribuyan de manera uniforme. El plasmodio continúa creciendo mientras hay alimento y humedad suficientes.

Si cualquiera de estos elementos escasea, el plasmodio se divide en muchos grupos de protoplasma. Cada uno de estos grupos forma un esporangio pedunculado, en el que se desarrollan esporas haploides (una forma resistente de reposo del hongo mucoso). Cuando las condiciones mejoran, estas esporas germinan, se fusionan para formar células diploides y se desarrollan hasta convertirse en un plasmodio multinucleado.

CUADRO **12.4 Algunos protozoos patógenos representativos**

| Reino | Filo | Patógenos humanos | Características distintivas | Enfermedad | Fuente de infecciones humanas | Página |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Excavata** | Diplomonánidos | *Giardia intestinalis* | Dos núcleos, ocho flagelos | Enteritis por *Giardia* | Contaminación fecal de agua potable | 733 |
| | Parabasálidos | *Trichomonas vaginalis* | Sin estadio de enquistamiento | Uretritis, vaginitis | Contacto con secreción vaginal-uretral | 765 |
| | Euglenozoa | *Leishmania* | Forma flagelada en mosca de la arena; forma ovoide en huésped vertebrado | Leishmaniasis | Picadura de mosca de la arena (*Phlebotomus*) | 667 |
| | | *Naegleria fowleri* | Formas flageladas y ameboides | Meningoencefalitis | Agua (durante la natación) | 629 |
| | | *Trypanosoma cruzi* | Membrana ondulante | Enfermedad de Chagas | Picadura de *Triatoma* (vinchuca) | 662 |
| | | *T. brucei gambiense, T. b. rhodesiense* | | Tripanosomiasis africana | Picadura de mosca tsetsé | 327 |
| **No clasificados** | Amoebozoa | *Acanthamoeba* | Seudópodos | Queratitis | Agua | 603 |
| | | *Entamoeba histolytica, E. dispar* | | Disentería amebiana | Contaminación fecal de agua potable | 735 |
| | | *Balamuthia* | | Encefalitis | Agua | — |
| **Chromalveolata** | Apicomplexa | *Babesia microti* | Ciclos vitales complejos que pueden requerir múltiples huéspedes | Babesiosis | Animales domésticos, garrapatas | 668 |
| | | *Cryptosporidium* | | Diarrea | Agua, seres humanos, otros animales | 734 |
| | | *Cyclospora* | | Diarrea | Agua | 735 |
| | | *Plasmodium* | | Paludismo | Picadura de mosquito *Anopheles* | 664 |
| | | *Toxoplasma gondii* | | Toxoplasmosis | Gatos; carne vacuna; congénita | 663 |
| | Dinoflagelados | *Alexandrium, Pfiesteria* | Fotosintéticos (la mayoría) | Intoxicación paralítica por mariscos; ciguatera | Ingestión de dinoflagelados en moluscos o pescado | 433 |
| | Ciliados | *Balantidium coli* | Único ciliado parasitario de seres humanos | Disentería balantidiana | Contaminación fecal de agua potable | — |

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Por qué los hongos mucosos se clasifican con las amebas y no con los hongos? **12-13**

# Helmintos

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**12-14** Enumerar las características distintivas de los helmintos parasitarios.
**12-15** Proporcionar un fundamento para el ciclo vital complejo de los gusanos parasitarios.
**12-16** Enumerar las características de las dos clases de platelmintos parasitarios y dar un ejemplo de cada una.
**12-17** Describir una infección parasitaria en la que los seres humanos sean los huéspedes definitivos, el huésped intermediario o ambos.
**12-18** Enumerar las características de los nematodos parasitarios y dar un ejemplo de huevos infecciosos y larvas infecciosas.
**12-19** Comparar platelmintos y nematodos.

Una serie de animales parásitos pasan parte o la totalidad de su vida en los seres humanos. La mayoría de estos animales pertenecen a dos filos: Platyhelminthes (gusanos planos) y Nematoda (gusanos redondos). Estos gusanos suelen denominarse **helmintos**. En estos filos, también hay especies de vida libre, pero aquí solo se considerarán las especies parasitarias. Las enfermedades causadas por estos gusanos parasitarios se comentan en la Parte Cuatro.

## Características de los helmintos

Los helmintos son animales eucariontes multicelulares que, por lo general, poseen aparatos digestivo, circulatorio, excretor, reproductor y sistema nervioso. Los helmintos parasitarios deben estar altamente especializados para vivir dentro de sus huéspedes. Las siguientes generalizaciones distinguen a los helmintos parasitarios de sus parientes de vida libre:

1. *Pueden carecer de aparato digestivo.* Pueden absorber nutrientes a partir del alimento, los líquidos orgánicos y los tejidos del huésped.
2. *Su sistema nervioso es reducido.* No necesitan un sistema nervioso muy desarrollado porque no tienen que buscar alimento ni responder mucho a su ambiente. El ambiente dentro de un huésped es bastante constante.

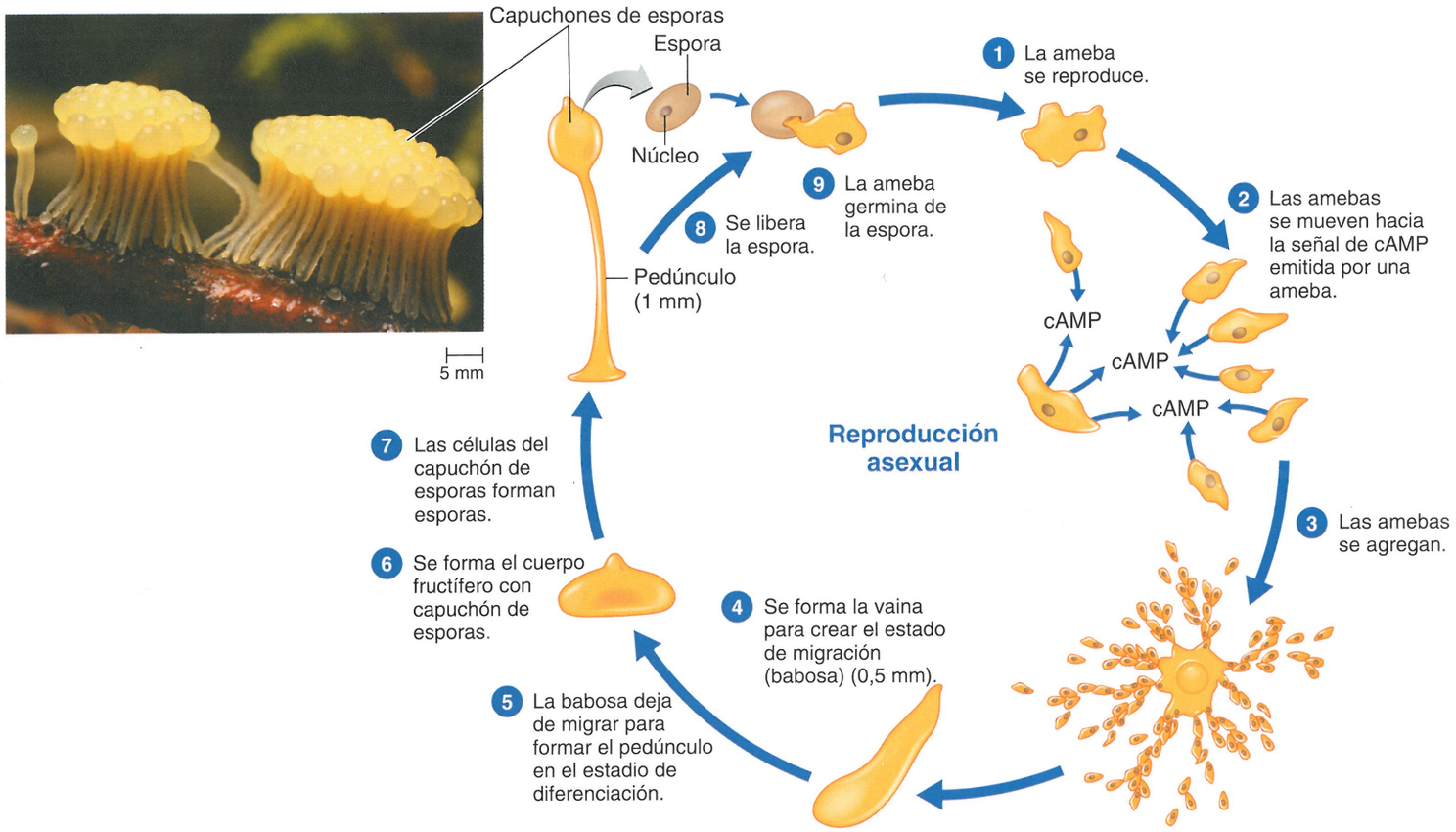



**Figura 12.22 Ciclo vital general de un hongo mucoso celular.** La microfotografía muestra un capuchón de esporas de *Dictyostelium*.

**?** ¿Qué características comparten los hongos mucosos con los protozoos? ¿Con los hongos?

3. *En ocasiones, sus medios de locomoción son muy limitados o faltan por completo.* Como son transferidos de un huésped a otro, no necesitan una búsqueda activa de un hábitat apropiado.
4. *Su aparato reproductor suele ser complejo.* Los individuos producen grandes cantidades de huevos, mediante los cuales se infecta un huésped adecuado.

### Ciclo vital

El ciclo vital de los helmintos parasitarios puede ser extremadamente complejo e incluir una sucesión de huéspedes intermediarios para completar cada estadio **larvario** (de desarrollo) del parásito y un huésped definitivo para el parásito adulto.

Los helmintos adultos pueden ser **dioicos**; los órganos reproductores masculinos están en un individuo, y los órganos reproductores femeninos, en otro. En esas especies, la reproducción sucede solo cuando dos adultos de sexo opuesto se encuentran en el mismo huésped.

Los helmintos adultos también pueden ser **monoicos** o **hermafroditas**: un animal tiene órganos reproductores masculinos y femeninos. Dos hermafroditas pueden copular y fecundarse simultáneamente entre sí. Algunos tipos de hermafroditas se autofecundan.

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Por qué los fármacos contra los helmintos parasitarios suelen ser tóxicos para el huésped? **12-14**
- ✓ ¿Qué valor tiene el ciclo vital complejo de los helmintos parasitarios? **12-15**

## Platelmintos

Los miembros del filo Platyhelminthes, los **gusanos planos**, presentan aplanamiento dorsoventral. Las clases de gusanos planos parasitarios comprenden los trematodos y los cestodos. Estos parásitos causan enfermedad o trastornos del desarrollo en una amplia variedad de animales (Fig. 12.24).

### Trematodos

Los **trematodos** suelen tener cuerpos planos, en forma de hoja, con una ventosa ventral y otra oral (Fig. 12.25). Las ventosas sujetan al microorganismo en el lugar. Los trematodos obtienen el alimento por absorción a través de su cubierta externa inerte, denominada **cutícula**. Reciben nombres comunes según el tejido del huésped defini-

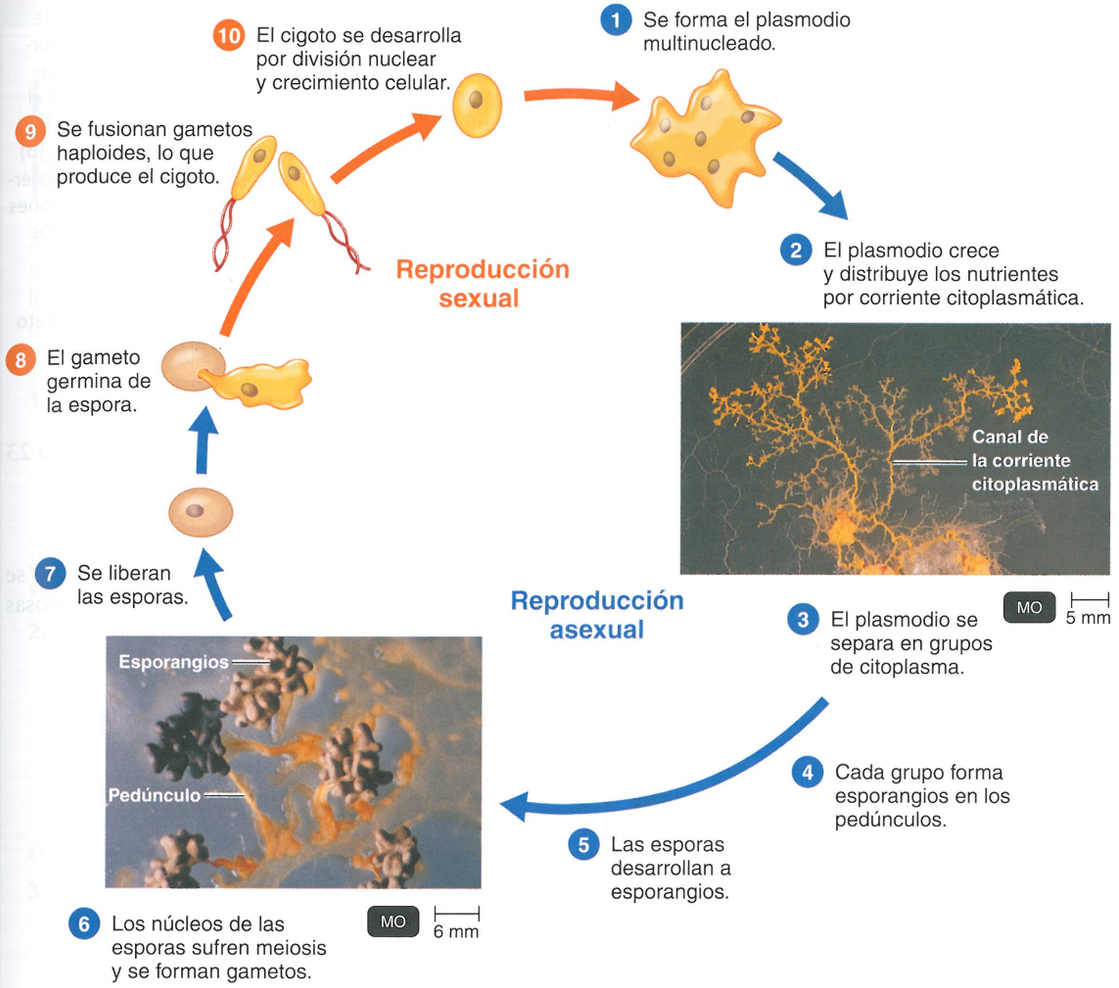



**Figura 12.23 Ciclo vital de un hongo mucoso plasmodial.** Las microfotografías muestran al hongo mucoso *Physarum*.

? ¿En qué difieren los hongos mucosos celulares y acelulares?

tivo en el que viven los parásitos adultos (p. ej., trematodo pulmonar, trematodo hepático, trematodo sanguíneo). El trematodo hepático asiático *Clonorchis sinensis* a veces se observa en inmigrantes de Estados Unidos, pero no puede transmitirse porque sus huéspedes intermediarios no están en ese país.

Para ejemplificar el ciclo vital de un trematodo se considerará el treponema pulmonar, *Paragominus* spp. Se encuentran especies de *Paragominus* en todo el mundo. *P. kelicotti,* endémico en los Estados Unidos, se ha asociado con la ingestión de langosta cruda en viajes en balsa por el río. El trematodo pulmonar adulto vive en los bronquíolos de los seres humanos y otros mamíferos, y mide alrededor de 6 mm de ancho y 12 mm de longitud. Los adultos hermafroditas liberan huevos en los bronquios. Como la deglución del esputo que contiene huevos es frecuente, los huevos suelen excretarse en la materia fecal del huésped definitivo. Para que el ciclo vital continúe, los huevos deben alcanzar una masa de agua. Tiene lugar una serie de pasos que aseguran que el parásito adulto pueda madurar en los pulmones de un huésped nuevo. La Figura 12.26 ilustra el ciclo vital.

En el diagnóstico de laboratorio se examinan con el microscopio el esputo y las heces en busca de huevos del trematodo. La infección se produce por ingestión de crustáceos de agua dulce poco cocidos,



**Figura 12.24 Infección por un platelminto parasitario.** En los últimos años, la proliferación del trematodo *Ribeiroia* causó malformaciones en las ranas. Desde Minnesota hasta California, se encontraron ranas con múltiples miembros. Las cercarias del trematodo infectan a los renacuajos. Las metacercarias enquistadas desplazan los esbozos en desarrollo de los miembros, lo que determina su desarrollo anormal. La proliferación del parásito puede deberse a los restos de fertilizantes que aumentan las algas, que constituyen el alimento del caracol, huésped intermediario del parásito.

? ¿Qué estadio del parásito vive en un caracol?

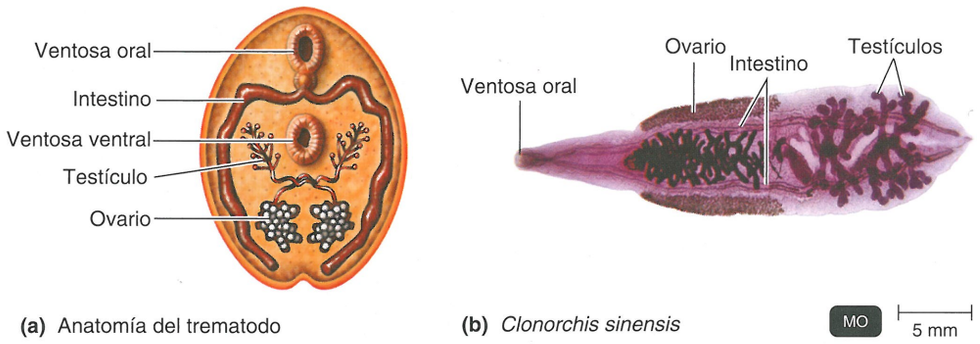



**Figura 12.25 Trematodos. (a)** Anatomía general de un trematodo adulto, mostrada en un corte transversal. Las ventosas oral y ventral sirven para que el parásito se adhiera al huésped. La boca se localiza en el centro de la ventosa oral. Los trematodos son hermafroditas; cada animal contiene testículos y ovarios. **(b)** Trematodo hepático asiático *Clonorchis sinensis*. Obsérvese el sistema digestivo incompleto. Las infestaciones con gran cantidad de parásitos pueden bloquear los conductos biliares desde el hígado.

? ¿Por qué se denomina "incompleto" el aparato digestivo de los gusanos planos?

y es posible prevenir la enfermedad mediante la cocción completa de la langosta y los cangrejos de agua dulce.

Las cercarias del trematodo sanguíneo *Schistosoma* no se ingieren. En lugar de ello, horadan la piel del huésped humano e ingresan en el sistema circulatorio. Los adultos se encuentran en ciertas venas abdominales y pelvianas. La esquistosomiasis es un problema sanitario mundial y se considerará con mayor detalle en el Capítulo 23 (página 668).

## Cestodos

Los cestodos, o **tenias**, son parásitos intestinales cuya estructura se muestra en la Figura 12.27. La cabeza, o **escólex,** presenta ventosas

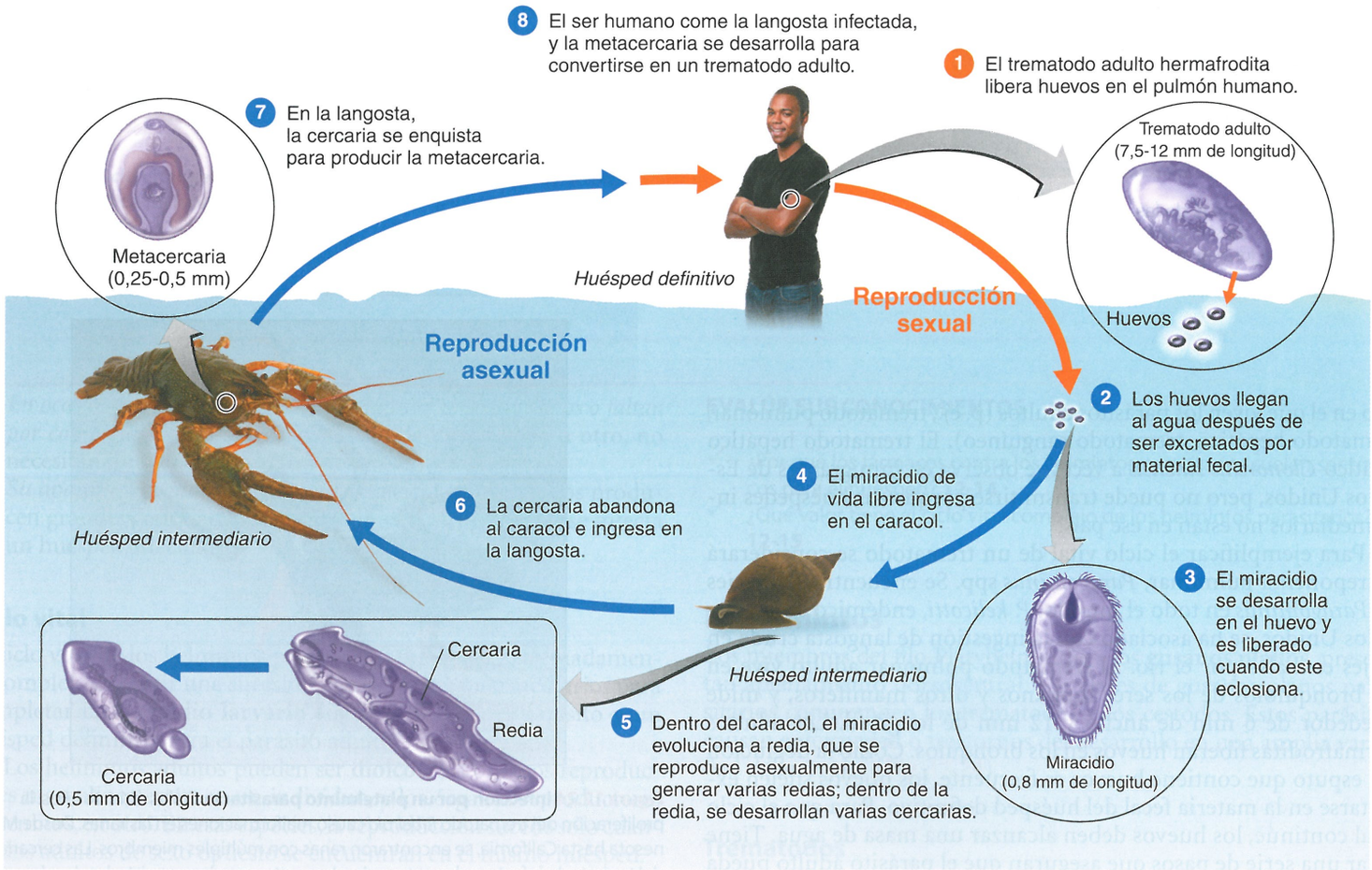



**Figura 12.26 Ciclo vital del trematodo pulmonar *Paragonimus westermani*.** El trematodo presenta reproducción sexual en un ser humano y asexual en un caracol, su primer huésped intermediario. Las larvas enquistadas en el segundo huésped intermediario, cangrejos de agua dulce y langosta, infectan a los seres humanos y a otros mamíferos cuando estos las ingieren. Véase también el ciclo vital de *Schistosoma* en la Figura 23.27 (página 669).

? ¿Qué valor tiene este ciclo vital complejo para *Paragonimus*?

ENFOQUE CLÍNICO

# La causa más frecuente de diarrea transmitida por agua destinada a recreación

A medida que lea este recuadro, encontrará una serie de preguntas que se formulan los microbiólogos cuando tratan de diagnosticar una enfermedad. Intente responder cada pregunta antes de pasar a la siguiente.

1. Una semana después de su fiesta de cumpleaños, Chloe, una niña de 8 años de edad, presentó diarrea acuosa, vómitos y cólicos abdominales. Su madre la llevó al pediatra porque los síntomas de Chloe no remitían por sí solos.

**¿Cuáles son las enfermedades posibles? (*Ayuda:* véase Enfoque clínico 25.2 de la página 726).**

2. Las posibles enfermedades son giardiasis, criptosporidiasis, infección diarreica por *Cyclospora* y disentería amebiana. El pediatra de Chloe tomó una muestra de materia fecal y la envió al laboratorio para investigarla. La **Figura A** muestra el resultado de la tinción para ácido-alcohol resistencia de su materia fecal.

**¿Cuál es la enfermedad?**

3. La tinción para ácido-alcohol resistencia revela ovoquistes de *Cryptosporidium* rojos, lo que facilita su identificación. En este caso, se visualizan esporozoítos dentro del ovoquiste donde indica la flecha. Los ovoquistes son infecciosos de inmediato al ser excretados por materia fecal.

**¿Qué más debe saber?**

4. La fiesta de cumpleaños de Chloe se realizó en un parque acuático de la comunidad. La madre de Chloe se comunicó de inmediato con los padres de los otros niños que asistieron a la fiesta. Se enteró de que los otros 20 niños también presentaban diarrea acuosa, vómitos o cólicos abdominales. Todos los niños se recuperaron de la infección de 2 a 10 días después de enfermarse.

**¿Cómo se transmite esta enfermedad?**

5. La infección por *Cryptosporidium* se transmite por vía fecal-oral. Se debe a la ingesta de ovoquistes de *Cryptosporidium* a través del consumo de alimentos o agua con contaminación fecal o por contacto interpersonal o animal-persona directo. La dosis infecciosa es baja; estudios de alimentación demostraron que la ingestión de tan solo 10 a 30 ovoquistes puede causar infección en personas sanas. Se ha comunicado que las personas infectadas excretan hasta $10^8$ a $10^9$ ovoquistes en una sola deposición y que excretan ovoquistes hasta 50 días después de la resolución de la diarrea.

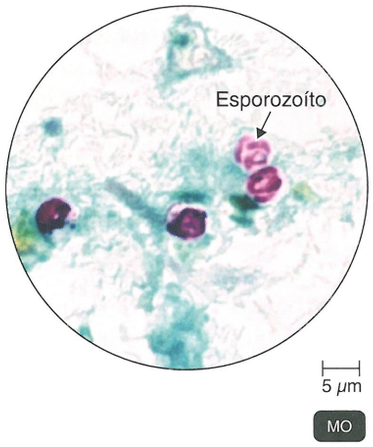



**Figura A Tinción para ácido-alcohol resistencia de la materia fecal de Chloe.**

*Cryptosporidium* ha surgido como la causa reconocida con mayor frecuencia de brotes de gastroenteritis asociados con agua destinada a la recreación, aun en lugares de agua desinfectada. Se convirtió en una enfermedad de notificación obligatoria en 1994 (**Fig. B**).

**¿Cómo pueden prevenirse los brotes de *Cryptosporidium*?**

Es sabido que las especies de *Cryptosporidium* son resistentes a la mayoría de los desinfectantes químicos, como el cloro. Las recomendaciones para reducir el riesgo de infección son las siguientes:

- No nade durante una enfermedad diarreica ni por 2 semanas después de esta.
- Evite tragar agua de la piscina.
- Lávese las manos después de ir al baño o de cambiar pañales.

*Fuente*: adaptado de MMWR 61(19), 348-352, May 18, 2012.

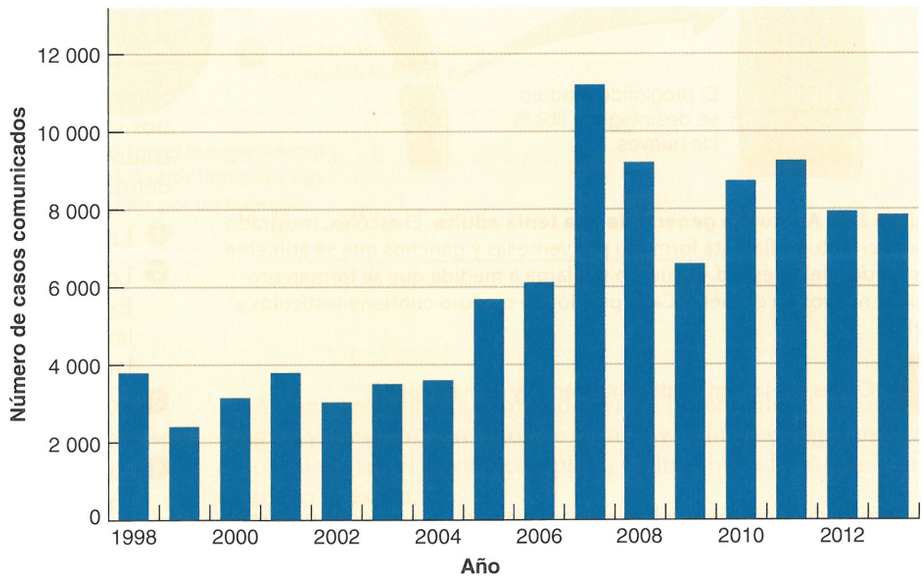



**Figura B Casos comunicados en los Estados Unidos, CDC, 2014.**

que sirven para que el parásito se adhiera a la mucosa intestinal del huésped definitivo; algunas especies también tienen pequeños ganchos para la fijación. Las tenias no ingieren los tejidos de sus huéspedes; de hecho, carecen por completo de aparato digestivo. Para obtener sus nutrientes del intestino delgado, absorben el alimento a través de su cutícula. El cuerpo está formado por segmentos denominados **proglótides**, que son producidos de forma continua por la región del cuello del escólex, mientras este permanezca adherido y viable. Cada proglótide maduro contiene órganos reproductores masculinos y femeninos. Los proglótides más alejados del escólex

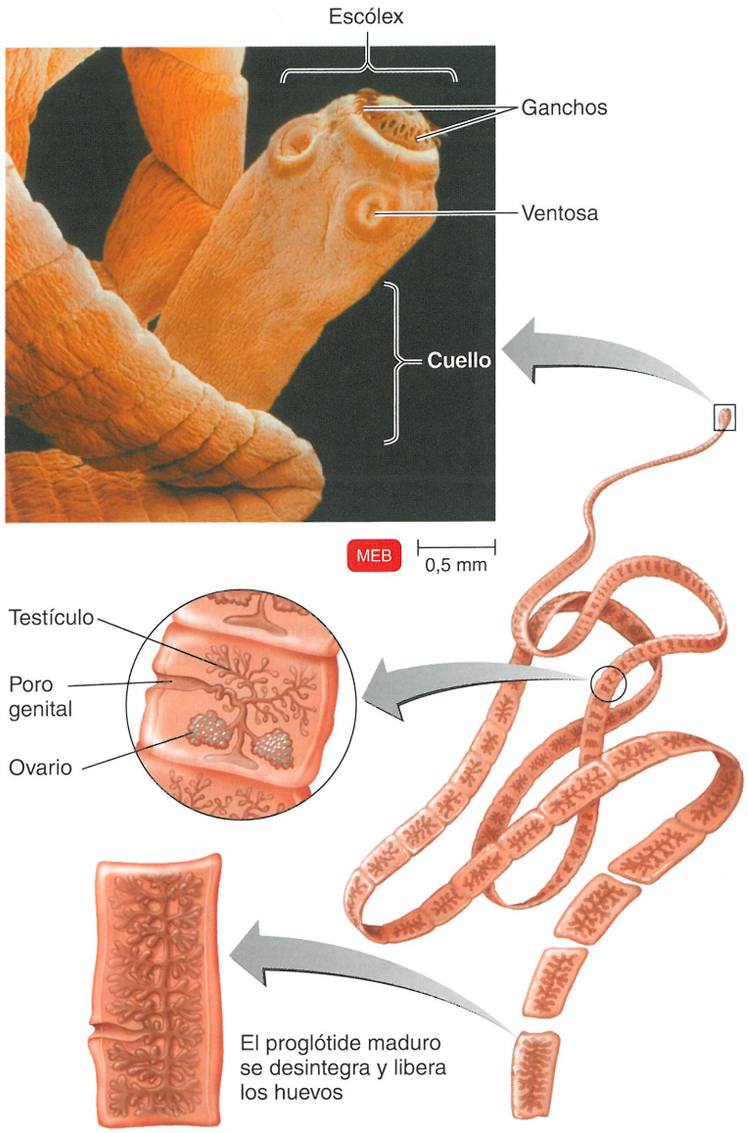



**Figura 12.27 Anatomía general de una tenia adulta.** El escólex, mostrado en la microfotografía, está formado por ventosas y ganchos que se adhieren a los tejidos del huésped. El cuerpo se alarga a medida que se forman proglótides nuevos en el cuello. Cada proglótide maduro contiene testículos y ovarios.

? ¿Cuáles son las similitudes entre tenias y trematodos?

están maduros y contienen huevos; en esencia, son sacos con huevos, cada uno de los cuales es infeccioso para el huésped intermediario adecuado.

**Seres humanos como huéspedes definitivos** Las formas adultas de *Taenia saginata*, la tenia del ganado bovino, viven en los seres humanos y pueden alcanzar una longitud de 6 m. El escólex mide cerca de 2 mm de largo y es seguido por un millar de proglótides o más. Las heces de una persona infectada contienen proglótides maduros, cada uno de los cuales posee miles de huevos. A medida que los proglótides serpentean alejándose de la materia fecal, aumentan sus probabilidades de ser ingeridos por un animal que pastorea. Una vez ingeridos por el ganado, los huevos eclosionan, liberan las larvas que perforan la pared intestinal y migran a los músculos (carne), donde se enquistan como **cisticercos**. Cuando los seres humanos ingieren cisticercos, digieren todos los elementos salvo el escólex. Este se fija en el intestino delgado y comienza a producir proglótides.

En los seres humanos, el diagnóstico de infección por cestodos se basa en la presencia de proglótides maduros y huevos en las heces. Los cisticercos pueden observarse macroscópicamente en la carne; la carne que los contiene se denomina "carne cisticercósica". La inspección del aspecto de la carne para consumo humano es una manera de prevenir las infecciones por tenia. Otro método de prevención es evitar que las aguas servidas con heces humanas no tratadas se utilicen como fertilizante de las pasturas.

El ser humano es el único huésped definitivo conocido de la tenia del cerdo, *Taenia solium*. Los parásitos adultos que viven en el intestino humano producen huevos, que luego son eliminados con las heces. Cuando los cerdos ingieren los huevos, la larva se enquista en sus músculos; las personas se infectan cuando comen carne de cerdo poco cocida. El ciclo ser humano-cerdo-ser humano de *T. solium* es frecuente en América Latina, Asia y África. En cambio, en los Estados Unidos casi no existe *T. solium* en los cerdos; la transmisión del parásito es interpersonal. Los huevos eliminados por una persona e ingeridos por otra eclosionan y las larvas se enquistan en el cerebro y otras partes del cuerpo, lo que causa la cisticercosis (véase **Fig. 25.20**, página 736). Los seres humanos que albergan larvas de *T. solium* actúan como huéspedes intermediarios. Alrededor del 7% de los pocos cientos de casos comunicados en los últimos años correspondió a personas que nunca habían estado fuera de los Estados Unidos. Pueden haberse infectado a través del contacto doméstico con personas nacidas en otros países o que habían viajado a ellos.

**Seres humanos como huéspedes intermediarios** Los seres humanos son huéspedes intermediarios de *Echinococcus granulosus*, mostrado en la **Figura 12.28**. Los perros y los coyotes son los huéspedes definitivos de esta tenia diminuta (de 2 a 8 mm).

1. Los huevos se excretan por materia fecal.
2. Los huevos son ingeridos por ciervos, ovejas o seres humanos. Estos últimos también pueden infectarse por contaminación de las manos con heces de perro o por saliva de un perro que se ha lamido.
3. Los huevos eclosionan en el intestino delgado del ser humano, y las larvas migran al hígado o a los pulmones.
4. La larva evoluciona a un **quiste hidatídico**. El quiste contiene "membranas prolígeras", a partir de las cuales podrían formarse miles de escólices.
5. Los seres humanos constituyen un "callejón sin salida" para el parásito, pero en la vida silvestre, los quistes podrían estar en un ciervo que es comido por un lobo.
6. Los escólices podrían adherirse al intestino del lobo y producir proglótides.

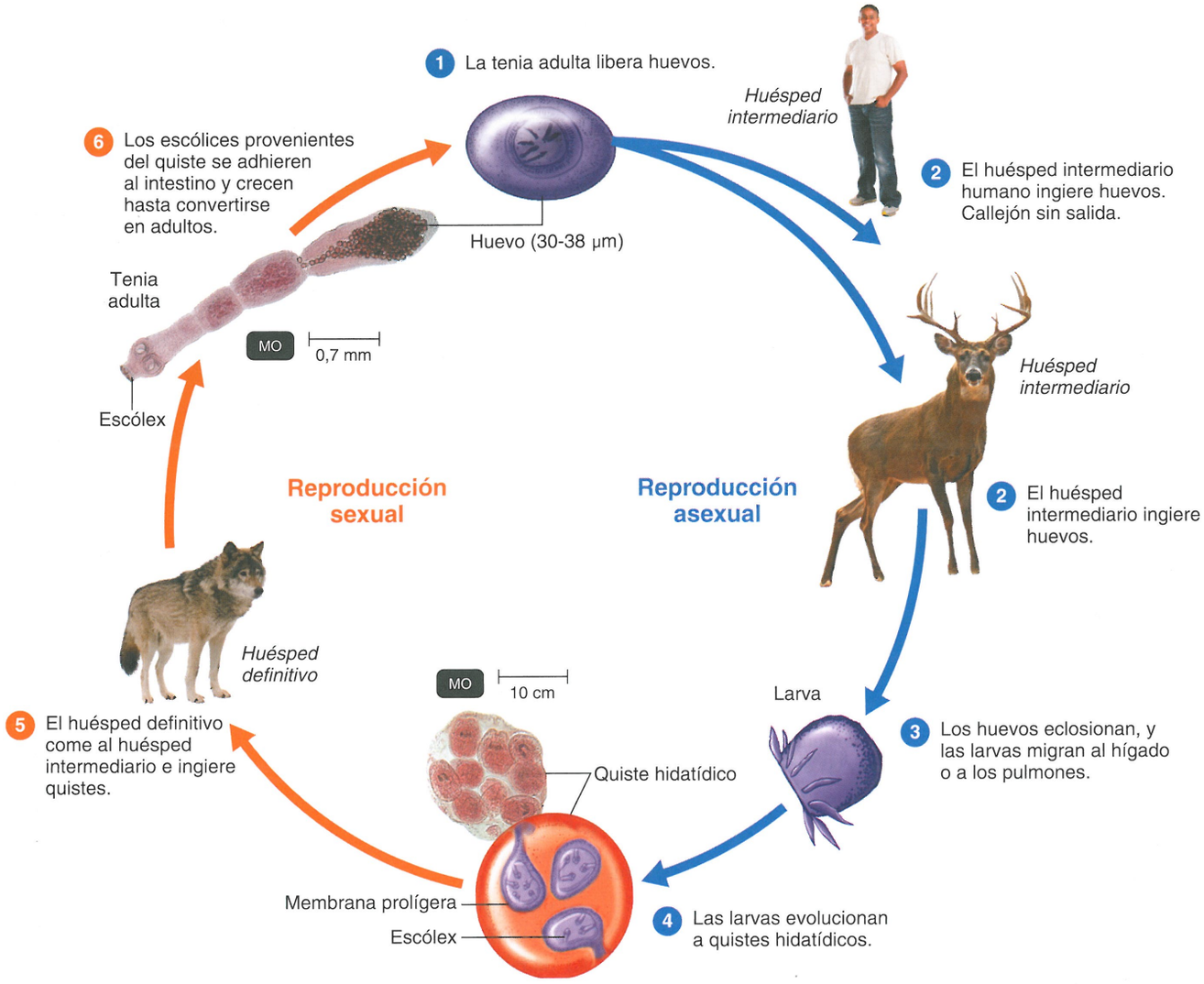



**Figura 12.28 Ciclo vital de la tenia, especies de *Echinococcus*.** Los perros son el huésped definitivo más frecuente de *E. granulosus*. Las infecciones por *E. multilocularis* en los seres humanos son raras. El parásito solo puede completar su ciclo vital si los quistes son ingeridos por un huésped definitivo que come al huésped intermediario.

? ¿Por qué no se beneficia *Echinococcus* en un ser humano?

Con frecuencia, el diagnóstico de quistes hidatídicos solo se realiza en la autopsia, si bien la radiografía puede detectarlos (véase Fig. 25.21, página 738).

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Diferencie *Paragominus* y *Taenia*. **12-16**

## Nematodos

Los miembros del filo Nematoda, los **gusanos redondos**, son cilíndricos y afinados en cada extremo. Presentan un sistema digestivo *completo*, compuesto por una boca, un intestino y un ano. Casi todas las especies son dioicas. Los machos son más pequeños que las hembras y presentan una o dos **espículas** duras en sus extremos posteriores. Las espículas se utilizan para guiar los espermatozoides hacia el poro genital femenino.

Algunas especies de nematodos viven libremente en el suelo y en el agua, y otras son parásitos de plantas y animales. Algunos nematodos pasan su ciclo vital completo, de huevo a adulto maduro, en un único huésped.

Los gusanos redondos intestinales son las causas más frecuentes de enfermedades infecciosas crónicas. Los más comunes son *Ascaris*, anquilostoma y tricocéfalos, que infectan a más de 2 000 millones de personas en todo el mundo. Las infecciones humanas por nematodos pueden dividirse en dos categorías: aquellas en las que el elemento infectante es el huevo, y aquellas en las que es la larva.

### Huevos infectantes para los seres humanos

*Ascaris lumbricoides* es un nematodo de gran tamaño (30 cm de longitud) que infecta a más de mil millones de personas en todo el

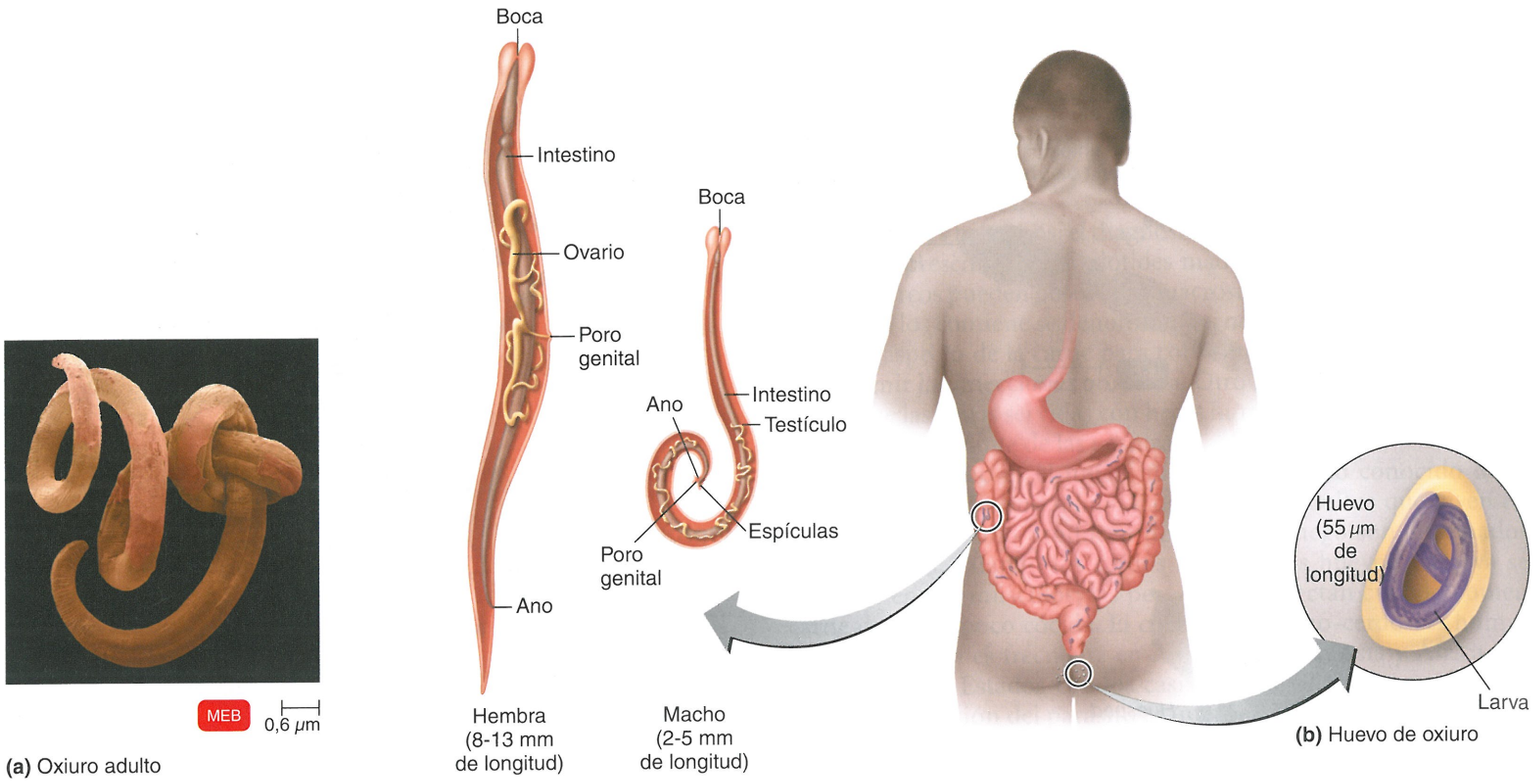



**Figura 12.29 Oxiuro, *Enterobius vermicularis*. (a)** Los oxiuros adultos viven en el intestino grueso de los seres humanos. Casi todos los nematodos son dioicos y la hembra (izquierda y microfotografía) suele ser definidamente más grande que el macho (derecha). **(b)** La hembra deposita los huevos de oxiuros en la piel perianal durante la noche.

? ¿Los seres humanos son el huésped definitivo o intermediario de los oxiuros?

mundo (Fig. 25.23, página 739). Es dioico con **dimorfismo sexual**, es decir que los parásitos machos y hembras tienen aspectos diferentes: el macho es más pequeño, con una cola curva. En su etapa adulta, *Ascaris* vive exclusivamente en el intestino delgado de los seres humanos; se alimenta sobre todo de alimentos semidigeridos. Los huevos, excretados por materia fecal, pueden sobrevivir en el suelo durante períodos prolongados hasta que, de manera accidental, son ingeridos por otro huésped. Los huevos eclosionan en el intestino delgado del huésped. Luego, las larvas atraviesan las paredes del intestino, ingresan en la sangre y alcanzan los pulmones, donde crecen. Entonces, ascienden por las vías aéreas con la tos, son deglutidas y vuelven al intestino delgado, donde maduran hasta convertirse en parásitos adultos.

El gusano redondo del mapache, *Baylisascaris procyonis*, es un gusano redondo emergente de Norteamérica. Los mapaches son el huésped definitivo, aunque el gusano redondo adulto también puede vivir en perros domésticos. Los huevos se excretan por materia fecal y son ingeridos por un huésped intermediario, en general, un conejo. Los huevos ingeridos eclosionan en el intestino de los conejos y los seres humanos. Las larvas migran a través de diversos tejidos, lo que causa un cuadro denominado larva migratoria (*larva migrans*). A menudo, la infección causa síntomas neurológicos graves o la muerte. La larva migratoria también puede deberse a *Toxocara canis* (de los perros) y a *T. cati* (de los gatos). Estos animales de compañía son los huéspedes intermediario y definitivo, pero los seres humanos se pueden infectar al ingerir huevos de *Toxocara* excretados en las heces de los animales. Se estima que el 14% de la población de los Estados Unidos ha sido infectada. Es muy probable que los niños se infecten, porque juegan en el suelo y los areneros, donde puede haber heces de animales.

Mil millones de personas en todo el mundo están infectadas por *Trichuris trichiura*, o tricocéfalo. Los gusanos se propagan de persona a persona por transmisión fecal-oral o por alimentos contaminados con heces. La enfermedad se produce la mayoría de las veces en regiones de clima tropical y deficientes prácticas sanitarias, y entre los niños.

El oxiuro *Enterobius vermicularis* pasa toda su vida en un huésped humano (Fig. 12.29). Los oxiuros adultos se encuentran en el intestino grueso. Desde allí, las hembras migran hacia el ano para depositar sus huevos en la piel perianal. Los huevos pueden ser ingeridos por el huésped o por otra persona expuesta a través de vestimenta o ropa de cama contaminadas.

## Larvas infectantes para los seres humanos

Algunas larvas de nematodos viven en el suelo y pueden ingresar en un huésped humano directamente a través de la piel. Los nematodos *Strongyloides* son endémicos en el sudeste de los Estados Unidos y Europa, y hace poco, los CDC comunicaron un resurgimiento de

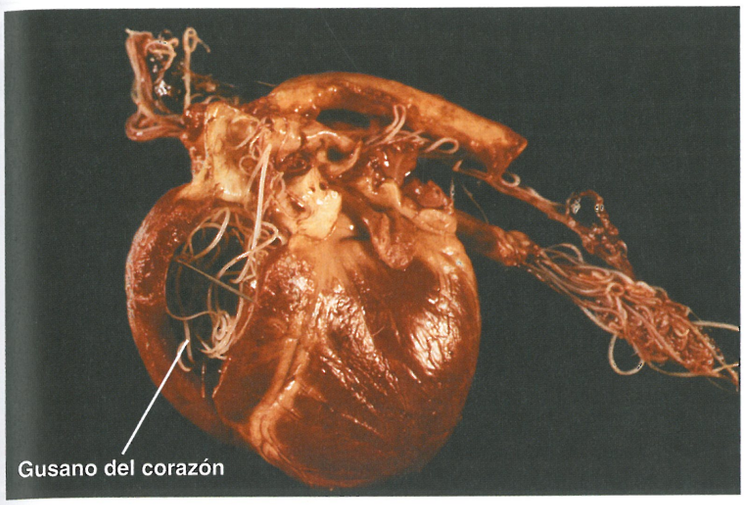



**Figura 12.30 Gusano del corazón, *Dirofilaria immitis*.** Cuatro *D. immitis* adultos en el ventrículo derecho de un perro. Cada gusano mide 12-30 cm de longitud.

? ¿En qué se diferencian los gusanos redondos y los gusanos planos?

estas infecciones. La mayoría de las infecciones se limitan a un exantema en el lugar de ingreso del nematodo, pero las larvas pueden migrar al intestino, lo que causa dolor abdominal, o a los pulmones, lo que causa tos.

Los anquilostomas adultos, *Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*, viven en el intestino delgado de los seres humanos (Fig. 25.22, página 738); los huevos se excretan por materia fecal. Las larvas eclosionan en el suelo, donde se alimentan de bacterias. Una larva ingresa en su huésped mediante la penetración de la piel; después, entra en los vasos sanguíneos o linfáticos, que la transportan a los pulmones. Con la tos, alcanza el esputo, es deglutida y, por último, llega al intestino delgado.

La triquinosis es causada por un nematodo que el huésped adquiere al comer larvas enquistadas en carne poco cocida de animales infectados (véase página 740). El nematodo, *Dirofilaria immitis*, se transmite de huésped a huésped a través de las picaduras de mosquitos *Aedes*. Afecta fundamentalmente a perros y gatos, pero puede infectar piel, conjuntiva o pulmones de los seres humanos. El gusano parasitario se denomina **gusano del corazón**, porque en el estadio adulto suele localizarse en el corazón del huésped, al que puede matar por insuficiencia cardíaca congestiva (Fig. 12.30). La enfermedad aparece en todos los continentes, excepto la Antártida. Las bacterias *Wolbachia* parecen ser esenciales para el desarrollo de los embriones del gusano (véase **Aplicaciones de la microbiología** del Capítulo 11, página 297).

Cuatro géneros de nematodos, denominados *anisákidos* o gusanos "serpenteantes", pueden ser transmitidos a los seres humanos por peces y calamares infectados. Las larvas de los anisákidos están en el mesenterio de los peces y migran al músculo cuando el pez muere. Las larvas son destruidas por congelamiento o cocción completa.

El Cuadro 12.5 de la página 352 enumera los helmintos parasitarios representativos de cada filo y clase, y las enfermedades que causan.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Cuál es el huésped definitivo de *Enterobius*? **12-17**
- ✓ ¿Qué estadio de *Dirofilaria immitis* es infeccioso para perros y gatos? **12-18**
- ✓ Usted encuentra un gusano parasitario en los pañales de su bebé. ¿Cómo podría saber si es una *Taenia* o un *Necator*? **12-19**

## Artrópodos como vectores

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

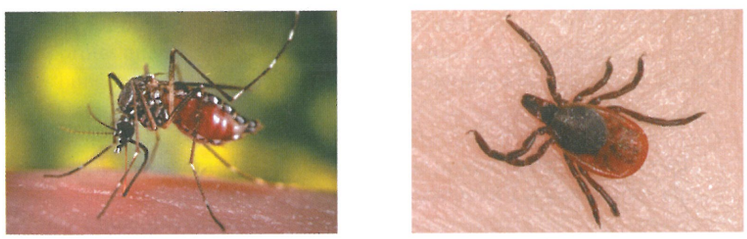
**12-20** Definir *artrópodo vector*.
**12-21** Diferenciar una garrapata de un mosquito, y mencionar una enfermedad transmitida por cada uno de ellos.

Los artrópodos son animales caracterizados por cuerpos sementados, esqueletos externos duros y patas articuladas. Con casi 1 millón de especies, este es el filo más numeroso del reino animal. Aunque los artrópodos en sí mismos no son microbios, aquí se los describirá brevemente porque algunos succionan la sangre de los seres humanos y otros animales y, al hacerlo, pueden transmitir enfermedades microbianas. Los artrópodos que transportan microorganismos patógenos se denominan **vectores**. La sarna y la pediculosis son enfermedades causadas por artrópodos (véase Capítulo 21, páginas 597-598).

Las clases representativas de artrópodos son las siguientes:

- Arachnida (ocho patas): arañas, ácaros, garrapatas
- Crustacea (cuatro antenas): cangrejos, langosta
- Insecta (seis patas): abejas, moscas, piojos

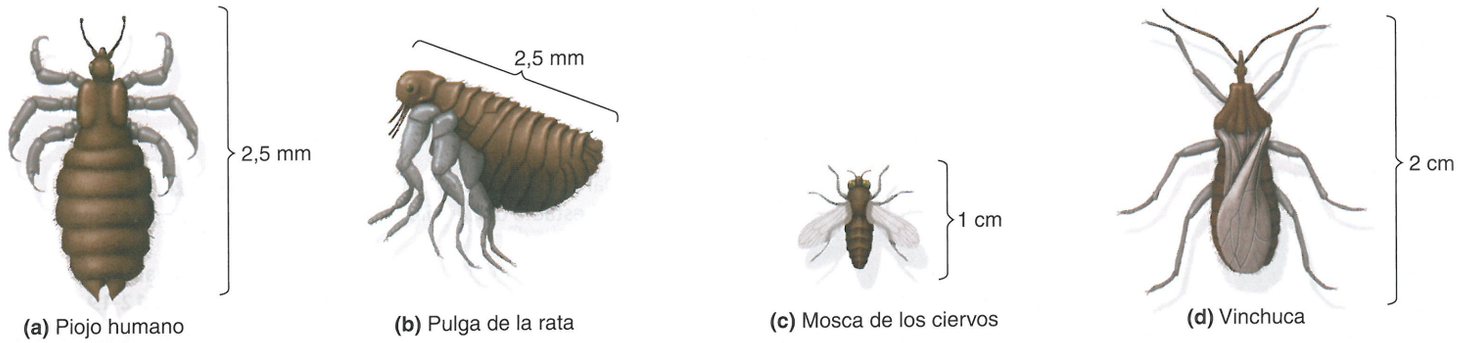
En el Cuadro 12.6 se enumeran los artrópodos que son vectores importantes, y las Figuras 12.31 y 12.32 ilustran algunos de ellos. Estos insectos y garrapatas solo residen en un animal cuando se alimentan. Una excepción es el piojo, que pasa toda su vida en su huésped y no puede sobrevivir mucho tiempo alejado de él.



**(a)** Mosquito **(b)** Garrapata

**Figura 12.31 Mosquitos y garrapatas hematófagos.** Los mosquitos son el vector de varios patógenos para los seres humanos, como la fiebre amarilla, el paludismo y el virus del Nilo occidental. El mosquito *Anopheles* transmite el paludismo.

? ¿Cuándo un vector es también un huésped definitivo?




**(a)** Piojo humano **(b)** Pulga de la rata **(c)** Mosca de los ciervos **(d)** Vinchuca

**Figura 12.32 Artrópodos vectores. (a)** Piojo humano, *Pediculus*. **(b)** Pulga de la rata, *Xenopsylla*. **(c)** Mosca de los ciervos, *Chrysops*. **(d)** Vinchuca, *Triatoma*.

**?** Mencione un patógeno transportado por cada uno de estos vectores.

## CUADRO 12.5 Helmintos parasitarios representativos

| Filo | Clase | Parásitos humanos | Huésped intermediario | Localización en el huésped definitivo | Estadio transmitido a humanos; método | Enfermedad | Referencia de figura |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Platyhelminthes** | **Trematodos** | *Paragonimus* | Caracoles y langosta de agua dulce | Seres humanos; pulmones | Metacercarias en crustáceos; ingestión | Paragonimiasis | 12.26 |
| | | *Schistosoma* | Caracoles de agua dulce | Seres humanos | Cercarias; a través de la piel | Esquistosomiasis | 23.27<br>23.28 |
| | **Cestodos** | *Echinococcus granulosus* | Seres humanos | Perros y otros animales; intestino | Huevos de otros animales; ingestión | Hidatidosis | 12.28 |
| | | *Taenia saginata* | Ganado vacuno | Seres humanos; intestino delgado | Cisticercos en carne vacuna; ingestión | Teniasis | — |
| | | *Taenia solium* | Seres humanos; cerdos | Seres humanos | Huevos; ingestión | Neurocisticercosis | 25.20 |
| **Nematoda** | | *Ancylostoma duodenale* | — | Seres humanos; intestino delgado | Larvas a través de la piel | Uncinariasis | 25.22 |
| | | Anisákidos | Peces marinos y calamares | Mamíferos marinos | Larvas en pescado; ingestión | Anisakiasis (gusanos del sashimi) | — |
| | | *Ascaris lumbricoides* | — | Seres humanos; intestino delgado | Huevos; ingestión | Ascaridiasis | 25.23 |
| | | *Bayliascaris procyonis* | Conejos | Mapaches; intestino grueso | Huevos; ingestión | Gusano redondo del mapache | — |
| | | *Enterobius vermicularis* | — | Seres humanos; intestino grueso | Huevos; ingestión | Oxiuriasis | 12.29 |
| | | *Necator americanus* | — | Seres humanos; intestino delgado | Larvas; a través de la piel | Uncinariasis | — |
| | | *Strongyloides stercolaris* | Suelo | Seres humanos | Larvas; a través de la piel | Estrogiloidiasis | — |
| | | *Trichinella spiralis* | Seres humanos y otros mamíferos | Seres humanos; intestino delgado | Huevos; ingestión | Triquinosis | 25.25 |
| | | *Trichuris trichiura* | — | Seres humanos, cerdos y otros mamíferos; intestino delgado | Larvas; ingestión | Trichuriasis | 25.24 |
| | | *Toxocara canis, T. cati* | Perros, gatos | Perros, gatos; intestino delgado | Huevos; ingestión | Toxocariasis | — |

CUADRO **12.6** **Artrópodos vectores importantes de enfermedades humanas**

| Clase | Orden | Vector | Enfermedad | Referencia de la figura |
|---|---|---|---|---|
| **Arachnida** | Ácaros y garrapatas | *Dermacentor* (garrapata) | Fiebre manchada de las Montañas Rocosas | — |
| | | *Ixodes* (garrapata) | Enfermedad de Lyme, babesiosis, erliquiosis | 12.31 |
| | | *Ornithodorus* (garrapata) | Fiebre recurrente | — |
| **Insecta** | Piojos | *Pediculus* (piojo humano) | Tifus epidémico, fiebre recurrente | 12-32a |
| | Pulgas | *Xenopsylla* (pulga de la rata) | Tifus murino endémico, peste | 12.32b |
| | Moscas | *Chrysops* (mosca de los ciervos) | Tularemia | 12.32c |
| | | *Aedes* (mosquito) | Dengue, fiebre amarilla, gusano del corazón | 12.31 |
| | | *Anopheles* (mosquito) | Paludismo | — |
| | | *Culex* (mosquito) | Encefalitis por arbovirus | — |
| | | *Glossina* (mosca tsetsé) | Tripanosomiasis africana | — |
| | Chinches | *Triatoma* (vinchuca) | Enfermedad de Chagas | 12.32d |

Algunos vectores son simplemente un medio mecánico para transportar un patógeno. Por ejemplo, las moscas domésticas depositan sus huevos sobre materia orgánica en descomposición, por ejemplo, las heces. Mientras lo hacen, pueden capturar un patógeno con sus patas o su cuerpo y transportarlo hasta nuestro alimento.

Algunos parásitos se multiplican en sus vectores. Cuando sucede esto, los parásitos pueden acumularse en la materia fecal o la saliva del vector. Luego, puede haber depósito o inyección de grandes cantidades de parásitos en el huésped mientras el vector se alimenta. La espiroqueta que causa la enfermedad de Lyme es transmitida por garrapatas de esta manera (véase **Capítulo 23**, página 625), y el virus del Nilo occidental es transmitido por mosquitos del mismo modo (véase **Capítulo 22**, página 625).

Como ya se explicó, *Plasmodium* es un ejemplo de un parásito que requiere que su vector también sea el huésped definitivo. *Plasmodium* solo puede reproducirse sexualmente en el intestino de un mosquito *Anopheles* y es introducido en un huésped humano con la saliva del mosquito, que actúa como anticoagulante que mantiene la sangre fluida.

Para eliminar las enfermedades transmitidas por vectores (como la enfermedad del sueño africana), el personal sanitario se concentra en la erradicación de los vectores.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ Los vectores pueden dividirse en tres tipos principales según el papel que cumplan para el parásito. Mencione los tres tipos de vectores y una enfermedad transmitida por cada uno. **12-20**
- ✓ Suponga que observa un artrópodo en su brazo. ¿Cómo determinaría si es una pulga o una garrapata? **12-21**

# Reseña de estudio

Visite el área de estudio en el sitio web para explorar la microbiología interactiva. Evalúe sus conocimientos con las preguntas de cada capítulo.

## Hongos (pp. 320-331)

1. La micología es el estudio de los hongos.
2. El número de infecciones micóticas graves está aumentando.
3. Los hongos son quimioheterótrofos aerobios o anaerobios facultativos.
4. Casi todos los hongos son descomponedores y algunos son parásitos de las plantas y los animales.

### Características de los hongos (pp. 321-326)

5. El tallo de los hongos está formado por filamentos de células denominadas hifas; una masa de hifas se denomina micelio.
6. Las levaduras son hongos unicelulares. Para reproducirse, las levaduras que lo hacen por fisión se dividen de modo simétrico, mientras que las que lo hacen por brotación se dividen de modo asimétrico.
7. Los brotes que no se separan de la célula madre forman seudohifas.
8. Los hongos dimorfos patógenos son levaduriformes a 37 °C y filamentosos a 25 °C.
9. Los hongos se clasifican según el rRNA.
10. Las esporangiosporas y las conidiosporas se producen de forma asexual.
11. Las esporas sexuales suelen producirse en respuesta a circunstancias especiales, a menudo, cambios en el ambiente.
12. Los hongos pueden crecer en ambientes aerobios, ácidos y con bajo contenido de humedad.
13. Son capaces de metabolizar hidratos de carbono complejos.

### Hongos importantes en medicina (pp. 326-328)

14. Los hongos del filo Zygomycota tienen hifas cenocíticas y producen esporangiosporas y cigosporas.
15. Los hongos del filo Microsporidia carecen de mitocondrias y microtúbulos; provocan diarrea en pacientes con sida.

16. Los hongos del filo Ascomycota tienen hifas tabicadas y producen ascospora, y con frecuencia, conidiosporas.
17. Los hongos del filo Basidiomycota tienen hifas tabicadas y producen basidiosporas; algunos producen conidiosporas.
18. Los hongos teleomorfos producen esporas sexuales y asexuales; los hongos anamorfos solo producen esporas asexuales.

### Enfermedades micóticas (pp. 328-330)

19. Las micosis sistémicas son infecciones profundas que afectan muchos tejidos y órganos.
20. Las micosis subcutáneas son infecciones por hongos debajo de la piel.
21. Las micosis cutáneas afectan los tejidos que contienen queratina, como los pelos, las uñas y la piel.
22. Las micosis superficiales se localizan en los tallos de los pelos y las células cutáneas superficiales.
23. Las micosis oportunistas son causadas por hongos que, en general, no son patógenos.
24. Las micosis oportunistas pueden infectar cualquier tejido. Sin embargo, suelen ser sistémicas.

### Efectos económicos de los hongos (pp. 330-331)

25. *Saccharomyces* y *Trichoderma* se emplean en la producción de alimentos.
26. Los hongos se utilizan para el control biológico de las plagas.
27. El deterioro de las frutas, los cereales y los vegetales por hongos filamentosos es más común que el deterioro bacteriano de estos productos.
28. Muchos hongos causan enfermedades en las plantas.

## Líquenes (pp. 331-332)

1. Un liquen es una combinación de mutualismo entre un alga (o una cianobacteria) y un hongo.
2. El alga realiza la fotosíntesis y le provee hidratos de carbono al liquen; el hongo proporciona un disco de fijación.
3. Los líquenes colonizan hábitats que son inadecuados para el alga o el hongo solos.
4. Los líquenes pueden clasificarse sobre la base de la morfología como costrosos, foliáceos o fruticosos.

## Algas (pp.332-337)

1. Las algas son unicelulares, filamentosas o multicelulares (con tallo).
2. Casi todas las algas viven en ambientes acuáticos.

### Características de las algas (pp. 332-334)

3. Las algas son eucariontes; la mayoría son fotoautótrofas.
4. El tallo de las algas multicelulares está formado por un estipe, un disco de fijación y láminas.
5. Las algas se reproducen de forma asexual por división celular y fragmentación.
6. Muchas algas se reproducen sexualmente.
7. Las algas fotoautótrofas producen oxígeno.
8. Las algas se clasifican según sus estructuras y pigmentos.

### Filos seleccionados de algas (pp. 334-336)

9. Las algas pardas (quelpos) pueden recogerse para la obtención de algina (alginato).
10. Las algas rojas crecen a mayor profundidad en el océano que las otras algas.
11. Las algas verdes tienen celulosa y clorofila *a* y *b*, y almacenan almidón.
12. Las diatomeas son unicelulares y tienen paredes celulares con pectina y sílice; algunas producen una neurotoxina.
13. Los dinoflagelados producen neurotoxinas que causan intoxicación paralítica por mariscos y ciguatera.
14. Los oomicetos son heterótrofos; comprenden descomponedores y patógenos.

### Papel de las algas en la naturaleza (p. 337)

15. Las algas son los productores principales en las cadenas alimentarias acuáticas.
16. Las algas planctónicas producen la mayor parte del oxígeno molecular de la atmósfera de la Tierra.
17. El petróleo está formado por los restos fósiles de las algas planctónicas.
18. Las algas unicelulares son simbiontes de animales como *Tridacna*.

## Protozoos (pp. 337-342)

1. Los protozoos son eucariontes unicelulares quimioheterótrofos.
2. Los protozoos se encuentran en el suelo y el agua, y como microflora normal de animales.

### Características de los protozoos (pp. 337-338)

3. La forma vegetativa se denomina trofozoíto.
4. La reproducción asexual es por fisión, brotación o esquizogonia.
5. La reproducción sexual es por conjugación.
6. Durante la conjugación de los ciliados, dos núcleos haploides se fusionan para producir un cigoto.
7. Algunos protozoos pueden producir un quiste que proporciona protección ante condiciones ambientales adversas.
8. Los protozoos son células complejas con una película, un citostoma y un poro anal.

### Protozoos importantes en medicina (pp. 338-342)

9. *Trichomonas* y *Giardia* carecen de mitocondrias y tienen flagelos.
10. Los miembros del grupo Euglenozoa se mueven por medio de flagelos y carecen de reproducción sexual; entre ellos se encuentra *Trypanosoma*.
11. Amebae incluye *Entamoeba* y *Acanthamoeba*.
12. Apicomplexa poseen orgánulos apicales para penetrar en el tejido del huésped; incluyen *Plasmodium* y *Cryptosporidium*.
13. Los ciliados se mueven por medio de cilios; *Balantidium coli* es el ciliado parasitario de los seres humanos.

## Hongos mucosos (pp. 342-343)

1. Los hongos mucosos (*slime molds*) celulares se asemejan a las amebas e ingieren bacterias por fagocitosis.
2. Los hongos mucosos plasmodiales consisten en una masa multinucleada de protoplasma que engloba restos orgánicos y bacterias cuando se mueve.

## Helmintos (pp. 343-351)

1. Los gusanos planos pertenecen al filo Platyhelminthes.
2. Los gusanos cilíndricos pertenecen al filo Nematoda.

### Características de los helmintos (pp. 343-344)

3. Los helmintos son animales multicelulares; algunos son parásitos de los seres humanos.
4. La anatomía y el ciclo vital de los helmintos parasitarios se modifican por el parasitismo.

5. El estadio adulto de un helminto parasitario se encuentra en el huésped definitivo.
6. Cada estadio larvario de un helminto parasitario requiere un huésped intermediario.
7. Los helmintos pueden ser monoicos o dioicos.

### **Platelmintos** (pp. 344-349)

8. Los gusanos planos son animales parásitos aplanados en sentido dorsoventral; los gusanos planos parasitarios carecen de sistema digestivo.
9. Los trematodos adultos tienen una ventosa bucal y ventral con la que se fijan al tejido del huésped.
10. Los huevos de los trematodos eclosionan en miracidios de vida libre, que ingresan en el primer huésped intermediario; se desarrollan dos generaciones de redias; las redias se transforman en cercarias que abandonan al primer huésped intermediario y penetran en el segundo huésped intermediario; las cercarias se enquistan como metacercarias; las metacercarias evolucionan hasta convertirse en adultos en el huésped definitivo.
11. Un cestodo, o tenia, está formado por un escólex (cabeza) y proglótides.
12. El ser humano actúa como huésped definitivo de la tenia del ganado bovino, y este es el huésped intermediario.
13. El ser humano actúa como huésped definitivo y puede ser un huésped intermediario de la tenia del cerdo.
14. El ser humano es el huésped intermediario de *Echinococcus granulosus*; los huéspedes definitivos son perros, lobos y zorros.

### **Nematodos** (pp. 349-351)

15. Los nematodos tienen un aparato digestivo completo.
16. Los nematodos que infectan a los seres humanos con sus huevos son *Ascaris, Trichuris* y *Enterobius.*
17. Los nematodos que infectan a los seres humanos con sus larvas son anquilostomas y *Trichinella.*

### **Artrópodos como vectores** (pp. 351-353)

1. Los animales con patas articuladas, incluidos garrapatas e insectos, pertenecen al filo Arthropoda.
2. Los artrópodos que transmiten enfermedades se denominan vectores.
3. La manera más eficaz de eliminar las enfermedades transmitidas por vectores es el control o la erradicación de los vectores.

# Cuestionario de estudio

Al final del libro pueden consultarse las respuestas de las Preguntas de revisión, opciones múltiples, de razonamiento y de aplicación clínica.

## Conocimientos y comprensión

### Preguntas de revisión

1. A continuación se presenta una lista de hongos, sus métodos de ingreso en el organismo y la localización de las infecciones que provocan. Clasifique cada tipo de micosis como cutánea, oportunista, subcutánea, superficial o sistémica.

| Género | Método de ingreso | Sitio de infección | Micosis |
|---|---|---|---|
| *Blastomyces* | Inhalación | Pulmones | a) _____ |
| *Sporothrix* | Punción | Lesiones ulceradas | b) _____ |
| *Microsporum* | Contacto | Uñas | c) _____ |
| *Trichosporon* | Contacto | Tallos pilosos | d) _____ |
| *Aspergillus* | Inhalación | Pulmones | e) _____ |

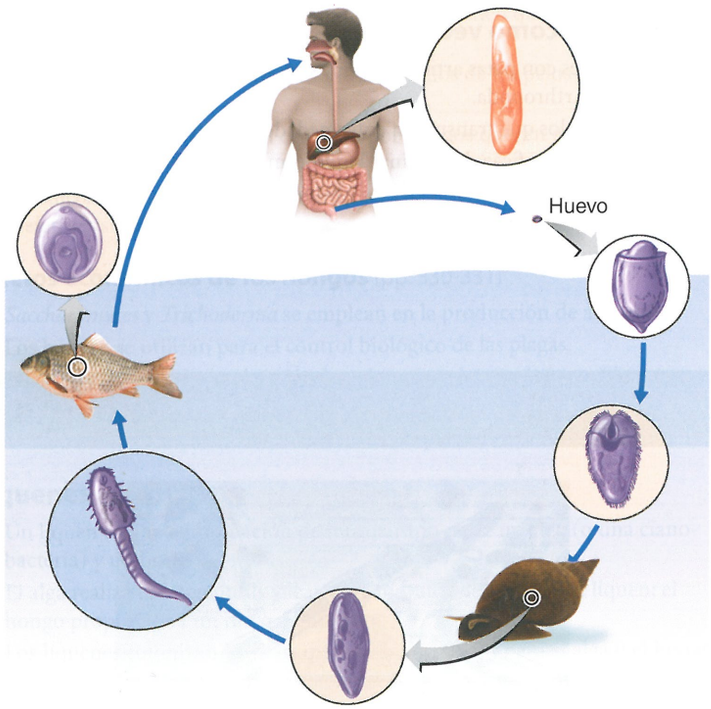
2. Un cultivo mixto de *Escherichia coli* y *Penicillium chrysogenum* se inocula en los siguientes medios de cultivo. ¿En qué medio esperaría observar crecimiento de cada organismo? ¿Por qué?
   **a.** Peptona al 0,5% en agua corriente.
   **b.** Glucosa al 10% en agua corriente.
3. NÓMBRELO Identifique las estructuras de este eucarionte, que tiene afinidad por la queratina.




4. Analice brevemente la importancia de los líquenes en la naturaleza. Describa de manera sucinta la importancia de las algas en la naturaleza.
5. Diferencie los hongos mucosos celulares y plasmodiales. ¿Cómo sobrevive cada uno en condiciones ambientales adversas?
6. Complete el siguiente cuadro

| Filo | Método de motilidad | Un parásito humano |
|---|---|---|
| Diplomonas | a) _____ | b) _____ |
| Microsporidia | c) _____ | d) _____ |
| Amebae | e) _____ | f) _____ |
| Apicomplexa | g) _____ | h) _____ |
| Ciliados | i) _____ | i) _____ |
| Euglenozoa | k) _____ | l) _____ |
| Parabasálidos | m) _____ | n) _____ |

7. ¿Por qué es importante que *Trichomonas* no tenga un estadio de quiste? Nombre un protozoo que sí presente un estadio de quiste.
8. ¿Por qué medios se transmiten los helmintos parasitarios a los seres humanos?
9. La mayoría de los nematodos son dioicos. ¿Qué significa este término? ¿A qué filo pertenecen los nematodos?
10. DIBÚJELO A continuación se muestra el ciclo vital del trematodo hepático *Chlonorchis sinensis*. Indique los estadios del trematodo. Identifique el o los huéspedes intermediarios. Identifique el o los huéspedes definitivos. ¿A qué filo y clase pertenece este animal?




## Preguntas de opciones múltiples

1. ¿Cuántos filos están representados en la siguiente lista de organismos: *Echinococcus, Cyclospora, Aspergillus, Taenia, Toxoplasma, Trichinella*?
   **a.** 1
   **b.** 2
   **c.** 3
   **d.** 4
   **e.** 5

Utilice las siguientes opciones para responder las preguntas 2 y 3:

1) metacercaria
2) redia
3) adulto
4) miracidio
5) cercaria

2. Coloque los estadios mencionados en orden de desarrollo; comience por el huevo.
   **a.** 5, 4, 1, 2, 3
   **b.** 4, 2, 5, 1, 3
   **c.** 2, 5, 4, 3, 1
   **d.** 3, 4, 5, 1, 2
   **e.** 2, 4, 5, 1, 3
3. Si un caracol es el primer huésped intermediario de un parásito con estos estadios, ¿qué estadio se encontraría en el caracol?
   **a.** 1
   **b.** 2
   **c.** 3
   **d.** 4
   **e.** 5
4. Las pulgas constituyen el huésped intermediario de la tenia *Dipylidium caninum*, y los perros, el huésped definitivo. ¿Qué estadio del parásito se encuentra en la pulga?
   **a.** larva cisticerco
   **b.** proglótides
   **c.** escólex
   **d.** adulto
5. ¿Cuáles de las siguientes afirmaciones sobre las levaduras son verdaderas?
   1) Las levaduras son hongos.
   2) Las levaduras pueden formar seudohifas.
   3) Las levaduras se reproducen asexualmente por brotación.
   4) Las levaduras son anaerobias facultativas.
   5) Todas las levaduras son patógenas.
   6) Todas las levaduras son dimorfas.
   **a.** 1, 2, 3, 4
   **b.** 3, 4, 5, 6
   **c.** 2, 3, 4, 5
   **d.** 1, 3, 5, 6
   **e.** 2, 3, 4
6. ¿Cuál de los siguientes acontecimientos sigue a la fisión celular en un ascomiceto?
   **a.** Formación del conidióforo.
   **b.** Germinación del conidióforo.
   **c.** Abertura del asco.
   **d.** Formación de ascosporas.
   **e.** Liberación de conidiosporas.
7. El huésped definitivo de *Plasmodium vivax* es
   **a.** el ser humano.
   **b.** *Anopheles*.
   **c.** un esporocito.
   **d.** un gametocito.

Utilice las siguientes opciones para responder las preguntas 8-10:

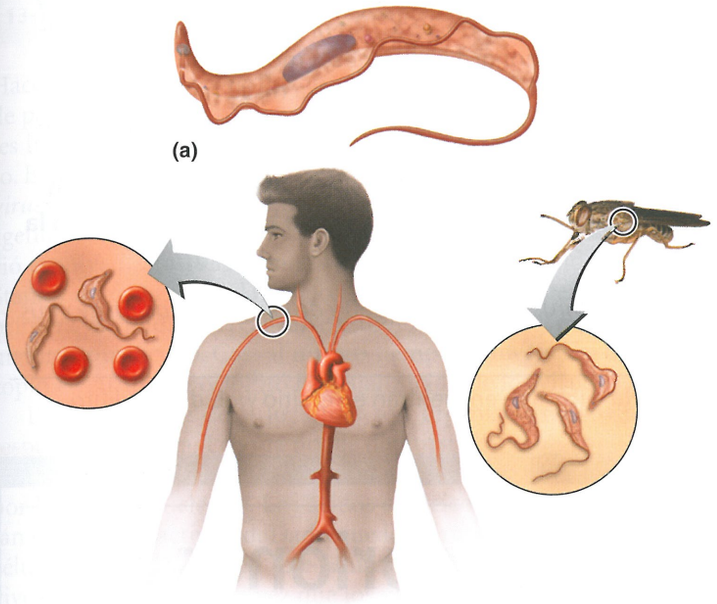
**a.** Apicomplexa
**b.** Ciliophora
**c.** Dinoflagelados
**d.** Microspora

8. Estos son parásitos intracelulares estrictos que carecen de mitocondrias.
9. Estos son parásitos inmóviles con orgánulos especiales para penetrar en los tejidos del huésped.
10. Estos organismos fotosintéticos pueden causar intoxicación paralizante por mariscos.

## Preguntas de razonamiento

1. En el pasado se ha denominado planta, protista, protozoo y alga a *Alexandrium* (marea roja). En la actualidad, se clasifica en el Reino Chromalveolata juntos con *Plasmodium* y *Parameciu*m. ¿Todos los Chromalveolata son fotosintéticos? Explique por qué ha sido tan difícil clasificar de manera precisa a *Alexandrium*?
2. El ciclo vital de la tenia de los peces *Diphyllobothrium* es similar al de *Taenia saginata*, excepto que el huésped intermediario es el pez. Describa el ciclo vital y el modo de transmisión a los seres humanos. ¿Por qué los peces de agua dulce tienen más probabilidades de ser una fuente de infección por tenias que los peces marinos?

3. *Trypanosoma brucei gambiense* –parte (a) en la figura de la derecha– es el agente causal de la enfermedad del sueño africana. ¿A qué filo pertenece? En la parte b, se muestra un ciclo vital simplificado de *T. b. gambiense.* Identifique al huésped y al vector de este parásito.




## Preguntas de aplicación clínica

1. Una niña presentó convulsiones generalizadas. Una TC reveló una lesión encefálica única compatible con un tumor. La biopsia de la lesión demostró la presencia de un cisticerco. La paciente vivía en Carolina del Sur y nunca había viajado fuera del estado. ¿Qué parásito causó su enfermedad? ¿Cómo se transmitió esta enfermedad? ¿Cómo podría prevenirse?
2. Un granjero de California presentó fiebre de bajo grado, mialgias y tos. La radiografía de tórax reveló un infiltrado pulmonar. En la observación microscópica del esputo se vieron células redondas en brotación. En el cultivo del esputo, crecieron micelios y artroconidios. ¿Qué organismo es la causa más probable de estos síntomas? ¿Cuál es la causa de la enfermedad de este hombre? ¿Cómo se transmitió esta enfermedad? ¿Cómo podría prevenirse?
3. Un adolescente de California refirió fiebre remitente, escalofríos y cefaleas. Un extendido de sangre reveló la presencia de células con forma anular entre sus eritrocitos. El tratamiento con primaquina y cloroquina resultó exitoso. El paciente vive cerca del río San Luis Rey y no tiene antecedentes de viajes al exterior, transfusión de sangre ni abuso de drogas intravenosas. ¿Cuál es la enfermedad? ¿Cómo la adquirió?



## Desde la clínica

Una mujer lleva a su hija de 8 meses de edad al servicio de urgencias donde usted trabaja como enfermero. La beba presenta rinorrea y fiebre de 39 °C. No hay infección ótica ni pulmonar. La mujer está molesta porque ya ha consultado al pediatra de su hija. Solicitó un antibiótico, pero el médico se negó a prescribirlo. Vuelve a pedir que la beba reciba antibióticos. **¿Prescribiría usted la medicación que desea la madre? Explique por qué o por qué no, y cómo analizaría esto con la madre.**

*Pista: lea acerca de la estructura de los virus en la página 360 y de la multiplicación de virus animales en la página 373.*

W Nota: las respuestas de **Desde la clínica** se encuentran en el sitio web de este libro.

# 13 Virus, viroides y priones

Los virus son demasiado pequeños para ser visualizados con un microscopio óptico y no pueden cultivarse fuera de sus huéspedes. En consecuencia, si bien las enfermedades virales no son novedosas, los virus en sí mismos no pudieron estudiarse hasta el siglo XX. En 1886, el químico holandés Adolf Mayer demostró que la enfermedad del mosaico del tabaco (EMT) se transmitía de una planta enferma a una planta sana. En 1892, el bacteriólogo ruso Dimitri Ivanowski trató de aislar la causa de la enfermedad y para ello filtró la savia de plantas enfermas a través de un filtro de porcelana diseñado para retener bacterias. Su deseo era hallar el microorganismo atrapado en el filtro, pero en realidad descubrió que el agente infeccioso había atravesado los diminutos poros del filtro. Cuando Ivanowski infectó plantas sanas con el líquido filtrado, estas contrajeron EMT. La primera enfermedad humana asociada con un agente filtrable fue la fiebre amarilla.

Los avances logrados en las técnicas de biología molecular en las décadas de 1980 y 1990 permitieron reconocer varios virus nuevos, como el de la inmunodeficiencia humana (HIV) y el coronavirus, asociado con el síndrome respiratorio agudo grave (SARS). La hepatitis viral es una de las enfermedades virales más frecuentes del mundo. Se han identificado varios virus de hepatitis diferentes, como el de la hepatitis B (mostrado en la fotografía) y el de la hepatitis C transmitidos por la sangre, y el virus de la hepatitis A, transmitido por alimentos y comentado en el **Caso clínico**. Las enfermedades humanas causadas por virus se analizarán en la **Parte Cuatro**. En este capítulo, se estudiará la biología de los virus.

**Virus de la hepatitis B.**

# Características generales de los virus

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**13-1** Diferenciar un virus de una bacteria.

Hace 100 años, los investigadores no podían imaginar la existencia de partículas submicroscópicas, de manera que describían los agentes infecciosos como *contagium vivum fluidum*, un fluido contagioso. En la década de 1930, los científicos comenzaron a usar la palabra *virus*, un vocablo latino que significa veneno, para describir estos agentes filtrables. No obstante, la naturaleza de los virus permaneció esquiva hasta 1935, cuando el químico estadounidense Wendell Stanley aisló el virus del mosaico del tabaco, lo que permitió que por primera vez pudieran realizarse estudios químicos y estructurales en un virus purificado. Casi al mismo tiempo, la invención del microscopio electrónico posibilitó la visualización de los virus.

El interrogante de si los virus son organismos vivos tiene una respuesta ambigua. La vida puede definirse como un complejo conjunto de procesos resultantes de la acción de proteínas especificadas por los ácidos nucleicos. Los ácidos nucleicos de las células vivas están siempre en actividad. Dado que los virus son inertes fuera de las células huésped vivas, en este sentido no se consideran organismos vivos. Sin embargo, una vez que los virus ingresan en la célula huésped, sus ácidos nucleicos se activan y se produce la multiplicación viral. En este sentido, los virus están vivos cuando se multiplican en las células huésped que infectan. Desde el punto de vista clínico, los virus están vivos porque causan infecciones y enfermedades, al igual que las bacterias, los hongos y los protozoos patógenos. Según las perspectivas, un virus puede considerarse un cúmulo excepcionalmente complejo de compuestos químicos sin vida o un microorganismo vivo excepcionalmente simple.

Entonces, ¿cómo se define un *virus*? En un principio, los virus se distinguieron de otros agentes infecciosos por su tamaño especialmente pequeño (filtrables) y porque son parásitos intracelulares **estrictos (obligatorios)**, es decir, tienen un requerimiento absoluto de células huésped vivas para multiplicarse. No obstante, comparten ambas propiedades con ciertas bacterias pequeñas, por ejemplo, algunas rickettsias. En el Cuadro 13.1 se comparan los virus y las bacterias.

En la actualidad se sabe que las verdaderas características distintivas de los virus se relacionan con su organización estructural simple y su mecanismo de replicación. En consecuencia, los **virus** son entidades que:

- Contienen un único tipo de ácido nucleico, sea DNA o RNA.
- Contienen una cubierta proteica (a veces delimitada por una envoltura de lípidos, proteínas e hidratos de carbono) que rodea el ácido nucleico.
- Se multiplican dentro de células vivas utilizando la maquinaria de síntesis de la célula.
- Inducen la síntesis de estructuras especializadas capaces de transferir el ácido nucleico viral a otras células.

Los virus poseen pocas enzimas metabólicas propias, o ninguna; por ejemplo, carecen de enzimas para la síntesis de proteínas y la generación de ATP. Para multiplicarse deben tomar el control de la maquinaria metabólica de la célula huésped. Esto tiene considerable importancia médica para el desarrollo de fármacos antivirales, dado que la mayoría de los fármacos que podrían interferir en la multiplicación viral también interferirían en el funcionamiento de la célula huésped y, por consiguiente, serían demasiado tóxicos para el uso clínico. (Los fármacos antivirales se estudian en el Capítulo 20).

CUADRO **13.1** **Comparación de virus y bacterias**

| | Bacterias | | |
|---|---|---|---|
| | **Bacterias típicas** | **Rickettsias/ Chlamydias** | **Virus** |
| **Parásito intracelular** | No | Sí | Sí |
| **Membrana plasmática** | Sí | Sí | No |
| **Fisión binaria** | Sí | Sí | No |
| **Atraviesan filtros bacteriológicos** | No | No/Sí | Sí |
| **Poseen tanto DNA como RNA** | Sí | Sí | No |
| **Metabolismo generador de ATP** | Sí | Sí/No | No |
| **Ribosomas** | Sí | Sí | No |
| **Sensible a antibióticos** | Sí | Sí | No |
| **Sensible a interferón** | No | No | Sí |

## Espectro de huéspedes

El **espectro de huéspedes** de un virus es el espectro de células huéspedes a las que puede infectar. Hay virus que infectan invertebrados, vertebrados, plantas, protistas, hongos y bacterias, pero la mayoría de los virus pueden infectar tipos específicos de células de una sola especie huésped. En casos raros, los virus cruzan la barrera de espe-

## Caso clínico: un brote inconveniente

Tina Markham, una representante de ventas farmacéuticas de 42 años, se ha retirado del trabajo debido a fiebre muy alta, persistente (40 °C). Está tomando antipiréticos, pero solo actúan durante unas pocas horas. Tina pide un turno para consultar a su médico y este advierte de inmediato que presenta ictericia. Cuando le palpa el abdomen, ella hace un gesto de dolor; hay intenso dolor a la palpación. Presumiendo un problema hepático, el médico envía una muestra de sangre al laboratorio para pruebas de funcionalidad hepática (PFH). Los resultados son anormales.

**¿Qué enfermedad podría estar causando los síntomas de Tina? Siga leyendo para descubrirlo.**

359 376 380 381 382

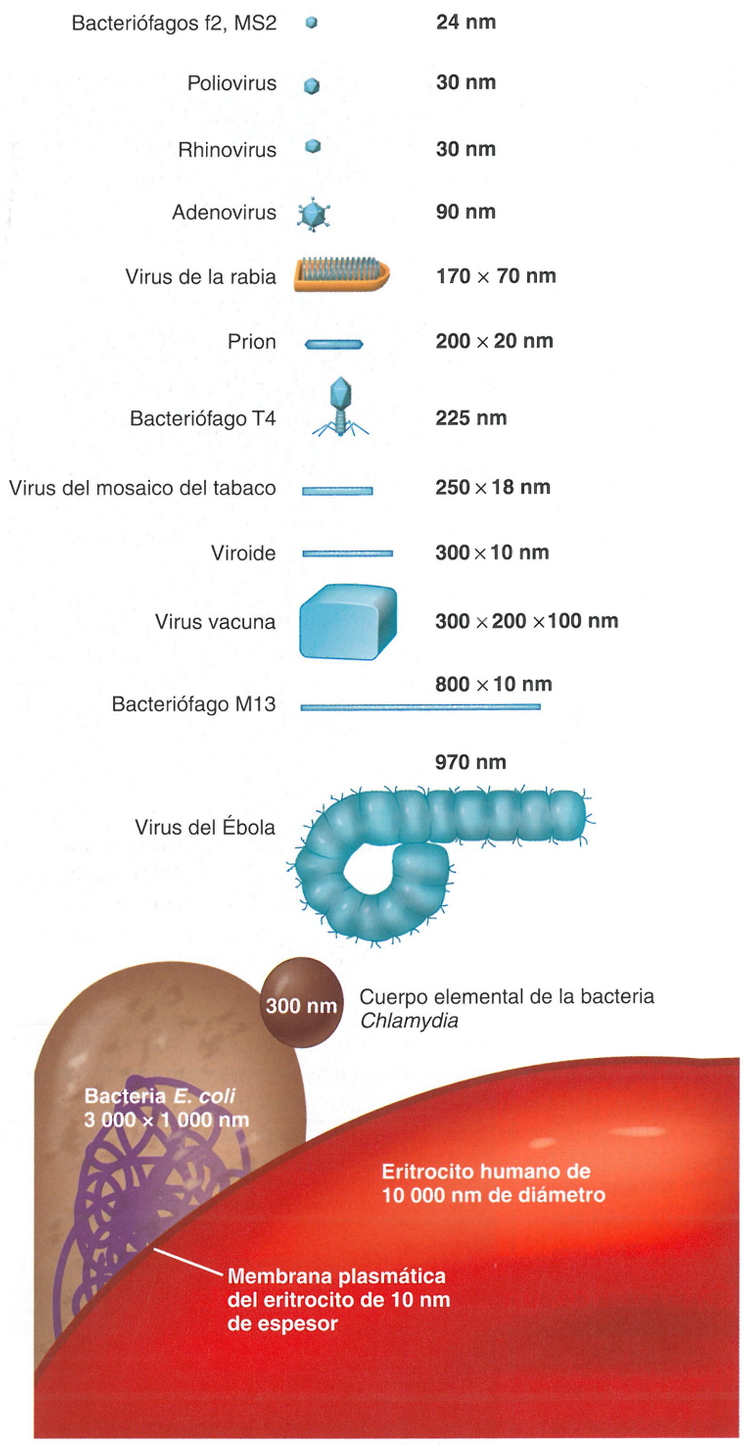



**Figura 13.1 Tamaños de los virus.** Se comparan los tamaños de varios virus (en celeste) y bacterias (marrón) con una célula sanguínea humana, que se muestra por debajo de los microorganismos. Las dimensiones se dan en nanómetros (nm) y son diámetros o longitud por ancho.

**?** ¿En qué se diferencian los virus de las bacterias?

cies de huésped, lo que expande el espectro de huéspedes. Se describe un ejemplo en **Enfoque clínico** (página 364). En este capítulo se considerarán sobre todo los virus que infectan a seres humanos o bacterias. Los virus que infectan a las bacterias se denominan **bacteriófagos** o **fagos.**

El espectro particular de huéspedes de un virus depende de sus requerimientos para su unión específica a la célula huésped y de la disponibilidad, dentro del huésped potencial, de los factores necesarios para la multiplicación viral. Para que un virus infecte una célula huésped, la superficie externa del virus debe interactuar químicamente con sitios receptores específicos de la superficie celular. Los dos componentes complementarios se mantienen unidos mediante enlaces débiles, por ejemplo, puentes de hidrógeno. La combinación de muchos sitios de unión y receptores determina una sólida asociación entre la célula huésped y el virus. En algunos bacteriófagos, el sitio receptor forma parte de la pared celular del huésped; en otros casos, es parte de las fimbrias o de los flagelos. En los virus animales, los sitios receptores se encuentran en las membranas plasmáticas de las células huésped.

La posibilidad de utilizar virus para tratar enfermedades es interesante, debido al estrecho espectro de huéspedes de los virus y a su capacidad de destruir a las células huésped. El concepto de *terapia fágica* –el uso de bacteriófagos para tratar infecciones bacterianas– se conoce desde hace alrededor de 100 años. Los avances recientes en el conocimiento de las interacciones entre virus y huésped han estimulado nuevos estudios en ese campo.

Durante la década de 1920, las infecciones virales inducidas experimentalmente en pacientes con cáncer sugirieron que los virus podrían tener actividad antitumoral. Estos virus destructores de tumores, u *oncolíticos*, pueden infectar y destruir de manera selectiva las células tumorales o generar una respuesta inmunitaria contra ellas. Algunos virus infectan naturalmente las células tumorales y otros pueden ser sometidos a modificaciones genéticas para infectar células tumorales. En la actualidad se están realizando diversos estudios para determinar el mecanismo de destrucción de los virus oncolíticos y la seguridad de utilizar tratamiento viral.

## Tamaño viral

El tamaño de los virus se determina por microscopia electrónica. Los diferentes virus muestran considerables variaciones en cuanto a su tamaño. Si bien la mayor parte de ellos son algo más pequeños que las bacterias, algunos de los virus más grandes (p. ej., el virus de la vacuna) tienen casi el mismo tamaño que algunas bacterias muy pequeñas (p. ej., micoplasmas, rickettsias y clamidias). La longitud de los virus varía de 20 a 1 000 nm. La **Figura 13.1** ilustra los tamaños comparativos de varios virus y bacterias.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Cómo podría haber ayudado el pequeño tamaño de los virus a que los investigadores detectaran virus antes de la invención del microscopio electrónico? **13-1**

# Estructura viral

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**13-2** Describir la estructura química y física de un virus envuelto y de uno no envuelto.

Un **virión** es una partícula viral infecciosa completa, totalmente desarrollada, compuesta por ácido nucleico y rodeada de una cubierta proteica afuera de la célula huésped. Los virus se clasifican según su ácido nucleico y las diferencias de las estructuras de sus cubiertas.

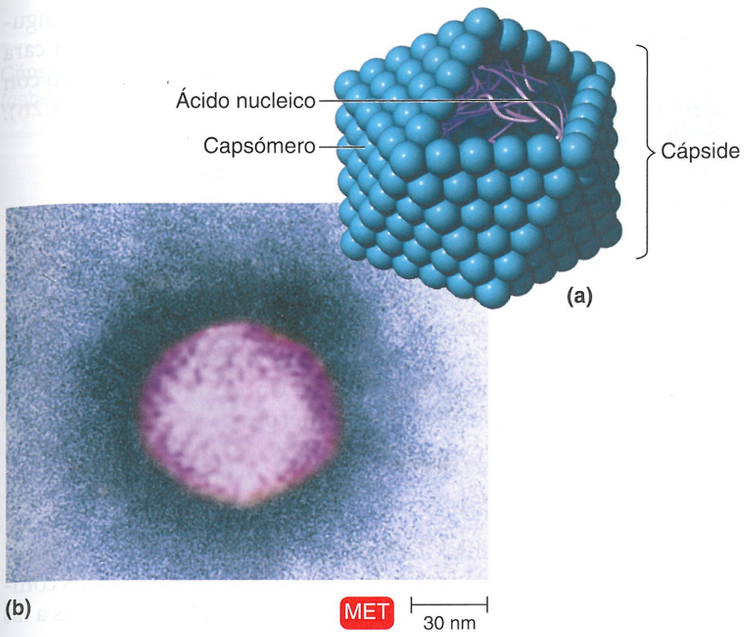



**Figura 13.2 Morfología de un virus poliédrico no envuelto. (a)** Diagrama de un virus poliédrico (icosaédrico). **(b)** Microfotografía del adenovirus *Mastadenovirus*. Se visualizan capsómeros individuales.

? ¿Cuál es la composición química de una cápside?

posición de los capsómeros es característica de un tipo particular de virus.

En algunos virus, la cápside está recubierta por una **envoltura** (Fig. 13.3a), la cual suele consistir en alguna combinación de lípidos, proteínas e hidratos de carbono. Algunos virus animales son liberados de la célula huésped mediante un proceso de extrusión que recubre el virus con una capa de la membrana plasmática de la célula huésped; esta capa se transforma en la envoltura viral. En muchos casos, la envoltura contiene proteínas determinadas por el ácido nucleico viral y materiales derivados de componentes de células huésped normales.

Según el virus, las envolturas pueden estar cubiertas o no por **espigas**, que son complejos de hidrato de carbono-proteína que sobresalen de la superficie de la envoltura. Algunos virus se adhieren a las células huésped mediante espigas. Estas espigas son una característica tan fiable de algunos virus que pueden usarse como medio de identificación. La capacidad de ciertos virus, por ejemplo el virus de la gripe (Fig. 13.3b), de aglutinar eritrocitos se asocia con las espigas. Estos virus se unen a los eritrocitos y forman puentes entre ellos. La aglutinación resultante se denomina *hemaglutinación* y es la base de varias pruebas de laboratorio útiles (véase Fig. 18.7, página 505).

Los virus cuyas cápsides no están cubiertas por una envoltura se denominan **virus no envueltos** (véase Fig. 13.2). La cápside de un virus no envuelto protege al ácido nucleico de las enzimas nucleasas presentes en los líquidos biológicos y promueve la fijación de los virus a células huésped susceptibles.

Cuando el huésped ha sido infectado por un virus, su sistema inmunitario es estimulado para que produzca anticuerpos (proteínas que reaccionan con las proteínas de superficie del virus). Esta

## Ácido nucleico

A diferencia de las células procariontes y eucariontes, en las cuales el DNA siempre es el material genético primario (y el RNA desempeña un papel auxiliar), un virus puede tener DNA o RNA, pero nunca ambos. El ácido nucleico de un virus puede ser monocatenario o bicatenario. En consecuencia, hay virus con el conocido DNA bicatenario, con DNA monocatenario, con RNA bicatenario y con RNA monocatenario. Según el virus, el ácido nucleico puede ser lineal o circular. En algunos virus (p. ej., el virus de la gripe), el ácido nucleico aparece en varios segmentos separados.

El porcentaje de ácido nucleico en relación con la proteína es de alrededor del 1% en el virus de la gripe y de aproximadamente el 50% en ciertos bacteriófagos. La cantidad total de ácido nucleico varía de unos pocos miles de nucleótidos (o pares) a 250 000 nucleótidos. (El cromosoma de *E. coli* está formado por unos 4 millones de pares de nucleótidos).

## Cápside y envoltura

El ácido nucleico de un virus está protegido por una cubierta proteica denominada **cápside** (Fig. 13.2a). La estructura de la cápside está determinada, en última instancia, por el ácido nucleico viral y representa la mayor parte de la masa de un virus, en especial de los pequeños. Cada cápside está compuesta por subunidades proteicas denominadas **capsómeros**. En algunos virus, las proteínas que componen los capsómeros son de un único tipo; en otros virus, puede haber varios tipos de proteína. A menudo, se visualizan capsómeros individuales en las microfotografías electrónicas (véase como ejemplo Fig. 13.2b). La dis-

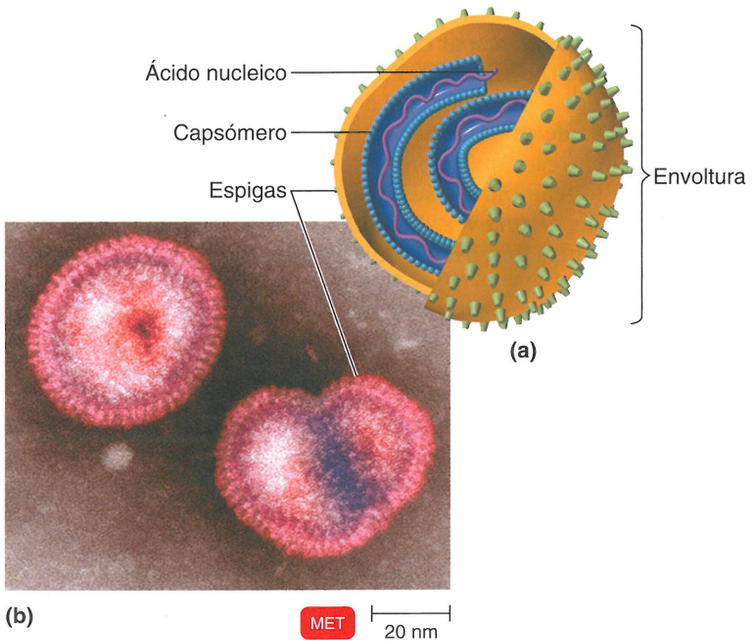



**Figura 13.3 Morfología de un virus helicoidal envuelto. (a)** Diagrama de un virus helicoidal envuelto. **(b)** Microfotografía del virus de la gripe A2. Obsérvese el halo de espigas que sobresalen de la superficie exterior de cada envoltura (véase Capítulo 24).

? ¿Cuál es el ácido nucleico de un virus?

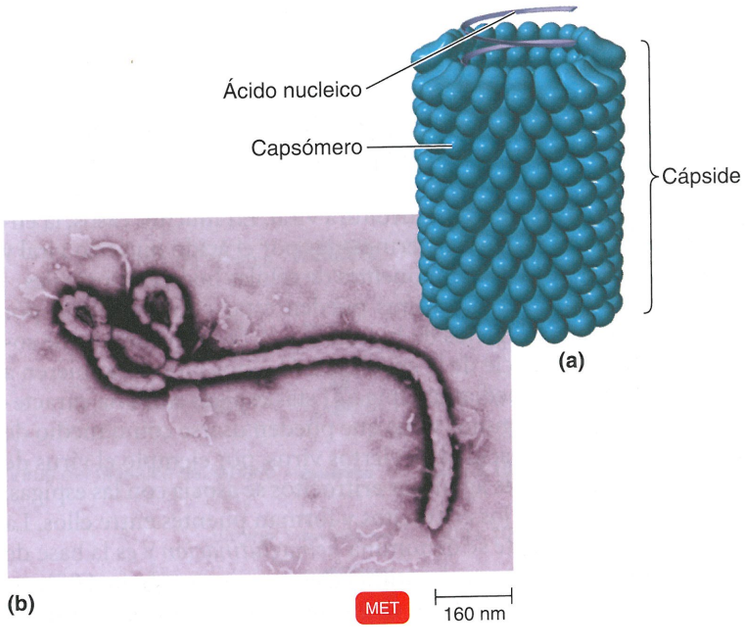



**Figura 13.4 Morfología de un virus helicoidal. (a)** Diagrama de una porción de un virus helicoidal. Se ha quitado una hilera de capsómeros para mostrar el ácido nucleico. **(b)** Microfotografía del virus del Ébola, un filovirus en forma de bastón helicoidal.

? ¿Cuál es la composición química de un capsómero?

interacción entre los anticuerpos del huésped y las proteínas del virus debería inactivar al virus y detener la infección. Sin embargo, algunos virus pueden escapar de los anticuerpos, porque las regiones de los genes que codifican estas proteínas de superficie de los virus son susceptibles a mutaciones. La progenie de los virus mutantes tiene proteínas de superficie modificadas, por lo que los anticuerpos no pueden reaccionar con ellas. El virus de la gripe sufre con frecuencia estos cambios en sus espigas, lo que explica que se pueda tener gripe más de una vez. Aunque un individuo haya producido anticuerpos contra un virus de la gripe, el virus puede mutar y volver a infectarlo.

## Morfología general

Los virus pueden clasificarse en varios tipos morfológicos diferentes sobre la base de la arquitectura de su cápside. La microscopia electrónica y una técnica denominada cristalografía por rayos X han revelado la estructura de estas cápsides.

### Virus helicoidales

Los virus helicoidales se asemejan a largos bastones que pueden ser rígidos o flexibles. El ácido nucleico viral se encuentra dentro de una cápside cilíndrica, hueca, de estructura helicoidal (Fig. 13.4). Los virus que causan la rabia y la fiebre hemorrágica del Ébola son virus helicoidales.

### Virus poliédricos

Muchos virus animales, vegetales y bacterianos son poliédricos o de muchas caras. La cápside de la mayoría de los virus poliédricos tiene la forma de un *icosaedro*, un poliedro regular con 20 caras triangulares y 12 ángulos (véase Fig. 13.2a). Los capsómeros de cada cara forman un triángulo equilátero. Un ejemplo de virus poliédrico con forma de icosaedro es el adenovirus (mostrado en la Fig. 13.2b). Otro virus icosaédrico es el poliovirus.

### Virus envueltos

Como ya se mencionó, la cápside de algunos virus está cubierta por una envoltura. Los virus envueltos son groseramente esféricos. Cuando los virus helicoidales o poliédricos están rodeados por una envoltura, se denominan *virus helicoidales envueltos* o *virus poliédricos envueltos*. Un ejemplo de virus helicoidal envuelto es el de la gripe (véase Fig. 13.3b). Un ejemplo de virus poliédrico envuelto (icosaédrico) es el herpesvirus humano (véase Fig. 13.16b).

### Virus complejos

Algunos virus, en particular los bacterianos, tienen estructuras complicadas y se denominan **virus complejos**. Un ejemplo de virus complejo es un bacteriófago. Algunos bacteriófagos tienen cápsides a las que se unen estructuras adicionales (Fig. 13.5a). En esta figura se puede ver que la cápside (cabeza) es poliédrica y la vaina de la cola, helicoidal. La cabeza contiene el ácido nucleico. Más adelante en este capítulo, se analizarán las funciones de las otras estructuras, como la vaina de la cola, las fibras de la cola, la placa y el pico. Otro ejemplo de virus complejo son los poxvirus, que no contienen cápsides claramente identificables pero tienen varias cubiertas alrededor del ácido nucleico (Fig. 13.5b).

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

✓ Diagrame un virus poliédrico no envuelto, con espigas. **13-2**

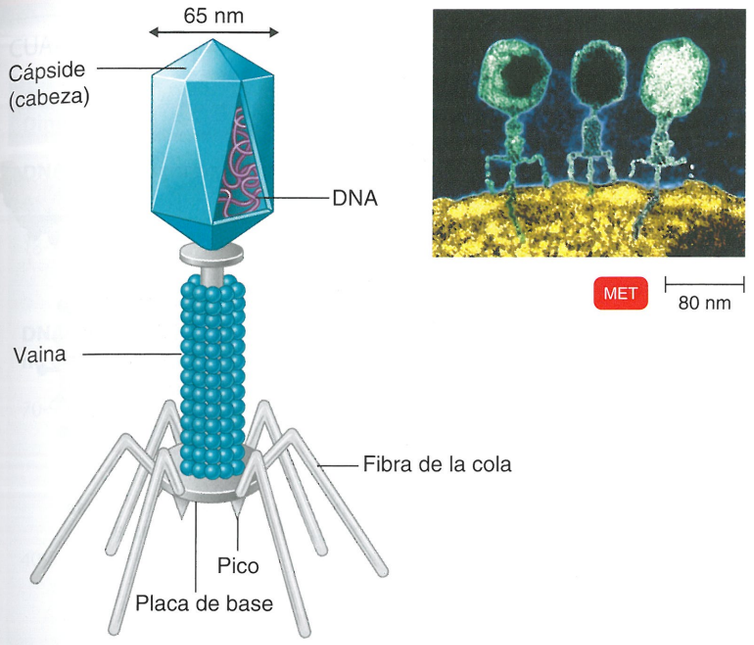
# Taxonomía de los virus

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

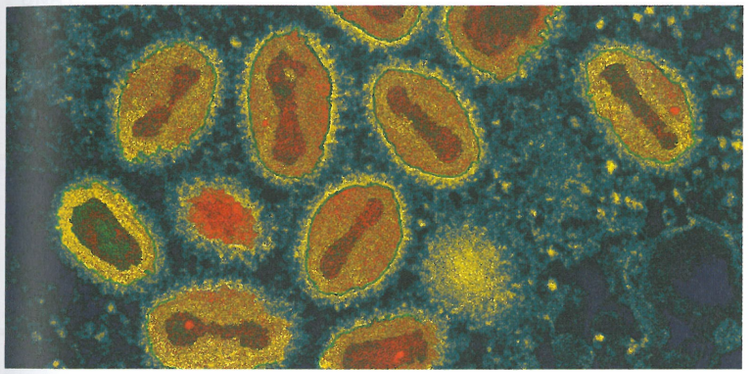
**13-3** Definir *especie viral*.
**13-4** Mencionar un ejemplo de familia, género y nombre común de un virus.

Del mismo modo que se necesitan categorías taxonómicas de las plantas, los animales y las bacterias, se requiere la taxonomía viral para ayudar a organizar y conocer organismos recién descubiertos. La primera clasificación de los virus se basó en la sintomatología, por ejemplo para enfermedades que afectan el aparato respiratorio. Este sistema resultaba cómodo, pero no aceptable desde el punto de vista científico, porque el mismo virus puede causar más de una enfermedad según el tejido afectado. Además, este sistema agrupaba de manera artificial virus que no infectan a los seres humanos.

La nueva secuenciación rápida del DNA permite que el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (*International Committee on Taxonomy of Viruses*) agrupe a los virus en familias sobre la base de la genómica y la estructura. El sufijo *-virus* se utiliza para los nombres de los géneros; los nombres de familias terminan en *-viridae*, y los nombres de órdenes terminan en *-ales*. En el uso formal, los nombres de la familia y el género se utilizan de la siguiente




**(a)** Bacteriófago T simétrico




**(b)** *Orthopoxvirus*

**Figura 13.5 Morfología de virus complejos. (a)** Diagrama y microfotografía de un bacteriófago T simétrico. **(b)** Microfotografía del virus de la viruela, una especie del género *Orthopoxvirus* que causa viruela.

? ¿Cuál es el valor de la cápside para un virus?

manera: familia Herpesviridae, género *Simplexvirus*, herpesvirus humano 2.

Una **especie viral** es un grupo de virus que comparten la misma información genética y el nicho ecológico (espectro de huéspedes). No se usan epítetos específicos para los virus. En consecuencia, las especies virales se designan con nombres descriptivos comunes, por ejemplo virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), y las subespecies, si las hay, se designan con un número (HIV-1). El Cuadro 13.2 presenta un resumen de la clasificación de los virus que infectan a los seres humanos.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿En qué se diferencia una especie viral de una especie bacteriana? **13-3**
- ✓ Adjunte las terminaciones correctas a *Papilloma-* para mostrar la familia y el género que incluye al HPV, la causa del cáncer de cuello uterino. **13-4**

# Aislamiento, cultivo e identificación de los virus

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**13-5** Describir cómo se cultivan los bacteriófagos.
**13-6** Describir cómo se cultivan los virus animales.
**13-7** Mencionar tres técnicas empleadas para identificar virus.

El hecho de que los virus no puedan multiplicarse fuera de una célula huésped viva complica su detección, cuantificación e identificación. Deben cultivarse en células vivas en lugar de en un medio químico bastante simple. El mantenimiento de plantas y animales vivos es difícil y costoso, y los virus patógenos que solo crecen en primates superiores y seres humanos causan complicaciones adicionales. En cambio, los virus que utilizan células bacterianas como huéspedes (bacteriófagos) crecen con relativa facilidad en cultivos bacterianos. Esta es una de las razones por las cuales gran parte de nuestro conocimiento de la multiplicación viral proviene de los bacteriófagos.

## Cultivo de bacteriófagos en el laboratorio

Los bacteriófagos pueden cultivarse en suspensión de bacterias en medios líquidos o en cultivos bacterianos en medios sólidos. El uso de medios sólidos posibilita aplicar el *método de las placas* para detectar y contar los virus. Se mezcla una muestra de bacteriófagos con bacterias huésped y agar fundido. Luego, se vierte el agar con los bacteriófagos y las bacterias huésped en una placa de Petri que contiene una capa solidificada de medio de cultivo de agar. La mezcla de virus y bacterias se solidifica en una delgada capa superior, que contiene una capa de bacterias de alrededor de una célula de espesor. Cada virus infecta una bacteria, se multiplica y libera varios cientos de virus nuevos. Estos virus recién producidos infectan otras bacterias en la vecindad inmediata, y se producen más virus nuevos. Después de varios ciclos de multiplicación viral, todas las bacterias de la zona que rodea al virus original están destruidas. Esto produce una serie de claros, o **placas**, visibles contra un césped de crecimiento bacteriano en la superficie del agar (Fig. 13.6). Mientras se forman las placas, las bacterias no infectadas de otras partes de la placa de Petri se multiplican con rapidez y producen un fondo turbio.

En teoría, cada placa corresponde a un único virus de la suspensión inicial. Por consiguiente, las concentraciones de suspensiones virales medidas por la cantidad de placas suelen denominarse **unidades formadoras de placas (UFP)**.

## Cultivo de virus animales en el laboratorio

En el laboratorio, suelen utilizarse tres métodos para el cultivo de virus animales. Estos métodos implican el uso de animales vivos, huevos embrionados o cultivos celulares.

### En animales vivos

Algunos virus animales pueden cultivarse solo en animales vivos, como ratones, conejos y cobayos. La mayoría de los experimentos

ENFOQUE CLÍNICO

# Gripe: cruce de la barrera de especie

Los virus de la gripe A se encuentran en muchos animales diferentes, como aves, cerdos, ballenas, caballos y focas. En ocasiones, los virus de la gripe A observados en una especie pueden entrecruzarse y causar enfermedad en otra especie. Por ejemplo, hasta 1998 solo los virus H1N1 circulaban ampliamente en la población de cerdos de los Estados Unidos. En 1998 se introdujeron virus H3N2 de los seres humanos en la población porcina y causaron enfermedad generalizada entre los cerdos. Los subtipos difieren debido a ciertas proteínas de la superficie del virus (las proteínas hemaglutinina [HA] y neuraminidasa [NA]). Hay 16 subtipos diferentes de HA y 9 subtipos diferentes NA de los virus de la gripe A.

### ¿Cuántas combinaciones diferentes de proteínas H y N son posibles?

Cada combinación es un subtipo diferente. Cuando hablamos de "virus de la gripe humana", nos referimos a los subtipos observados ampliamente en seres humanos. Hay solo tres subtipos conocidos de virus de la gripe humana (H1N1, H1N2 y H3N2).

### ¿En qué se diferencia la gripe aviar?

Los subtipos H5 y H7 afectan principalmente a las aves. Por lo general, los virus de la gripe aviar no infectan a seres humanos. Todos los casos humanos de gripe aviar pueden atribuirse a brotes en aves de corral, excepto una probable transmisión notable de una hija a su madre. Los virus de la gripe aviar pueden transmitirse a los seres humanos: 1) directamente a partir de las aves o de sus ambientes contaminados por virus aviares o 2) a través de un huésped intermediario, por ejemplo, un cerdo.

### ¿Por qué son importantes los cerdos?

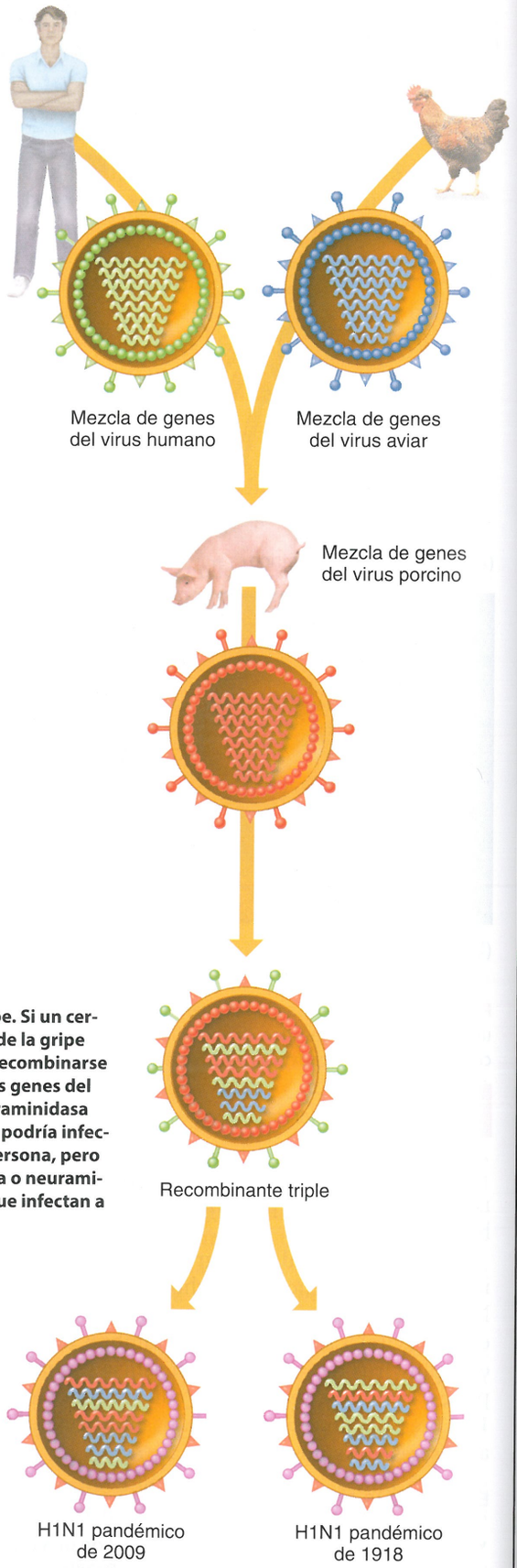
Los cerdos pueden ser infectados por gripe humana y gripe aviar. El genoma del virus de la gripe está compuesto por ocho segmentos independientes. Un genoma segmentado permite que los genes del virus se mezclen y creen un nuevo virus de la gripe. Asi virus de dos especies diferentes infectan a la misma persona o animal (véase la figura). Esto se denomina *cambio antigénico*.

El virus H1N1 de 2009 se denominó originalmente "gripe porcina" porque las pruebas de laboratorio revelaron que muchos de los genes del virus eran muy similares a los de los virus de la gripe que normalmente afecta a los cerdos de Norteamérica. Pero el estudio ulterior ha mostrado que el H1N1 de 2009 es muy diferente del que suele circular en los cerdos norteamericanos. Tiene 2 genes del virus de la gripe que, en condiciones normales, circula en cerdos de Europa y Asia. Se lo denomina un virus *recombinante cuádruple* (véase la figura).

### Pandemia

Durante los últimos 100 años, el surgimiento de los nuevos subtipos de virus de la gripe A causó tres pandemias, todas las cuales se diseminaron por todo el mundo dentro del año de ser detectadas (véase el cuadro). Algunas partes de todas estas cepas de gripe A provinieron originalmente de aves.

*Fuente:* adaptado de fuentes de MMWR.




**Modelo de cambio antigénico en el virus de la gripe. Si un cerdo fuera infectado simultáneamente por un virus de la gripe humana y uno de la gripe aviar, los virus podrían recombinarse y producir uno nuevo que tendría la mayoría de los genes del virus humano, pero una hemaglutinina o una neuraminidasa del virus aviar. Entonces, el nuevo virus resultante podría infectar a seres humanos y transmitirse de persona a persona, pero presentaría proteínas de superficie (hemaglutinina o neuraminidasa) no observadas antes en virus de la gripe que infectan a seres humanos.**

**Pandemias de gripe A durante los últimos 100 años**

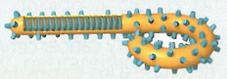
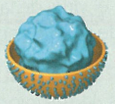
| | |
|---|---|
| **1918-1919** | H1N1 causó hasta 50 millones de muertes en todo el mundo. El virus tiene genes similares a los de la gripe aviar. |
| **1957-1958** | H2N2 causó alrededor de 70 000 muertes en los Estados Unidos. Se lo identificó por primera vez en China a fines de febrero de 1957. Los virus contenían una combinación de genes de un virus de la gripe humana y un virus de la gripe aviar. |
| **1968-1969** | H3N2 causó alrededor de 34 000 muertes en los Estados Unidos. Este virus contenía genes de un virus de la gripe humana y un virus de la gripe aviar. |
| **2009-2010** | H1N1 causó por lo menos 14 000 muertes en todo el mundo. Tres meses después de los primeros casos se dispuso de una vacuna en los países desarrollados y en vías de desarrollo. |

## CUADRO 13.2 Familias de virus que afectan a seres humanos

| Características/ Dimensiones | Familia viral | Géneros importantes | Características clínicas o especiales |
|---|---|---|---|
| **DNA monocatenario no envuelto** | | | |
| 18-25 nm | Parvoviridae  | Parvovirus humano B19 | Quinta enfermedad; anemia en pacientes inmunosuprimidos. Remítase al **Capítulo 21**. |
| **DNA bicatenario no envuelto** | | | |
| 70-90 nm | Adenoviridae  | *Mastadenovirus* | Virus de tamaño mediano que causan diversas infecciones respiratorias en los seres humanos; algunos causan tumores en animales. |
| 40-57 nm | Papovaviridae  | *Papillomavirus* (virus del papiloma humano)<br>*Polyomavirus* | Los virus pequeños que causan verrugas, y cáncer cervical y anal en seres humanos pertenecen a esta familia. Remítase a los **Capítulos 21** y **26**. |
| **DNA bicatenario envuelto** | | | |
| 200-350 nm | Poxviridae  | *Orthopoxvirus* (virus de la vacuna y de la viruela)<br>*Molluscipoxvirus* | Virus muy grandes, complejos, en forma de ladrillo, que causan viruela, molusco contagioso (lesión cutánea verruciforme) y viruela vacuna. Remítase al **Capítulo 21**. |
| 150-200 nm | Herpesviridae  | *Simplexvirus* (HHV-1 y HHV-2)<br>*Varicellovirus* (HHV-3)<br>*Lymphocryptovirus* (HHV-4)<br>*Cytomegalovirus* (HHV-5)<br>*Roseolovirus* (HHV-6 y HHV-7)<br>*Rhadinovirus* (HHV-8) | Virus de tamaño mediano que causan diversas enfermedades humanas: estomatitis herpética, varicela, zóster y mononucleosis infecciosa; causan un tipo de cáncer humano denominado linfoma de Burkitt. Remítase a los **Capítulos 21**, **23** y **26**. |
| 42 nm | Hepadnaviridae  | *Hepadnavirus* (virus de la hepatitis B) | Después de la síntesis de proteínas, el virus de la hepatitis B utiliza transcriptasa inversa para producir DNA a partir de mRNA; causa la hepatitis B y tumores hepáticos. Remítase al **Capítulo 25**. |
| **RNA monocatenario, no envuelto de cadena +** | | | |
| 28-30 nm | Picornaviridae  | *Enterovirus*<br>*Rhinovirus* (virus del resfrío común)<br>Virus de la hepatitis A | Incluye los virus polio-, coxsackie- y echovirus; el virus mano-pie-boca; existen más de 100 rhinovirus, que son la causa más frecuente de los resfríos. Remítase a los **Capítulos 22**, **24** y **25**. |
| 35-40 nm | Caliciviridae  | Virus de la hepatitis E<br>*Norovirus* | Incluye causas de gastroenteritis y una causa de hepatitis humana. Remítase al **Capítulo 25**. |
| **RNA monocatenario, envuelto de cadena +** | | | |
| 60-70 nm | Togaviridae  | *Alphavirus*<br>*Rubivirus* (virus de la rubéola) | Incluye muchos virus transmitidos por artrópodos (*Alphavirus*); las enfermedades son encefalitis equina del Este (EEE), encefalitis equina del Oeste (EEO) y chikungunya. El virus de la rubéola se transmite por vía respiratoria. Remítase a los **Capítulos 21**, **22** y **23**. |
| 45-50 nm | Flaviviridae  | *Flavivirus*<br>*Pestivirus*<br>Virus de la hepatitis C | Se pueden replicar en artrópodos que los transmiten; las enfermedades son fiebre amarilla, dengue, y encefalitis de St. Louis y del Nilo occidental. Remítase a los **Capítulos 22**, **23** y **25**. |

*(continúa)*

CUADRO **13.2** **Familias de virus que afectan a seres humanos** *(continuación)*

| Características/ Dimensiones | Familia viral | Géneros importantes | Características clínicas o especiales |
|---|---|---|---|
| 80-160 nm | Coronaviridae  | *Coronavirus* | Asociados con infecciones de las vías respiratorias superiores y el resfrío común; virus del SARS, MERS-CoV. Remítase al **Capítulo 24**. |
| **RNA monocatenario, cadena –** | | | |
| 70-180 nm | Rhabdoviridae  | *Vesiculovirus* (virus de la estomatitis vesicular)<br>*Lyssavirus* (virus de la rabia) | Virus en forma de bala con una cubierta con espigas; causan rabia y numerosas enfermedades en animales. Remítase al **Capítulo 23**. |
| 80-14 000 nm | Filoviridae  | *Filovirus* | Virus helicoidales envueltos; los virus del Ébola y de Marburgo son filovirus. Remítase al **Capítulo 23**. |
| 150-300 nm | Paramyxoviridae  | *Paramyxovirus*<br>*Morbilivirus* (virus del sarampión) | Los paramixovirus causan parainfluenza, parotiditis epidémica y enfermedad de Newcastle en los pollos. Remítase a los **Capítulos 21**, **24** y **25**. |
| 32 nm | Deltaviridae  | Virus de la hepatitis D | Depende de la coinfección con hepadnavirus. Remítase al **Capítulo 25**. |
| **Múltiples cadenas de RNA, cadena –** | | | |
| 80-200 nm | Orthomyxoviridae  | Virus de la gripe A, B y C | Las espigas de la envoltura pueden aglutinar eritrocitados. Remítase al **Capítulo 24**. |
| 90-120 nm | Bunyaviridae  | *Bunyavirus* (virus de la encefalitis de California)<br>*Hantavirus* | Los hantavirus causan fiebres hemorrágicas, como la fiebre hemorrágica coreana y el síndrome pulmonar por *Hantavirus*; asociado con roedores. Remítase a los **Capítulos 22** y **23**. |
| 110-130 nm | Arenaviridae  | *Arenavirus* | Cápsides helicoidales que contienen gránulos con RNA; causan coriomeningitis linfocitaria, fiebre hemorrágica de Venezuela y fiebre de Lassa. Remítase al **Capítulo 23**. |
| **RNA monocatenario, produce DNA** | | | |
| 100-120 nm | Retroviridae  | Oncovirus<br>*Lentivirus* (HIV) | Incluye todos los virus de RNA tumorales. Los oncovirus causan leucemia y tumores en animales; los *Lentivirus* causan sida. Remítase al **Capítulo 19**. |
| **RNA bicatenario no envuelto** | | | |
| 60-80 nm | Reoviridae  | *Reovirus*<br>*Rotavirus* | Por lo general, infecciones respiratorias leves transmitidas por artrópodos; la fiebre por garrapatas de Colorado es la mejor conocida. Remítase al **Capítulo 25**. |

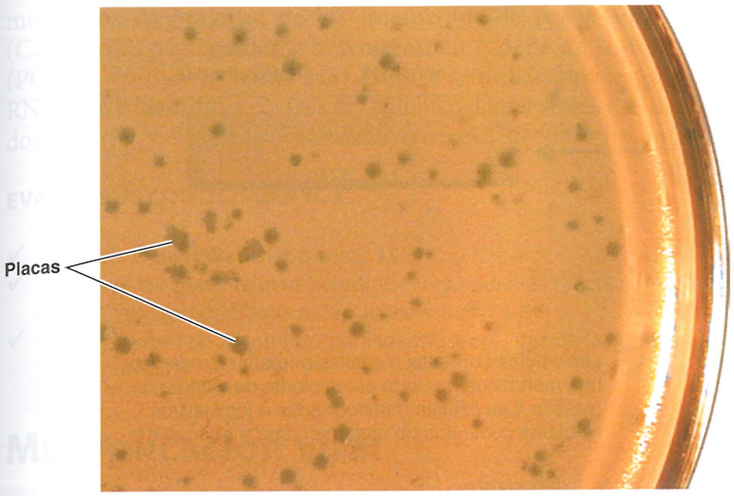



**Figura 13.6 Placas virales formadas por bacteriófagos.** Se formaron placas virales claras de diversos tamaños por la acción del bacteriófago λ (lambda) sobre un césped de *E. coli*.

? ¿Qué es una unidad formadora de placa?

destinados a estudiar la respuesta del sistema inmunitario a las infecciones virales también se deben llevar a cabo en animales vivos infectados por virus. La inoculación en animales puede utilizarse como procedimiento diagnóstico para identificar y aislar un virus de una muestra clínica. Después de inocular la muestra en el animal, se lo observa para detectar signos de enfermedad o se lo sacrifica para poder examinar los tejidos infectados e identificar el virus.

Algunos virus humanos no pueden cultivarse en animales o pueden cultivarse pero no causan enfermedad. La falta de modelos animales naturales de sida ha enlentecido el conocimiento del proceso patológico y ha impedido la experimentación con fármacos que inhiben el crecimiento del virus in vivo. Los chimpancés pueden infectarse con una subespecie de virus de la inmunodeficiencia humana (HIV-1, género *Lentivirus*), pero como no muestran síntomas de la enfermedad, no es posible usarlos para estudiar los efectos del desarrollo viral ni los tratamientos de la enfermedad. En la actualidad se están investigando vacunas contra el sida en seres humanos, pero la progresión de la enfermedad humana es tan lenta que determinar la eficacia de estas vacunas puede demandar años. En 1986 se comunicó sida simiano (una enfermedad por inmunodeficiencia en monos verdes), seguido en 1987 por sida felino (una enfermedad por inmunodeficiencia en gatos domésticos). Estas enfermedades son causadas por lentivirus muy relacionados con el HIV, y las patologías se desarrollan al cabo de pocos meses, por lo que proveen un modelo para estudiar el desarrollo viral en distintos tejidos. En 1990 se halló un método para infectar a los ratones con HIV al injertar a ratones inmunodeficientes para que produjeran linfocitos T humanos y gammaglobulina humana. Los ratones proporcionan un modelo fiable para el estudio de la replicación viral, si bien no representan un modelo para el desarrollo de vacunas.

## En huevos embrionados

Si el virus crece en un *huevo embrionado*, esta modalidad de cultivo puede ser una forma bastante conveniente y económica de contar con huéspedes de muchos virus animales. Se perfora la cáscara del huevo embrionado y se inyecta en el líquido del huevo una suspensión viral o de tejido que contiene un virus. Un huevo posee varias membranas, y el virus se inyecta cerca de la más adecuada para su crecimiento (Fig. 13.7). El crecimiento viral se detecta por la muerte del embrión, por el daño de las células del embrión o por la formación de las típicas pústulas o lesiones en las membranas del huevo. En alguna época, este método fue el más usado para el aislamiento y el cultivo de virus, y todavía es utilizado a fin de cultivar virus para algunas vacunas. Por este motivo, es posible preguntar al paciente si es alérgico al huevo antes de aplicar una vacuna, dado que puede haber proteínas del huevo en los preparados de la vacuna viral. (Las reacciones alérgicas se considerarán en el Capítulo 19).

## En cultivos celulares

Los **cultivos celulares** han reemplazado a los huevos embrionados como el tipo de medio de cultivo preferido para muchos virus. Los cultivos celulares consisten en células que crecen en medios especiales en el laboratorio. Como estos cultivos suelen ser conjuntos de células bastante homogéneas y pueden propagarse y manipularse de manera similar a los cultivos bacterianos, es más cómodo trabajar con ellos que con animales enteros o con huevos embrionados.

Las líneas de cultivos celulares se inician al tratar un corte de tejido animal con enzimas que separan las células individuales (Fig. 13.8). Estas células se suspenden en una solución que les proporciona la presión osmótica, los nutrientes y los factores de crecimiento necesarios para su crecimiento. Las células normales tienden a adherirse al recipiente de vidrio o plástico y se reproducen hasta formar una monocapa. En ocasiones, los virus que infectan esta monocapa provocan

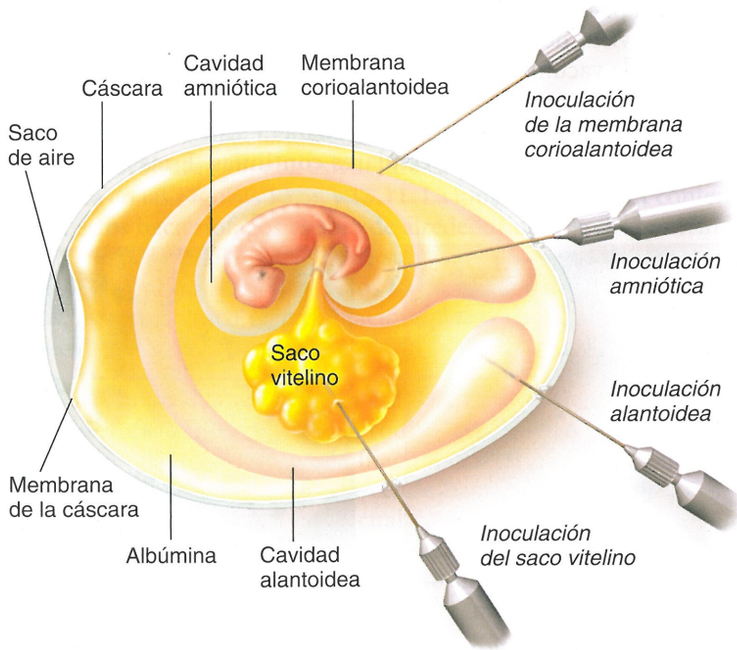



**Figura 13.7 Inoculación de un huevo embrionado.** Los virus crecerán en la membrana, en el sitio de inoculación.

? ¿Por qué se cultivan virus en huevos y no en medios de cultivo?

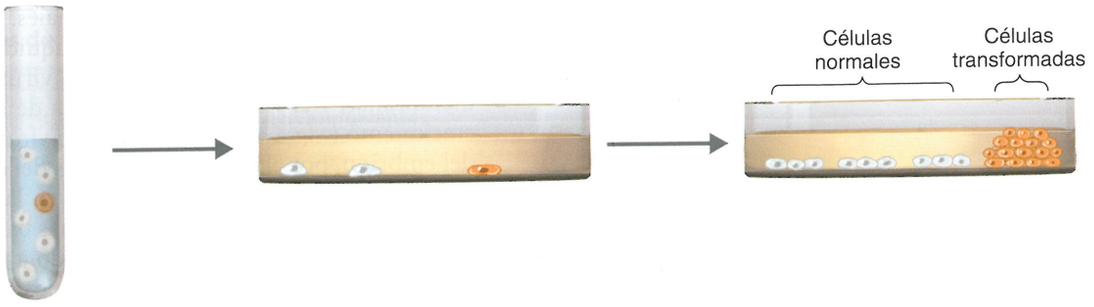



**Figura 13.8 Cultivos celulares.** Las células transformadas pueden crecer indefinidamente en cultivos de laboratorio.

? ¿Por qué las células transformadas se denominan "inmortales"?

que las células que la componen se deterioren a medida que se multiplican. Este deterioro celular se denomina **efecto citopático (ECP)** y se ilustra en la Figura 13.9. El ECP puede detectarse y cuantificarse casi de la misma manera que las placas causadas por los bacteriófagos en un césped de bacterias y se puede informar como UFP/mL.

Es posible cultivar los virus en líneas celulares primarias o continuas. Las **líneas celulares primarias**, derivadas de cortes de tejidos, tienden a morir después de unas pocas generaciones. Ciertas líneas celulares, denominadas **líneas de células diploides**, desarrolladas a partir de embriones humanos, pueden mantenerse durante alrededor de 100 generaciones y se utilizan mucho para el cultivo de virus que requieren un huésped humano. Las líneas celulares desarrolladas a partir de células humanas embrionarias se emplean para cultivar el virus de la rabia a fin de obtener una vacuna antirrábica denominada vacuna de cultivo de células diploides humanas (véase Capítulo 22).

Cuando los virus se cultivan de manera sistemática en un laboratorio, se utilizan **líneas celulares continuas**. Estas son células transformadas (cancerosas) que pueden mantenerse durante una cantidad indefinida de generaciones y, en ocasiones, se las denomina líneas celulares inmortales (véase la sección sobre transformación en la página 381). Una de ellas, la línea celular HeLa, fue aislada del cáncer de una mujer (*He*nrietta *La*cks), que falleció en 1951. Después de años de cultivo en el laboratorio, muchas de estas líneas han perdido casi todas las características originales de la célula, pero estos cambios no han interferido en el uso de las células para la propagación viral. Pese al éxito del cultivo celular en el aislamiento y el crecimiento de virus, aún quedan algunos virus que nunca han podido cultivarse con buenos resultados en un cultivo celular.

El concepto de cultivo celular data de fines del siglo XIX, pero no fue una técnica de laboratorio práctica hasta el desarrollo de los antibióticos en los años que siguieron a la Segunda Guerra Mundial. Un problema importante con el cultivo celular es que las líneas celulares deben mantenerse libres de contaminación microbiana. El mantenimiento de las líneas de cultivos celulares requiere técnicos capacitados con considerable experiencia que realicen un trabajo de tiempo completo. Debido a estas dificultades, la mayoría de los laboratorios hospitalarios y muchos laboratorios de salud estatales no aíslan ni identifican virus en el trabajo clínico. En lugar de ello, las muestras de tejido o suero se envían a laboratorios centrales especializados en este trabajo.

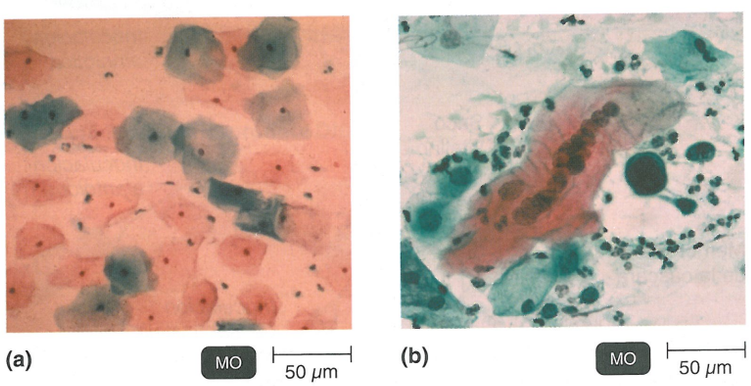



**Figura 13.9 Efecto citopático de los virus. (a)** Células cervicales humanas no infectadas; cada una posee un núcleo. **(b)** Tras la infección con HHV-2, la célula cervical roja presenta numerosos núcleos llenos de virus.

? ¿De qué manera la infección por HHV-2 afectó las células?

## Identificación viral

La identificación de los aislamientos virales no es una tarea sencilla. Por una parte, los virus no se ven si no se utiliza un microscopio electrónico. Los métodos serológicos, por ejemplo Western blot, son los medios de identificación utilizados con mayor frecuencia (véase Fig. 10.12, página 279). En estas pruebas, se detecta y se identifica el virus por su reacción con los anticuerpos. Los anticuerpos se analizarán en detalle en el Capítulo 17, y en el Capítulo 18 se describirán una serie de pruebas inmunológicas para identificar virus. La observación de efectos citopáticos, descrita en el Capítulo 15 (páginas 430-432), también es útil para la identificación de un virus.

Los virólogos pueden identificar y caracterizar virus mediante métodos moleculares modernos tales como el empleo de los poli-

morfismos de longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) (Capítulo 9, página 254) y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Capítulo 9, página 243). La PCR se utilizó para amplificar el RNA viral e identificar el virus del Nilo occidental en los Estados Unidos, en 1999, y el coronavirus asociado con SARS en China, en 2002.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Cuál es el método de las placas? **13-5**
- ✓ ¿Por qué las líneas celulares continuas resultan más prácticas que las líneas celulares primarias para cultivar virus? **13-6**
- ✓ ¿Qué pruebas podría utilizar para identificar el virus de la gripe en un paciente? **13-7**

# Multiplicación viral

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**13-8** Describir el ciclo lítico de bacteriófagos T simétricos.
**13-9** Describir el ciclo lisogénico del bacteriófago lambda.
**13-10** Comparar el ciclo de multiplicación de virus animales que contienen DNA y RNA.

El ácido nucleico de un virión contiene solo algunos de los genes necesarios para la síntesis de nuevos virus, entre ellos los genes para los componentes estructurales del virión, como las proteínas de la cápside, y los genes para algunas de las enzimas usadas en el ciclo vital del virus. Estas enzimas se sintetizan y funcionan solo cuando el virus está dentro de la célula huésped. Las enzimas virales se ocupan casi exclusivamente de la replicación o el procesamiento del ácido nucleico viral. Las enzimas necesarias para la síntesis proteica, los ribosomas, el tRNA y la producción de energía son proporcionadas por la célula huésped y se emplean para la síntesis de las proteínas virales, incluidas las enzimas virales. Si bien los viriones no envueltos más pequeños no contienen enzimas preformadas, los viriones más grandes pueden contener una o algunas enzimas, cuya función suele ser ayudar al virus a penetrar en la célula huésped o a replicar su propio ácido nucleico.

ASM: la síntesis de material genético y proteínas virales depende de la célula huésped.

En consecuencia, para que un virus se multiplique debe invadir una célula huésped y asumir el control de la maquinaria metabólica del huésped. Un único virión puede dar origen a varios o incluso a miles de virus similares en una sola célula huésped. Este proceso puede modificar de manera drástica la célula huésped y, por lo general, causa su muerte. En algunas infecciones virales, las células sobreviven y continúan produciendo virus de manera indefinida.

La multiplicación de los virus puede demostrarse con una **curva de crecimiento de un paso** (Fig. 13.10). Los datos se obtienen infectando todas las células de un cultivo y, luego, investigando el medio de cultivo y las células en busca de viriones, y proteínas y ácidos nucleicos virales.

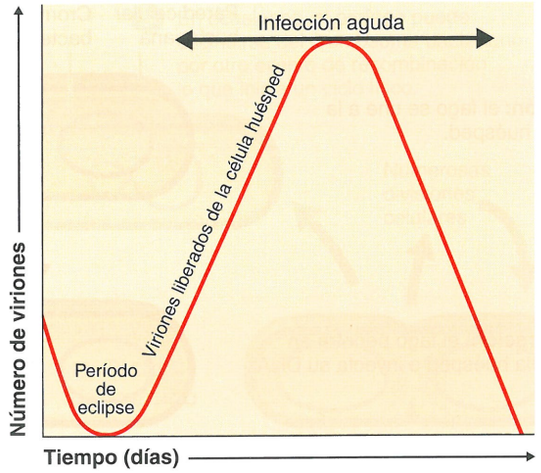



**Figura 13.10 Curva de crecimiento viral en un paso.** No se encuentran nuevos viriones infecciosos en un cultivo hasta después de que se hayan producido la biosíntesis y la maduración. La mayoría de las células infectadas muere como consecuencia de la infección, por lo que no se producirán viriones nuevos.

? ¿Qué puede hallarse en la célula durante la biosíntesis y la maduración?

## Multiplicación de bacteriófagos

Si bien el medio por el cual un virus entra en una célula huésped y sale de ella puede variar, el mecanismo básico de la multiplicación viral es similar en todos los virus. Los bacteriófagos pueden multiplicarse mediante dos mecanismos alternativos: el ciclo lítico o el ciclo lisogénico. El **ciclo lítico** culmina con la lisis y la muerte de la célula huésped, mientras que en el **ciclo lisogénico**, la célula huésped permanece viva. Dado que los bacteriófagos T simétricos (T2, T4 y T6) se han estudiado de manera más exhaustiva, se describirá la multiplicación de bacteriófagos T simétricos en su huésped, *E. coli*, como ejemplo del ciclo lítico.

### Bacteriófagos T simétricos: ciclo lítico

Los viriones de los bacteriófagos T simétricos son grandes, complejos y sin envoltura, con una estructura característica de cabeza y cola ilustrada en las Figuras 13.5a y 13.11. La longitud del DNA contenido en estos bacteriófagos es solo de alrededor del 6% del contenido en *E. coli*, pero el fago tiene DNA suficiente para más de 100 genes. El ciclo de multiplicación de estos fagos, al igual que el de todos los virus, atraviesa cinco etapas: fijación, penetración, biosíntesis, maduración y liberación.

**Fijación** ❶ Después de una colisión aleatoria entre partículas de bacteriófagos y bacterias, se produce la *fijación* o *adsorción*. Durante este proceso, un sitio de fijación del virus se une a un sitio receptor complementario de la célula bacteriana. Esta fijación es una interacción química en la cual se forman enlaces débiles entre los sitios de fijación y receptor. Los bacteriófagos T simétricos usan fibras del extremo de la cola como sitios de fijación. Los sitios receptores complementarios se encuentran en la pared de la célula bacteriana.

**Penetración** ❷ Después de la fijación, el bacteriófago T simétrico inyecta su DNA (ácido nucleico) en la bacteria. Para ello, la cola del bacteriófago libera una enzima, la **lisozima del fago**, que degrada una porción de la pared de la célula bacteriana. Durante el proceso

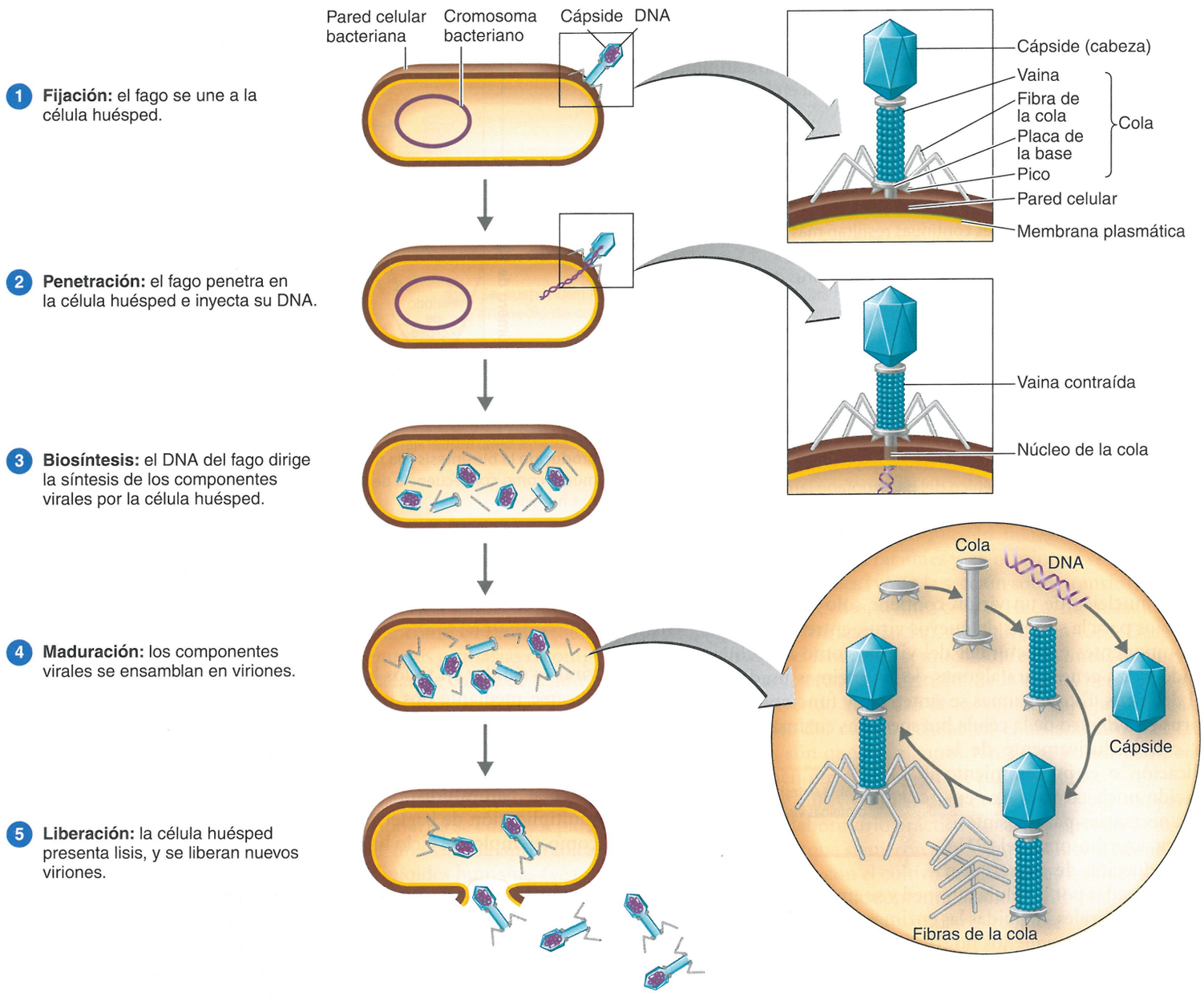



**Figura 13.11 Ciclo vital de un bacteriófago T simétrico.**

? ¿Cuál es el resultado del ciclo lítico?

de *penetración*, la vaina de la cola del fago se contrae, y el núcleo de la cola es impulsado a través de la pared celular. Cuando el extremo del núcleo llega hasta la membrana plasmática, el DNA de la cabeza del bacteriófago atraviesa el núcleo de la cola y la membrana plasmática e ingresa en la célula bacteriana. La cápside queda fuera de la célula. En consecuencia, la partícula del fago actúa como una jeringa hipodérmica que inyecta el DNA en la célula bacteriana.

**Biosíntesis** 3 Una vez que el DNA del bacteriófago alcanza el citoplasma de la célula huésped, se produce la biosíntesis del ácido nucleico y la proteína viral. Se detiene la síntesis de proteínas del huésped por la degradación del DNA del huésped inducida por el virus, proteínas virales que interfieren en la transcripción o la represión de la traducción.

Al principio, el fago utiliza los nucleótidos de la célula huésped y varias de sus enzimas para sintetizar muchas copias de DNA del fago. Poco después se inicia la biosíntesis de proteínas virales. Cualquier RNA transcrito en la célula es mRNA transcrito a partir del DNA del fago para la biosíntesis de las enzimas del fago y las proteínas de la cápside. Los ribosomas, las enzimas y los aminoácidos de la célula huésped se usan para la traducción. Los controles genéticos regulan la transcripción de las distintas regiones del DNA del fago en mRNA durante el ciclo de multiplicación. Por ejemplo, los mensajes tempranos se traducen a las proteínas tempranas del fago, las enzi-

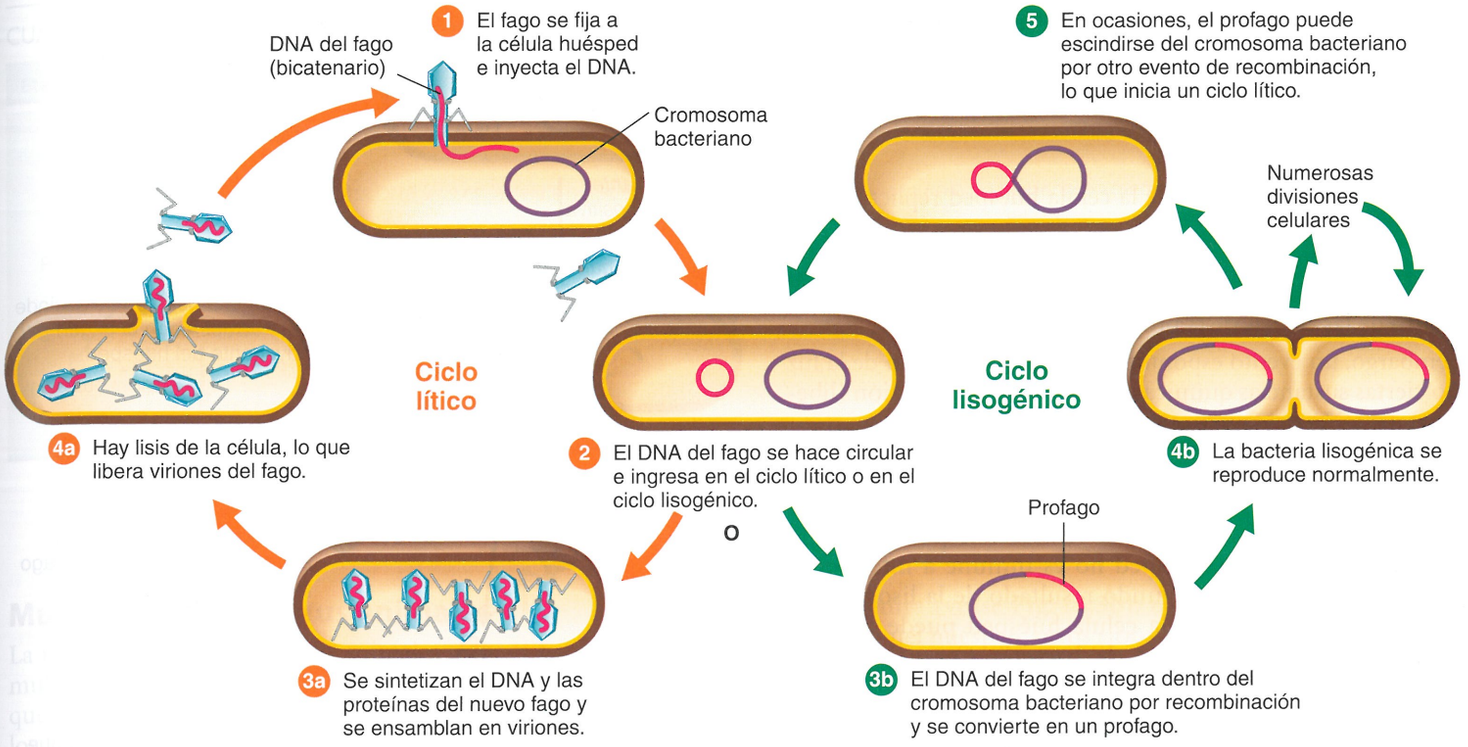



**Figura 13.12 Ciclo lisogénico del bacteriófago λ en *E. coli*.**

? ¿En qué se diferencia la lisogenia del ciclo lítico?

mas usadas en la síntesis de DNA del fago. Asimismo, los mensajes tardíos se traducen a las proteínas tardías del fago para la síntesis de las proteínas de la cápside.

Durante varios minutos después de la infección no pueden hallarse fagos completos en la célula huésped. Solo se detectan componentes dispersos de DNA y proteínas. El período de multiplicación viral durante el cual aún no hay viriones infecciosos completos se denomina **período de eclipse**.

**Maduración** 4 En la siguiente secuencia de eventos tiene lugar la *maduración*. En este proceso se ensamblan los DNA y las cápsides de los bacteriófagos para formar viriones completos. En esencia, los componentes virales se ensamblan espontáneamente para generar una partícula viral, lo que evita la necesidad de muchos genes y productos génicos no estructurales. Las cabezas y las colas de los fagos se ensamblan por separado a partir de subunidades proteicas, y la cabeza se llena de DNA del fago y se une a la cola.

**Liberación** 5 La etapa final de la multiplicación viral es la *liberación* de viriones por la célula huésped. En general, se emplea el término lisis para aludir a esta etapa de la multiplicación de los fagos T simétricos porque, en este caso, la membrana plasmática realmente se rompe (se lisa). La lisozima, codificada por un gen del fago, se sintetiza dentro de la célula. Esta enzima causa la rotura de la pared de la célula bacteriana, y los bacteriófagos recién producidos son liberados de la célula huésped. Los bacteriófagos liberados infectan otras células susceptibles cercanas, en las que se repite el ciclo de multiplicación viral.

## Bacteriófago lambda (λ): ciclo lisogénico

A diferencia de los bacteriófagos T simétricos, algunos virus no causan la lisis y la muerte de la célula huésped cuando se multiplican. De hecho, estos *fagos lisogénicos* (también denominados fagos *atemperados*) pueden cumplir un ciclo lítico, pero también pueden incorporar su DNA al DNA de la célula huésped para iniciar un ciclo lisogénico. En la **lisogenia**, el fago permanece latente (inactivo). Las células huésped bacterianas participantes se denominan *células lisogénicas*.

Se utilizará el bacteriófago λ (lambda), un fago lisogénico bien estudiado, como ejemplo del ciclo lisogénico (Fig. 13.12).

1 Tras la penetración en una célula de *E. coli*,
2 el DNA del fago, originalmente lineal, forma un círculo.
3a Este círculo puede ser multiplicado y transcrito,
4a lo que determinará a la producción de nuevos fagos y la lisis celular (ciclo lítico).
3b Alternativamente, el círculo puede recombinarse con el DNA circular de la bacteria y convertirse en parte de él (ciclo lisogénico). El DNA del fago insertado pasa a denominarse **profago**. La mayor parte de los genes del profago están reprimidos por dos proteínas represoras producidas por los genes del fago. Estos represores detienen la transcripción de todos los demás genes del

fago al unirse a los operadores. Por consiguiente, los genes del fago que de otro modo dirigirían la síntesis y la liberación de nuevos viriones se desactivan, casi de la misma manera en que los genes del operón *lac* de *E. coli* son desactivados por el represor de *lac* (Fig. 8.12, página 216).

Cada vez que la maquinaria de la célula huésped replica el cromosoma bacteriano,

4b también replica el DNA del profago. El profago permanece latente dentro de las células de la progenie.

5 Sin embargo, un evento espontáneo inusual o la acción de la luz UV o ciertas sustancias químicas pueden causar la escisión (liberación) del DNA del fago e iniciar el ciclo lítico.

Hay tres resultados importantes de la lisogenia. Primero, las células lisogénicas son inmunes a la reinfección por el mismo fago. (En cambio, la célula huésped no es inmune a infecciones por otros tipos de fagos). El segundo resultado de la lisogenia es la **conversión fágica**; es decir, la célula huésped puede mostrar nuevas propiedades. Por ejemplo, la bacteria *Corynebacterium diphtheriae*, el agente etiológico de la difteria, es un patógeno cuyas propiedades patógenas están relacionadas con la síntesis de una toxina. El microorganismo solo puede producir toxina cuando porta un fago lisogénico, dado que el profago contiene el gen que codifica la toxina. En otro ejemplo, solo los estreptococos portadores de un fago lisogénico pueden producir la toxina causante del síndrome de shock tóxico. La toxina producida por *Clostridium botulinum*, que causa botulismo, es codificada por el gen de un profago, así como la toxina Shiga producida por cepas patógenas de *E. coli*.

El tercer resultado de la lisogenia es que posibilita la **transducción especializada**. Los genes bacterianos pueden ser almacenados en la cubierta de un fago y transferirse a otra bacteria en un proceso denominado transducción generalizada (véase Fig. 8.30, página 231). Todos los genes bacterianos pueden transferirse por transducción generalizada porque el cromosoma huésped se escinde en fragmentos, cualquiera de los cuales puede ser empaquetado dentro de la envoltura del fago. Sin embargo, durante la transducción especializada, solo ciertos genes bacterianos pueden transferirse.

La transducción especializada está mediada por un fago lisogénico, que empaqueta DNA bacteriano *junto con* su propio DNA en la misma cápside. Cuando un profago es escindido del cromosoma huésped, los genes adyacentes a cada lado pueden permanecer unidos al DNA del fago. En la Figura 13.13, el bacteriófago λ ha recogido el gen *gal* para la fermentación de la galactosa de su huésped galactosa-positivo. El fago transporta este gen a una célula galactosa-negativa, que entonces se transforma en galactosa-positiva.

Ciertos virus animales pueden sufrir procesos muy similares a la lisogenia. Los virus animales que pueden permanecer latentes en las células durante períodos prolongados sin multiplicarse ni causar enfermedad pueden insertarse en un cromosoma huésped o permanecer separados del DNA del huésped en un estado reprimido (al igual que algunos fagos lisogénicos). Los virus causantes de cáncer también pueden estar latentes, como se verá más adelante en este capítulo.

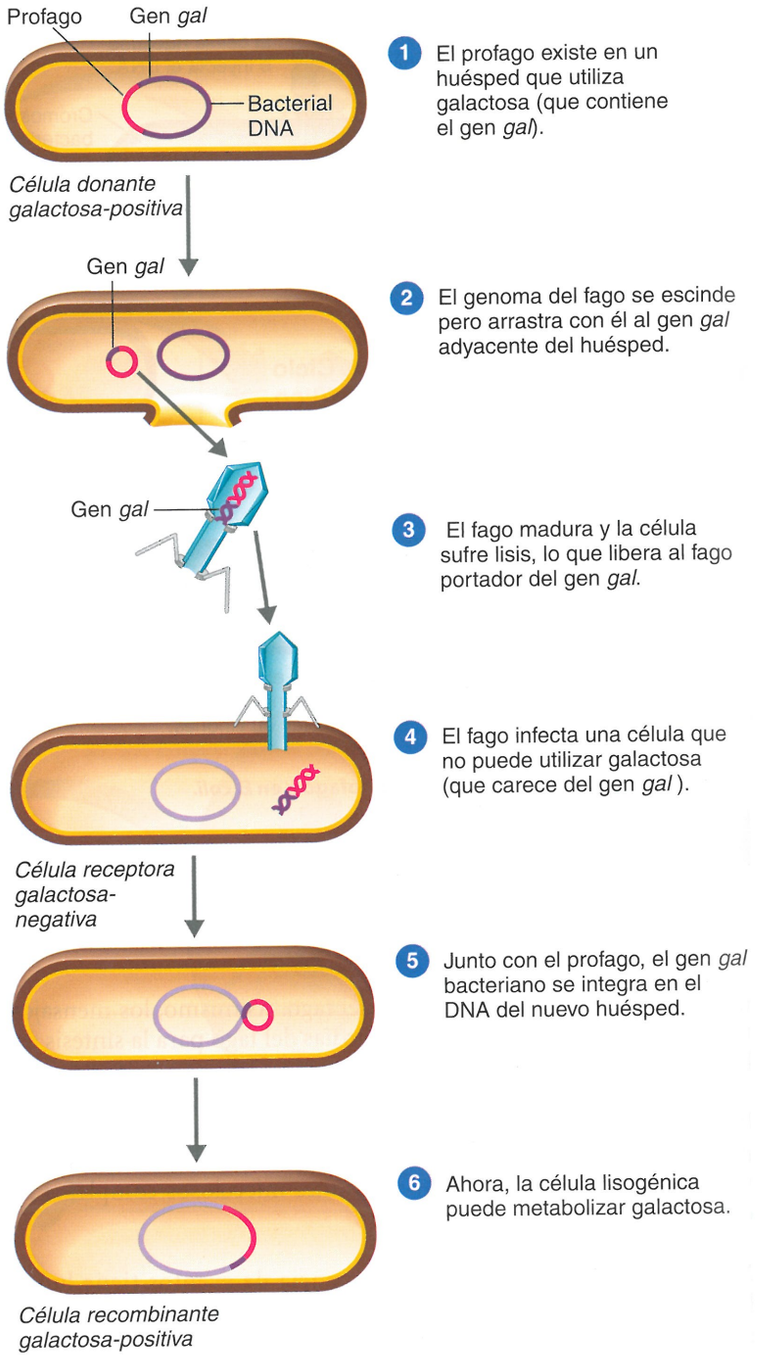



**Figura 13.13 Transducción especializada.** Cuando un profago es escindido de su cromosoma del huésped, puede arrastrar con él una parte del DNA adyacente del cromosoma bacteriano.

? ¿En qué difiere la transducción especializada del ciclo lítico?

## EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Cómo obtienen los bacteriófagos nucleótidos y aminoácidos si carecen de enzimas metabólicas? **13-8**
- ✓ *Vibrio cholerae* produce toxina y es capaz de provocar cólera solo cuando es lisogénico. ¿Qué significa esto? **13-9**

CUADRO **13.3** **Comparación de la multiplicación en bacteriófagos y virus animales**

| Etapa | Bacteriófagos | Virus animales |
|---|---|---|
| Fijación | Las fibras de la cola se unen a proteínas de la pared celular | Los sitios de fijación son proteínas y glucoproteínas de la membrana plasmática. |
| Ingreso | Se inyecta DNA viral en la célula huésped | La cápside ingresa por endocitosis mediada por receptores o fusión. |
| Pérdida de la cubierta | No requerida | Eliminación enzimática de las proteínas de la cápside. |
| Biosíntesis | En el citoplasma | En el núcleo (virus de DNA) o en el citoplasma (virus de RNA). |
| Infección crónica | Lisogenia | Latencia; infección viral lenta; cáncer. |
| Liberación | Lisis de la célula huésped | Los virus envueltos brotan; los virus no envueltos rompen la membrana plasmática. |

## Multiplicación de virus animales

La multiplicación de los virus animales sigue el patrón básico de la multiplicación de los bacteriófagos, pero presenta varias diferencias que se resumen en el Cuadro 13.3. Los virus animales difieren de los fagos en su mecanismo de ingreso en la célula huésped. Además, una vez que el virus está en el interior de la célula, la síntesis y el ensamblado de los nuevos componentes virales son algo diferentes, en parte debido a las diferencias entre las células procariontes y eucariontes. Los virus animales pueden tener ciertos tipos de enzimas no halladas en los fagos. Por último, los mecanismos de maduración y liberación, y los efectos sobre la célula huésped son distintos en los virus animales y los fagos.

Un virus necesita vivir en una célula huésped, pero debe detener la síntesis de las proteínas del huésped, de manera que se traduzcan los genes virales. En la actualidad, la investigación indica que los virus recurren a varios mecanismos para inhibir la expresión de los genes de la célula huésped. Las proteínas tempranas traducidas del genoma viral pueden bloquear la transcripción, el mRNA existente o la traducción en curso. En el siguiente análisis de la multiplicación de los virus animales se considerarán los procesos compartidos por los virus animales que contienen DNA y RNA. Estos procesos son la fijación, el ingreso, la pérdida de la cubierta y la liberación. También se considerarán las diferencias entre los virus que contienen DNA y RNA respecto de sus procesos de biosíntesis.

### Fijación

Al igual que los bacteriófagos, los virus animales tienen sitios de fijación que se unen a sitios receptores complementarios en la superficie de la célula huésped. Sin embargo, los sitios receptores de las células animales son proteínas y glucoproteínas de la membrana plasmática (Fig. 13.14a). Además, los virus animales no poseen apéndices como las fibras de la cola de algunos bacteriófagos. Los sitios de fijación de los virus animales se distribuyen sobre la superficie de los virus y varían de un grupo de virus a otro. En los adenovirus, que son virus icosaédricos, los sitios de fijación son pequeñas fibras en los ángulos del icosaedro (véase Fig. 13.2b). En muchos de los virus envueltos, por ejemplo en el virus de la gripe, los sitios de fijación son espigas localizadas en la superficie de la envoltura (véase Fig. 13.3b). En cuanto una espiga se une a un receptor del huésped, otros sitios receptores en la misma célula migran hacia el virus. La fijación se completa cuando se unen muchos sitios.

Los sitios receptores son proteínas de la célula huésped. Las proteínas cumplen funciones normales para el huésped y son secuestradas por el virus. Esto podría explicar las diferencias individuales de susceptibilidad a un virus particular. Por ejemplo, las personas que carecen del receptor celular (denominado antígeno P) para parvovirus B19 presentan resistencia natural a la infección y no adquieren la quinta enfermedad (véase página 595). El conocimiento de la naturaleza de la fijación puede permitir el desarrollo de fármacos que prevengan las infecciones virales. A corto plazo, podrían utilizarse anticuerpos monoclonales (considerados en el Capítulo 18) que se combinen con el sitio de fijación de un virus o con el sitio receptor de la célula para tratar algunas infecciones virales.

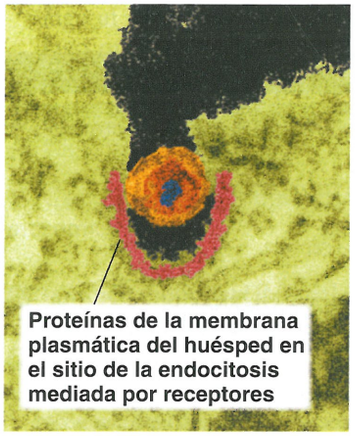
### Ingreso

Después de la fijación se produce el ingreso. Numerosos virus ingresan en las células eucariontes por **endocitosis mediada por receptores** (Capítulo 4, página 97). La membrana plasmática de una célula se invagina continuamente para formar vesículas que contienen elementos originados fuera de la célula y que son llevados al interior de esta para ser digeridos. Si un virión se fija a la membrana plasmática de una posible célula huésped, esta envolverá al virión y formará una vesícula (Fig. 13.14a).

Los virus envueltos pueden ingresar por un método alternativo denominado **fusión**, en el cual la envoltura viral se fusiona con la membrana plasmática y libera la cápside en el citoplasma de la célula. Por ejemplo, el HIV penetra en las células por este método (Fig. 13.14b).

### Pérdida de la cubierta viral

Los virus desaparecen durante el período de eclipse de una infección porque se separan dentro de la célula. La pérdida de la cubierta es la separación del ácido nucleico viral de su cubierta proteica. Este proceso varía según el tipo de virus. Algunos virus animales pierden la cubierta por la acción de enzimas lisosómicas




**(a)** Ingreso de retrovirus porcino por endocitosis mediada por receptores.




**(b)** Ingreso de herpesvirus por fusión.

**Figura 13.14 Ingreso del virus en las células huésped.** Después de la fijación, los virus ingresan en las células por **(a)** endocitosis mediada por receptores o **(b)** fusión de la envoltura viral y la membrana celular.

? ¿En qué proceso la célula incorpora activamente el virus?

de la célula huésped. Estas enzimas degradan las proteínas de la cápside del virus. La pérdida de la cubierta del virus de la gripe se produce al pH más bajo de la vesícula. La pérdida de cubierta de los togavirus tiene lugar en los ribosomas, en el citoplasma del huésped.

Las mayores diferencias entre los virus se producen durante la biosíntesis de los componentes virales. Se analizará la biosíntesis de los virus de DNA; luego, la biosíntesis de los virus de RNA.

ASM: los ciclos de replicación de los virus (lítico y lisogénico) difieren entre los distintos virus y están determinados por sus estructuras y genomas singulares.

## Biosíntesis de virus de DNA

Por lo general, los virus que contienen DNA lo replican en el núcleo de la célula huésped por medio de enzimas virales y sintetizan su cápside y otras proteínas en el citoplasma utilizando las enzimas de la célula huésped. Después, las proteínas migran hacia el interior del núcleo y se unen al DNA recién sintetizado para formar viriones que son transportados por el retículo endoplasmático hasta la membrana de la célula huésped, donde son liberados. Los herpesvirus, los papovavirus, los adenovirus y los hepadnavirus cumplen este patrón de biosíntesis (**Cuadro 13.4**). Los poxvirus representan una excepción, porque todos sus componentes son sintetizados en el citoplasma.

Como ejemplo de la multiplicación de un virus de DNA, la **Figura 13.15** ilustra la secuencia de eventos en los papovavirus.

1-2 Después de la fijación, el ingreso y la pérdida de la cubierta, el DNA viral es liberado en el interior del núcleo de la célula huésped.

3 A continuación, se produce la transcripción de una porción del DNA viral, los genes "tempranos". Sigue la traducción. Los productos de estos genes son enzimas requeridas para la multiplicación del DNA viral. En la mayoría de los virus de DNA, la transcripción inicial se realiza con la transcriptasa del huésped (RNA polimerasa); en cambio, los poxvirus contienen su propia transcriptasa.

4 En algún momento después del inicio de la replicación del DNA, se produce la transcripción y la traducción de los genes virales "tardíos" restantes. Las proteínas tardías comprenden las proteínas de la cápside y otras proteínas estructurales.

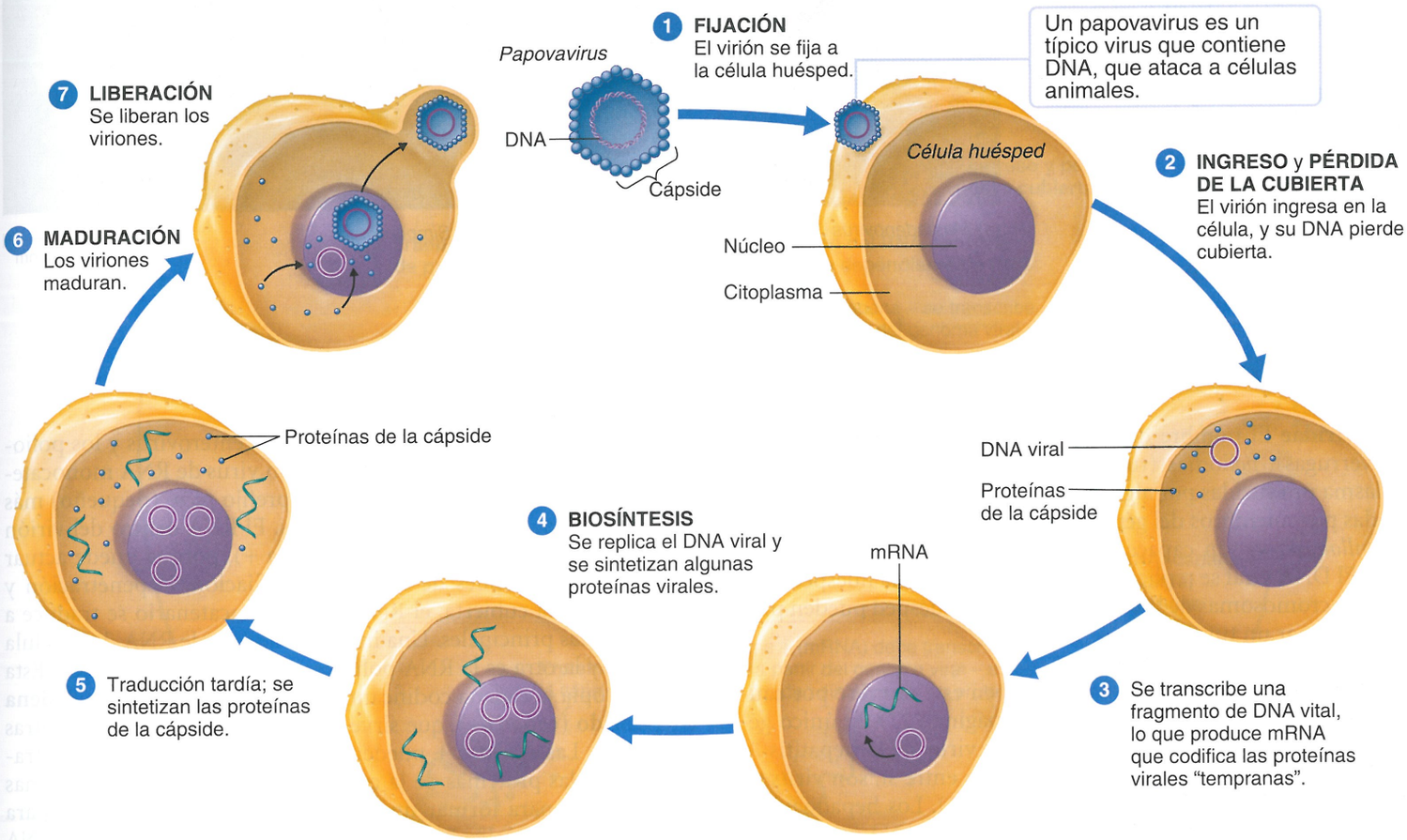
5 Esto induce la síntesis de las proteínas de la cápside, que tiene lugar en el citoplasma de la célula huésped.

CUADRO **13.4 Comparación de la biosíntesis de virus de DNA y de RNA**

| Ácido nucleico viral | Familia de virus | Características especiales y biosíntesis |
|---|---|---|
| DNA monocatenario | Parvoviridae | Una enzima celular transcribe DNA en el núcleo. |
| DNA bicatenario | Herpesviridae | Una enzima celular transcribe DNA en el núcleo. |
| | Papovaviridae | |
| | Poxviridae | Una enzima viral transcribe DNA en el citoplasma. |
| DNA, transcriptasa inversa | Hepadnaviridae | Una enzima celular transcribe DNA en el núcleo; la transcriptasa inversa copia el mRNA para fabricar DNA viral. |
| RNA, cadena + | Picornaviridae<br>Togaviridae | El RNA viral actúa como molde para la síntesis de RNA polimerasa, que copia el RNA de cadena – para fabricar mRNA en el citoplasma. |
| RNA, cadena – | Rhabdoviridae | Una enzima viral copia RNA viral para fabricar mRNA en el citoplasma. |
| RNA bicatenario | Reoviridae | Una enzima viral copia RNA de cadena – para fabricar mRNA en el virión, en el citoplasma. |
| RNA, transcriptasa inversa | Retroviridae | Una enzima viral copia RNA viral para fabricar DNA en el citoplasma; el DNA se traslada al núcleo. |

FIGURA INTEGRADORA 13.15

# Replicación de un virus animal que contiene DNA




## CONCEPTOS CLAVE

- En los animales, la replicación viral suele cumplir estos pasos: fijación, ingreso, pérdida de la cubierta, biosíntesis de ácidos nucleicos y proteínas, maduración y liberación.
- El conocimiento de las fases de la replicación viral es importante para las estrategias de desarrollo de fármacos y a fin de comprender el proceso patológico.

6 Después de que las proteínas de la cápside migran al interior del núcleo de la célula huésped, tiene lugar la maduración; el DNA viral y las proteínas de la cápside se ensamblan para formar virus completos.

7 Entonces, los virus completos son liberados de la célula huésped.

A continuación, se describen algunos virus de DNA.

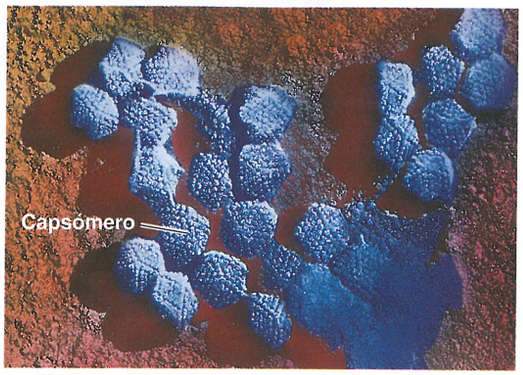
**Adenoviridae** Así denominados por las adenoides, de las que fueron aislados por primera vez, los adenovirus causan enfermedades respiratorias agudas, el resfrío común (Fig. 13.16a).

**Poxviridae** Todas las enfermedades causadas por poxvirus, incluidas la viruela y la viruela vacuna, causan lesiones cutáneas (véase Fig. 21.10, página 591). *Pox* se refiere a lesiones llenas de pus. La multiplicación viral es iniciada por la transcriptasa del virus; los componentes virales son sintetizados y ensamblados en el citoplasma de la célula huésped.

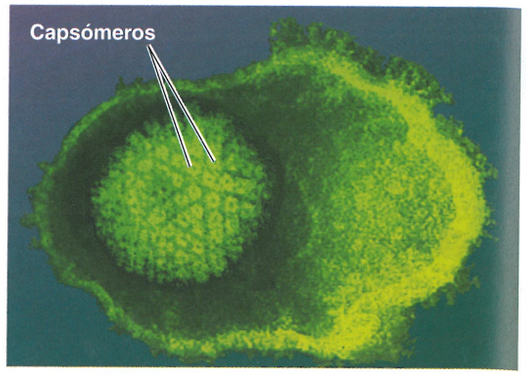
**Herpesviridae** Se conocen casi 100 herpesvirus (Fig. 13.16b). Esos virus se llaman así por el aspecto extendido (*herpético*) de las lesiones aftoides. Las especies de herpesvirus humanos (HHV) incluyen HHV-1 y HHV-2, ambos del género *Simplexvirus*, que causan aftas; HHV-3, del género *Varicellovirus*, que causa varicela; HHV-4, del género *Lymphocryptovirus*, que causa mononucleosis infecciosa; HHV-5, del género *Cytomegalovirus*, que causa enfermedad de inclusión citomegálica; HHV-6, del género *Roseolovirus*, que causa roséola; HHV-7, *Roseolovirus*, que infecta a la mayoría de los lactantes y causa erupciones similares al sarampión; y HHV-8, *Rhadinovirus*, que causa sarcoma de Kaposi, sobre todo en pacientes con sida.

**Figura 13.16 Virus animales que contienen DNA. (a)** Adenovirus con tinción negativa concentrados en una centrífuga. Se visualizan con claridad los capsómeros. **(b)** La envoltura alrededor de la cápside de este herpesvirus humano se ha roto, lo que le confiere un aspecto de "huevo frito".

? ¿Cuál es la morfología de estos virus?




(a) *Mastadenovirus* MEB 100 nm




(b) *Simplexvirus* MET 50 nm

**Papovaviridae** El nombre de los papovavirus proviene de *pa*pilomas (verrugas), *po*liomas (tumores) y *va*cuolización (vacuolas de citoplasma producidas por algunos de estos virus). Las verrugas son causadas por miembros del género *Papillomavirus*. Algunas especies de *Papillomavirus* son capaces de transformar las células y causar cáncer. El DNA viral se replica en el núcleo de la célula huésped junto con los cromosomas de la célula. Las células huésped pueden proliferar y formar un tumor.

**Hepadnaviridae** Los hepadnaviridae reciben este nombre por causar *hepa*titis y contener *DNA* (Fig. 25.14, página 727). El único género de esta familia causa hepatitis B. (Los virus de la hepatitis A, C, D, E, F y G, aunque no están relacionados entre sí, son virus de RNA. La hepatitis se estudia en el Capítulo 25). Los hepadnavirus difieren de otros virus de DNA porque sintetizan DNA copiando el RNA mediante la transcriptasa inversa viral. Este DNA es el molde para el mRNA viral y el genoma de DNA del virus. Esta enzima se describirá más adelante con los retrovirus, la única otra familia que posee transcriptasa inversa.

## Biosíntesis de virus de RNA

Básicamente, la multiplicación de los virus que contienen RNA es igual a la de los que contienen DNA, excepto que los virus de RNA se multiplican en el citoplasma de la célula huésped. Existen varios mecanismos diferentes de formación de mRNA entre distintos grupos de virus de RNA (véase Cuadro 13.4). Si bien los detalles de estos mecanismos escapan al alcance de este texto, con fines comparativos se delinearán los ciclos de multiplicación de los cuatro tipos de ácidos nucleicos de los virus de RNA (tres de los cuales se ilustran en la Fig. 13.17). Las principales diferencias entre los procesos de multiplicación de estos virus residen en la forma de producción del mRNA y el RNA viral. Estos virus tienen **RNA polimerasa dependiente de RNA**. Esta enzima no está codificada en el genoma de ninguna célula. Cataliza la síntesis de otra cadena de RNA, que es complementaria de la secuencia de bases de la cadena infectante original. Una vez sintetizados el RNA y las proteínas virales, la maduración se produce de manera similar en todos los virus animales, como se verá enseguida.

**Picornaviridae** Los picornavirus, como los enterovirus y los poliovirus (véase Capítulo 22, página 618), son virus de RNA monocatenario. Son los virus más pequeños, y el prefijo *pico-* (pequeño) más *RNA* da origen al nombre de estos virus. El RNA dentro del virión se denomina **cadena codificante** (**cadena +**), porque puede actuar como mRNA. Después de completar la fijación, la penetración y la pérdida de la cubierta, el RNA viral monocatenario se traduce a dos proteínas principales. Una inhibe la síntesis de RNA de la célula huésped, y la otra es la RNA polimerasa dependiente de RNA. Esta enzima copia la cadena codificante del virus y sintetiza una **cadena antisentido** (**cadena –**), que sirve como molde para producir otras cadenas +. Las cadenas + pueden actuar como mRNA para la traducción de las proteínas de la cápside, incorporarse a las proteínas de la cápside para formar un nuevo virus o servir de molde para continuar la multiplicación del RNA. Una vez sintetizados el RNA viral y la proteína viral, tiene lugar la maduración.

## Caso clínico

Sobre la base de las PFH anormales, el médico de Tina le diagnostica hepatitis infecciosa. Este no es el primer caso que ha atendido este mes. De hecho, el departamento de salud local ha recibido informes de otros 31 casos de hepatitis. Para una ciudad de 4 000 habitantes, este es un número alto. El departamento de salud necesita saber qué tipo de hepatitis están manejando, porque el término *hepatitis* describe cualquier inflamación del hígado. La hepatitis infecciosa puede ser causada por un miembro de Picornaviridae, Hepadnaviridae o Flaviviridae.

**El departamento de salud deberá diferenciar estas familias virales. Enumere el método de transmisión, la morfología, el ácido nucleico y el tipo de replicación de estas tres familias virales. (*Pista:* véase una lista completa de los virus de la hepatitis en Enfoque clínico 25.3, página 728).**

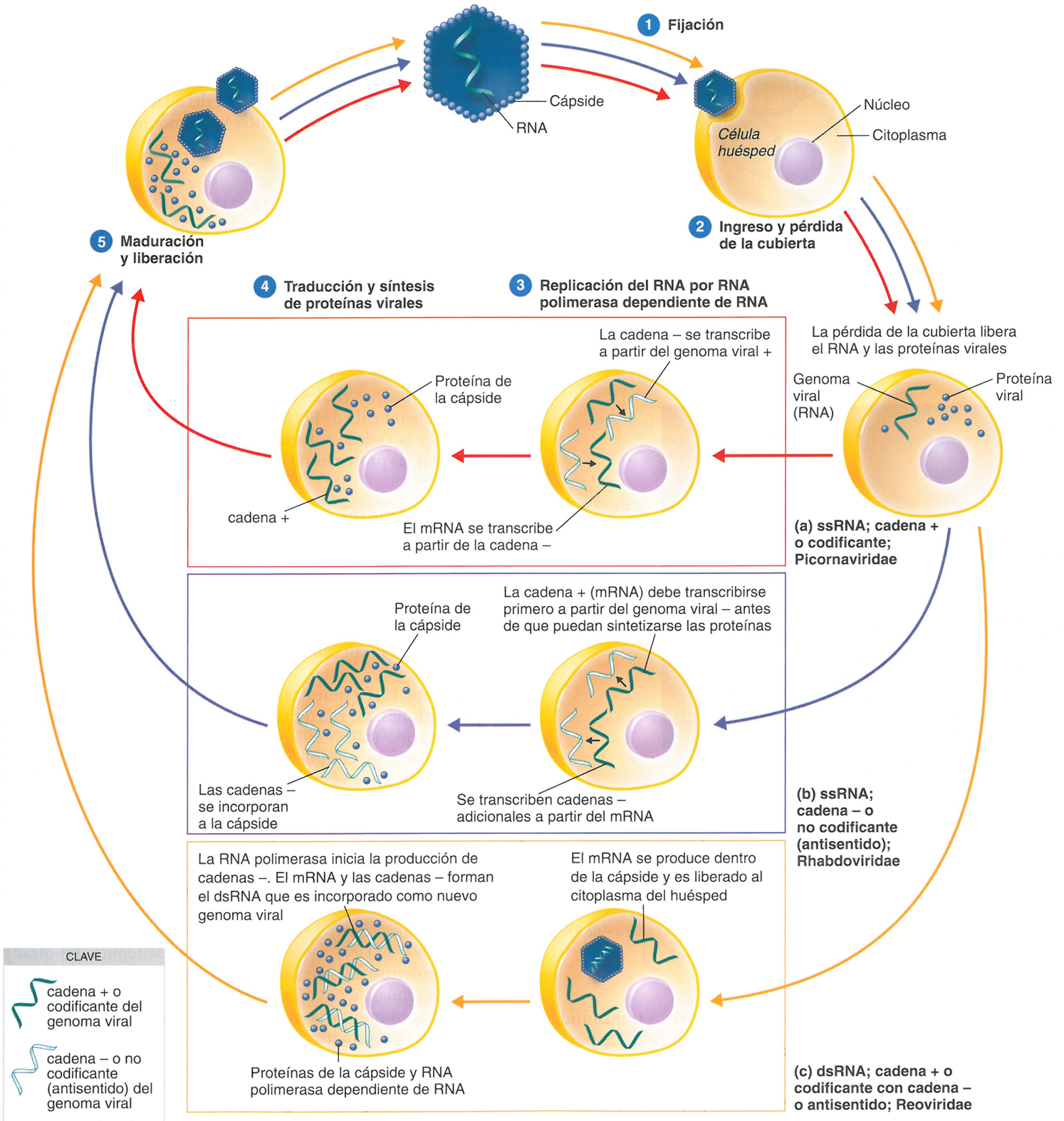
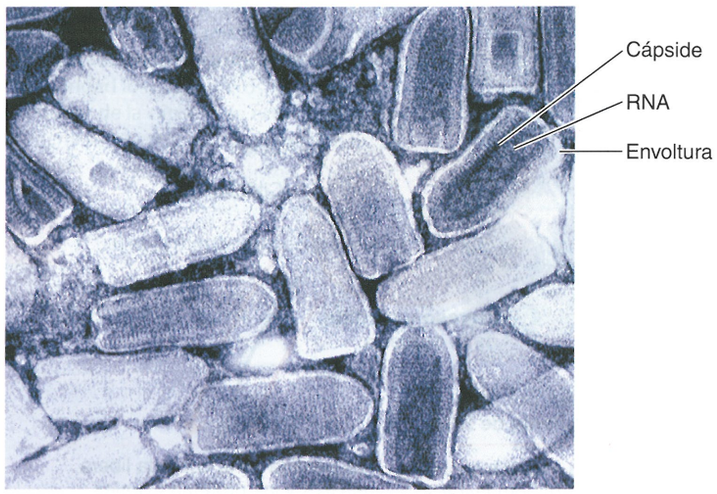
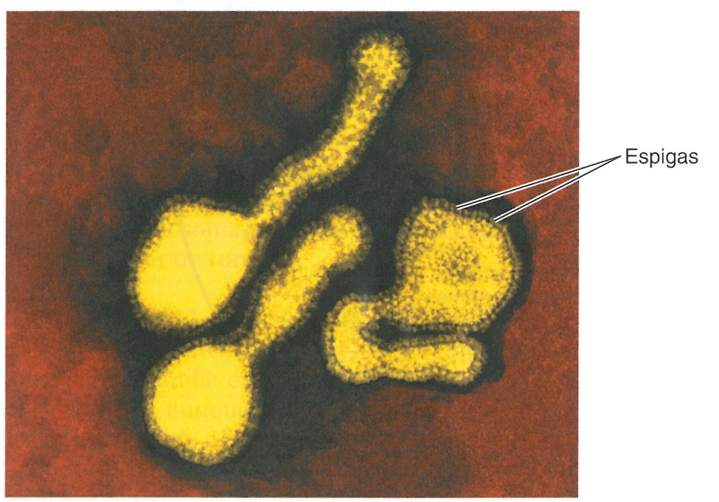



**Figura 13.17 Vías de multiplicación usadas por diversos virus que contienen RNA. (a)** Después de perder la cubierta, los virus de RNA monocatenario (ssRNA) con un genoma de cadena + pueden sintetizar las proteínas directamente a partir de su cadena +. Utilizando la cadena + como molde, transcriben cadenas – para producir otras cadenas + que actúan como mRNA y que se incorporan a las proteínas de la cápside como genoma viral. **(b)** Los virus con ssRNA y un genoma de cadena – deben transcribir una cadena + que sirva como mRNA antes de comenzar la síntesis de proteínas. El mRNA transcribe más cadenas – para su incorporación a las proteínas de la cápside. Los virus tanto de ssRNA (monocatenario) como de **(c)** dsRNA (bicatenario) deben usar mRNA (cadena +) para codificar proteínas, incluidas las proteínas de la cápside.

? ¿Por qué los picornavirus y los reovirus fabrican RNA de cadena –? ¿Y los rhabdovirus?




**(a)** Rhabdovirus MET 75 nm




**(b)** Filovirus MET 250 nm

**Figura 13.18 Virus animales que contienen RNA. (a)** Virus de la estomatitis vesicular, un mimbro de la familia Rhabdoviridae. **(b)** El virus de Marburgo, hallado en murciélagos de cuevas africanos, causa fiebre hemorrágica en seres humanos.

? ¿Por qué los virus con una cadena + de RNA fabrican una cadena – de RNA?

**Togaviridae** Los togavirus, que incluyen los arbovirus transmitidos por artrópodos del género *Alphavirus* (véase Capítulo 22, página 624), también contienen una única cadena + de RNA. Los togavirus son virus envueltos, cuyo nombre proviene de la palabra latina *toga*, que significa cubierta. Cabe recordar que estos no son los únicos virus envueltos. Después de fabricar una cadena – a partir de la cadena +, se transcriben dos tipos de mRNA a partir de la cadena –. Un tipo de mRNA es una cadena corta que codifica las proteínas de la envoltura; la otra cadena, más larga, actúa como mRNA para las proteínas de la cápside, a la que puede incorporarse.

**Rhabdoviridae** Los rabdovirus, por ejemplo el virus de la rabia (género *Lyssavirus*; véase Capítulo 22, página 620), suelen tener forma de bala (Fig. 13.18b). *Rhabdo-* proviene del término griego que significa bastón, lo cual en realidad no es una descripción exacta de su morfología. Estos virus contienen una única cadena – de RNA. También contienen una RNA polimerasa dependiente de RNA que utiliza la cadena – como molde a partir del cual se produce una cadena +. La cadena + sirve como mRNA y como molde para la síntesis de nuevo RNA viral.

**Reoviridae** Los reovirus se llamaron así por sus hábitats, que son los aparatos respiratorio y entérico (digestivo) de los seres humanos. No se los asoció con ninguna enfermedad cuando fueron descubiertos, por lo que fueron considerados virus huérfanos. Su nombre proviene de las primeras letras de *r*espiratorio, *e*ntérico y *o*rfandad. En la actualidad se conocen tres serotipos que causan infecciones de las vías respiratorias y el tubo digestivo.

La cápside que contiene el RNA bicatenario se digiere después de ingresar en la célula huésped. El mRNA viral se produce en el citoplasma, donde se lo utiliza para sintetizar más proteínas virales. Una de las proteínas virales recién sintetizadas actúa como RNA polimerasa dependiente de RNA para producir más cadenas – de RNA. El mRNA y la cadena – forman el RNA bicatenario, que luego es rodeado por las proteínas de la cápside.

## Biosíntesis de virus de RNA que utilizan DNA

Este grupo incluye a los retrovirus y los virus de RNA oncogénicos.

**Retroviridae** Muchos retrovirus infectan vertebrados (Fig. 13.18b). Un género de retrovirus, *Lentivirus*, incluye las subespecies HIV-1 y HIV-2, que causan sida (véase Capítulo 19, páginas 535-544). Los retrovirus que causan cáncer se describirán más adelante en este capítulo.

La Figura 13.19 muestra la formación de mRNA y RNA para nuevos viriones de retrovirus. Estos virus poseen **transcriptasa inversa**, que utiliza el RNA viral como molde para producir DNA bicatenario complementario. Esta enzima también degrada el RNA viral original. El nombre *retrovirus* deriva de las primeras letras de transcriptasa inversa (re*verse* tr*anscriptase* en inglés). Luego, el DNA viral se integra en un cromosoma de la célula huésped como un **provirus**. A diferencia de un profago, el provirus nunca sale del cromosoma. Como provirus, el HIV está protegido del sistema inmunitario del huésped y de los fármacos antivirales.

En ocasiones el provirus solo permanece en estado latente y se replica cuando el DNA de la célula huésped se replica. En otras palabras el provirus se expresa y produce nuevos virus, que pueden infectar las células adyacentes. Ciertos mutágenos como la radiación gamma pueden inducir la expresión de un provirus. En los retrovirus oncógenos, el provirus también puede convertir a la célula huésped en una célula tumoral; los posibles mecanismos subyacentes a este fenómeno se comentarán más adelante.

## Maduración y liberación

El primer paso de la maduración viral es el ensamblaje de la cápside proteica, que suele ser un proceso espontáneo. Las cápsides de muchos virus animales están delimitadas por una envoltura que consiste en proteínas, lípidos e hidratos de carbono, como ya se mencionó. Los ortomixovirus y los paramixovirus son ejemplos de dichos virus. La proteína de la envoltura es codificada por los

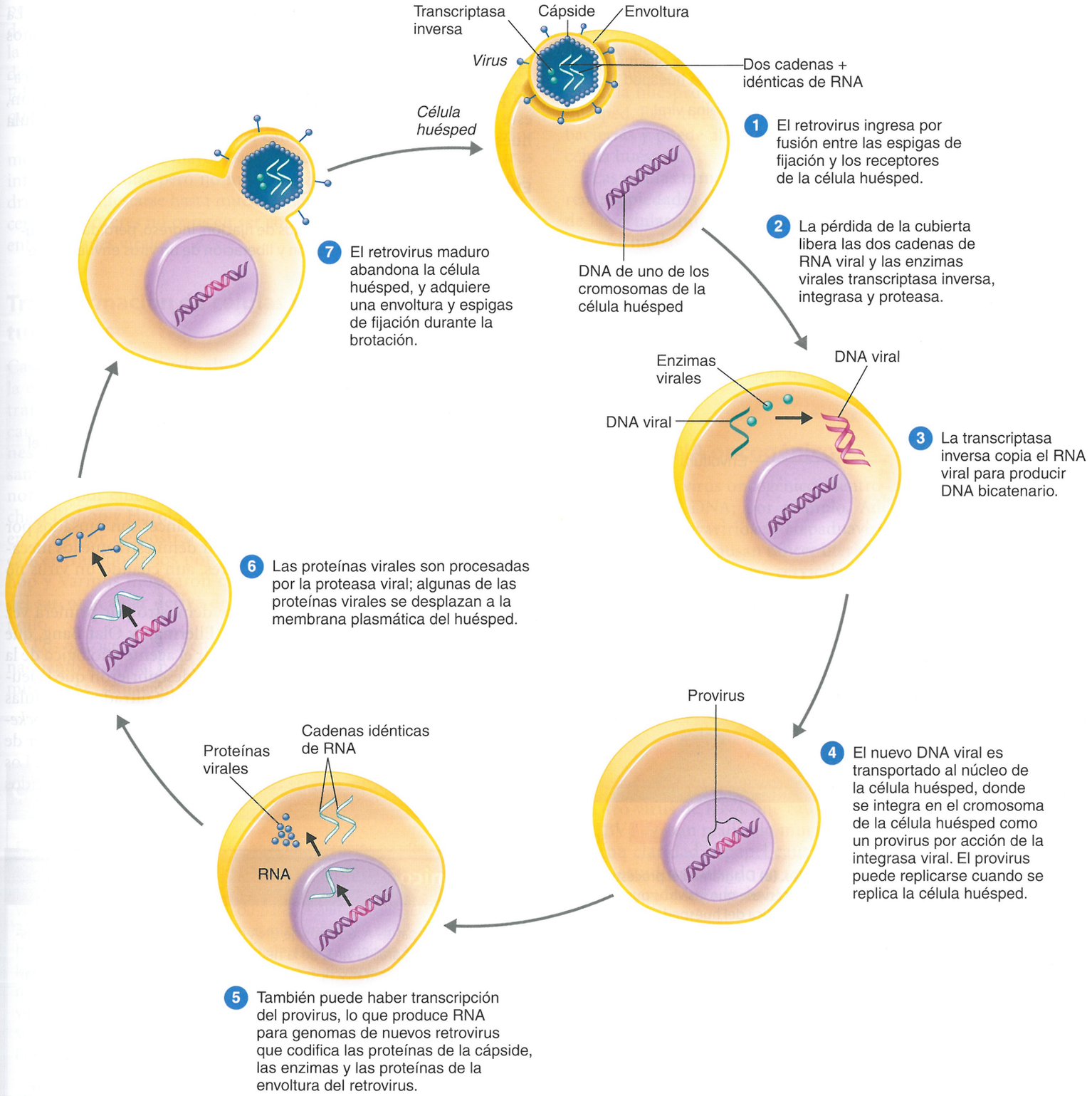
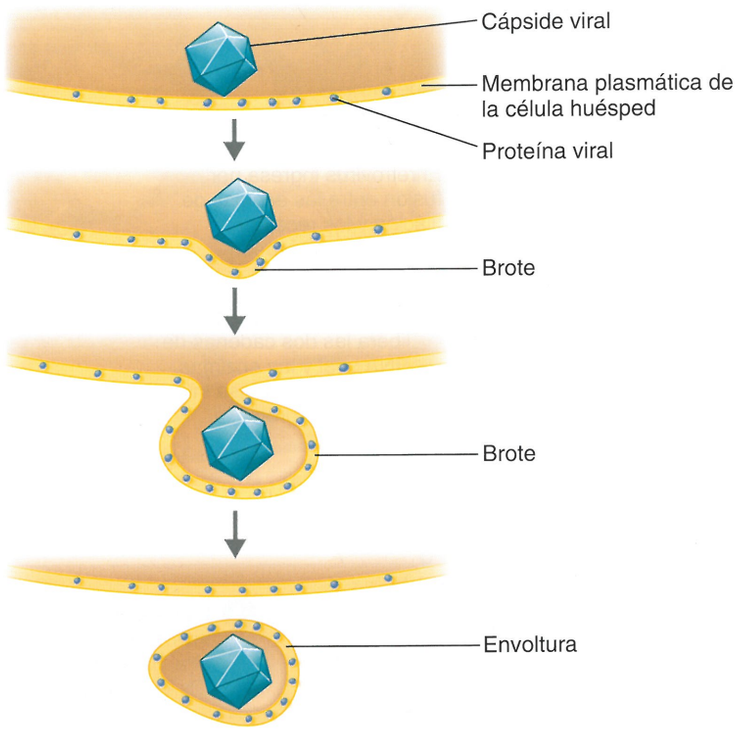



**Figura 13.19 Procesos de multiplicación y herencia de los Retroviridae.** Un retrovirus se puede transformar en un provirus que se replica en estado latente y puede producir nuevos retrovirus.

? ¿En qué difiere la biosíntesis de un retrovirus de la de otros virus de RNA?




**(a)** Liberación por brotación



**(b)** *Lentivirus* MET 50 nm

**Figura 13.20 Brotación de un virus envuelto. (a)** Diagrama del proceso de brotación. **(b)** HIV que brota de una célula. Obsérvese que los virus que brotan adquieren sus cubiertas de la membrana plasmática del huésped.

? ¿De qué está compuesta la envoltura viral?

genes virales y se incorpora a la membrana plasmática de la célula del huésped. Los lípidos y los hidratos de carbono de la envoltura son codificados por los genes de la célula huésped y están presentes en la membrana plasmática. En realidad, la envoltura se desarrolla alrededor de la cápside por un proceso denominado **brotación** (Fig. 13.20).

Después de la secuencia de fijación, ingreso, pérdida de la cubierta y biosíntesis del ácido nucleico y las proteínas virales, la cápside ensamblada que contiene ácido nucleico se impulsa a través de la membrana plasmática. En consecuencia, una porción de la membrana plasmática, ahora la envoltura, se adhiere al virus. Esta extrusión de un virus desde una célula huésped es un método de liberación. La brotación no destruye de inmediato la célula huésped y, en algunos casos, esta sobrevive.

Los virus no envueltos se liberan por rotura de la membrana plasmática de la célula huésped. A diferencia de la brotación, este tipo de liberación por lo general causa la muerte de la célula huésped.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Describa los principales eventos de fijación, ingreso, pérdida de la cubierta, biosíntesis, maduración y liberación de un virus envuelto que contiene DNA. **13-10**

## Virus y cáncer

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**13-11** Definir *oncogén* y *célula transformada*.
**13-12** Explicar la relación entre los virus que contienen DNA y RNA, y el cáncer.

En la actualidad se sabe que varios tipos de cáncer son causados por virus. La investigación biológica molecular demuestra que los mecanismos de las enfermedades son similares, aun cuando un virus no cause el cáncer.

La relación entre cánceres y virus se demostró por primera vez en 1908, cuando los virólogos Wilhelm Ellerman y Olaf Bang, que trabajaban en Dinamarca, intentaban aislar el agente etiológico de la leucemia de los pollos. Estos investigadores descubrieron que la leucemia podía transferirse a pollos sanos mediante filtrados sin células que contenían virus. Tres años más tarde F. Peyton Rous, en el *Rockefeller Institute* de Nueva York, descubrió que un **sarcoma** (cáncer de tejido conectivo) de pollo podía transmitirse de manera similar. Los **adenocarcinomas** (cánceres de tejido epitelial glandular) inducidos

### Caso clínico

El virus de la hepatitis A, un virus de RNA no envuelto de cadena +, se transmite por vía fecal-oral. El virus de la hepatitis B es un virus de DNA bicatenario envuelto. Posee transcriptasa inversa y se transmite por vía parenteral (inyección intravenosa) o por contacto sexual. El virus de la hepatitis C también se transmite por vía parenteral y es un virus de RNA envuelto con cadena +.

**Sobre la base de esta información, ¿qué conclusión puede extraer el departamento de salud acerca de qué virus de la hepatitis es más probable que infecte a Tina y a las otras 31 personas de esta ciudad?**

por virus en ratones se descubrieron en 1936. En ese momento, se demostró con claridad que los tumores de glándulas mamarias de la hembra de ratón se transmiten de la madre a la progenie a través de la lecha materna. En 1953, las científicas estadounidenses Bernice Eddy y Sarah Stewart descubrieron y aislaron el virus del polioma SE que causaba cáncer.

A menudo, la causa viral del cáncer pasa inadvertida por varios motivos. Primero, la mayor parte de las partículas de algunos virus infectan las células pero no inducen cáncer. Segundo, el cáncer podría no manifestarse hasta mucho después de la infección viral. Tercero, los cánceres no parecen ser contagiosos, como suelen serlo las enfermedades virales.

## Transformación de células normales en células tumorales

Casi todo lo que puede alterar el material genético de una célula eucarionte implica la posibilidad de que una célula normal se transforme en cancerosa. Estas alteraciones del DNA celular que causan cáncer afectan partes del genoma denominadas **oncogenes**. Los oncogenes se detectaron por primera vez en virus causantes de cáncer, y se consideró que eran parte del genoma viral normal. Sin embargo, los microbiólogos estadounidenses J. Michael Bishop y Harold E. Varmus recibieron el Nobel de Medicina en 1989 por demostrar que en realidad los genes inductores de cáncer transportados por virus derivan de células animales. Bishop y Varmus mostraron que el gen cancerígeno *src* de los virus del sarcoma aviar deriva de un segmento normal de los genes de pollo.

Los oncogenes pueden ser activados para que inicien un funcionamiento anormal por diversos agentes, como sustancias químicas mutágenas, radiación de alta energía y virus. Los virus capaces de inducir tumores en animales se denominan **virus oncogénicos** u *oncovirus*. Se sabe que alrededor del 10% de los cánceres son inducidos por virus. Una característica definitoria de todos los virus oncogénicos es que su material genético se integra en el DNA de la célula huésped y se replica junto con el cromosoma de la célula huésped. Este mecanismo es similar al fenómeno de lisogenia en las bacterias y puede alterar del mismo modo las características de la célula huésped.

Las células tumorales sufren **transformación**, es decir, adquieren propiedades diferentes de las de las células no infectadas o de las células infectadas que no forman tumores. Después de ser transformadas por virus, muchas células tumorales contienen un antígeno específico del virus en su superficie, denominado **antígeno de trasplante específico del tumor** (**TSTA**), o un antígeno en su núcleo, denominado **antígeno T**. Las células transformadas tienden a tener forma irregular, en comparación con las células normales, y tienden a mostrar ciertas anomalías cromosómicas, como un número inusual de cromosomas y cromosomas fragmentados.

### Caso clínico

Es improbable que más de 30 personas de diferentes edades y antecedentes sean todos consumidores de drogas IV, de manera que el virus más probable es el de la hepatitis A. Para investigar la fuente de la infección viral, el departamento de salud compara los alimentos ingeridos por las 32 personas enfermas con familiares asintomáticos. Los 32, incluida Tina, habían tomado una bebida con hielo granizado adquirida en un almacén local. El departamento de salud determina que el empleado del almacén, que no sabía que estaba infectado por el virus de la hepatitis A, transfirió el virus a la máquina que preparaba la bebida con hielo. En los meses siguientes, los síntomas de Tina remiten, y su función hepática se normaliza.

**¿Cómo puede incidir el conocimiento de la identidad del virus en la recomendación del departamento de salud para el tratamiento y la prevención de futuros brotes?**

359 376 380 381 382

## Virus de DNA oncogénicos

Se encuentran virus oncogénicos dentro de varias familias de virus que contienen DNA; por ejemplo, Adenoviridae, Herpesviridae, Poxviridae, Papovaviridae y Hepadnaviridae. Entre los papovavirus, los papilomavirus causan cáncer uterino (cervical).

Casi todos los cánceres cervicales son causados por papilomavirus humano (HPV). Se recomienda una vacuna contra cuatro HPV en niñas y varones de 11 a 12 años.

En 1964, Michael Epstein e Yvonne Barr aislaron el virus de Epstein-Barr (EB) de células de linfoma de Burkitt. La prueba de que el virus EB puede causar cáncer se halló accidentalmente en 1985, cuando un niño de 12 años conocido solo como David recibió un trasplante de médula ósea. Varios meses después del trasplante, el niño murió de cáncer. La autopsia reveló que el virus se había introducido de manera involuntaria en el niño con el trasplante de médula ósea.

Otro virus de DNA que causa cáncer es el virus de la hepatitis B (HBV). Se han realizado muchos estudios en animales que indican con claridad el papel causal del HBV en el cáncer de hígado. En un estudio realizado en seres humanos, casi todas las personas con cáncer de hígado habían presentado infecciones previas por HBV.

## Virus de RNA oncogénicos

Entre los virus de RNA, solo los oncovirus de la familia Retroviridae causan cáncer. Los virus de la leucemia de células T humanas (HTLV-1 y HTLV-2) son retrovirus que causan leucemia de células T del adulto y linfoma en los seres humanos. (Las células T constituyen un tipo de leucocitos que intervienen en la respuesta inmunitaria).

Los virus del sarcoma de gatos, pollos y roedores, y los virus que provocan tumores mamarios en ratones, también son retrovirus. Otro retrovirus, el virus de la leucemia felina (FeLV), causa leucemia en los gatos y es transmisible entre estos animales. Hay una prueba para detectar el virus en suero de gato.

## Caso clínico resuelto

Los fármacos y las vacunas actúan contra virus específicos. No hay ningún tratamiento especial para la hepatitis, pero las medidas preventivas son diferentes. Por ejemplo, en este caso, el departamento de salud recomienda que todos los que comieron en esa tienda de comida rápida en las 2 semanas previas reciban vacuna contra la hepatitis A e inmunoglobulina contra la hepatitis A.

Originalmente, los virus se nombraban por los síntomas que causaban, de ahí el nombre "virus de la hepatitis" para un virus que afecta el hígado (del latín *hepaticus*). Esta convención de denominación es imprecisa, pero era el único método disponible hasta hace poco.

En la actualidad, las herramientas moleculares permiten clasificar a los virus sobre la base de los genomas y la morfología. Así, virus relacionados, que pueden afectar diferentes tejidos, se agrupan dentro de las mismas familias. La diferenciación de los virus en función de su información genética aporta datos valiosos para el tratamiento y la prevención.

359 376 380 381 382

La capacidad de los retrovirus de inducir tumores se relaciona con su producción de una transcriptasa inversa por el mecanismo descrito antes (véase Fig. 13.19). El provirus, que es la molécula de DNA bicatenaria sintetizada a partir del RNA viral, se integra en el DNA de la célula del huésped; de este modo, se introduce nuevo material genético en el genoma del huésped, y esta es la razón clave por la que los retrovirus pueden contribuir al cáncer. Algunos retrovirus contienen oncogenes; otros contienen promotores que activan oncogenes u otros factores causantes de cáncer.

### Virus para el tratamiento del cáncer

Los **virus oncolíticos** infectan y lisan células cancerosas. Descubiertos a principios del siglo XX, cuando los médicos observaron que los tumores presentaban regresión en pacientes con infecciones virales concurrentes, los virus oncolíticos comprenden adenovirus, virus de la vacuna y del género *Simplexvirus*. Ensayos clínicos en seres humanos y ratones sugieren que la terapia viral oncolítica puede permitir tratar algunos cánceres. Se sabe que varios virus infectan selectivamente células cancerosas, y se los está sometiendo a modificaciones genéticas para eliminar genes de virulencia y agregar genes de factores estimulantes de colonias para promover los leucocitos.

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Qué es un provirus? **13-11**
- ✓ ¿Cómo puede causar cáncer un virus de RNA si no tiene DNA para insertar en el genoma de una célula? **13-12**

## Infecciones virales latentes

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**13-13** Mencionar un ejemplo de infección viral latente.

Un virus puede permanecer en equilibrio con el huésped y, en realidad, no provocar enfermedad durante un período prolongado, a menudo de muchos años. Los virus oncogénicos recién considerados son ejemplos de estas infecciones latentes. Todos los herpesvirus humanos pueden permanecer en las células huéspedes durante toda la vida de un individuo. Cuando los herpesvirus son reactivados por inmunosupresión (p. ej., sida), la infección resultante puede ser fatal. El ejemplo clásico de una **infección latente** de este tipo es la infección de la piel por *Simplexvirus*, que causa aftas. Este virus habita en las células nerviosas del huésped, pero no causa daño hasta que es activado por un estímulo, como fiebre o quemadura solar, de ahí la denominación de *vesículas febriles*.

En algunos individuos se producen virus pero nunca aparecen síntomas. Aun cuando un gran porcentaje de la población humana es portador de *Simplexvirus*, solo del 10 al 15% de los portadores presenta la enfermedad.

El virus de la varicela (*Varicellovirus*) también puede existir en estado latente. La varicela es una enfermedad cutánea que suele adquirirse en la infancia. El virus llega a la piel por vía hematógena. Desde la sangre, algunos virus pueden ingresar en los nervios, donde permanecen latentes. Más adelante, los cambios de la respuesta inmunitaria (linfocitos T) pueden activar estos virus latentes y causar herpes zóster. La erupción del herpes zóster aparece en la piel a lo largo del nervio en el cual el virus se hallaba en estado de latencia. Se observa herpes zóster en el 10 al 20% de las personas que tuvieron varicela.

## Infecciones virales persistentes

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**13-14** Diferenciar infecciones virales persistentes de infecciones virales latentes.

Una **infección viral persistente** (o **infección viral crónica**) se produce de manera gradual durante un período prolongado. En general, las infecciones virales persistentes son fatales.

De hecho, se ha demostrado que varias de las infecciones virales persistentes son causadas por virus convencionales. Por ejemplo, varios años después de causar sarampión, el virus del sarampión puede ser responsable de una forma poco frecuente de encefalitis denominada panencefalitis esclerosante subaguda (PEES). En apariencia, una infección viral persistente difiere de una infección viral latente porque, en la mayor parte de las primeras, los virus infecciosos detectables se acumulan gradualmente durante un período prolongado, en lugar de aparecer de forma súbita (Fig. 13.21).

En el Cuadro 13.5 se enumeran varios ejemplos de infecciones virales latentes y persistentes.

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Es el herpes zóster una infección persistente o latente? **13-13, 13-4**

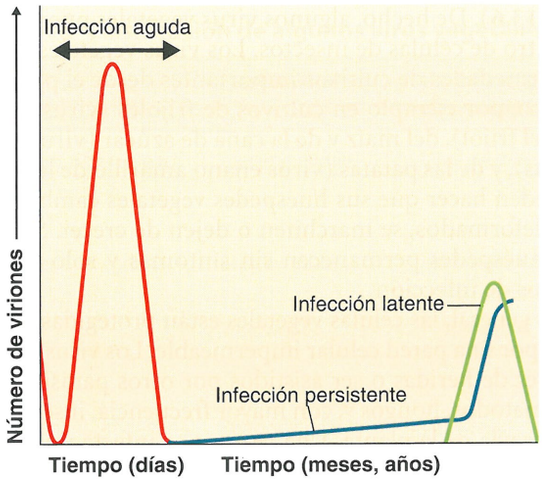



**Figura 13.21 Infecciones virales latentes y persistentes.**

? ¿En qué se diferencian las infecciones latentes y persistentes?

## Priones

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**13-15** Analizar de qué manera una proteína puede ser infecciosa.

Los priones causan algunas enfermedades infecciosas. En 1982, el neurobiólogo estadounidense Stanley Prusiner postuló que las proteínas infecciosas causaban una enfermedad neurológica en ovinos denominada tembladera (*scrapie*). La infectividad del tejido encefálico infectado por tembladera se reduce mediante el tratamiento con proteasas, pero no por tratamiento con radiación, lo que sugiere que el agente infeccioso es proteína pura. Prusiner acuñó el nombre prion por partícula *pro*teinácea *in*fecciosa.

En la actualidad, nueve enfermedades de los animales se incluyen en esta categoría, entre ellas la "enfermedad de la vaca loca", que apareció en 1987 en ganado bovino de Gran Bretaña. Las nueve son enfermedades neurológicas denominadas encefalopatías espongiformes porque aparecen grandes vacuolas en el cerebro (Fig. 22.18b, página 630). Las enfermedades humanas son el kuru, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker y el insomnio familiar fatal. (Las enfermedades neurológicas se tratan en el Capítulo 22). A menudo, estas enfermedades aparecen en grupos familiares, lo que sugiere una posible causa genética. Sin embargo, no son solo hereditarias, porque la enfermedad de la vaca loca se originó en el uso de carne de ovejas infectadas por tembladera para alimentar ganado bovino y la nueva variante (bovina) se transmitió a seres humanos que comieron carne poco cocida proveniente de ganado bovino infectado (véase Capítulo 1, página 17). Además, se ha transmitido la ECJ con tejido nervioso trasplantado e instrumentos quirúrgicos contaminados.

Estas enfermedades son causadas por la conversión de una glucoproteína normal del huésped, denominada $PrP^{C}$ (por proteína celular de prion) a una forma infecciosa denominada $PrP^{Sc}$ (por proteína de *scrapie* [tembladera]). En los seres humanos, el gen de la $PrP^{C}$ está ubicado en el cromosoma 20. Evidencia reciente sugiere que la $PrP^{C}$ interviene en la regulación de la muerte celular. (Véase la sección de apoptosis en la página 483). En la Figura 13.22 se muestra una hipótesis sobre la forma de reproducción de un agente infeccioso que carece de cualquier ácido nucleico.

Aún se desconoce la causa real del daño celular. En el cerebro, se acumulan fragmentos de las moléculas de $PrP^{Sc}$ y forman placas; estas placas se utilizan para el diagnóstico post mórtem, pero no parecen ser la causa del daño celular.

## Virus y viroides vegetales

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

**13-16** Diferenciar entre virus, viroide y prion.
**13-17** Describir el ciclo lítico de un virus vegetal.

CUADRO **13.5 Ejemplos de infecciones virales latentes y persistentes en seres humanos**

| Enfermedad | Efecto primario | Virus causal |
|---|---|---|
| **Latente** | **Sin síntomas durante la latencia; en general, no se liberan virus** | |
| Aftas | Lesiones cutáneas y mucosas; lesiones genitales | Herpes simple 1 y 2 |
| Leucemia | Mayor crecimiento de leucocitos sanguíneos | HTLV-1 y 2 |
| Herpes zóster | Lesiones cutáneas | *Varicellovirus* (herpesvirus) |
| **Persistente** | **Liberación continua de virus** | |
| Cáncer de cuello uterino | Mayor crecimiento celular | Papilomavirus humano |
| HIV/sida | Disminución de células T $CD4^{+}$ | HIV-1 y 2 (*Lentivirus*) |
| Cáncer hepático | Mayor crecimiento celular | Virus de la hepatitis B |
| Infección persistente por enterovirus | Deterioro mental asociado con sida | Echovirus |
| Encefalitis progresiva | Deterioro mental rápido | Virus de la rubéola |
| Panencefalitis esclerosante progresiva (PEEP) | Deterioro mental | Virus del sarampión |

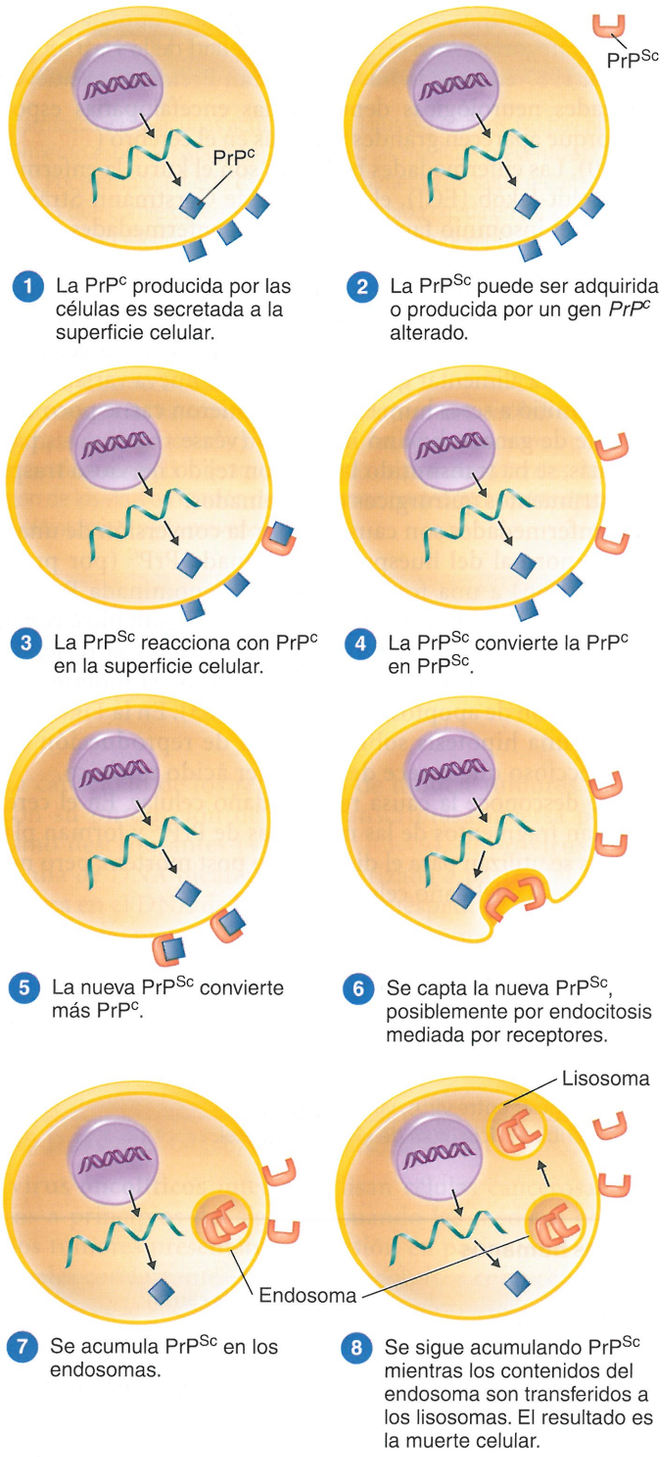



**Figura 13.22 Modo en que una proteína puede ser infecciosa.** Si una proteína de prion anormal ($PrP^{Sc}$) ingresa en la célula, modifica una proteína de prion normal a $PrP^{Sc}$, que ahora puede modificar otra $PrP^{C}$ normal, con la consiguiente acumulación de $PrP^{Sc}$ anormales.

? ¿En qué difieren los priones de los virus?

Los virus vegetales se asemejan a los virus animales en muchos aspectos: los virus vegetales tienen una morfología similar a la de los virus animales y poseen tipos de ácido nucleico parecidos (**Cuadro 13.6**). De hecho, algunos virus vegetales pueden multiplicarse dentro de células de insectos. Los virus vegetales causan muchas enfermedades de cultivos importantes desde el punto de vista económico, por ejemplo en cultivos de frijoles (virus del mosaico común del frijol), del maíz y de la caña de azúcar (virus tumoral de las heridas), y de las patatas (virus enano amarillo de la patata). Los virus pueden hacer que sus huéspedes vegetales cambien de color, crezcan deformados, se marchiten o dejen de crecer. Sin embargo, algunos huéspedes permanecen sin síntomas y solo sirven como reservorios de infección.

Por lo general, las células vegetales están protegidas de las enfermedades por una pared celular impermeable. Los virus deben ingresar a través de heridas o ser asistidos por otros parásitos vegetales, como nematodos, hongos y, con mayor frecuencia, insectos que succionan la savia de la planta. Una vez que se infecta una planta, esta puede propagar la infección a otras plantas en su polen.

En los laboratorios, los virus vegetales se cultivan en protoplastos (células vegetales a las que se les quitan las paredes) y en cultivos de células de insectos.

Algunas enfermedades vegetales son causadas por **viroides**, fragmentos cortos de RNA desnudo de solo 300 a 400 nucleótidos de longitud que carecen de cubierta proteica. A menudo, los nucleótidos muestran apareamiento interno, por lo que la molécula tiene una estructura tridimensional plegada, cerrada, que presumiblemente los ayuda a protegerse del ataque de las enzimas celulares. El RNA no codifica ninguna proteína. Hasta ahora, los viroides se han identificado de manera concluyente como patógenos vegetales exclusivos. Todos los años, las infecciones por viroides, por ejemplo por el viroide del tubérculo fusiforme de la patata, causan pérdidas de millones de dólares por daños de los cultivos (**Fig. 13.23**).

La investigación actual sobre viroides ha demostrado similitudes entre las secuencias de bases de los viroides y los intrones. Recuérdese que en el **Capítulo 8** (página 212) se explicó que los intrones son secuencias de material genético que no codifican polipéptidos. Esta observación llevó a la hipótesis de que los viroides evolucionaron a partir de los intrones, lo que permite especular que los investigadores podrían, con el tiempo, descubrir viroides animales.

## EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ Compare los viroides con los priones y nombre una enfermedad que cause cada uno. **13-15, 13-16**
- ✓ ¿Cómo ingresan los virus de las plantas en las células huésped? **13-17**

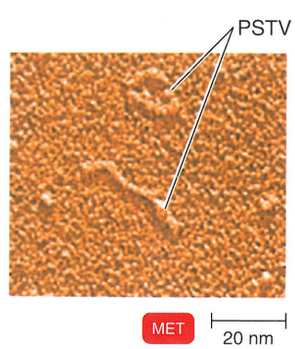
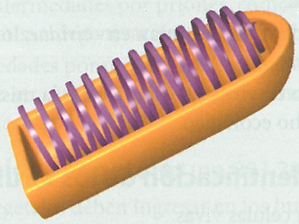



**Figura 13.23 Viroide lineal y circular del tubérculo fusiforme de la patata (PSTV).**

? ¿En qué se diferencian los viroides de los priones?

CUADRO **13.6** **Clasificación de algunos virus vegetales importantes**

| Característica | Familia viral | Género viral o miembros no clasificados | Morfología | Método de transmisión |
|---|---|---|---|---|
| DNA bicatenario, no envuelto | Caulimoviridae | Virus del mosaico de la coliflor |  | Áfidos |
| RNA monocatenario, cadena +, no envuelto | Bunyaviridae | Marchitamiento de la sandía |  | Moscas blancas |
| | Virgaviridae | *Tobamovirus* |  | Heridas |
| RNA monocatenario, cadena –, envuelto | Rhabdoviridae | Virus enano amarillo de la patata |  | Saltahojas y áfidos |
| RNA bicatenario, no envuelto | Reoviridae | Virus del tumor de las heridas |  | Saltahojas |

# Reseña de estudio

Visite el área de estudio en el sitio web para explorar la microbiología interactiva. Evalúe sus conocimientos con las preguntas de cada capítulo.

## Características generales de los virus (pp. 359-360)

1. Según el punto de vista, es posible considerar que los virus son cúmulos excepcionalmente complejos de compuestos químicos sin vida o microorganismos vivos excepcionalmente simples.
2. Los virus contienen un único tipo de ácido nucleico (DNA o RNA) y una cubierta proteica, rodeada a veces por una envoltura compuesta por lípidos, proteínas e hidratos de carbono.
3. Los virus son parásitos intracelulares obligatorios. Se multiplican utilizando la maquinaria de síntesis de la célula huésped para sintetizar elementos especializados que pueden transferir el ácido nucleico viral a otras células.

### Espectro de huéspedes (pp. 359-360)

4. *Espectro de huéspedes* hace referencia al espectro de células huésped en el que puede multiplicarse un virus.
5. La mayoría de los virus solo infectan tipos específicos de células en una especie huésped.
6. El espectro de huéspedes está determinado por el sitio de fijación específico en la superficie de la célula huésped y por la disponibilidad de factores celulares del huésped.

### Tamaño viral (p. 360)

7. El tamaño del virus se determina por microscopia electrónica.
8. La longitud de los virus varía entre 20 y 1 000 nm.

## Estructura viral (pp. 360-363)

1. Un virión es una partícula viral completa, totalmente desarrollada, compuesta por ácido nucleico rodeado de una cubierta.

### Ácido nucleico (p. 361)

2. Los virus contienen DNA o RNA, nunca ambos, y el ácido nucleico puede ser monocatenario o bicatenario, lineal o circular, o estar dividido en varias moléculas distintas.
3. En los virus, la proporción de ácido nucleico en relación con la proteína varía de alrededor del 1 a cerca del 50%.

### Cápside y envoltura (pp. 361-362)

4. La cubierta proteica que rodea el ácido nucleico de un virus se denomina cápside.
5. La cápside está compuesta por subunidades, los capsómeros, que pueden ser de un único tipo de proteína o de varios tipos.
6. La cápside de algunos virus está delimitada por una envoltura que consiste en lípidos, proteínas e hidratos de carbono.
7. Algunas envolturas están cubiertas por complejos de hidrato de carbono-proteínas denominados espigas.

### Morfología general (p. 362)

8. Los virus helicoidales (p. ej., el virus del Ébola) se asemejan a largos bastones y sus cápsides son cilindros huecos que rodean el ácido nucleico.
9. Los virus poliédricos (p. ej., los adenovirus) tienen muchas caras. Por lo general, la cápside es un icosaedro.
10. Los virus envueltos están cubiertos por una envoltura y en general son groseramente esféricos, pero muy pleomorfos. También hay virus envueltos helicoidales (p. ej., el virus de la gripe) y virus envueltos poliédricos (p. ej., *Simplexvirus*).
11. Los virus complejos tienen estructuras complejas. Por ejemplo, muchos bacteriófagos tienen cápsides poliédricas unidas a una cola helicoidal.

## Taxonomía de los virus (pp. 362-363)

1. La clasificación de los virus se basa en el tipo de ácido nucleico, la estrategia de replicación y la morfología.
2. Los nombres de las familias de virus terminan en *-viridae*; los nombres de los géneros terminan en *-virus*.
3. Una especie viral es un grupo de virus que comparten la misma información genética y el mismo nicho ecológico.

## Aislamiento, cultivo e identificación de los virus (pp. 363-369)

1. Los virus deben cultivarse en células vivas.
2. Los virus más fáciles de cultivar son los bacteriófagos.

### Cultivo de bacteriófagos en el laboratorio (p. 363)

3. El método de las placas mezcla bacteriófagos con bacterias huésped y agar nutritivo.
4. Después de varios ciclos de multiplicación, las bacterias de la zona que rodea al virus original resultan destruidas; la zona de lisis se denomina placa.
5. Cada placa se origina en una única partícula viral; la concentración de virus se expresa como unidades formadoras de placas.

### Cultivo de virus animales en el laboratorio (pp. 363-368)

6. El cultivo de algunos virus animales requiere animales enteros.
7. El sida simiano y el sida felino proporcionan modelos para estudiar el sida humano.
8. Algunos virus animales pueden cultivarse en huevos embrionados.
9. Los cultivos celulares son células vegetales o animales que crecen en medios de cultivo.
10. Las líneas celulares primarias y las líneas de células diploides crecen in vitro durante un período corto.
11. Las líneas celulares continuas pueden mantenerse in vitro indefinidamente.
12. El crecimiento viral puede causar efectos citopáticos en el cultivo celular.

### Identificación viral (pp- 368-369)

13. La mayoría de las veces se recurre a pruebas serológicas para identificar virus.
14. Los virus pueden identificarse por RFLP y PCR.

## Multiplicación viral (páginas 369-380)

1. Los virus no contienen enzimas para la producción de energía o la síntesis de proteínas.
2. Para que un virus se multiplique, debe invadir una célula huésped y dirigir la maquinaria metabólica del huésped para que produzca enzimas y componentes virales.

### Multiplicación de bacteriófagos (pp. 369-373)

3. Durante el ciclo lítico, un fago causa la lisis y la muerte de una célula huésped.
4. Algunos virus pueden causar lisis o incorporar su DNA como un profago al DNA de la célula huésped. Esta última situación se denomina lisogenia.
5. Durante la fase de fijación del ciclo lítico, los sitios sobre las fibras de la cola del fago se unen a sitios receptores complementarios de la célula bacteriana.
6. Durante la penetración, la lisozima del fago abre una porción de la pared celular bacteriana, la vaina de la cola se contrae para impulsar el núcleo de la cola a través de la pared celular, y el DNA del fago ingresa en la célula bacteriana. La cápside permanece en el exterior.
7. En la biosíntesis, la transcripción del DNA del fago produce mRNA que codifica las proteínas necesarias para la multiplicación del fago. Se replica el DNA del fago y se producen las proteínas de la cápside. Durante el período de eclipse, es posible hallar DNA y proteínas separados del fago.
8. Durante la maduración, el DNA y las cápsides de los fagos se ensamblan para formar virus completos.
9. Durante la liberación, la lisozima del fago degrada la pared celular bacteriana, y se liberan los fagos nuevos.
10. Durante el ciclo lisogénico, los genes del profago son regulados por un represor codificado por el profago. El profago se replica cada vez que la célula se divide.
11. La exposición a ciertos mutágenos puede causar la escisión del profago y la iniciación del ciclo lítico.
12. Debido a la lisogenia, las células lisogénicas son inmunes a la reinfección por el mismo fago y pueden sufrir conversión fágica.
13. Un fago lisogénico puede transferir los genes bacterianos de una célula a otra por transducción. Cualquier gen puede ser transferido en la transducción generalizada, y pueden transferirse genes específicos en la transducción especializada.

### Multiplicación de virus animales (pp. 373-380)

14. Los virus animales se fijan a la membrana plasmática de la célula huésped.
15. El ingreso tiene lugar por endocitosis o fusión.
16. En los virus animales, la cubierta se pierde por la acción de enzimas del virus o de la célula huésped.
17. El DNA de la mayoría de los virus de DNA es liberado en el núcleo de la célula huésped. La transcripción y la traducción del DNA viral producen DNA viral y más tarde las proteínas de la cápside, que son sintetizadas en el citoplasma de la célula huésped.
18. Los virus de DNA incluyen Adenoviridae, Poxviridae, Herpesviridae, Papovaviridae y Hepadnaviridae.
19. La multiplicación de los virus de RNA tiene lugar en el citoplasma de la célula huésped. La RNA polimerasa dependiente de RNA sintetiza un RNA bicatenario.
20. La cadena + del RNA de los Picornaviridae actúa como mRNA y dirige la síntesis de RNA polimerasa dependiente de RNA.
21. La cadena + del RNA de los Togaviridae actúa como molde de la RNA polimerasa dependiente de RNA, y el mRNA se transcribe a partir de una nueva cadena – de RNA.
22. La cadena – del RNA de los Rhabdoviridae es un molde para la RNA polimerasa dependiente de RNA viral, que transcribe mRNA.
23. Los Reoviridae son digeridos en el citoplasma de la célula huésped para liberar mRNA para la biosíntesis viral.
24. La transcriptasa inversa de los Retroviridae (RNA polimerasa dependiente de RNA) transcribe DNA a partir de RNA.
25. Después del ensamblaje, los virus son liberados. Un método de liberación (y formación de la envoltura) es la brotación. Los virus sin envoltura son liberados por rotura de la membrana de la célula huésped.

### Virus y cáncer (pp. 380-382)

1. La primera relación entre el cáncer y los virus se demostró a principios del siglo XX, cuando se transfirieron leucemia de pollo y sarcoma de pollo a animales sanos mediante filtrados sin células.

#### Transformación de células normales en células tumorales (p. 381)

2. Cuando se activan, los oncogenes transforman células normales en células cancerosas.
3. Los virus capaces de producir tumores se denominan virus oncogénicos.
4. Varios virus de DNA y retrovirus son oncogénicos
5. El material genético de los virus oncogénicos se integra en el DNA de la célula huésped.
6. Las células transformadas pierden la inhibición por contacto, contienen antígenos específicos del virus (antígenos TSTA y T), presentan anomalías cromosómicas y pueden producir tumores cuando se las inyecta a animales susceptibles.

#### Virus de DNA oncogénicos (p. 381)

7. Los virus oncogénicos se encuentran entre los Adenoviridae, los Herpesviridae, los Poxviridae y los Papovaviridae.

#### Virus de RNA oncogénicos (pp. 381-382)

8. La capacidad del virus para producir tumores se relaciona con la producción de transcriptasa inversa. El DNA sintetizado a partir del RNA viral se incorpora como provirus al DNA de la célula huésped.
9. Un provirus puede permanecer latente, producir virus o transformar la célula huésped.

#### Virus para el tratamiento del cáncer (p. 382)

10. Los virus oncolíticos infectan y lisan células cancerosas.

### Infecciones virales latentes (p. 382)

1. En una infección viral latente, el virus permanece en la célula huésped durante períodos prolongados sin provocar infección.
2. Son ejemplos el herpes simple y el herpes zóster.

### Infecciones virales persistentes (pp. 382-383)

1. Las infecciones virales persistentes son procesos patológicos que ocurren durante un período prolongado y suelen ser fatales.
2. Las infecciones virales persistentes son causadas por virus convencionales; los virus se acumulan durante un período prolongado.

### Priones (p. 383)

1. Los priones son proteínas infecciosas que se descubrieron en la década de 1980.
2. Todas las enfermedades por priones, como la ECJ y la enfermedad de la vaca loca, causan degeneración del tejido cerebral.
3. Las enfermedades por priones son resultado de una proteína alterada; la causa puede ser una mutación del gen normal para $PrP^{C}$ o el contacto con una proteína alterada ($PrP^{Sc}$).

### Virus y viroides vegetales (pp. 383-385)

1. Los virus vegetales deben ingresar en los huéspedes vegetales a través de heridas o con parásitos invasores, por ejemplo, insectos.
2. Algunos virus vegetales también se multiplican en células de insecto (vector).
3. Los viroides son fragmentos infecciosos de RNA que causan algunas enfermedades vegetales, como la enfermedad del tubérculo fusiforme de la patata.

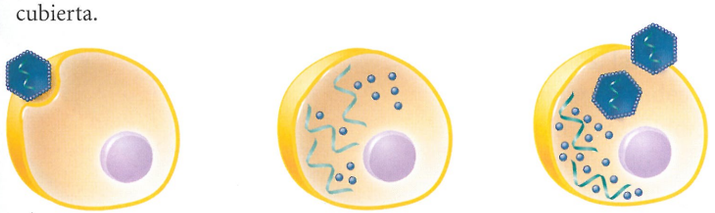
# Cuestionario de estudio

Al final del libro pueden consultarse las respuestas de las Preguntas de revisión, opciones múltiples, de razonamiento y de aplicación clínica.

## Conocimientos y comprensión

### Preguntas de revisión

1. ¿Por qué se clasifican los virus como parásitos intracelulares obligatorios?
2. Enumere las cuatro propiedades que definen a un virus. ¿Qué es un virión?
3. Describa las cuatro clases morfológicas de virus; luego dibuje y dé un ejemplo de cada uno.
4. DIBÚJELO Rotule los principales eventos de fijación, biosíntesis, ingreso y maduración de un virus de RNA con cadena +. Dibuje la pérdida de la cubierta.



5. Compare la biosíntesis de un virus de RNA de cadena + y un virus de RNA de cadena –.
6. Algunos antibióticos activa genes de fagos. El MRSA que libera leucocidina de Panton-Valentine causa una enfermedad potencialmente moral. ¿Por qué puede suceder esto después del tratamiento antibiótico?
7. Recuerde por el Capítulo 1 que los postulados de Koch se utilizan para determinar la etiología de una enfermedad. ¿Por qué resulta difícil determinar la etiología de
   a. una infección viral, como la gripe?
   b. cáncer?
8. Las infecciones virales persistentes, como (a) _____ podrían ser causadas por (b) _____ que son (c) _____.
9. Los virus vegetales no pueden penetrar en las células vegetales intactas porque (a) _____ ; en consecuencia, ingresan en las células por (b) _____. Los virus vegetales pueden cultivarse en (c) _____.
10. NÓMBRELO Identifique la familia viral que infecta piel, mucosa y células nerviosas; causa infecciones que pueden ser recurrentes debido a la latencia, y tiene geometría poliédrica.

### Preguntas de opciones múltiples

1. Coloque los siguientes elementos en el orden más probable para la síntesis de un bacteriófago: 1) lisozima del fago, 2) mRNA, 3) DNA, 4) proteínas virales, 5) DNA polimerasa.
   **a.** 5, 4, 3, 2, 1
   **b.** 1, 2, 3, 4, 5
   **c.** 5, 3, 4, 2, 1,
   **d.** 3, 5, 2, 4, 1
   **e.** 2, 5, 3, 4, 1

2. Las moléculas que actúan como mRNA pueden incorporarse a las cápsides virales recién sintetizadas de todos los siguientes virus, *excepto*
   **a.** Picornavirus de RNA de cadena +.
   **b.** Togavirus de RNA de cadena +.
   **c.** Rhabdovirus de RNA de cadena –.
   **d.** Reovirus de RNA bicatenarios.
   **e.** *Rotavirus.*
3. Un virus con RNA polimerasa dependiente de RNA
   **a.** sintetiza DNA a partir de un molde de RNA.
   **b.** sintetiza RNA bicatenario a partir de un molde de RNA.
   **c.** sintetiza RNA bicatenario a partir de un molde de DNA.
   **d.** transcribe mRNA a partir de DNA.
   **e.** Ninguna de las opciones anteriores.
4. ¿Cuál de los siguientes pasos sería el primero en la biosíntesis de un virus con transcriptasa inversa?
   **a.** Se debe sintetizar una cadena complementaria de RNA.
   **b.** Se debe sintetizar RNA bicatenario.
   **c.** Se debe sintetizar una cadena de DNA complementaria a partir de un molde de RNA.
   **d.** Se debe sintetizar una cadena de DNA complementaria a partir de un molde de DNA.
   **e.** Ninguna de las opciones anteriores.
5. Un ejemplo de lisogenia en animales podría corresponder a
   **a.** infecciones virales lentas.
   **b.** infecciones virales latentes.
   **c.** bacteriófagos T simétricos.
   **d.** infecciones que causan muerte celular.
   **e.** Ninguna de las opciones anteriores.
6. La capacidad que tiene un virus de infectar un microorganismo está regulada por
   **a.** la especie huésped.
   **b.** el tipo de célula.
   **c.** la disponibilidad de un sitio de fijación.
   **d.** factores celulares necesarios para la replicación viral.
   **e.** Todas las opciones anteriores.
7. ¿Cuál de los siguientes enunciados es *falso*?
   **a.** Los virus contienen DNA o RNA.
   **b.** El ácido nucleico de un virus está rodeado por una cubierta proteica.
   **c.** Para multiplicarse dentro de las células vivas, los virus usan mRNA, tRNA y ribosomas virales.
   **d.** Los virus causan la síntesis de elementos infecciosos especializados.
   **e.** Los virus se multiplican dentro de células vivas.
8. Coloque los siguientes elementos en el orden en que se encuentran en una célula huésped: 1) proteínas de la cápside, 2) partículas infecciosas del fago, 3) ácido nucleico del fago.
   **a.** 1, 2, 3
   **b.** 3, 2, 1
   **c.** 2, 1, 3
   **d.** 3, 1, 2
   **e.** 1, 3, 2
9. ¿Cuál de los siguientes virus *no* inicia la síntesis de DNA?
   **a.** Un virus de DNA bicatenario (Poxviridae).
   **b.** Un virus de DNA con transcriptasa inversa (Hepadnaviridae).
   **c.** Un virus de RNA con transcriptasa inversa (Retroviridae).
   **d.** Un virus de RNA monocatenario (Togaviridae).
   **e.** Ninguno de los anteriores.
10. Una especie viral *no* se define sobre la base de los síntomas de enfermedad que causa. El mejor ejemplo de ello es
    **a.** la poliomielitis.
    **b.** la rabia.
    **c.** la hepatitis.
    **d.** la varicela y el herpes zóster.
    **e.** el sarampión.

## Preguntas de razonamiento

1. Analice los argumentos en favor y en contra de la clasificación de los virus como organismos vivos.
2. En algunos virus los capsómeros actúan como enzimas y como soportes estructurales ¿Qué ventaja representa esto para el virus?
3. ¿Por qué fue importante el descubrimiento del sida simiano y del sida felino?
4. Los profagos y los provirus han sido descritos como similares a los plásmidos bacterianos. ¿Qué propiedades similares poseen? ¿En qué se diferencian?

## Preguntas de aplicación clínica

1. Un hombre de 40 años seropositivo para HIV presentó dolor abdominal, cansancio y fiebre de bajo grado (38 °C) durante 2 semanas. Un examen radiológico de tórax reveló infiltrados pulmonares. Las tinciones de Gram y para ácido-alcohol resistencia fueron negativas. Un cultivo viral reveló la causa de sus síntomas: un virus poliédrico envuelto, grande, de DNA bicatenario. ¿Cuál es la enfermedad? ¿Qué virus la causa? ¿Por qué se realizó un cultivo viral después de obtener los resultados de las tinciones de Gram y para ácido-alcohol resistencia?
2. Una niña recién nacida presentó extensas lesiones vesiculosas y ulcerosas en la cara y el tórax. ¿Cuál es la causa más probable de sus síntomas? ¿Cómo determinaría la causa viral de esta enfermedad sin efectuar un cultivo viral?
3. Para el 14 de mayo, dos personas que vivían en la misma casa habían muerto con un intervalo de 5 días entre sí. Su enfermedad se caracterizó por fiebre de comienzo brusco, dolor muscular, cefalea y tos, seguidos por la aparición rápida de insuficiencia respiratoria. Al final del año, se habían confirmado 36 casos de esta enfermedad, con una tasa de mortalidad del 50%. Un miembro de las familias Orthomyxoviridae, Bunyaviridae o Adenoviridae podría causar esta enfermedad. Diferencie estas familias por método de transmisión, morfología, ácido nucleico y tipo de replicación. El reservorio de esta enfermedad son los ratones. (*Pista:* Véase Capítulo 23).



## Desde la clínica

Como enfermera sanitarista del condado, usted controla los informes de enfermedades de notificación obligatoria. La incidencia anual comunicada de criptosporidiasis en su estado (población de 3,1 millones) es de 7,5 casos cada 100 000 habitantes. Está finalizando diciembre, y este año usted ha visto 65 casos de criptosporidiasis en su condado de 430 000 habitantes. **Calcule la tasa de incidencia comunicada del condado. ¿Cómo se compara con la tasa estatal? Asuma que solo una cada diez personas con diarrea debida a criptosporidiasis busca diagnóstico y tratamiento médico. En esta circunstancia, ¿cuál es la verdadera incidencia en su condado?**

*Pista: la incidencia por 100 000 nos permite comparar la frecuencia de una enfermedad en distintas regiones, porque es una tasa que tiene en cuenta las diferencias de la población.*

$$\text{Incidencia} = \frac{\text{número de casos}}{\text{población total}} \times 100\,000$$

W Nota: las respuestas de **Desde la clínica** se encuentran en el sitio web de este libro.

# 14 Principios de enfermedad y epidemiología

Ahora que el lector tiene un conocimiento básico de las estructuras y las funciones de los microorganismos, y alguna idea de la variedad de microorganismos que existen, se puede considerar la forma en que interactúan el cuerpo humano y los diversos microorganismos en términos de salud y enfermedad.

Todas las personas cuentan con defensas para mantener su salud. Sin embargo, pese a ellas, siguen siendo susceptibles a **patógenos** (microorganismos causantes de enfermedades). Hay un equilibrio bastante delicado entre las defensas humanas y los mecanismos patogénicos de los microorganismos. Cuando las defensas humanas son resistentes a estas capacidades de los patógenos, se mantiene la salud; cuando la capacidad de los patógenos supera las defensas humanas, sobreviene la enfermedad. Una vez establecida la enfermedad, la persona infectada puede recuperarse por completo, sufrir un daño temporario o permanente, o morir.

En la siguiente sección del libro se analizan algunos de los principios de infección y enfermedad, los mecanismos por medio de los cuales los patógenos causan enfermedades, las defensas del organismo contra la enfermedad y las formas de prevenir las enfermedades microbianas mediante la vacunación y el control con fármacos. Este capítulo considera los principios generales de enfermedad, y comienza con un análisis del significado y el alcance de la patología. En la última sección del presente capítulo, "Epidemiología", el lector aprenderá la utilidad de estos principios en el estudio y el control de las enfermedades. Conocer estos principios es vital para prevenir la transmisión de enfermedades a los pacientes en contextos asistenciales. La infección hospitalaria por bacterias *Clostridium difficile* mostradas en la fotografía se comenta en el **Caso clínico**.

***Clostridium difficile.***

# Patología, infección y enfermedad

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**14-1** Definir *patología, etiología, infección y enfermedad.*

**Patología** es el estudio científico de las enfermedades (*pathos* = sufrir; *logos* = ciencia). La patología se ocupa, en primer lugar, de la causa o **etiología** de la enfermedad y, en segundo lugar, estudia la **patogenia** o la manera en que se desarrolla la enfermedad. En tercer lugar, la patología considera los *cambios estructurales* y *funcionales* causados por la enfermedad y sus efectos sobre el organismo.

Aunque en ocasiones los términos *infección* y *enfermedad* se utilizan como sinónimos, su significado es algo diferente. La **infección** es la invasión o colonización del cuerpo por microorganismos patógenos; la **enfermedad** aparece cuando la infección provoca algún cambio del estado de salud. La enfermedad es un estado anormal en el que una parte del cuerpo, o todo, es incapaz de cumplir con sus funciones normales. Puede haber una infección en ausencia de enfermedad detectable. Por ejemplo, el cuerpo puede estar infectado por el virus que causa sida, sin que presente síntomas de la enfermedad.

La presencia de un tipo particular de microorganismo en una parte del cuerpo donde normalmente no se encuentra también se denomina infección y puede causar enfermedad. Por ejemplo, si bien en condiciones normales hay gran cantidad de *E. coli* en el intestino sano, la infección de las vías urinarias por este microorganismo suele provocar enfermedad.

Pocos microorganismos son patógenos. De hecho, la presencia de algunos microorganismos incluso puede ser beneficiosa para el huésped. Por ende, antes de analizar el papel de los microorganismos en la producción de la enfermedad, se considerará la relación entre los microorganismos y el cuerpo humano sano.

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

✓ ¿Cuáles son los objetivos de la patología? **14-1**

# Microflora normal

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

**14-2** Definir *microflora normal* y *microflora transitoria.*
**14-3** Comparar comensalismo, mutualismo y parasitismo, y dar un ejemplo de cada uno.
**14-4** Comparar la microflora normal y la microflora transitoria con microorganismos oportunistas.

Por lo general, los mamíferos (incluidos los seres humanos) están libres de microbios en el útero. Sin embargo, al nacer, comienzan a establecerse las poblaciones microbianas normales y características. Justo antes de que una mujer dé a luz, los lactobacilos de la vagina se reproducen con rapidez. El primer contacto del recién nacido con los microorganismos suele ser con estos lactobacilos, que se transforman en los microorganismos predominantes en el intestino del recién nacido. Cuando se inicia la respiración y la alimentación, se introducen más microorganismos en el cuerpo del recién nacido desde el ambiente. Después del nacimiento, *E. coli* y otras bacterias adquiridas a partir de los alimentos comienzan a habitar en el intestino grueso. Estos microorganismos permanecen allí toda la vida y, en respuesta a los cambios de las condiciones ambientales, pueden aumentar o disminuir en cantidad y contribuir a la enfermedad.

Muchos otros microorganismos, habitualmente inocuos, se establecen por sí mismos dentro de otras partes del cuerpo normal del adulto y en su superficie. Un cuerpo humano típico contiene $1 \times 10^{13}$ células corporales y alberga alrededor de $1 \times 10^{14}$ células bacterianas (10 veces más células bacterianas que humanas). Esto da una idea de la abundancia de microorganismos que residen normalmente en el cuerpo de las personas. En 2007, comenzó el **Proyecto Microbioma Humano** (véase **Ilustraciones destacadas**, **Capítulo 19**) para analizar las comunidades microbianas denominadas *microbiomas* que viven en el cuerpo humano. Su objetivo es determinar la relación entre los cambios del microbioma humano y la salud y la enfermedad humana. El microbioma humano es más diverso de que lo que se pensaba antes. En la actualidad, los investigadores están comparando los microbiomas de voluntarios sanos y de voluntarios con enfermedades específicas. Los microorganismos que establecen una residencia más o menos permanente (colonizan), pero que no provocan enfermedad en condiciones normales, son miembros de la **microflora normal**, o denominada con menor frecuencia **flora normal*** (**Fig. 14.1**). Otros, denominados **microflora transitoria**, pueden estar presentes durante varios días, semanas o meses, y luego desaparecer. Los microorganismos no se encuentran en todo el cuerpo de los seres humanos, sino que se localizan en ciertas regiones, como se muestra en el **Cuadro 14.1** de la página 392.

Muchos factores determinan la distribución y la composición de la microflora normal. Entre ellos, hay nutrientes, factores físicos y químicos, las defensas del huésped y factores mecánicos. Los microbios varían respecto de los tipos de nutrientes que pueden utilizar

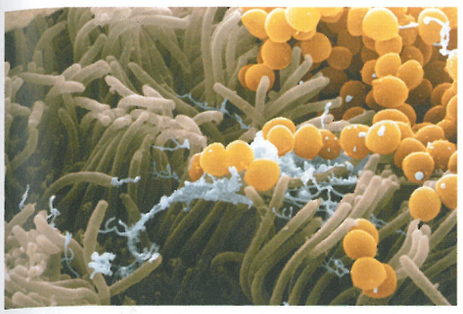
## Caso clínico: tiempo en el baño

Jamil Carter se encuentra otra vez en el baño. Desde que fue hospitalizado por una infección urinaria hace 6 meses, ha estado afectado por fiebre, escalofríos y diarrea grave. Ha perdido 6,80 kg (15 libras) desde su hospitalización. Jamil tiene 75 años, está jubilado y vive con su esposa y un hijo adulto. No fuma y rara vez bebe alcohol. En el hospital fue tratado con los antibióticos ceftriaxona y ciprofloxacina por la infección urinaria. Presentó diarrea 3 días después del alta hospitalaria, que ha persistido desde entonces.

**¿Qué podría estar causando la diarrea y otros síntomas de Jamil? Siga leyendo para descubrirlo.**

390 403 405 407 412

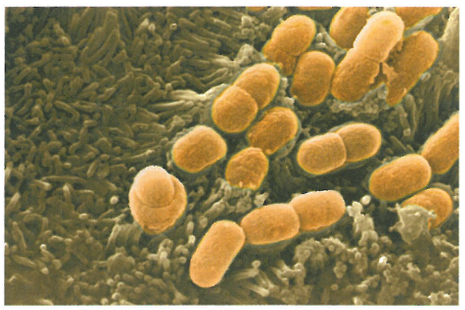
*Históricamente, las bacterias alguna vez se clasificaron como plantas y, por consiguiente, las bacterias del cuerpo humano se denominaron flora normal.



**(a)** Bacterias (esferas anaranjadas) en la superficie del epitelio nasal MEB 2 μm



**(b)** Bacterias (marrones) en el revestimiento del estómago MEB 2,5 μm



**(c)** Bacterias (anaranjadas) en el intestino delgado MEB 1 μm

**Figura 14.1 Microflora normal representativa de diferentes regiones del cuerpo.**

? ¿Cuál es el valor de la microflora normal?

como fuente de energía. En consecuencia, los microbios pueden colonizar solo aquellos sitios del cuerpo que pueden aportar los nutrientes apropiados. Estos nutrientes pueden derivar de células muertas, alimentos presentes en el tubo digestivo, productos de secreción y excreción de las células, y sustancias de los líquidos orgánicos.

Una serie de factores físicos y químicos afectan el crecimiento de los microbios y, en consecuencia, el crecimiento y la composición de la microflora normal. Entre ellos figuran la temperatura, el pH, la disponibilidad de oxígeno y dióxido de carbono, la salinidad y la luz solar.

En los Capítulos 16 y 17 se verá que el cuerpo humano tiene ciertas defensas contra los microbios. Estas defensas consisten en diversas moléculas y células activadas que destruyen a los microbios, inhiben su crecimiento, impiden su adhesión a la superficie de las células huésped y neutralizan las toxinas que producen. Si bien estas defensas son sumamente importantes contra los patógenos, se desconoce su papel en la determinación y la regulación de la microflora normal.

Ciertas regiones del cuerpo están sometidas a fuerzas mecánicas que pueden afectar la colonización por la microflora normal. Por ejemplo, las acciones masticatorias de los dientes y los movimientos de la lengua pueden desalojar los microorganismos fijados a las superficies de los dientes y las mucosas. En el tubo digestivo, el flujo de la saliva y las secreciones digestivas, y los diversos movimientos musculares de la garganta, el esófago, el estómago y el intestino pueden eliminar a los microbios no adheridos. La acción de lavado de la orina también elimina los microbios no adheridos. En el aparato respiratorio, el moco atrapa microbios que luego son impulsados hacia la garganta por los cilios para su eliminación.

Las condiciones provistas por el huésped en una localización particular del cuerpo varían de una persona a otra. Entre los factores que también afectan la microflora normal figuran la edad, el estado nutricional, la dieta, el estado de salud, la discapacidad, la hospitalización, el estrés, el clima, la geografía, la higiene personal, las condiciones de vida, la ocupación y el estilo de vida.

En el **Cuadro 14.1**, se describe la principal microflora normal de las diferentes regiones del cuerpo y algunas características distintivas de cada región. Asimismo, la microflora normal se analiza más específicamente en la Parte Cuatro.

En el laboratorio es posible criar animales sin microflora. La mayor parte de los mamíferos libres de gérmenes usados en investigación se obtienen mediante la cría en un ambiente estéril. Por una parte, la investigación con animales libres de gérmenes ha demostrado que los microbios no son absolutamente esenciales para la vida animal. Por otra parte, esta investigación ha demostrado que los animales libres de gérmenes presentan un desarrollo insuficiente del sistema inmunitario y que son inusualmente susceptibles a infecciones y enfermedades graves. Los animales libres de gérmenes también requieren más calorías y vitaminas que los animales normales.

## Relaciones entre la microflora normal y el huésped

Una vez establecida, la microflora normal beneficia al huésped al impedir el crecimiento excesivo de microorganismos perjudiciales. Este fenómeno se denomina **antagonismo microbiano** o **exclusión competitiva**. El antagonismo microbiano implica la competencia entre microbios. Una consecuencia de esta competencia es que la microflora normal protege al huésped contra la colonización por posibles microbios patógenos al competir por los nutrientes, producir sustancias dañinas para los microbios invasores e incidir en condiciones como el pH y la disponibilidad de oxígeno. Cuando se altera este equilibrio entre la microflora normal y los microbios patógenos, puede sobrevenir la enfermedad. Por ejemplo, la microflora bacteriana normal de la vagina de las mujeres adultas mantiene un pH local de alrededor de 4. La presencia de la microflora normal inhibe el crecimiento excesivo de la levadura *Candida albicans*, que crece cuando se altera el equilibrio entre la microflora normal y los patógenos, y cuando se modifica el pH. Si se elimina la población bacteriana mediante antibióticos, duchas vaginales excesivas o desodorantes, el pH de la vagina se vuelve casi neutro, y *C. albicans* puede proliferar y transformarse en el microorganismo dominante de esa región. Esta condición puede causar una forma de vaginitis (infección vaginal).

Otro ejemplo de antagonismo microbiano se observa en el intestino grueso. Las células de *Escherichia coli* producen bacteriocinas, proteínas que inhiben el crecimiento de otras bacterias de la misma especie o de especies muy relacionadas, como por ejemplo los pató-

## CUADRO 14.1 Microflora normal representativa por región corporal

| Región | Componentes principales | Comentarios |
|---|---|---|
| **Piel** | *Propionibacterium, Staphylococcus, Corynebacterium, Micrococcus, Acinetobacter, Brevibacterium, Candida* (hongo) y *Malassezia* (hongo) | • La mayoría de los microbios en contacto directo con la piel no se tornan residentes, porque las secreciones del sudor y las glándulas sebáceas tienen propiedades antimicrobianas.<br>• La queratina es una barrera resistente, y el bajo pH de la piel inhibe a muchos microbios.<br>• La piel también tiene un contenido de humedad relativamente bajo. |
| **Ojos (conjuntiva)** | *Staphylococcus epidermidis, S. aureus*, difteroides, *Propionibacterium, Corynebacterium*, estreptococos y *Micrococcus* | • La conjuntiva, una continuación de la piel o de la mucosa, contiene básicamente la misma microflora hallada en la piel.<br>• Las lágrimas y el parpadeo también eliminan algunos microbios o inhiben la colonización de otros. |
| **Nariz y garganta Vías respiratorias superiores** | *Staphylococcus aureus, S. epidermidis* y difteroides aerobios en la nariz; *S. epidermidis, S. aureus*, difteroides, *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus y Neisseria* en la garganta | • Si bien parte de la microflora normal está compuesta por patógenos en potencia, su capacidad de causar enfermedades se ve reducida por el antagonismo microbiano.<br>• Las secreciones nasales destruyen o inhiben a muchos microbios, y el moco y la acción ciliar eliminan a otros tantos. |
| **Boca** | *Streptococcus, Lactobacillus, Actinomyces, Bacteroides, Veillonella, Neisseria, Haemophilus, Fusobacterium, Treponema, Staphylococcus, Corynebacterium y Candida* (hongo) | • La humedad abundante, el calor y la presencia constante de alimentos hacen de la boca un ambiente ideal, que mantiene poblaciones microbianas muy grandes y variadas en la lengua, las mejillas, los dientes y las encías.<br>• Las acciones de morder, masticar, los movimientos de la lengua y el flujo de la saliva desalojan a los microbios. La saliva contiene varias sustancias antimicrobianas. |
| **Intestino grueso** | *Escherichia coli, Bacteroides, Fusobacterium, Lactobacillus, Enterococcus, Bifidobacterium, Enterobacter, Citrobacter, Proteus, Klebsiella y Candida* (hongo) | • El intestino grueso contiene la mayor cantidad de microflora residente del organismo, debido a la disponibilidad de humedad y alimentos.<br>• El moco y la descamación periódica del revestimiento impiden que muchos microorganismos se adhieran al revestimiento del tubo digestivo, y la mucosa produce varios compuestos químicos antimicrobianos.<br>• La diarrea también barre parte de la microflora normal. |
| **Aparato urinario y reproductor** | *Staphylococcus, Micrococcus, Enterococcus, Lactobacillus, Bacteroides*, difteroides aerobios, *Pseudomonas, Klebsiella* y *Proteus* en la uretra; lactobacilos, difteroides aerobios, *Streptococcus, Staphylococcus, Bacteroides, Clostridium, Candida albicans* (hongo) y *Trichomonas vaginalis* (protozoo) en la vagina | • En ambos sexos, la uretra inferior tiene una población residente; la vagina tiene una población de microbios tolerantes al ácido debido a la naturaleza de sus secreciones.<br>• El moco y la descamación periódica del revestimiento impiden que los microbios se fijen a este; el flujo urinario elimina mecánicamente los microbios, y el pH de la orina y la urea son antimicrobianos.<br>• Los cilios y el moco expelen microbios del cuello uterino hacia la vagina, cuya acidez los inhibe o los destruye. |

genos *Salmonella* y *Shigella*. Una bacteria que fabrica una bacteriocina particular no es eliminada por ella, pero puede ser destruida por otras. En microbiología médica se utilizan las bacteriocinas para ayudar a identificar distintas cepas de bacterias. Esta identificación contribuye a determinar si varios brotes de una enfermedad infecciosa son causados por una o más cepas de una bacteria.

Un ejemplo final involucra otra bacteria, *Clostridium difficile*, también del intestino grueso. La microflora normal del intestino grueso inhibe de manera eficaz a *C. difficile*, posiblemente porque torna inaccesibles los receptores del huésped, compite por los nutrientes disponibles o produce bacteriocinas. Sin embargo, si se elimina la microflora normal (p. ej., mediante antibióticos), *C. difficile* puede transformarse en un problema. Este microorganismo es responsable de casi todas las infecciones gastrointestinales posteriores a un tratamiento antibiótico, desde la diarrea leve hasta una colitis (inflamación de colon) grave o incluso fatal. En 2013, un infectólogo canadiense trató de manera exitosa infecciones por *C. difficile* con píldoras que contenían microflora intestinal normal. La microflora normal se obtuvo de familiares del paciente.

La relación entre la microflora normal y el huésped se denomina **simbiosis**, una relación entre dos microorganismos en la que, por lo menos uno depende del otro (Fig. 14.2). En la relación simbiótica denominada **comensalismo**, uno de los organismos se beneficia y el otro no es afectado. Muchos de los microorganismos que componen la microflora normal son comensales; por ejemplo, *Staphylococcus epidermidis* que habita en la superficie de la piel, las corinebacterias que habitan en la superficie del ojo y ciertas micobacterias saprófitas que habitan en el oído y los genitales externos. Estas bacterias viven de las secreciones y las células descamadas, y no causan beneficios ni daños evidentes al huésped.

ASM: los microorganismos, celulares y virales pueden interactuar con huéspedes humanos y no humanos de manera benéfica, neutral o deletérea.

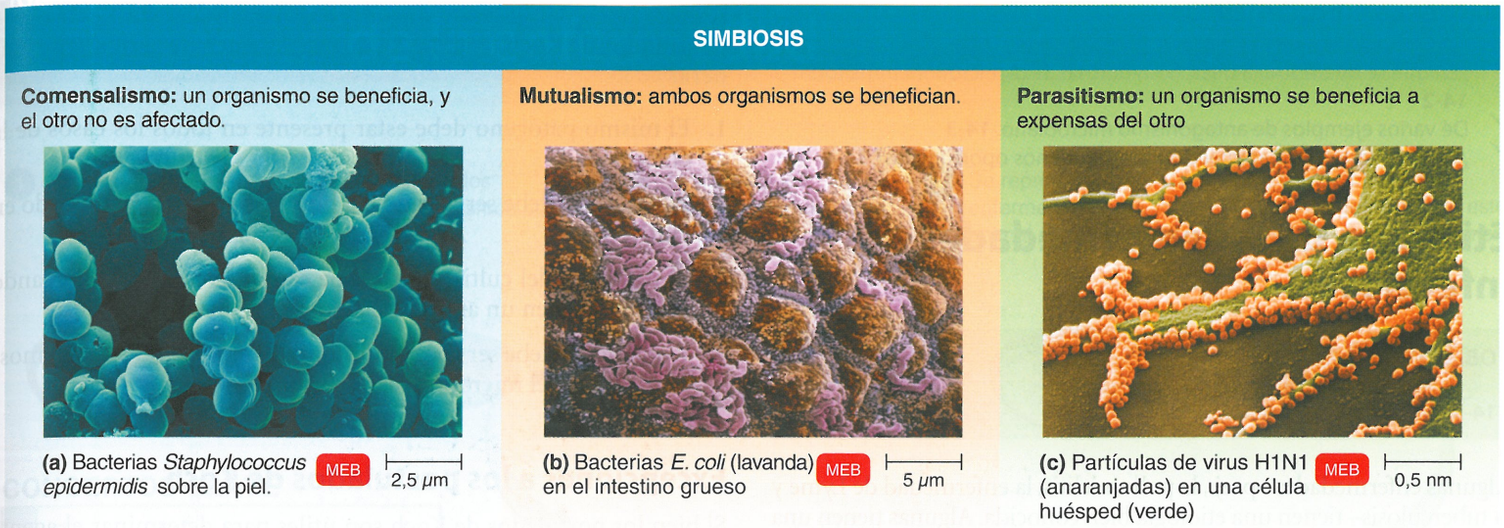



**Figura 14.2 Simbiosis.**

? ¿Qué tipo de simbiosis es la que representa mejor la relación entre seres humanos y *E. coli*?

El **mutualismo** es un tipo de simbiosis que beneficia a ambos organismos. Por ejemplo, el intestino grueso contiene bacterias, como *E. coli*, que sintetizan vitamina K y algunas vitaminas del grupo B, que se incorporan al torrente sanguíneo y son distribuidas para su uso por las células corporales. Por su parte, el intestino grueso provee nutrientes usados por las bacterias, lo que les permite sobrevivir.

Estudios genéticos recientes han hallado cientos de genes de resistencia a antibióticos en las bacterias intestinales. Puede parecer conveniente que estas bacterias sobrevivan mientras una persona recibe antibióticos por una enfermedad infecciosa; sin embargo, estas bacterias beneficiosas pueden ser capaces de transferir genes de resistencia a antibióticos a los patógenos.

En otro tipo de simbiosis, un organismo se beneficia al obtener nutrientes a expensas del otro; esta relación se denomina **parasitismo**. Muchas bacterias causantes de enfermedades son parásitos.

## Microorganismos oportunistas

Si bien es conveniente categorizar por tipo las relaciones simbióticas, es preciso recordar que, en ciertas condiciones, la relación puede modificarse. Por ejemplo, en las circunstancias adecuadas, un microorganismo mutualista como *E. coli* puede tornarse perjudicial. Por lo general, *E. coli* es inofensiva mientras permanece en el intestino grueso; pero si accede a otros sitios, como la vejiga, los pulmones, la médula espinal o una herida, puede causar infecciones urinarias, infecciones pulmonares, meningitis o abscesos, respectivamente. Los microbios como *E. coli* se denominan **patógenos oportunistas**. Estos no causan enfermedad en su hábitat normal en una persona sana, pero pueden hacerlo en un ambiente distinto. Por ejemplo, los microbios que acceden al organismo a través de soluciones de continuidad de la piel o de las mucosas pueden causar infecciones oportunistas. Además, si el huésped ya está debilitado o comprometido por una infección, microbios que suelen ser inofensivos pueden volverse patógenos. El sida suele asociarse con una infección oportunista frecuente, la neumonía por *Pneumocystis*, causada por el microorganismo oportunista *Pneumocystis jirovecii* (véase **Fig. 24.19**, página 700). Esta infección secundaria puede afectar a pacientes con sida, debido a la supresión de su sistema inmunitario. Antes de la epidemia de sida, este tipo de neumonía era rara. Los patógenos oportunistas poseen otras características que contribuyen a su capacidad de causar enfermedad. Por ejemplo, se encuentran en cantidades relativamente grandes dentro del cuerpo, sobre este o en el ambiente externo. Algunos de ellos pueden hallarse en localizaciones relativamente protegidas de las defensas del organismo, y algunos son resistentes a los antibióticos.

Además de los simbiontes habituales, muchas personas son portadoras de otros microorganismos que por lo general se consideran patógenos pero que pueden no causar enfermedad en esas personas. Entre los patógenos portados con frecuencia por individuos sanos, se encuentran los echovirus (*echo* proviene de *e*nteric *c*ytopathogenic *h*uman *o*rphan [huérfano]), que pueden provocar enfermedades intestinales, y los adenovirus, que pueden ocasionar enfermedades respiratorias. *Neisseria meningitidis*, un residente a menudo benigno de las vías respiratorias, puede causar meningitis, una enfermedad que inflama las membranas del encéfalo y la médula espinal. *Streptococcus pneumoniae*, un residente normal de la nariz y la garganta, puede causar un tipo de neumonía.

## Cooperación entre microorganismos

No solo la competencia entre microbios puede causar enfermedades; la cooperación entre los microorganismos también puede ser un factor en la etiología de la enfermedad. Por ejemplo, se observó que los patógenos que causan enfermedad periodontal y gingivitis tienen receptores, no para los dientes, sino para los estreptococos orales que los colonizan.

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

- ✓ ¿En qué se diferencia la microflora normal de la microflora transitoria? **14-2**
- ✓ Dé varios ejemplos de antagonismo microbiano. **14-3**
- ✓ ¿Cómo pueden causar infección los patógenos oportunistas? **14-4**

# Etiología de las enfermedades infecciosas

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**14-5** Enumerar los postulados de Koch.

Algunas enfermedades –p. ej., la poliomielitis, la enfermedad de Lyme y la tuberculosis– tienen una etiología bien conocida. Algunas tienen una etiología que no se conoce por completo, por ejemplo, la relación entre ciertos virus y el cáncer; en otras, como la enfermedad de Alzheimer, la etiología se desconoce. Por supuesto, no todas las enfermedades son causadas por microorganismos. Por ejemplo, la hemofilia es una *enfermedad hereditaria (genética)*; mientras que la artrosis y la cirrosis se consideran *enfermedades degenerativas*. Hay varias otras categorías de enfermedad, pero aquí solo se considerarán las *enfermedades infecciosas*, es decir, las causadas por microorganismos. Para explicar la forma en que los microbiólogos determinan la etiología de una enfermedad infecciosa, se analizará con mayor detalle el trabajo de Robert Koch que se presentó en el Capítulo 1 (página 9).

## Postulados de Koch

En la reseña histórica de la microbiología presentada en el Capítulo 1 se analizaron brevemente los famosos postulados de Koch. Cabe recordar que Koch fue un médico alemán que desempeñó un papel importante en establecer que los microorganismos causan enfermedades específicas. En 1877 publicó algunos trabajos preliminares sobre el carbunco, una enfermedad del ganado bovino que también puede afectar a los seres humanos. Koch demostró que cierta bacteria, hoy denominada *Bacillus anthracis*, siempre estaba presente en la sangre de los animales enfermos y no se encontraba en los animales sanos. Sabía que la mera presencia de las bacterias no probaba que habían causado la enfermedad, dado que podrían haber aparecido como consecuencia de esta. Por lo tanto, prosiguió con sus experimentos.

Tomó una muestra de sangre de un animal enfermo y la inyectó en uno sano. El segundo animal presentó la misma enfermedad y murió. Repitió este procedimiento muchas veces, siempre con el mismo resultado. (Un criterio clave para la validez de cualquier prueba científica es la repetición de los resultados experimentales). Koch también cultivó el microorganismo en líquidos fuera del cuerpo del animal y demostró que la bacteria podía causar carbunco aun después de muchas transferencias en cultivos.

Koch demostró que una enfermedad infecciosa específica (carbunco) es causada por un microorganismo específico (*B. anthracis*), que se puede aislar y cultivar en medios artificiales. Más adelante, utilizó el mismo método para demostrar que la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* es el agente etiológico de la tuberculosis.

La investigación de Koch provee un marco para el estudio de la etiología de cualquier enfermedad infecciosa. En la actualidad, se hace referencia a los requisitos experimentales de Koch como **postulados de Koch** (Fig. 14.3), que se resumen de la siguiente manera:

1. El mismo patógeno debe estar presente en todos los casos de la enfermedad.
2. El patógeno debe ser aislado del huésped enfermo y cultivado en cultivo puro.
3. El patógeno del cultivo puro debe causar la enfermedad cuando se lo inocula en un animal de laboratorio susceptible sano.
4. El patógeno debe ser aislado del animal inoculado y debe demostrarse que es el microorganismo original.

## Excepciones a los postulados de Koch

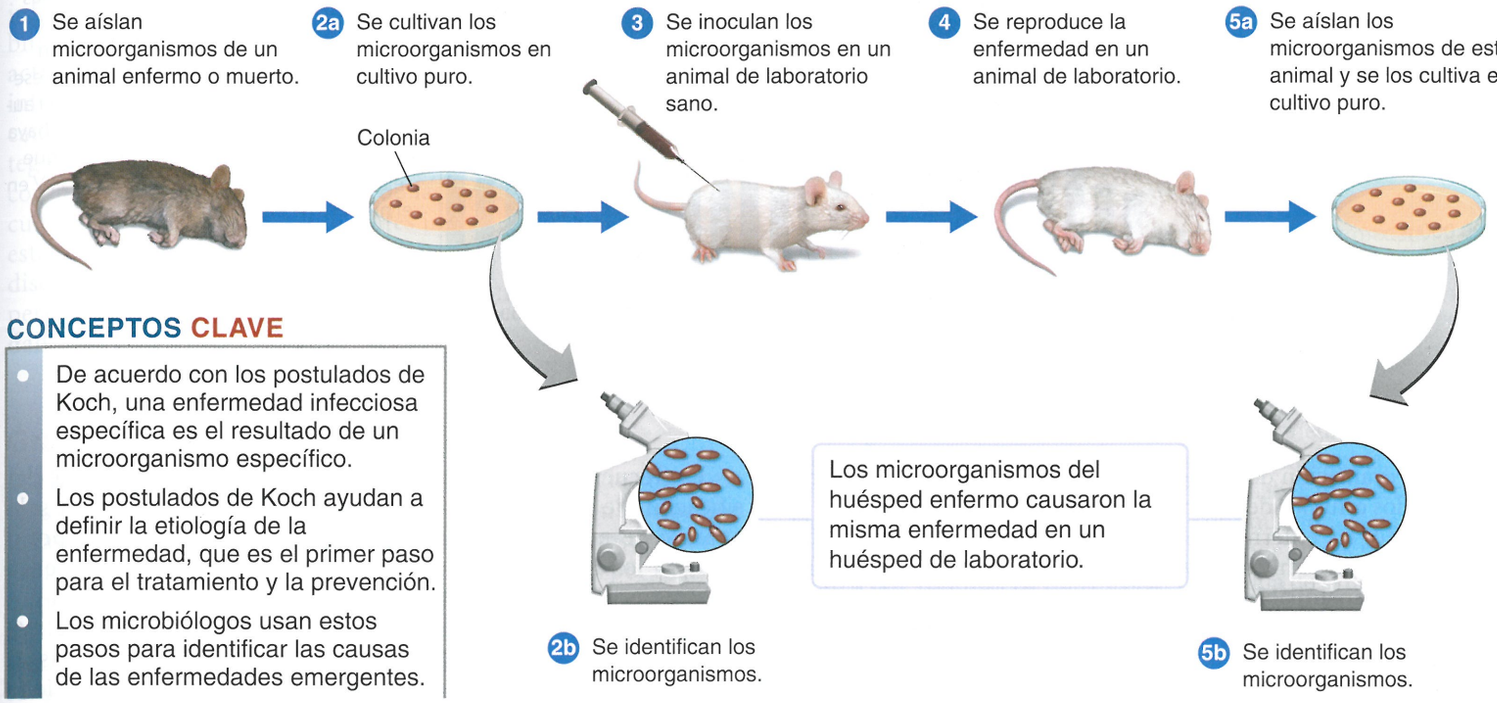
Si bien los postulados de Koch son útiles para determinar el agente causal de la mayoría de las enfermedades bacterianas, hay algunas excepciones. Por ejemplo, algunos microbios tienen requerimientos de cultivo singulares. Se sabe que la bacteria *Treponema pallidum* causa sífilis, pero nunca se han cultivado cepas virulentas en medios artificiales. El agente etiológico de la lepra, *Mycobacterium leprae*, tampoco se ha cultivado nunca en medios artificiales. Además, muchas rickettsias y virus patógenos no pueden cultivarse en medios artificiales porque solo se multiplican en el interior de las células.

El descubrimiento de microorganismos incapaces de crecer en medios artificiales exigió realizar algunas modificaciones de los postulados de Koch y utilizar métodos alternativos de cultivo y detección de ciertos microbios. Por ejemplo, cuando los investigadores que buscaban la causa microbiana de la legionelosis (enfermedad de los legionarios) no pudieron aislar el microbio directamente de una víctima, adoptaron la medida alternativa de inocular tejido pulmonar de una víctima en cobayos. Estos animales presentaron los síntomas similares a neumonía de la enfermedad, mientras que los cobayos inoculados con tejido de una persona no afectada no lo hicieron. Luego, se cultivaron muestras de tejido provenientes de los cobayos enfermos en sacos vitelinos de embriones de pollo, un método (véase Fig. 13.7, página 367) que revela el crecimiento de microbios sumamente pequeños. Después de la incubación de los embriones, la microscopia electrónica reveló bacterias baciliformes en los embriones de pollo. Por último, se usaron técnicas inmunológicas modernas (analizadas en el Capítulo 18) para demostrar que las bacterias presentes en los embriones de pollo eran iguales a las presentes en los cobayos y en los seres humanos enfermos.

En una serie de situaciones, un huésped humano exhibe ciertos signos y síntomas que solo se asocian con un patógeno determinado y su enfermedad. Por ejemplo, los patógenos responsables de la difteria y el tétanos causan signos y síntomas característicos que no pueden ser provocados por ningún otro microbio. Son, inequívocamente, los únicos microorganismos que producen sus respectivas enfermedades. En cambio, hay algunas enfermedades infecciosas que no están tan bien definidas y que constituyen otra excepción a los postulados de Koch. Por ejemplo, la nefritis (inflamación de los riñones) puede deberse a cualquiera de varios patógenos diferentes, todos los cuales causan los mismos signos y síntomas. En consecuencia, a menudo es difícil determinar qué microorganismo particular causa una enfermedad. Otras enfermedades infecciosas que en ocasiones tienen etiologías poco definidas son la neumonía,

FIGURA INTEGRADORA 14.3

# Postulados de Koch: comprensión de la enfermedad




**CONCEPTOS CLAVE**

- De acuerdo con los postulados de Koch, una enfermedad infecciosa específica es el resultado de un microorganismo específico.
- Los postulados de Koch ayudan a definir la etiología de la enfermedad, que es el primer paso para el tratamiento y la prevención.
- Los microbiólogos usan estos pasos para identificar las causas de las enfermedades emergentes.

la meningitis y la peritonitis (inflamación del peritoneo, la membrana que reviste el abdomen y recubre los órganos que se hallan en su interior).

Algunos patógenos que pueden causar varios cuadros patológicos representan otra excepción a los postulados de Koch. Por ejemplo, *Mycobacterium tuberculosis* participa en enfermedades de los pulmones, la piel, los huesos y órganos internos. *Streptococcus pyogenes* causa dolor de garganta, escarlatina, infecciones cutáneas (p. ej., erisipela) y osteomielitis (inflamación del hueso), entre otras enfermedades. Cuando se usan los signos y los síntomas clínicos junto con métodos de laboratorio, por lo general es posible distinguir estas infecciones de aquellas de los mismos órganos por otros patógenos.

Las consideraciones éticas también pueden imponer una excepción a los postulados de Koch. Por ejemplo, algunos agentes patógenos para los seres humanos no tienen otro huésped conocido. Uno de esos agentes es el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), la causa del sida. Esto plantea la cuestión ética de si pueden inocularse deliberadamente agentes infecciosos a seres humanos. En 1721, el rey Jorge I ofreció a prisioneros condenados la posibilidad de aceptar ser inoculados con viruela, para que se pudiera investigar una vacuna contra esa enfermedad (véase Capítulo 18), a cambio de la promesa de libertad en caso de que sobrevivieran. En la actualidad, los experimentos humanos con enfermedades intratables son inaceptables, aunque a veces se producen, de hecho, inoculaciones accidentales. Por ejemplo, un trasplante de médula ósea roja contaminada satisfizo el tercer postulado de Koch al probar que un herpesvirus causaba cáncer (véase página 381).

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

✓ Explique algunas excepciones a los postulados de Koch **14-5**

## Clasificación de las enfermedades infecciosas

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

**14-6** Diferenciar una enfermedad transmisible de una no transmisible.
**14-7** Categorizar las enfermedades según la frecuencia de aparición.
**14-8** Categorizar las enfermedades según la gravedad.
**14-9** Definir *inmunidad colectiva.*

Cada enfermedad que afecta el organismo altera las estructuras y las funciones orgánicas de maneras particulares, y, en general, varios tipos de evidencia indican estas alteraciones. Por ejemplo, el paciente puede experimentar ciertos **síntomas**, o cambios de la función corporal, como dolor y *malestar general* (una vaga sensación de molestia corporal). Estos cambios *subjetivos* no son evidentes para un observador. El paciente también puede presentar **signos**, que son cambios *objetivos* que el médico puede observar y medir. Los signos evaluados con frecuencia son lesiones (cambios producidos en los tejidos por la enfermedad), tumefacción, fiebre y parálisis. Un grupo específico de signos o síntomas puede acompañar siempre a una determinada enfermedad y se denomina **síndrome**. El diagnóstico de una enfermedad se realiza

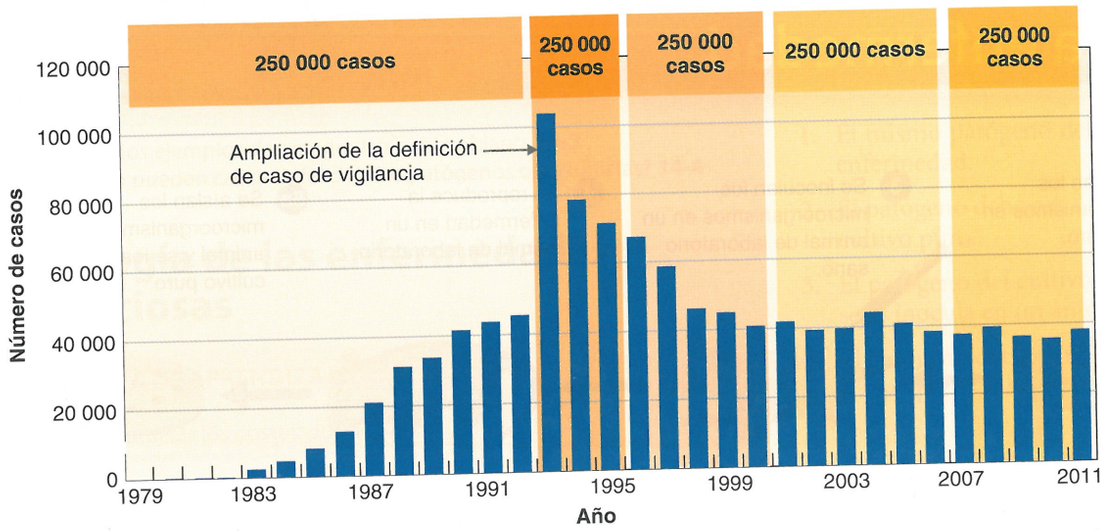



**Figura 14.4 Casos de sida informados en los Estados Unidos.** Obsérvese que los primeros 250 000 casos aparecieron en un período de 12 años, mientras que del segundo al quinto grupo de 250 000 casos de esta epidemia se produjeron en apenas 3 a 6 años. Gran parte del incremento mostrado para 1993 se debe a una definición ampliada de los casos de sida adoptada ese año. De modo similar, es probable que el aumento de casos informados en 2008 se haya debido a otro cambio de la definición, que se amplió para incluir infecciones por HIV en el número de casos de sida.

*Fuente:* CDC.

? ¿Cuál fue la incidencia de sida en 2014?

mediante la evaluación de los signos y los síntomas, junto con los resultados de los estudios de laboratorio.

A menudo, las enfermedades se clasifican según su comportamiento dentro de un huésped y dentro de una población dada. Una **enfermedad transmisible** es aquella en la que una persona infectada transmite un agente infeccioso, en forma directa o indirecta, a otra persona que, a su vez, se infecta. Son ejemplos la varicela, el sarampión, el herpes genital, la fiebre tifoidea y la tuberculosis. La varicela y el sarampión también son ejemplos de **enfermedades contagiosas**, es decir, enfermedades que se propagan con facilidad de una persona a otra. Una **enfermedad no transmisible** no se disemina de un huésped a otro. Estas enfermedades son causadas por microorganismos que suelen habitar el organismo y que solo en ocasiones provocan enfermedad o por microorganismos que residen fuera del cuerpo y solo producen enfermedad cuando se introducen en este. Un ejemplo es el tétanos: *Clostridium tetani* solo causa enfermedad cuando se introduce en el organismo a través de abrasiones o heridas.

## Aparición de una enfermedad

Para comprender el alcance total de una enfermedad, es necesario conocer algo sobre su aparición. La **incidencia** de una enfermedad es la cantidad de personas de una población que presenta una enfermedad durante un período particular. Es un indicador de la diseminación de la enfermedad. La **prevalencia** de una enfermedad es la cantidad de personas de una población que presenta una enfermedad en un momento específico, sin considerar cuándo apareció por primera vez. La prevalencia considera casos antiguos y nuevos. Es un indicador de cuán gravemente y desde cuándo una enfermedad afecta a una población. Por ejemplo, la incidencia de sida en los Estados Unidos en 2012 fue de 55 000, mientras que la prevalencia en el mismo año se estimó en alrededor de 117 000. Conocer la incidencia y la prevalencia de una enfermedad en distintas poblaciones (p. ej., en poblaciones que representan distintas regiones geográficas o diferentes grupos étnicos) permite que los científicos estimen el rango de aparición de la enfermedad y su tendencia a afectar a algunos grupos de personas más que a otros.

La frecuencia de aparición es otro criterio utilizado en la clasificación de las enfermedades. Si una enfermedad particular solo aparece de manera ocasional, se denomina **enfermedad esporádica**; en los Estados Unidos, la fiebre tifoidea es una enfermedad de este tipo. Una enfermedad con presencia constante en una población se denomina **enfermedad endémica**; un ejemplo de este tipo de enfermedad es el resfrío común. Si muchas personas de una zona determinada adquieren cierta enfermedad en un período relativamente corto, se dice que se trata de una **enfermedad epidémica**; la gripe es un ejemplo de una enfermedad que a menudo alcanza nivel epidémico. La Figura 14.4 ilustra la incidencia epidémica de sida en los Estados Unidos. Algunos especialistas consideran que la gonorrea y algunas otras enfermedades de transmisión sexual también son epidémicas en la actualidad (véase Fig. 26.5, página 754). Una enfermedad epidémica de aparición mundial se denomina **enfermedad pandémica**. En los Estados Unidos, aparecen pandemias de gripe de tanto en tanto. El sida es otro ejemplo de enfermedad pandémica.

## Gravedad o duración de una enfermedad

Otra forma útil de definir el alcance de una enfermedad es en términos de su gravedad o su duración. Una **enfermedad aguda** es la que evoluciona con rapidez, pero solo dura un tiempo breve; un buen ejemplo es la gripe. Una **enfermedad crónica** evoluciona con mayor lentitud, y la reacción del organismo puede ser menos grave pero es probable que la enfermedad continúe o recurra por períodos prolongados. La mononucleosis infecciosa, la tuberculosis y la hepatitis B pertenecen a esta categoría. Una enfermedad intermedia entre aguda y crónica se describe como **enfermedad subaguda**; un ejemplo es la panencefalitis esclerosante subaguda, una enfermedad cerebral infrecuente que se caracteriza por disminución de la función intelectual y pérdida de la función nerviosa. Una **enfermedad latente** es aquella en la que el agente causal se mantiene inactivo durante un tiempo pero luego se activa para provocar síntomas de la enfermedad; un ejemplo es el herpes zóster, una de las enfermedades causadas por el virus de la varicela.

La velocidad de diseminación de una enfermedad o una epidemia y la cantidad de individuos afectados dependen en parte de la inmunidad de la población. La vacunación puede conferir protección prolongada y a veces permanente a un individuo contra ciertas enfermedades. Las personas inmunes a una enfermedad infecciosa no serán portadoras, de modo que se reduce la posibilidad de aparición de la enfermedad. Los individuos inmunes actúan como una barrera contra la diseminación de los agentes infecciosos. Aunque una enfermedad muy transmisible pueda causar una epidemia, muchas personas no inmunes estarán protegidas debido a la escasa probabilidad de que entren en contacto con una persona infectada. Una de las grandes ventajas de la vacunación consiste en que suficientes individuos de una población estarán protegidos contra una enfermedad e impedirán su rápida diseminación a la población no vacunada. Cuando hay muchas personas inmunes en una comunidad, se dice que existe **inmunidad colectiva**.

## Grado de compromiso del huésped

Las infecciones también pueden clasificarse de acuerdo con la extensión del compromiso del cuerpo del huésped. Una **infección local** es aquella en la que los microorganismos invasores están limitados a una zona relativamente pequeña del cuerpo. Algunos ejemplos de infecciones locales son los forúnculos y los abscesos. En la **infección sistémica (generalizada)**, los microorganismos o sus productos se diseminan por todo el cuerpo a través de la sangre o la linfa. El sarampión es un ejemplo de infección sistémica. Muy a menudo, los agentes causantes de una infección local ingresan en un vaso sanguíneo o linfático y se diseminan a otras partes específicas del cuerpo, donde quedan confinados en áreas específicas. Esta condición se denomina **infección focal**. Las infecciones focales pueden originarse en los dientes, las amígdalas o los senos.

La **sepsis** es una enfermedad inflamatoria tóxica que se debe a la diseminación de microbios, en especial bacterias o sus toxinas, a partir de un foco de infección. La **septicemia**, denominada también intoxicación de la sangre, es una infección sistémica causada por la multiplicación de patógenos en la sangre. La septicemia es un ejemplo común de sepsis. La presencia de bacterias en la sangre se denomina **bacteriemia**. **Toxemia** hace referencia a la presencia de toxinas en la sangre (como ocurre en el tétanos) y **viremia** se define como la presencia de virus en la sangre.

El estado de resistencia del huésped también determina la extensión de las infecciones. Una **infección primaria** es una infección aguda que causa la enfermedad inicial. Una **infección secundaria** es la causada por un patógeno oportunista después de que la infección primaria debilitó las defensas del organismo. Las infecciones secundarias de la piel y las vías respiratorias son comunes y, en ocasiones, más peligrosas que las infecciones primarias. La neumonía por *Pneumocystis* como consecuencia del sida es un ejemplo de infección secundaria; la bronconeumonía estreptocócica posterior a la gripe es un ejemplo de infección secundaria más grave que la infección primaria. Una **infección subclínica (inaparente)** es la que no causa enfermedad observable. Por ejemplo, hay personas portadoras del virus de la poliomielitis y el virus de la hepatitis A que nunca presentan la enfermedad.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿*Clostridium perfringens* (página 723) causa una enfermedad transmisible? **14-6**
- ✓ Distinga la incidencia de la prevalencia de una enfermedad. **14-7**
- ✓ Mencione dos ejemplos de enfermedades agudas y crónicas. **14-8**
- ✓ ¿Cómo aparece la inmunidad colectiva? **14-9**

# Patrones de enfermedad

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**14-10** Identificar cuatro factores predisponentes a enfermedad.
**14-11** Colocar los siguientes períodos en la secuencia correcta según el patrón de enfermedad: período de declinación, período de convalecencia, período de enfermedad, período prodrómico, período de incubación.

Por lo general, durante la infección y la enfermedad se produce una secuencia definida de eventos. Como se verá enseguida, para que sobrevenga una enfermedad infecciosa debe haber un reservorio de infección como fuente de patógenos. A continuación, el patógeno debe ser transmitido a un huésped susceptible por contacto directo, indirecto o por vectores. La transmisión es seguida de la invasión, durante la cual el microorganismo ingresa en el huésped y se multiplica. Después de la invasión, el microorganismo lesiona al huésped a través de un proceso denominado patogenia (analizado con mayor detalle en el próximo capítulo). La extensión de la lesión depende del grado de daño, directo o por toxinas, de las células huésped. Pese a los efectos de todos estos factores, la aparición de la enfermedad depende, en última instancia, de la resistencia del huésped a las actividades del patógeno.

## Factores predisponentes

Ciertos factores predisponentes también inciden en la aparición de la enfermedad. Un **factor predisponente** aumenta la susceptibilidad del organismo a una enfermedad y puede alterar su evolución. En ocasiones, el sexo es un factor predisponente; por ejemplo, las mujeres tienen mayor incidencia de infecciones urinarias que los varones, mientras que los varones tienen tasas más altas de neumonía y meningitis. También pueden intervenir aspectos de los antecedentes genéticos. Por ejemplo, la drepanocitosis es una forma grave y potencialmente fatal de anemia que aparece cuando se heredan los genes de la enfermedad de ambos progenitores. Los individuos que solo portan un gen drepanocítico tienen una condición denominada rasgo drepanocítico y parecen normales, a menos que se los someta a estudios especiales. Sin embargo, son relativamente resistentes a la forma más grave de paludismo. La probabilidad de que los individuos de una población hereden una enfermedad potencialmente fatal está más que contrarrestada por la protección contra el paludismo entre portadores del gen para el rasgo drepanocítico. Es obvio que, en los países sin paludismo, el rasgo drepanocítico es una condición totalmente negativa.

El clima y las condiciones del tiempo parecen tener cierto efecto sobre la incidencia de enfermedades infecciosas. En regiones templadas, la incidencia de enfermedades respiratorias aumenta durante el invierno. Este aumento puede estar relacionado con el hecho de que cuando las personas permanecen en ambientes cerrados, el contac-

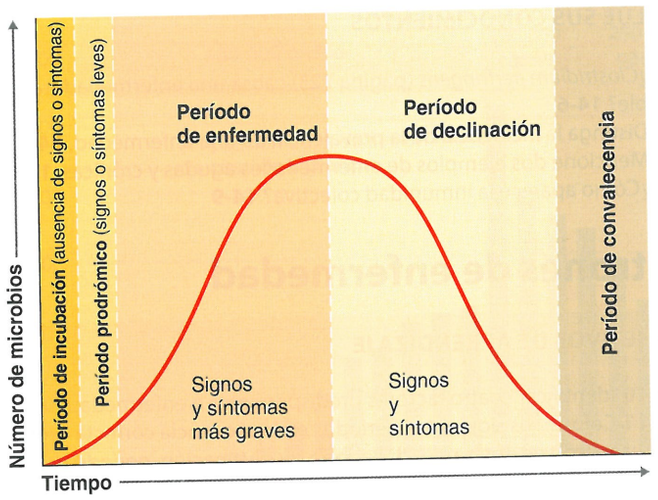



**Figura 14.5 Etapas de una enfermedad.**

? ¿Durante qué períodos puede transmitirse una enfermedad?

to más cercano con los demás facilita la diseminación de patógenos respiratorios.

Otros factores predisponentes son la nutrición inadecuada, el cansancio, la edad avanzada, el ambiente, los hábitos, el estilo de vida, la ocupación, una enfermedad preexistente y la quimioterapia. A menudo es difícil saber cuál es la importancia relativa exacta de los diversos factores predisponentes.

## Evolución de la enfermedad

Una vez que un microorganismo supera las defensas del huésped, la evolución de la enfermedad sigue una determinada secuencia que tiende a ser similar, independientemente de que la enfermedad sea aguda o crónica (Fig. 14.5).

### Período de incubación

El **período de incubación** es el intervalo temporal que transcurre entre la infección inicial y la primera aparición de cualquier signo o síntoma. En algunas enfermedades, el período de incubación es siempre igual; en otras, es bastante variable. El tiempo de incubación depende del microorganismo específico involucrado, su virulencia (grado de patogenicidad), la cantidad de microorganismos infectantes y la resistencia del huésped. (Véanse los períodos de incubación de una serie de enfermedades microbianas en el Cuadro 15.1, página 419).

### Período prodrómico

El **período prodrómico** es un período relativamente corto que sigue al de incubación en algunas enfermedades y que se caracteriza por la presencia de síntomas tempranos leves de la enfermedad, por ejemplo, dolores y malestar general.

### Período de enfermedad

Durante el **período de enfermedad**, la enfermedad es más grave. La persona muestra signos y síntomas francos de enfermedad, como fiebre, escalofríos, dolor muscular (mialgia), sensibilidad a la luz (fotofobia), dolor de garganta (faringitis), aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (adenomegalia) y alteraciones gastrointestinales. Durante este período, la cantidad de leucocitos puede aumentar o disminuir. Por lo general, la respuesta inmunitaria del paciente y otros mecanismos de defensa superan al patógeno, y termina el período de enfermedad. Cuando la enfermedad no es superada con éxito (o es tratada sin éxito), el paciente muere durante este período.

### Período de declinación

Durante el **período de declinación**, remiten los signos y los síntomas. Disminuye la fiebre y la sensación de malestar general. En esta fase, que puede durar de menos de 24 horas a varios días, el paciente es vulnerable a infecciones secundarias.

### Período de convalecencia

Durante el **período de convalecencia**, la persona recupera la fuerza, y el organismo vuelve a su estado previo a la enfermedad. Ha tenido lugar la recuperación.

Todos sabemos que, durante el período de enfermedad, las personas pueden servir de reservorios de enfermedad y propagar las infecciones con facilidad a otras personas. Sin embargo, también hay que saber que las personas pueden transmitir la enfermedad durante la incubación y la convalecencia. Esto es especialmente válido en enfermedades como la fiebre tifoidea y el cólera, en las que la persona convaleciente es portadora del microorganismo patógeno durante meses o incluso años.

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Qué es un factor predisponente? **14-10**
- ✓ El período de incubación de un resfrío es de 3 días y el período de la enfermedad suele ser de 5 días. Si la persona que está al lado suyo tiene un resfrío, ¿cuándo sabrá usted si lo contrajo? **14-11**

# Diseminación de la infección

#### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**14-12** Definir *reservorio de infección*.
**14-13** Comparar reservorios humanos, animales e inanimados, y mencionar un ejemplo de cada uno.
**14-14** Explicar tres métodos de transmisión de la enfermedad.

Ahora que ya se conocen la microflora normal, la etiología de las enfermedades infecciosas y los tipos de enfermedades infecciosas, se analizarán las fuentes de agentes patógenos y la forma en que se transmiten las enfermedades.

## Reservorios de infección

Para que una enfermedad se perpetúe, debe haber una fuente continua de los microorganismos patógenos. Esta fuente puede ser un organismo vivo o un objeto inanimado que ofrece al patógeno condiciones adecuadas para la supervivencia y la multiplicación, y una oportunidad para la transmisión. Esta fuente se denomina **reservorio de infección** y puede ser humana, animal o inanimada.

### Reservorios humanos

El principal reservorio vivo de enfermedad humana es el propio cuerpo humano. Muchas personas albergan agentes patógenos y se los transmiten a otras de manera directa o indirecta. Las personas con signos y síntomas de una enfermedad pueden transmitir la enfermedad; además, algunas personas pueden albergar patógenos y transmitirlos a otras sin manifestar ningún signo de enfermedad. Estas personas, denominadas **portadores**, son importantes reservorios vivos de infección. Algunos portadores tienen infecciones subclínicas de las que nunca manifiestan signos ni síntomas. Otras personas, por ejemplo aquellas con enfermedades latentes, portan una enfermedad durante los estadios asintomáticos: durante el período de incubación (antes de que aparezcan los síntomas) o durante el período de convalecencia (recuperación). Mary tifoidea es un ejemplo de portador (véase página 716). Los portadores humanos desempeñan un papel importante en la diseminación de enfermedades como el sida, la difteria, la fiebre tifoidea, la hepatitis, la gonorrea, la disentería amebiana y las infecciones estreptocócicas.

### Reservorios animales

Los animales silvestres y domésticos son reservorios vivos de microorganismos que pueden causar enfermedades humanas. Las enfermedades que aparecen sobre todo en animales silvestres o domésticos y pueden transmitirse a los seres humanos se denominan **zoonosis**. La rabia (descubierta en murciélagos, zorrinos, zorros, perros y coyotes) y la enfermedad de Lyme (hallada en ratones de campo) son ejemplos de zoonosis. En el **Cuadro 14.2**, se mencionan otras zoonosis representativas.

Se conocen alrededor de 150 zoonosis. La transmisión a seres humanos puede ocurrir por una de muchas vías: por contacto directo con animales infectados; por contacto directo con residuos de mascotas domésticas (p. ej., al limpiar un recipiente sanitario o una jaula de pájaros); por contaminación de los alimentos y el agua; por el aire a partir de cueros, pieles o plumas contaminadas; por el consumo de productos animales infectados; o por medio de insectos vectores (insectos que transmiten los patógenos).

### Reservorios inanimados

Los dos principales reservorios inanimados de enfermedades infecciosas son el suelo y el agua. El suelo alberga patógenos como los hongos, que causan micosis del tipo de las tiñas e infecciones sistémicas; *Clostridium botulinum*, la bacteria que causa el botulismo, y *C. tetani*, la bacteria que causa el tétanos. Dado que ambas especies de clostridios forman parte de la microflora intestinal normal de los caballos y el ganado vacuno, las bacterias se encuentran sobre todo en suelos en los que se usan heces de animales como fertilizante.

El agua que se ha contaminado con heces de seres humanos y otros animales es un reservorio de varios patógenos, en particular de los responsables de enfermedades gastrointestinales. Estos patógenos incluyen *Vibrio cholerae*, el agente etiológico del cólera; *Cryptosporidium*, una causa de diarrea; y *Salmonella typhi*, que causa la fiebre tifoidea. Otros reservorios inanimados son alimentos preparados o almacenados de manera incorrecta. Estos alimentos pueden ser fuentes de enfermedades como la triquinosis y la salmonelosis.

## Transmisión de la enfermedad

Los agentes causantes de enfermedad pueden ser transmitidos desde el reservorio de la infección a un huésped susceptible por tres vías principales: contacto, vehículos y vectores.

### Transmisión por contacto

La **transmisión por contacto** es la diseminación de un agente patógeno por contacto directo, indirecto o transmisión por gotitas. La **transmisión por contacto directo**, también denominada *transmisión de persona a persona*, es la transmisión directa de un agente por contacto físico entre la fuente y un huésped susceptible; no interviene ningún objeto intermediario (**Fig. 14.6a**). Las formas más comunes de transmisión por contacto directo consisten en tocar, besar y tener relaciones sexuales. Entre las enfermedades que pueden transmitirse por contacto directo se encuentran las enfermedades virales de las vías respiratorias (resfrío común y gripe), las infecciones estafilocócicas, la hepatitis A, el sarampión, la escarlatina y las enfermedades de transmisión sexual (sífilis, gonorrea y herpes genital). El contacto directo también es una vía de diseminación del sida y la mononucleosis infecciosa. Para prevenir la transmisión de persona a persona, los trabajadores sanitarios utilizan guantes y otras medidas de protección (**Fig. 14.6b**). Los posibles patógenos también pueden transmitirse por contacto directo de animales (o productos animales) con seres humanos. Son ejemplos los agentes patógenos que causan la rabia (contacto directo o mordeduras) y el carbunco.

La **transmisión por contacto indirecto** tiene lugar cuando el agente que causa una enfermedad es transmitido desde su reservorio a un huésped susceptible a través de un objeto inanimado. El término general para aludir a cualquier objeto inanimado involucrado en la diseminación de una infección es **fómite**. Los ejemplos de fómites son tejidos, pañuelos, toallas, ropa de cama, pañales, vasos, cubiertos, juguetes, dinero y termómetros (**Fig. 14.6c**). Las jeringas contaminadas actúan como fómites en la transmisión del sida y la hepatitis B. Otros fómites pueden transmitir enfermedades como el tétanos.

La **transmisión por gotitas** es un tercer tipo de transmisión por contacto en el cual los microbios se transmiten en *núcleos de gotitas* (gotitas de moco) que solo se desplazan por distancias cortas (**Fig. 14.6d**). Estas gotitas se expelen hacia el aire al toser, estornudar, reír o hablar y se desplazan menos de un metro desde el reservorio hasta el huésped. En un estornudo, pueden producirse 20 000 gotitas. Los agentes patógenos que se desplazan estas cortas distancias no se consideran transportados por el aire (la transmisión aérea se analiza a continuación). Son ejemplos de enfermedades diseminadas mediante transmisión por gotitas la gripe, la neumonía y la tos ferina (pertusis).

### Transmisión por vehículos

La **transmisión por vehículos** es la transmisión de agentes patógenos por un medio, como agua, alimentos o aire (**Fig. 14.7**). Otros medios son la sangre y otros líquidos orgánicos, fármacos y líquidos intravenosos. En **Enfoque clínico** del **Capítulo 25** (página 717) se describe un brote de infecciones por *Salmonella* secundario a transmisión por vehículo. Aquí se analizarán el agua, los alimentos y el aire como vehículos de transmisión.

CUADRO **14.2** Zoonosis seleccionadas

| Enfermedad | Agente etiológico | Reservorio | Transmisión por | Referencia a capítulo |
|---|---|---|---|---|
| **VIRAL** | | | | |
| Gripe (algunos tipos) | *Virus de la gripe* | Cerdos, aves | Contacto directo | 24 |
| Rabia | *Lyssavirus* | Murciélagos, zorrinos, zorros, perros, mapaches | Contacto directo (mordedura) | 22 |
| Encefalitis del Nilo occidental | *Flavivirus* | Caballos, aves | Picadura de mosquito *Aedes* y *Culex* | 22 |
| Síndrome pulmonar por *Hantavirus* | *Hantavirus* | Roedores (fundamentalmente, ratones ciervo) | Contacto directo con saliva, heces u orina de roedores | 23 |
| **BACTERIANA** | | | | |
| Carbunco | *Bacillus anthracis* | Ganado doméstico | Contacto directo con cueros o animales contaminados; aire, alimentos | 23 |
| Brucelosis | Especies de *Brucella* | Ganado doméstico | Contacto directo con leche, carne o animales contaminados | 23 |
| Peste | *Yersinia pestis* | Roedores | Picaduras de pulga | 23 |
| Enfermedad por arañazo de gato | *Bartonella henselae* | Gatos domésticos | Contacto directo | 23 |
| Ehrliquiosis | Especies de *Ehrlichia* | Ciervo, roedores | Picaduras de garrapatas | 23 |
| Leptospirosis | Especies de *Leptospira* | Mamíferos silvestres, perros y gatos domésticos | Contacto directo con orina, suelo, agua | 26 |
| Enfermedad de Lyme | *Borrelia burgdorferi* | Ratones de campo | Picaduras de garrapatas | 23 |
| Psitacosis (ornitosis) | *Chlamydophila psitacci* | Aves, en especial loros | Contacto directo | 24 |
| Fiebre manchada de las Montañas Rocosas | *Rickettsia rickettsii* | Roedores | Picaduras de garrapata | 23 |
| Salmonelosis | *Salmonella enterica* | | Ingestión de alimentos y agua contaminados, y colocarse las manos en la boca | 25 |
| Tifus epidémico | *Rickettsia typhi* | Roedores | Picaduras de pulga | 23 |
| **MICÓTICA** | | | | |
| Tiña | *Trichophyton*<br>*Microsporum*<br>*Epidermophyton* | Mamíferos domésticos | Contacto directo; fómites (objetos inanimados) | 21 |
| **POR PROTOZOOS** | | | | |
| Paludismo | Especies de *Plasmodium* | Monos | Picadura de mosquito *Anopheles* | 23 |
| Toxoplasmosis | *Toxoplasma gondii* | Gatos y otros mamíferos | Ingestión de carne contaminada o por contacto directo con tejidos o materia fecal infectados | 23 |
| **POR HELMINTOS** | | | | |
| Tenia (cerdo) | *Taenia solium* | Cerdos | Ingestión de cerdo contaminado mal cocido | 25 |
| Triquinosis | *Trichinella spiralis* | Cerdos, osos | Ingestión de carne contaminada mal cocida | 25 |

En la **transmisión por agua**, los agentes patógenos suelen diseminarse a través de agua contaminada con aguas residuales no tratadas o tratadas de manera insuficiente. Las enfermedades transmitidas por esta vía son cólera, shigelosis transportada por el agua y leptospirosis. En la transmisión por alimentos, los agentes patógenos habitualmente se transmiten por alimentos cocidos en forma incompleta, mal refrigerados o preparados en condiciones poco higiénicas. Los patógenos transmitidos por alimentos causan enfermedades como intoxicaciones alimentarias e infestaciones por tenias.

La **transmisión aérea** es la diseminación de agentes infectantes por núcleos de gotitas que se desplazan en el polvo más de un metro desde el reservorio hasta el huésped. Por ejemplo, los microbios se diseminan por gotitas que pueden expelerse en un rocío fino desde la boca y la nariz al toser y estornudar (véase Fig. 14.6d). Estas gotitas tienen un tamaño lo bastante pequeño como para mantenerse en el aire por períodos prolongados. El virus que causa el sarampión y la bacteria que causa la tuberculosis pueden transmitirse por gotitas suspendidas en el aire. Las partículas de polvo pueden albergar diversos patógenos. Los estafilococos y los estreptococos sobreviven en el polvo y se transmiten por vía aérea. Las esporas producidas por ciertos hongos también se transmiten por el aire y pueden causar enfermedades



(a) Transmisión por contacto directo



(b) Prevención de la transmisión por contacto directo mediante el uso de guantes, máscaras (barbijos) y escudos faciales



(c) Transmisión por contacto indirecto



(d) Transmisión por gotitas

**Figura 14.6 Transmisión por contacto.**

? Mencione una enfermedad transmitida por contacto directo, una transmitida por contacto indirecto y una transmitida por gotitas.

como histoplasmosis, coccidioidomicosis y blastomicosis (véase Capítulo 24).

## Vectores

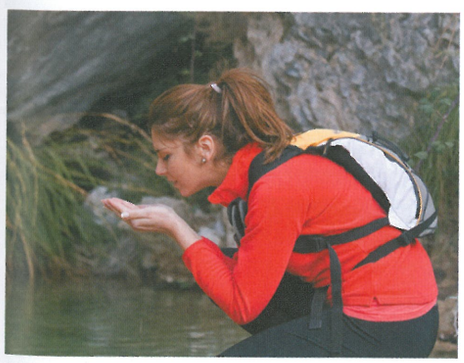
Los artrópodos constituyen el principal grupo de **vectores** –animales que transportan patógenos de un huésped a otro– de enfermedades. (Los insectos y otros artrópodos vectores se analizan en el Capítulo 12, página 351). Los artrópodos vectores transmiten la enfermedad por dos mecanismos generales. La **transmisión mecánica** es el transporte pasivo del patógeno en las patas u otras partes del cuerpo del insecto (Fig. 14.8). Si el insecto entra en contacto con un alimento del huésped, los patógenos se pueden transferir al alimento y, luego, ser ingeridos por el huésped. Por ejemplo, las moscas domésticas pueden transferir los patógenos que causan la fiebre tifoidea y la disentería bacilar (shigelosis) desde las heces de personas infectadas hasta los alimentos.

La **transmisión biológica** es un proceso activo más complejo. El artrópodo pica a una persona o a un animal infectado e ingiere parte de la sangre infectada (véase Fig. 12.31, página 351). Después, los patógenos se reproducen en el vector, y el aumento de la cantidad de patógenos incrementa la posibilidad de que sean transmitidos a otro huésped. Algunos parásitos se reproducen en el intestino del artrópodo y pueden ser eliminados con las heces. Si el artrópodo defeca o vomita mientras pica a un posible huésped, el parásito puede ingresar en la herida. Otros parásitos se reproducen en el intestino del vector y migran a la glándula salival; estos parásitos son inyectados directamente con la picadura. Algunos protozoos y helmintos parasitarios utilizan al vector como huésped de un estadio de desarrollo en su ciclo vital.

El Cuadro 14.3 enumera algunos artrópodos vectores importantes y las enfermedades que transmiten.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Por qué los portadores son reservorios de infección importantes? **14-12**
- ✓ ¿Cómo se transmiten las zoonosis a los seres humanos? **14-13**
- ✓ Mencione un ejemplo de transmisión por contacto, transmisión por vehículo y transmisión biológica. **14-14**



(a) Agua



(b) Alimentos



(c) Aire

**Figura 14.7 Transmisión por vehículo.**

? ¿En qué difiere la transmisión por vehículo de la transmisión por contacto?



**Figura 14.8 Transmisión mecánica.**

? ¿En qué difieren la transmisión mecánica y la transmisión biológica por vectores?

# Infecciones intrahospitalarias

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

**14-15** Definir *infecciones intrahospitalarias* y explicar su importancia.
**14-16** Definir *huésped comprometido*.
**14-17** Mencionar varios métodos de transmisión de enfermedades en los hospitales.
**14-18** Explicar de qué manera pueden prevenirse las infecciones intrahospitalarias.

Las **infecciones intrahospitalarias** son aquellas que adquieren los pacientes mientras reciben tratamiento por otros cuadros en una institución asistencial, como un geriátrico, un hospital, un centro de cirugía ambulatoria, un servicio ambulatorio o en el ambiente de atención domiciliaria. Tradicionalmente, se las llamaba **infecciones nosocomiales** (nosocomio es la palabra latina correspondiente a hospital).

En los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, Centros de control y prevención de enfermedades), se estima que, en cualquier día dado, alrededor de 1 cada 25 pacientes hospitalizados presenta por lo menos una infección intrahospitalaria. El trabajo de pioneros en las técnicas asépticas, como Lister y Semmelweis (Capítulo 1, página 9), disminuyó de manera considerable la tasa de infecciones intrahospitalarias. Sin embargo, pese a los avances modernos en las técnicas de esterilización y los materiales descartables, la tasa de infecciones intrahospitalarias aumentó el 36% en los últimos 20 años. En los Estados Unidos, casi 2 millones de personas por año contraen infecciones intrahospitalarias, y casi 20 000 mueren como consecuencia de ello. En los Estados Unidos, las infecciones intrahospitalarias representan la octava causa de muerte en orden de frecuencia (las tres primeras son cardiopatías, cáncer y accidentes cerebrovasculares).

Las infecciones intrahospitalarias se deben a la interacción de varios factores: 1) los microorganismos presentes en el ambiente hospitalario, 2) el estado comprometido (o debilitado) del huésped, y 3) la cadena de transmisión en el hospital. La Figura 14.9 ilustra que la presencia aislada de uno cualquiera de estos factores por lo general no es suficiente para causar infección; es la interacción de los tres factores lo que plantea un riesgo significativo de infección intrahospitalaria.

## Microorganismos presentes en el hospital

Aunque se realicen todos los esfuerzos posibles para eliminar o controlar la proliferación de microorganismos en el hospital, el ambiente hospitalario es un reservorio importante de diversos patógenos. Una

CUADRO **14.3 Artrópodos vectores representativos y enfermedades que transmiten**

| Enfermedad | Agente etiológico | Artrópodo vector | Referencia a capítulo |
|---|---|---|---|
| Paludismo | Especies de *Plasmodium* (protozoo) | *Anopheles* (mosquito) | 23 |
| Tripanosomiasis africana | *Trypanosoma brucei gambiense* y *T. b. rhodesiense* (protozoo) | *Glossina* (mosca *tse-tsé*) | 22 |
| Enfermedad de Chagas | *T. cruzi* (protozoo) | *Triatoma* (vinchuca) | 23 |
| Fiebre amarilla | *Alphavirus* (virus de la fiebre amarilla) | *Aedes* (mosquito) | 23 |
| Dengue | *Alphavirus* (virus de la encefalitis) | *Aedes aegypti* (mosquito) | 23 |
| Encefalitis transmitida por artrópodos | *Alphavirus* (virus de la encefalitis) | *Culex* (mosquito) | 22 |
| Ehrliquiosis | Especies de *Ehrlichia* | Especies de *Ixodes* (garrapata) | 23 |
| Tifus epidémico | *Rickettsia prowazekii* | *Pediculus humanus* (piojo) | 23 |
| Tifus murino endémico | *R. typhi* | *Xenopsylla cheopis* (pulga de la rata) | 23 |
| Fiebre manchada de las Montañas Rocosas | *R. rickettsii* | *Dermacentor andersoni* y otras especies (garrapata) | 23 |
| Peste | *Yersinia pestis* | *X. cheopis* (pulga de la rata) | 23 |
| Fiebre recurrente | Especies de *Borrelia* | Especies de *Ornithodorus* (garrapata blanda) | 23 |
| Enfermedad de Lyme | *B. burgdorferi* | Especies de *Ixodes* (garrapata) | 23 |

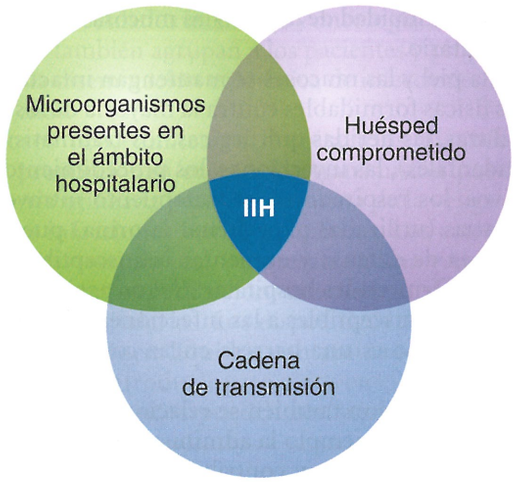



**Figura 14.9 Infecciones intrahospitalarias (IIH).**

? ¿Cuáles son algunos ámbitos donde aparecen infecciones intrahospitalarias?

## Caso clínico

Jamil se comunica con su médica para comentarle sus síntomas y concreta una cita para esa tarde. Su esposa, Charlene, lo lleva a la cita médica, dado que Jamil no está seguro de poder conducir solo tan lejos sin tener que detenerse. En un principio, la médica de Jamil piensa que tiene una gastroenteritis por norovirus, pero los síntomas persistieron demasiado tiempo para ese tipo de infección. La médica indica que envíen una muestra de heces al laboratorio local para efectuar un coprocultivo. Los resultados resultan positivos para *C. difficile*.

**¿Dónde podría Jamil haber contraído la infección por *C. difficile*?**

390 403 405 407 412

de las razones es que cierta microflora normal del cuerpo humano es oportunista y representa un peligro particularmente grande para los pacientes hospitalizados. De hecho, la mayoría de los microbios que causan infecciones intrahospitalarias no provocan enfermedad en personas sanas, sino que solo son patógenos para los individuos cuyas defensas han sido debilitadas por una enfermedad o un tratamiento (véase **Enfoque clínico**, páginas 193 y 411).

En las décadas de 1940 y l950, la mayor parte de las infecciones intrahospitalarias eran causadas por microorganismos grampositivos. En una época, *Staphylococcus aureus* grampositivo fue la causa principal de las infecciones intrahospitalarias. En la década de los setenta, las causas más frecuentes de estas infecciones eran bacilos gramnegativos, como *E. coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. Luego, durante la década de 1980, surgieron como patógenos intrahospitalarios bacterias grampositivas resistentes a los antibióticos, *Staphylococcus aureus*, los estafilococos coagulasa negativos (véase página 422) y algunas especies de *Enterococcus*. En la década de 1990, estas bacterias grampositivas representaron el 34% de las infecciones intrahospitalarias, y cuatro patógenos gramnegativos, el 32%. En el siglo XXI, la resistencia a los antibióticos en las infecciones intrahospitalarias es una preocupación importante. En el **Cuadro 14.4** se resumen los principales microorganismos involucrados en las infecciones intrahospitalarias.

Además de ser oportunistas, algunos microorganismos presentes en el hospital se tornan resistentes a los fármacos antimicrobianos de uso común en ese medio. Por ejemplo, el control de *P. aeruginosa* y otras bacterias gramnegativas mediante antibióticos suele ser difícil

CUADRO **14.4** **Microorganismos involucrados en infecciones intrahospitalarias**

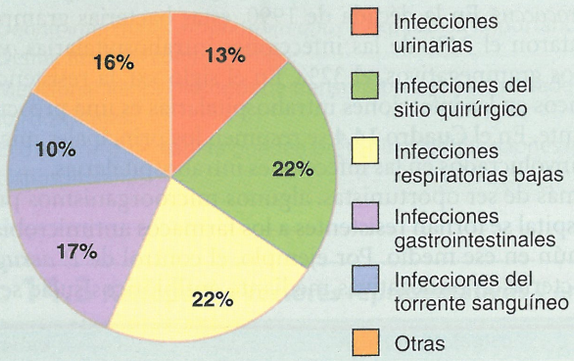
| Microorganismo | Tipo más frecuente de infección | Porcentaje de infecciones totales | Porcentaje resistente a antibióticos |
|---|---|---|---|
| Estafilococos coagulasa-negativos | Torrente sanguíneo | 11% | No informado |
| *Staphylococcus aureus* | Herida quirúrgica | 16% | 55% |
| *Clostridium difficile* | Diarrea después de la cirugía abdominal | 15% | No informado |
| Especies de *Enterococcus* | Torrente sanguíneo | 14% | 85% |
| Especies de *Candida* (hongo) | Infecciones urinarias | 9% | No informado |
| *Escherichia coli* | Infecciones urinarias (causa más frecuente) | 12% | 20% |
| *Pseudomonas aeruginosa* | Infección urinaria y neumonía | 8% | 10% |
| *Klebsiella pneumoniae* | Todas las localizaciones | 8% | 29% |
| Especies de *Enterobacter* | Todas las localizaciones | 5% | 38% |
| *Acinetobacter baumannii* | Todas las localizaciones | 2% | 68% |

*Fuente:* CDC, Infecciones intrahospitalarias.

**CUADRO 14.5 Principales localizaciones de las infecciones intrahospitalarias**

| Tipo de infección | Comentarios |
|---|---|
| Infecciones urinarias | Representan alrededor del 13% de las infecciones intrahospitalarias. Por lo general, están relacionadas con sondaje urinario. |
| Infecciones del sitio quirúrgico (cutáneos y subcutáneos) | Se encuentran entre las infecciones intrahospitalarias más frecuentes (22%). |
| Infecciones respiratorias bajas | Las neumonías asociadas con la atención médica representan alrededor del 22% y tienen en altas tasas de mortalidad (13-55%). La mayoría de estas neumonías se relacionan con dispositivos respiratorios que ayudan a respirar o a administrar medicaciones. |
| Bacteriemia, causada fundamentalmente por cateterizaciones intravenosas | Las bacteriemias son responsables de alrededor del 10% de las infecciones intrahospitalarias. La cateterización intravenosa está implicada en las infecciones intrahospitalarias del torrente sanguíneo, en particular infecciones causadas por bacterias y hongos. |
| Infecciones gastrointestinales | Representan el 17% de las infecciones intrahospitalarias. *Clostridium difficile* causa el 12% de estas. |

*Fuente: datos de los CDC.*




debido a sus factores R, portadores de genes que determinan resistencia a los antibióticos (véase Capítulo 8, página 231). Dado que los factores R se recombinan, se producen múltiples y nuevos factores de resistencia. Estas cepas pasan a formar parte de la microflora de los pacientes y el personal del hospital, y se vuelven progresivamente más resistentes a la terapéutica con antibióticos. De esta manera, las personas se convierten en parte del reservorio (y la cadena de transmisión) de cepas de bacterias resistentes a los antibióticos. Por lo general, si la resistencia del huésped es alta, las nuevas cepas no representan un problema. En cambio, si las defensas del huésped se han debilitado como consecuencia de una enfermedad, una cirugía o un traumatismo, las infecciones secundarias pueden ser difíciles de tratar.

## Huésped comprometido

Un **huésped comprometido** es aquel cuya resistencia a la infección está deteriorada por una enfermedad, un tratamiento o quemaduras. Dos condiciones principales pueden comprometer al huésped: la solución de continuidad de la piel o las mucosas y la supresión del sistema inmunitario.

En tanto la piel y las mucosas se mantengan intactas, representan barreras físicas formidables contra la mayoría de los patógenos. Las quemaduras, las heridas quirúrgicas, los traumatismos (p. ej., heridas accidentales), las inyecciones, los procedimientos diagnósticos invasivos, los respiradores, el tratamiento intravenoso y las sondas urinarias (utilizadas para drenar la orina) pueden romper la primera línea de defensa y aumentar la susceptibilidad de una persona a las enfermedades hospitalarias. Los pacientes quemados son especialmente susceptibles a las infecciones intrahospitalarias, porque su piel ya no es una barrera eficaz contra los microorganismos.

El riesgo de infección también se relaciona con otros procedimientos invasivos, por ejemplo la administración de anestesia, que puede alterar la respiración y contribuir a la neumonía, y la traqueotomía, en la que se practica una incisión en la tráquea para facilitar la respiración. Los pacientes que requieren procedimientos invasivos suelen tener una grave enfermedad de base, lo que aumenta aún más la susceptibilidad a las infecciones. Los dispositivos invasivos proporcionan una vía para que los microorganismos del ambiente ingresen en el cuerpo; asimismo, ayudan a transferir microbios de una parte del cuerpo a otra. Los patógenos también pueden proliferar en los dispositivos propiamente dichos (véase Fig. 1.9, página 16).

En los individuos sanos, los leucocitos denominados células T (linfocitos T) confieren resistencia contra la enfermedad al destruir directamente a los patógenos, movilizar fagocitos y otros linfocitos, y secretar compuestos químicos que destruyen a los patógenos. Los leucocitos denominados células B (linfocitos B), que evolucionan a células productoras de anticuerpos, también protegen contra la infección. Los anticuerpos confieren inmunidad al neutralizar las toxinas, inhibir la fijación de un patógeno a las células huésped y contribuir a la lisis de los patógenos. Los fármacos, la radioterapia, la corticoterapia, las quemaduras, la diabetes, la leucemia, la enfermedad renal, el estrés y la desnutrición pueden afectar de manera adversa las acciones de las células T y B, y comprometer al huésped. Además, el virus del sida destruye ciertos linfocitos T.

En el Cuadro 14.5 se presenta un resumen de los principales sitios de infecciones intrahospitalarias.

## Cadena de transmisión

Debido a la variedad de patógenos (y posibles patógenos) presentes en el ámbito hospitalario y al estado comprometido del huésped, las vías de transmisión constituyen una preocupación constante. Las principales vías de transmisión de las infecciones intrahospitalarias son 1) la transmisión por contacto directo del personal del hospital a un paciente y de paciente a paciente y 2) la transmisión por contacto indirecto a través de fómites y el sistema de ventilación del hospital (transmisión aérea).

Como el personal del hospital está en contacto directo con los pacientes, a menudo puede transmitir enfermedad. Por ejemplo, un médico o un enfermero pueden transmitir microbios a un paciente al cambiar un vendaje o un operario de cocina portador de *Salmonella* puede contaminar una provisión de alimentos.

Ciertas áreas de un hospital están reservadas para atención especializada; estas áreas incluyen las unidades de quemados, hemodiáli-

sis, recuperación, cuidados intensivos y oncología. Lamentablemente, estas unidades también agrupan a los pacientes y proporcionan ambientes para la diseminación epidémica de infecciones intrahospitalarias entre ellos.

Numerosos procedimientos hospitalarios diagnósticos y terapéuticos proporcionan una vía de transmisión por fómites. La sonda urinaria utilizada para drenar orina de la vejiga es un fómite en muchas infecciones intrahospitalarias. Los catéteres intravenosos, que atraviesan la piel e ingresan en una vena para aportar líquidos, nutrientes o medicación, también pueden transmitir infecciones intrahospitalarias. Los dispositivos de asistencia respiratoria pueden introducir líquidos contaminados en los pulmones. Las agujas pueden introducir patógenos en el músculo o la sangre, y los vendajes quirúrgicos pueden contaminarse y promover enfermedades.

## Control de infecciones intrahospitalarias

Las medidas de control destinadas a prevenir infecciones intrahospitalarias varían entre las distintas instituciones, pero ciertos procedimientos se implementan de manera generalizada. Es importante reducir la cantidad de patógenos a los que están expuestos los pacientes mediante el empleo de técnicas asépticas, el manejo cuidadoso de los materiales contaminados, la insistencia en el lavado frecuente y exhaustivo de las manos, la educación de los miembros del personal sobre las medidas básicas de control de infecciones, y el uso de habitaciones y salas de aislamiento.

De acuerdo con los CDC, el lavado de las manos es el medio aislado más importante para prevenir la diseminación de las infecciones. No obstante, los CDC informan que el cumplimiento de los procedimientos recomendados para el lavado de las manos por parte de los trabajadores sanitarios es deficiente. En promedio, los trabajadores sanitarios se lavan las manos antes de interactuar con los pacientes solo en el 40% de los casos.

Además del lavado de las manos, las piletas utilizadas para bañar a los pacientes deben desinfectarse entre los usos para que las bacterias provenientes del paciente anterior no contaminen al siguiente. Los respiradores y los humidificadores proporcionan tanto un ambiente adecuado para el crecimiento de algunas bacterias, como un método transmisión aérea. Estas fuentes de infección intrahospitalaria se deben mantener escrupulosamente limpias y desinfectadas, y los materiales utilizados para vendajes e intubación (introducción de tubos en órganos, como la tráquea) deben ser descartables o deben esterilizarse antes del uso. Las envolturas utilizadas para mantener la esterilidad se deben retirar en forma aséptica. Los médicos pueden contribuir a mejorar la resistencia de los pacientes a la infección prescribiendo antibióticos solo cuando es necesario, evitando procedimientos invasivos siempre que sea posible y reduciendo al mínimo el uso de fármacos inmunosupresores.

Los hospitales acreditados deben tener una comisión de control de infecciones. La mayoría de los hospitales tienen al menos un enfermero de control de infecciones o un epidemiólogo (persona que estudia las enfermedades en las poblaciones). El papel de estos miembros del personal consiste en detectar las fuentes de problemas, como cepas de bacterias resistentes a los antibióticos y técnicas de esterilización inadecuadas. El encargado del control de infecciones debe realizar exámenes periódicos del equipo hospitalario a fin de determinar el grado de contaminación microbiana. Se deben tomar muestras de tubuladuras, catéteres, reservorios de respiradores y otros equipos.

### Caso clínico

*C. difficile* es una bacteria involucrada en el 15-25% de las infecciones intrahospitalarias (infecciones nosocomiales) y en casi la mitad de los casos de diarrea. Se identificó por primera vez en 1935 como parte de la microflora intestinal normal. *C. difficile* se asoció con diarrea en 1977. La infección puede variar de colonización asintomática de pacientes a diarrea o colitis. La mortalidad es del 10-20% en pacientes mayores. Después de corroborar que Jamil no está tomando ningún antibiótico, su médica le prescribe el antibiótico metronidazol para tratar *C. difficile*.

**¿Por qué la médica de Jamil se asegura de que este no esté tomando antibióticos antes de tratar la infección por *C. difficile*? (*Pista:* véase página 391).**

390 403 405 407 412

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Qué factores que interactúan causan infecciones hospitalarias? **14-15**
- ✓ ¿Qué es un huésped comprometido? **14-16**
- ✓ ¿De qué manera se transmiten principalmente las infecciones intrahospitalarias y cómo pueden prevenirse? **14-17, 14-18**

# Enfermedades infecciosas emergentes

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**14-19** Enumerar varias razones probables de enfermedades infecciosas emergentes y nombrar un ejemplo de cada razón.

Las **enfermedades infecciosas emergentes** (**EIE**) son las nuevas o que se modifican, y muestran un aumento de la incidencia en el pasado reciente o la posibilidad de que aumente en el futuro cercano (véase Capítulo 1). Una enfermedad emergente puede ser causada por un virus, una bacteria, un hongo, un protozoo o un helminto. Alrededor del 75% de las enfermedades infecciosas emergentes son zoonosis, sobre todo de origen viral, y es probable que sean transmitidas por un vector. Se emplean varios criterios para identificar una EIE. Por ejemplo, algunas enfermedades presentan síntomas que son claramente distintos de los de todas las demás enfermedades. Algunas se reconocen porque las mejores técnicas de diagnóstico permiten la identificación de un patógeno nuevo. Otras se identifican cuando una enfermedad local se generaliza, una enfermedad rara se torna frecuente, una enfermedad leve se vuelve más grave o un incremento de la expectativa de vida posibilita la evolución de una enfermedad lenta. En el Cuadro 14.6 se presentan ejemplos de

ASM: la repercusión humana sobre el ambiente influye en la evolución de los microorganismos (p. ej., enfermedades emergentes y selección de resistencia a antibióticos).

## CUADRO 14.6 Enfermedades infecciosas emergentes

| Microorganismos | Año de aparición | Enfermedad causada | Referencia a capítulo |
|---|---|---|---|
| **BACTERIAS** | | | |
| *Clostridium difficile* | 2004 | Diarrea, colitis y necrosis hemorrágica | 25 |
| *Bordetella pertussis* | 2000 | Tos ferina | 24 |
| *Mycobacterium ulcerans* | 1998 | Úlcera de Buruli | 21 |
| *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina | 1997 | Bacteriemia, neumonía | 20 |
| *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina | 1996 | Bacteriemia, neumonía | 20 |
| *Streptococcus pneumoniae* | 1995 | Neumonía resistente a antibióticos | 24 |
| *Streptococcus pyogenes* | 1995 | Síndrome de shock tóxico estreptocócico | 21 |
| *Corynebacterium diphteriae* | 1994 | Difteria epidémica, Europa Oriental | 24 |
| *Vibrio cholerae* O139 | 1992 | Nueva serovariedad de cólera, Asia | 25 |
| Enterococos resistentes a la vancomicina | 1988 | Infecciones urinarias, bacteriemia, endocarditis | 26, 23 |
| *Bartonella henselae* | 1983 | Enfermedad por arañazo de gato | 23 |
| *Escherichia coli* O157:H7 | 1982 | Diarrea hemorrágica | 25 |
| **HONGOS** | | | |
| *Coccidioides immitis* | 1993 | Coccidioidomicosis | 24 |
| *Pneumocystis jirovecii* | 1981 | Neumonía en individuos inmunosuprimidos | 24 |
| **PROTOZOOS** | | | |
| *Trypanosoma cruzi* | 2007 | Enfermedad de Chagas en los Estados Unidos | 23 |
| *Cyclospora cayetanensis* | 1993 | Diarrea grave y síndrome de consunción | 25 |
| **HELMINTOS** | 2001 | Encefalitis por gusano redondo del mapache, en seres humanos | |
| **VIRUS** | | | |
| Virus Chikungunya | 2013 | Enfermedad chikungunya, América | 23 |
| Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) | 2013 | Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) | 24 |
| Coronavirus asociado a SRAG | 2002 | Síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) | 24 |
| Virus del Ébola | 2014, 2002, 1995, 1975 | Fiebre hemorrágica del Ébola | 23 |
| Virus del Nilo occidental | 1999 | Encefalitis del Nilo occidental | 22 |
| Virus Nipah | 1998 | Encefalitis, Malasia | 22 |
| Virus de la gripe A | 1997, 2009 | Gripe aviar (H5N1), gripe porcina (H1N1) | 24 |
| Virus Hendra | 1994 | Síntomas similares a encefalitis, Australia | 24 |
| *Hantavirus* | 1993 | Síndrome pulmonar por *Hantavirus* | 23 |
| Fiebre hemorrágica venezolana | 1991 | Fiebre hemorrágica, Sudamérica | 23 |
| Virus de la hepatitis C | 1989 | Hepatitis | 25 |
| Virus de la viruela del simio | 1985 | Enfermedad similar a varicela | 21 |
| Virus del dengue | 1984 | Dengue | 23 |
| HIV | 1983 | Sida | 19 |
| **PRIONES** | | | |
| Agente de la encefalitis espongiforme bovina | 1996 | Enfermedad de la vaca loca, Gran Bretaña | 22 |

enfermedades infecciosas emergentes, que se describen en los recuadros **Enfoque clínico** de los **Capítulos 8** y **13** (páginas 215 y 364).

Diversos factores contribuyen a la aparición de nuevas enfermedades infecciosas:

- La recombinación genética entre organismos puede dar origen a nuevas cepas, como *E. coli* O157:H7 y el virus de la gripe aviar (H5N1).
- Una serovariedad nueva, por ejemplo *Vibrio cholerae* O139, puede ser el resultado de los cambios o la evolución de microorganismos existentes.
- El uso difundido, y en ocasiones no justificado, de antibióticos y plaguicidas favorece el crecimiento de poblaciones de microbios más resistentes y de los insectos (mosquitos y piojos) y las garrapatas que son sus portadores.

- El calentamiento global y los cambios de los patrones climáticos pueden aumentar la distribución y la supervivencia de reservorios y vectores, lo que determina la introducción y la diseminación de enfermedades, como el paludismo y el síndrome pulmonar por *Hantavirus*.
- Enfermedades conocidas, como chikungunya (o dengue) y virus del Nilo occidental, pueden propagarse a nuevas zonas geográficas con el transporte moderno. Esto era menos probable hace 100 años, cuando los viajes eran tan largos que los viajeros infectados morían o se recuperaban en su transcurso.
- Pueden aparecer infecciones no reconocidas antes en personas que viven o trabajan en regiones sometidas a cambios ecológicos provocados por desastres naturales, construcciones, guerras y asentamientos humanos en expansión. En California, la incidencia de coccidioidomicosis aumentó diez veces después del terremoto de Northridge de 1994. Los trabajadores que talan los bosques sudamericanos ahora contraen fiebre hemorrágica venezolana.
- Incluso las medidas de control de animales pueden afectar la incidencia de una enfermedad. El aumento de la enfermedad de Lyme en los últimos años podría deberse al aumento de las poblaciones de ciervos como consecuencia de la muerte de predadores de ciervos.
- Los fracasos de las medidas sanitarias pueden ser factores que contribuyen a la aparición de infecciones controladas previamente. Por ejemplo, el hecho de que los adultos no recibieran un refuerzo de la vacuna contra la difteria causó una epidemia de esta enfermedad en las nuevas repúblicas independientes de la ex Unión Soviética en la década de 1990.

Los CDC, los *National Institutes of Health* (NIH) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han desarrollado programas para encarar los problemas relacionados con las enfermedades infecciosas emergentes. Sus prioridades son las siguientes:

1. Detectar, investigar con rapidez y controlar los patógenos infecciosos emergentes, las enfermedades que causan y los factores que influyen en su aparición.
2. Expandir la investigación básica y aplicada sobre factores ecológicos y ambientales, los cambios y las adaptaciones de los microorganismos, y las interacciones con el huésped que influyen en las EIE.
3. Mejorar la comunicación de la información sanitaria y acelerar la implementación de las estrategias de prevención relacionadas con las EIE.
4. Establecer planes para observar y controlar las EIE en todo el mundo.

Dada la importancia que tienen las enfermedades infecciosas emergentes para la comunidad científica, los CDC publican una revista mensual llamada *Emerging Infectious Diseases* (Enfermedades infecciosas emergentes).

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Mencione varios ejemplos de enfermedades infecciosas emergentes. **14-19**

## Caso clínico

Los antibióticos pueden destruir las bacterias competidoras, lo que permite el crecimiento de *C. difficile*. Cuando la médica de Jamil se entera de la causa de la diarrea, verifica con el hospital para saber si ha habido otros pacientes con diarrea y colitis por *C. difficile*. Averigua que otros 20 pacientes también están infectados por *C. difficile*. El departamento de salud local completa un estudio epidemiológico del brote y publica la siguiente información:

| **Tasa de infección por pacientes** | |
|---|---|
| Habitación individual | 7% |
| Habitación doble | 17% |
| Habitación triple | 26% |
| **Tasa de aislamientos ambientales de *C. difficile*** | |
| Barandilla de la cama | 10% |
| Chata | 1% |
| Piso | 18% |
| Botón de llamada | 6% |
| Inodoro | 3% |
| ***C. difficile* en las manos del personal hospitalario después del contacto con pacientes que tuvieron cultivos positivos para *C. difficile*** | |
| Usaban guantes | 0% |
| No usaban guantes | 59% |
| Tenían *C. difficile* antes del contacto con el paciente | 3% |
| Se lavaban con jabón no desinfectante | 40% |
| Se lavaban con jabón desinfectante | 3% |
| No se lavaban las manos | 20% |

**¿Cuál es el modo de transmisión más probable y cómo puede prevenirse?**

390 403 405 407 412

# Epidemiología

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**14-20** Definir *epidemiología* y describir tres tipos de investigaciones epidemiológicas.
**14-21** Identificar la función de los CDC.
**14-22** Definir los siguientes términos: *morbilidad, mortalidad y enfermedades infecciosas de notificación obligatoria.*

En el mundo actual, atestado y superpoblado, en el que los viajes frecuentes y la producción y distribución en masa de los alimentos y otros bienes representan una forma de vida, las enfermedades pueden diseminarse con rapidez. Por ejemplo, una provisión contaminada de alimentos o agua puede afectar a muchos miles de personas de manera muy rápida. Para controlar y tratar con eficacia una enfermedad, es conveniente identificar el agente causal. También es deseable conocer su modo de transmisión y su distribución geográfica.

La ciencia que estudia cuándo y dónde aparecen las enfermedades y cómo se transmiten en las poblaciones se denomina **epidemiología**.

La epidemiología moderna comenzó a mediados del siglo XIX con tres investigaciones que ahora son famosas. El médico británico John Snow realizó una serie de investigaciones relacionadas con brotes de cólera en Londres. Mientras la epidemia de cólera de 1848-1849 asolaba a la población, Snow analizó los registros de muertes atribuidas al cólera, reunió información sobre las víctimas y entrevistó a sobrevivientes que vivían en las cercanías. Mediante la información compilada, Snow confeccionó un mapa que demostraba que la mayoría de los individuos que morían a causa del cólera bebían o recibían agua de la bomba de Broad Street; los que usaban otras bombas (o bebían cerveza, como los trabajadores de una cervecería cercana) no se habían enfermado. Snow arribó a la conclusión de que el agua contaminada de la bomba de Broad Street era la fuente de la epidemia. Cuando se quitó la manija de la bomba y la gente ya no pudo sacar agua de ese lugar, hubo una disminución considerable de la cantidad de casos de cólera.

Entre 1846 y 1848, Ignaz Semmelweis registró meticulosamente la cantidad de nacimientos y muertes maternas en el Hospital General de Viena. La Primera Clínica de Maternidad se había transformado en una fuente de rumores en toda la ciudad, porque la tasa de mortalidad por sepsis puerperal oscilaba entre el 13 y el 18%, lo que cuadruplicaba la tasa de la Segunda Clínica de Maternidad. La sepsis puerperal (fiebre posparto) es una infección nosocomial que comienza en el útero como consecuencia de un parto o de un aborto y que a menudo es causada por *Streptococcus pyogenes*. La infección progresa hasta comprometer la cavidad abdominal (peritonitis) y, en muchos casos, provoca septicemia (proliferación de microorganismos en la sangre). Las mujeres pudientes no acudían a la clínica, y las mujeres pobres habían aprendido que tenían más probabilidades de sobrevivir al parto si daban a luz en cualquier parte antes de llegar al hospital. Al observar estos datos, Semmelweis descubrió un factor común en las mujeres pudientes y las mujeres pobres que habían dado a luz antes de ingresar en la clínica: no eran revisadas por los estudiantes de medicina, que durante la mañana disecaban cadáveres. En mayo de 1847 ordenó que todos los estudiantes de medicina se lavaran las manos con cloruro de calcio antes de ingresar en la sala de partos, y la tasa de mortalidad descendió a menos del 2%.

Florence Nightingale registró estadísticas sobre la epidemia de tifus en las poblaciones civiles y militares inglesas. En 1858 publicó un informe de mil páginas con comparaciones estadísticas para demostrar que las enfermedades, la mala alimentación y las condiciones insalubres mataban a los soldados. Su trabajo determinó que se realizaran reformas en el ejército británico y su admisión en la Sociedad de Estadística como primer miembro femenino.

Estos tres cuidadosos análisis sobre cuándo y dónde aparecía una enfermedad y de qué manera se transmitía dentro de una población constituyeron un nuevo enfoque de la investigación médica y demostraron la importancia de la epidemiología. Los trabajos de Snow, Semmelweis y Nightingale dieron lugar a cambios que redujeron la incidencia de enfermedades, aunque el conocimiento de las causas de la enfermedad infecciosa era limitado. La mayoría de los médicos consideraban que los síntomas que veían eran la causa de la enfermedad, no su consecuencia. Todavía faltaban 30 años para los trabajos de Koch sobre la teoría germinal de la enfermedad.

Un epidemiólogo no solo determina la etiología de una enfermedad, sino que también identifica otros factores posiblemente importantes y patrones concernientes a las personas afectadas. Una parte importante del trabajo del epidemiólogo consiste en reunir y analizar datos como la edad, el sexo, la ocupación, los hábitos personales, el nivel socioeconómico, los antecedentes de vacunación, la presencia de cualquier otra enfermedad y los antecedentes comunes de los individuos afectados (p. ej., comer la misma comida o concurrir al mismo consultorio médico). Asimismo, para la prevención de futuros brotes, es importante conocer el lugar donde un huésped susceptible entró en contacto con el agente infeccioso. Además, el epidemiólogo considera el período durante el cual aparece la enfermedad, sea sobre la base de la estación (para indicar si prevalece durante una estación particular) o sobre una base anual (para indicar los efectos de la vacunación o si se trata de una enfermedad emergente o reemergente).

Un epidemiólogo también se ocupa de los diversos métodos para controlar una enfermedad. Las estrategias de control de enfermedades son el uso de fármacos (quimioterapia) y las vacunas (inmunización). Otros métodos comprenden el control de reservorios de infección humanos, animales e inanimados, el tratamiento del agua, el desecho apropiado de las aguas servidas (enfermedades entéricas), el almacenamiento en frío, la pasteurización, la inspección de los alimentos, la cocción adecuada (enfermedades transmitidas por alimentos), las mejoras de la nutrición para reforzar las defensas del huésped, las modificaciones de los hábitos personales y el análisis sistemático de la sangre transfundida y los órganos trasplantados.

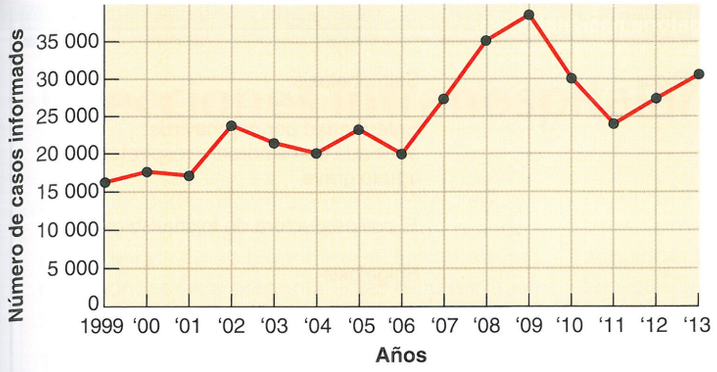
La **Figura 14.10** contiene gráficos que indican la incidencia de determinadas enfermedades. Dichos gráficos aportan información respecto de si los brotes de enfermedad son esporádicos o epidémicos y, de ser epidémicos, respecto de cómo podría haber diseminado la enfermedad. Al establecer la frecuencia de una enfermedad en una población e identificar los factores responsables de su transmisión, un epidemiólogo puede aportar a los médicos información importante para determinar el pronóstico y el tratamiento de una enfermedad. Asimismo, los epidemiólogos evalúan la eficacia del control de una enfermedad en una comunidad, por ejemplo a través de un programa de vacunación. Por último, los epidemiólogos pueden proporcionar datos que ayudan a evaluar y programar la atención sanitaria global en una comunidad.

Los epidemiólogos utilizan tres tipos básicos de investigación cuando analizan la aparición de una enfermedad: descriptivo, analítico y experimental.

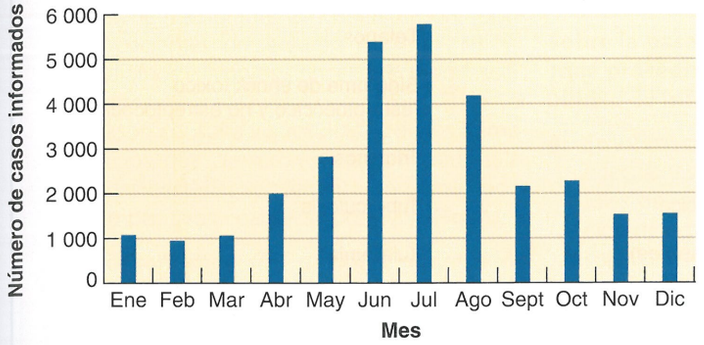
## Epidemiología descriptiva

La **epidemiología descriptiva** implica reunir todos los datos que describen la aparición de la enfermedad en estudio. Por lo general, la información pertinente incluye datos sobre los individuos afectados, y sobre el lugar y el período de aparición de la enfermedad. La búsqueda de Snow de la causa del brote de cólera en Londres es un ejemplo de epidemiología descriptiva.

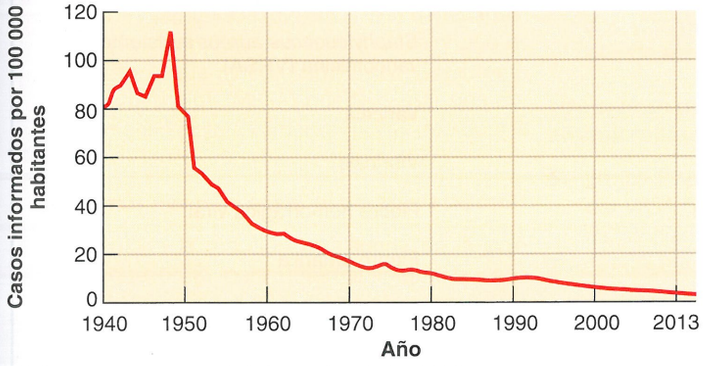
Este estudio suele ser *retrospectivo* (una mirada hacia atrás después de finalizado el episodio). En otras palabras, el epidemiólogo rastrea la causa y la fuente de la enfermedad (véanse los recuadros de **Enfoque**




**(a)** Casos de enfermedad de Lyme, 1999-2031




**(b)** Enfermedad de Lyme por mes, 2012




**(c)** Casos de tuberculosis informados, 1940-2013

**Figura 14.10 Gráficos epidemiológicos. (a)** Casos de enfermedad de Lyme, que muestran la aparición anual de la enfermedad durante el período cubierto. **(b)** Perspectiva diferente de la enfermedad de Lyme que permitió a los epidemiólogos extraer algunas conclusiones sobre la epidemiología de la enfermedad. Este gráfico registra la cantidad de casos por 100 000 habitantes, en lugar de la cantidad total de casos. **(c)** Un gráfico sobre la incidencia de tuberculosis muestra un rápido descenso de la tasa de infección entre 1948 y 1957.

? ¿Qué indica el gráfico (b) acerca de la transmisión de la enfermedad de Lyme? ¿A qué conclusión puede llegar a partir del gráfico (c)?

clínico de los Capítulos 21 a 26). La búsqueda de la causa del síndrome del shock tóxico es un ejemplo de un estudio retrospectivo bastante reciente. En la fase inicial de un estudio epidemiológico, los retrospectivos son más comunes que los estudios *prospectivos* (hacia adelante), en los que el epidemiólogo elige un grupo de personas sin una enfermedad particular para estudiar. Luego, se registran las experiencias patológicas posteriores del grupo durante un período determinado. Se utilizaron estudios prospectivos para analizar la vacuna Salk contra la poliomielitis en 1954 y 1955.

## Epidemiología analítica

La **epidemiología analítica** analiza una enfermedad particular para determinar su causa probable. Este estudio puede llevarse a cabo de dos maneras. Con el método de *casos y controles*, el epidemiólogo busca los factores que podrían haber precedido a la enfermedad. Se compara un grupo de personas que presentan la enfermedad con otro grupo sin la enfermedad. Por ejemplo, un grupo con meningitis y otro sin la enfermedad podrían ser comparables por edad, sexo, nivel socioeconómico y lugar. Se comparan estas estadísticas para determinar cuál de todos los factores posibles –genéticos, ambientales, nutricionales, etc.– podría ser responsable de la meningitis. El trabajo de Nightingale fue un ejemplo de epidemiología analítica, en el que la autora comparó la enfermedad en soldados y civiles. Con el método de *cohortes*, el epidemiólogo estudia dos poblaciones: una que ha estado en contacto con el agente causante de una enfermedad y otra que no lo ha estado (ambos grupos se denominan *grupos de cohorte*). Por ejemplo, la comparación de un grupo compuesto por personas que han recibido transfusiones de sangre y uno compuesto por personas que no han sido transfundidas podría revelar una asociación entre las transfusiones de sangre y la incidencia de infección por virus de la hepatitis B.

## Epidemiología experimental

La **epidemiología experimental** comienza con una hipótesis sobre una enfermedad particular; luego, se realizan experimentos en un grupo de personas para investigar la hipótesis. Una de estas hipótesis puede ser la supuesta eficacia de un fármaco. Se selecciona un grupo de individuos infectados y se lo divide de manera aleatoria de manera que algunos reciban el fármaco y otros reciban un *placebo*, una sustancia que no ejerce ningún efecto. Si se mantienen constantes todos los demás factores entre los dos grupos y si las personas que recibieron el fármaco presentaron una recuperación más rápida que las que recibieron el placebo, es posible arribar a la conclusión de que el fármaco fue el factor experimental (variable) responsable de la diferencia.

## Informe de casos

En este capítulo, ya se comentó que es sumamente importante establecer la cadena de transmisión de una enfermedad. Una vez conocida, la cadena puede interrumpirse para reducir o detener la diseminación de la enfermedad.

Una forma eficaz de establecer la cadena de transmisión es el *informe de casos*, un procedimiento que exige que los trabajadores sanitarios comuniquen determinadas enfermedades a los funcionarios de salud locales, estatales y nacionales. Entre los ejemplos de estas enfermedades figuran el sida, el sarampión, la gonorrea, el tétanos y la fiebre tifoidea. El informe de casos proporciona a los epidemiólogos una aproximación de la incidencia y la prevalencia de una enfermedad. Esta información ayuda a los funcionarios a decidir si investigan, o no, una determinada enfermedad.

**Enfermedades de notificación obligatoria nacional, 2013**

- Carbunco
- Enfermedades por arbovirus: neuroinvasoras, no neuroinvasoras
- Babesiosis
- Botulismo
- Brucelosis
- Chancroide
- Infección por *Chlamydia trachomatis*
- Cólera
- Coccidioidomicosis
- Criptosporidiasis
- Ciclosporiasis
- Infecciones por el virus del dengue
- Difteria
- Ehrliquiosis y anaplasmosis
- Giardiasis
- Gonorrea
- Enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae*
- Enfermedad de Hansen (lepra)
- Síndrome pulmonar por hantavirus
- Síndrome urémico-hemolítico, posdiarreico
- Hepatitis A, B y C
- Infección por HIV
- Mortalidad pediátrica asociada con gripe
- Enfermedad neumocócica invasora
- Legionelosis
- Listeriosis
- Enfermedad de Lyme
- Paludismo
- Sarampión
- Enfermedad meningocócica
- Parotiditis epidémica (paperas)
- Infecciones por el nuevo virus de la gripe A
- Pertussis (tos ferina)
- Peste
- Poliomielitis
- Psitacosis
- Fiebre Q
- Rabia, animal o humana
- Rubéola
- Salmonelosis
- Enfermedad por coronavirus asociada con síndrome respiratorio agudo grave
- *E. coli* productora de toxina Shiga
- Shigelosis
- Viruela
- Rickettsiosis de las fiebres manchadas
- Sífilis
- Tétanos
- Síndrome de shock tóxico (estreptocócico y no estreptocócico)
- Triquinosis
- Tuberculosis
- Tularemia
- Fiebre tifoidea
- *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina (VISA)
- *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina (VRSA)
- Varicela
- Vibriosis
- Fiebre hemorrágica viral
- Fiebre amarilla

**Figura 14.11 Enfermedades de notificación obligatoria a nivel nacional, 2013.**

? ¿Qué significa *enfermedad infecciosa de notificación obligatoria*?

El informe de casos aportó a los epidemiólogos pistas valiosas acerca del origen y la diseminación del sida. De hecho, uno de los primeros indicios acerca del sida provino de informes de hombres jóvenes con sarcoma de Kaposi, una enfermedad que antes era propia de los hombres mayores. Con estos informes, los epidemiólogos comenzaron diversos estudios de los pacientes. Si un estudio epidemiológico muestra que un segmento de la población de tamaño suficiente está afectado por una enfermedad, se intenta aislar e identificar su agente etiológico. La identificación se logra mediante diferentes métodos microbiológicos. La identificación del agente etiológico suele proporcionar información valiosa sobre el reservorio de la enfermedad.

Una vez descubierta la cadena de transmisión, es posible aplicar medidas de control para detener la diseminación de la enfermedad. Esas medidas podrían consistir en la eliminación de la fuente de la infección, el aislamiento y la separación de las personas infectadas, el desarrollo de vacunas y, como en el caso del sida, la educación.

## *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)

La epidemiología es una cuestión de sumo interés para los departamentos de salud pública federales y estatales. Los ***Centers for Disease Control and Prevention*** (**CDC**, Centros de control y prevención de enfermedades), una división del Servicio de Salud Pública estadounidense ubicada en Atlanta, Georgia, son la fuente central de información epidemiológica en los Estados Unidos.

Los CDC editan una publicación denominada ***Morbidity and Mortality Weekly Report*** (Informe semanal sobre morbilidad y mortalidad) (www.cdc.gov). El ***MMWR***, como se lo denomina, es leído por microbiólogos, médicos y otros profesionales hospitalarios y sanitarios. El *MMWR* contiene datos sobre **morbilidad**, incidencia de enfermedades de notificación obligatoria específicas, y sobre **mortalidad**, cantidad de muertes por estas enfermedades. Por lo general, estos datos se organizan por estado. Las **enfermedades in-**

ENFOQUE CLÍNICO

# Infecciones intrahospitalarias

En este recuadro encontrará una serie de preguntas que se formulan los epidemiólogos cuando tratan de rastrear un brote hasta su fuente. Intente responder cada pregunta antes de pasar a la siguiente.

**1.** A Dwayne Jackson, el epidemiólogo de un hospital de la ciudad, le gustaría saber por qué durante un año 5 287 pacientes presentaron bacteriemia durante la hospitalización. Todos los pacientes presentaron fiebre (> 38 °C), escalofríos e hipotensión; el 14% tuvo fascitis necrosante grave (véase página 585). El doctor Jackson consulta los resultados de los hemocultivos, que crecieron en agar manitol salado; las bacterias se identificaron como cocos grampositivos, coagulasa-positivos (**Fig. A**).

### ¿Qué organismos son posibles agentes de infección?

**2.** Las pruebas bioquímicas confirman que *Staphylococcus aureus* es el responsable. El antibiograma muestra que todos los aislamientos son resistentes a la meticilina. Seis tienen resistencia intermedia a la vancomicina, y uno es resistente a la vancomicina. *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA) puede causar una enfermedad potencialmente mortal debido a la toxina leucocidina (véase página 427).

### ¿Qué más necesita saber el doctor Jackson?

**3.** Se utiliza la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para determinar que la cepa USA100 causó el 80% de los casos por MRSA en el hospital del doctor Jackson. USA100 es la causa del 92% de las infecciones intrahospitalarias. La mayoría de las infecciones por MRSA adquiridas en la comunidad corresponden a la cepa USA300. La incidencia de MRSA en la comunidad (no hospitalizados) es de 0,02-0,04%. El Dr. Jackson compara la cantidad de pacientes con MRSA con los procedimientos realizados y cruza esa información con el uso de antibióticos de los pacientes (**Cuadro A**).



**Figura A. Cocos grampositivos cultivados en agar manitol salado.**

### Sobre la base de la información del cuadro, ¿qué procedimiento aumenta más la probabilidad de infección?

**4.** Se estima que cada año hay 250 000 casos de infecciones del torrente sanguíneo en hospitales de los Estados Unidos por la introducción de agujas en las venas para administrar soluciones intravenosas (IV), y la mortalidad estimada de estas infecciones es del 12-25%. El doctor Jackson observa que las personas sometidas a hemodiálisis son especialmente vulnerables a infecciones, porque requieren acceso venoso durante períodos prolongados, y se practican punciones frecuentes del sitio de acceso (**Fig. B**).

### ¿De qué manera contribuye el tratamiento antimicrobiano?

**5.** En los Estados Unidos, la primera infección por VRSA (*S. aureus* resistente a la vancomicina) se diagnosticó en un paciente de diálisis, en 2002. El paciente había sido tratado con vancomicina por una infección por MRSA. El aislamiento de VRSA contenía el gen de resistencia a la vancomicina *vanA* de enterococos. Los VRSA siempre son resistentes a la meticilina. Solo se han comunicado 10 casos de VRSA en los Estados Unidos; sin embargo, en 2011, se comunicaron 82 casos de VISA (*S. aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina). El tratamiento antimicrobiano de infecciones asociadas con diálisis aumenta la prevalencia de resistencia antimicrobiana. Las bacterias susceptibles son destruidas, y las bacterias con una mutación que les confiere resistencia pueden crecer sin competencia.



**Figura B. Procedimiento de hemodiálisis.**

*Fuente:* adaptado de MMWR 61(27):501-504, July 13, 2012 y MMWR 60(53), July 5, 2013.

CUADRO **A**

| Procedimiento | Pacientes infectados por MRSA | Número total de pacientes sometidos al procedimiento |
|---|---|---|
| Hemodiálisis | 813 | 1 807 |
| Catéter intravenoso (IV) | 1 057 | 16 516 |
| Cirugía | 945 | 5 659 |
| Sonda urinaria | 1 750 | 7 919 |
| Respirador (vía aérea invasiva) | 722 | 7 367 |
| **Uso de antibióticos durante los 6 meses previos a la infección** | | |
| Vancomicina | 21 | 41 |
| Fluoroquinolona | 49 | 113 |
| Ceftriaxona | 14 | 41 |

**fecciosas de notificación obligatoria**, mostradas en la Figura 14.11, son aquellas que los médicos están obligados por ley a informar al Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos. En 2014 se informó un total de 58 enfermedades infecciosas a nivel nacional. La **tasa de morbilidad** es la cantidad de personas afectadas por una enfermedad en un período dado respecto de la población total. La **tasa de mortalidad** es la cantidad de muertes causadas por la enfermedad en una población en determinado período respecto de la población total.

Los artículos del *MMWR* incluyen informes sobre brotes de enfermedades, historias de casos de interés especial y resúmenes del estado de enfermedades particulares durante un período reciente. A menudo, estos artículos presentan recomendaciones sobre procedimientos de diagnóstico, inmunización y tratamiento. Varios gráficos y otros datos de este texto provienen del *MMWR*, y los recuadros **Enfoque clínico** están adaptados sobre la base de los informes de esta publicación. Por ejemplo, véase Enfoque clínico de la página 411.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ Después de enterarse de que 40 empleados del hospital presentaron náuseas y vómitos, el funcionario de control de infecciones hospitalarias determinó que 39 personas enfermas habían comido arvejas en la cafetería del hospital, en comparación con 34 personas sanas que habían comido en la cafetería el mismo día, pero que no consumieron arvejas. ¿Qué tipo de epidemiología es esta? **14-20**
- ✓ ¿Cuál es la función de los CDC? **14-21**
- ✓ En 2012, la morbilidad secundaria a encefalitis por virus del Nilo occidental fue de 5 764, y la tasa de mortalidad fue de 286. La morbilidad de la listeriosis fue de 121; la mortalidad fue de 13. ¿Cuál de las enfermedades tiene mayor probabilidad de resultar mortal? **14-22**

* * *

En el siguiente capítulo se considerarán los mecanismos de la patogenia. Se analizarán con mayor detalle los métodos que utilizan los microorganismos para ingresar en el cuerpo y causar enfermedades, los efectos de las enfermedades sobre el cuerpo y los medios por los cuales los patógenos abandonan el cuerpo.

## Caso clínico resuelto

La transmisión de *C. difficile* puede prevenirse mediante la utilización de guantes para el contacto con todas las sustancias orgánicas, el empleo de termómetros rectales descartables y evitar el uso excesivo de antibióticos. *C. difficile* se adquiere por ingestión de bacterias o sus endosporas por contacto directo entre personas o contacto indirecto a través de fómites; es la infección intrahospitalaria más frecuente y se considera una epidemia. Jamil responde bien al tratamiento; está recuperando la mayor parte de su peso y ya no pasa la mayoría del tiempo en el baño.

390 403 405 407 412

# Reseña de estudio

Visite el área de estudio en el sitio web para explorar la microbiología interactiva. Evalúe sus conocimientos con las preguntas de cada capítulo.

### Introducción (p. 389)

1. Los microorganismos que causan enfermedades se denominan patógenos.
2. Los microorganismos patógenos tienen propiedades especiales que les permiten invadir el cuerpo humano o producir toxinas.
3. Cuando un microorganismo supera las defensas del cuerpo, sobreviene un estado de enfermedad.

### Patología, infección y enfermedad (p. 390)

1. La patología es el estudio científico de la enfermedad.
2. La patología se ocupa de la etiología (causa), la patogenia (evolución) y los efectos de la enfermedad.
3. La infección es la invasión y el crecimiento de patógenos en el cuerpo.
4. Un huésped es un organismo que alberga y sostiene el crecimiento de patógenos.
5. La enfermedad es un estado anormal en el cual parte del cuerpo o todo el cuerpo no está ajustado en forma adecuada o es incapaz de cumplir con las funciones normales.

### Microflora normal (pp. 390-394)

1. Los animales, incluidos los seres humanos, suelen estar libres de gérmenes *in utero*.
2. Los microorganismos comienzan la colonización del interior y de la superficie del cuerpo poco después del parto.
3. Los microorganismos que establecen colonias permanentes dentro del cuerpo o en su superficie sin provocar enfermedad componen la microflora normal.
4. La microflora transitoria consiste en microbios que están presentes durante períodos variables y después desaparecen.

### Relaciones entre la microflora normal y el huésped (pp. 391-393)

5. La microflora normal puede impedir que los patógenos causen una infección; este fenómeno se denomina antagonismo bacteriano.
6. La microflora normal y el huésped se encuentran en simbiosis (viven juntos).
7. Los tres tipos de simbiosis son comensalismo (un organismo se beneficia y el otro no se perjudica), mutualismo (se benefician ambos organismos) y parasitismo (un organismo se beneficia y el otro se perjudica).

### Microorganismos oportunistas (p. 393)

8. Los patógenos oportunistas no causan enfermedad en condiciones normales, pero pueden hacerlo en condiciones especiales.

### Cooperación entre microorganismos (pp. 393-394)

9. En algunas situaciones un microorganismo permite que otro cause una enfermedad o produzca síntomas más graves

## Etiología de las enfermedades infecciosas (pp. 394-395)

### Postulados de Koch (p. 394)

1. Los postulados de Koch son criterios para establecer qué microbios específicos causan enfermedades específicas.
2. Los postulados de Koch tienen los siguientes requisitos: a) debe estar presente el mismo patógeno en todos los casos de la enfermedad, b) se debe aislar el patógeno en cultivo puro, c) el patógeno aislado del cultivo puro debe causar la misma enfermedad en un animal de laboratorio susceptible, sano, y d) el patógeno debe volver a aislarse del animal de laboratorio inoculado.

### Excepciones a los postulados de Koch (pp.394-395)

3. Los postulados de Koch se modifican para establecer etiologías de enfermedades causadas por virus y por algunas bacterias cuyo cultivo no es posible en medios artificiales.
4. Algunas enfermedades, por ejemplo el tétanos, causan signos y síntomas inequívocos.
5. Algunas enfermedades, como la neumonía y la nefritis, pueden ser causadas por diversos microbios.
6. Algunos patógenos, por ejemplo *S. pyogenes*, causan varias enfermedades diferentes.
7. Ciertos patógenos, por ejemplo el HIV, causan enfermedad solo en seres humanos.

## Clasificación de las enfermedades infecciosas (pp. 395-397)

1. Un paciente puede exhibir síntomas (cambios subjetivos de las funciones corporales) y signos (cambios medibles), que un médico utiliza para arribar al diagnóstico (identificación de la enfermedad).
2. El grupo específico de síntomas o signos que siempre acompañan una enfermedad específica se denomina síndrome.
3. Las enfermedades de notificación obligatoria se transmiten en forma directa o indirecta entre huéspedes.
4. Una enfermedad contagiosa es aquella muy transmisible, que puede diseminarse con facilidad y rapidez entre las personas.
5. Las enfermedades que no son de notificación obligatoria son causadas por microorganismos que normalmente crecen fuera del cuerpo humano y que no se transmiten de un huésped a otro.

### Aparición de una enfermedad (p. 396)

6. La aparición de la enfermedad se informa por la incidencia (cantidad de personas que contraen la enfermedad) y la prevalencia (cantidad de casos en un momento particular).
7. Las enfermedades se clasifican por la frecuencia de aparición: esporádicas, endémicas, epidémicas y pandémicas.

### Gravedad o duración de una enfermedad (pp. 396-397)

8. El alcance de una enfermedad puede definirse como agudo, crónico, subagudo o latente.
9. La inmunidad colectiva es la presencia de inmunidad a una enfermedad en la mayoría de la población.

### Grado de compromiso del huésped (p. 397)

10. Una infección local afecta una pequeña superficie del cuerpo; una infección sistémica se disemina por todo el cuerpo a través del aparato circulatorio.
11. Una infección primaria es una infección aguda que causa la enfermedad inicial.
12. Una infección secundaria puede aparecer cuando el huésped está debilitado por una infección primaria.
13. Una infección inaparente, o subclínica, no causa signos de enfermedad en el huésped.

## Patrones de enfermedad (pp. 397-398)

### Factores predisponentes (pp. 397-398)

1. Un factor predisponente aumenta la susceptibilidad del organismo a la enfermedad o modifica la evolución de una enfermedad.
2. Los ejemplos comprenden sexo, clima, edad avanzada, cansancio y nutrición inadecuada.

### Evolución de la enfermedad (p. 398)

3. El período de incubación es el intervalo temporal entre la infección inicial y la primera aparición de signos y síntomas.
4. El período prodrómico se caracteriza por la aparición de los primeros signos y síntomas leves.
5. Durante el período de enfermedad, esta alcanza su máxima expresión, y se manifiestan todos los signos y síntomas.
6. Durante el período de declinación remiten los signos y los síntomas.
7. Durante el período de convalecencia, el organismo recupera su estado anterior a la enfermedad, y se restablece el estado de salud.

## Diseminación de la infección (pp. 398-402)

### Reservorios de infección (pp. 398-399)

1. Una fuente continua de infección se denomina reservorio de infección.
2. Las personas que presentan una enfermedad o que son portadoras de microorganismos patógenos son reservorios humanos de la infección.
3. Las zoonosis son enfermedades que afectan a los animales silvestres y domésticos y que pueden ser transmitidas a los seres humanos.
4. Algunos microorganismos patógenos crecen en reservorios inanimados, por ejemplo, el suelo y el agua.

### Transmisión de la enfermedad (pp. 399-402)

5. La transmisión por contacto directo implica contacto físico estrecho entre la fuente de la enfermedad y un huésped susceptible.
6. La transmisión por fómites (objetos inanimados) constituye contacto indirecto.
7. La transmisión por saliva o moco con la tos o el estornudo se denomina transmisión por gotitas.
8. La transmisión por un medio como el agua, los alimentos o el aire se denomina transmisión por vehículo.
9. La transmisión aérea se refiere a patógenos transportados por gotitas de agua o polvo a una distancia superior a 1 metro.
10. Los artrópodos vectores transportan patógenos entre huéspedes por transmisión mecánica y biológica.

## Infecciones intrahospitalarias (pp. 402-405)

1. Las infecciones intrahospitalarias son aquellas adquiridas en contextos como hospitales, geriátricos, centros quirúrgicos y servicios de atención médica.
2. Alrededor del 5 al 15% de los pacientes adquieren infecciones intrahospitalarias en el ambiente terapéutico.

### Microorganismos presentes en el hospital (pp. 402-404)

3. Parte de la microflora normal suele ser responsable de infecciones intrahospitalarias cuando se la introduce en el cuerpo mediante procedimientos médicos, como cirugía y cateterismo.
4. Las bacterias oportunistas son las causas más frecuentes de infecciones intrahospitalarias.

### Huésped comprometido (p. 404)

5. Los pacientes con quemaduras, heridas quirúrgicas y supresión del sistema inmunitario son más susceptibles a las infecciones intrahospitalarias.

### Cadena de transmisión (pp. 404-405)

6. Las infecciones nosocomiales se transmiten por contacto directo entre miembros del personal y los pacientes o entre pacientes.
7. Los fómites, por ejemplo catéteres, jeringas y dispositivos respiratorios, pueden transmitir infecciones intrahospitalarias.

### Control de las infecciones intrahospitalarias (p. 405)

8. Las técnicas asépticas pueden prevenir las infecciones intrahospitalarias.
9. Los miembros del personal de control de infecciones del hospital son responsables de supervisar la limpieza, el almacenamiento y la manipulación correctos de equipos y suministros.

### Enfermedades infecciosas emergentes (pp. 405-407)

1. Las enfermedades nuevas y aquellas con incidencia creciente se denominan enfermedades infecciosas emergentes (EIE).
2. Las EIE pueden ser consecuencia del uso de antibióticos y plaguicidas, los cambios climáticos, los viajes, la falta de vacunación y de un mejor informe de casos.
3. Los CDC, los NIH y la OMS son responsables de la vigilancia y las respuestas a enfermedades infecciosas emergentes.

### Epidemiología (pp. 407-412)

1. La ciencia de la epidemiología estudia la transmisión, la incidencia y la frecuencia de las enfermedades.
2. La epidemiología moderna comenzó a mediados del siglo XIX con los trabajos de Snow, Semmelweis y Nightingale.
3. En la epidemiología descriptiva se reúnen y analizan datos sobre personas infectadas.
4. En la epidemiología analítica se compara un grupo de personas infectadas con un grupo no infectado.
5. En la epidemiología experimental se realizan experimentos controlados diseñados para analizar las hipótesis.
6. Los informes de casos aportan datos de incidencia y prevalencia a los funcionarios de salud locales, estatales y nacionales.
7. Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) constituyen la principal fuente de información epidemiológica en los Estados Unidos.
8. Los CDC publican el *Morbidity and Mortality Weekly Report* para proporcionar información sobre morbilidad (incidencia) y mortalidad (muertes).

# Cuestionario de estudio

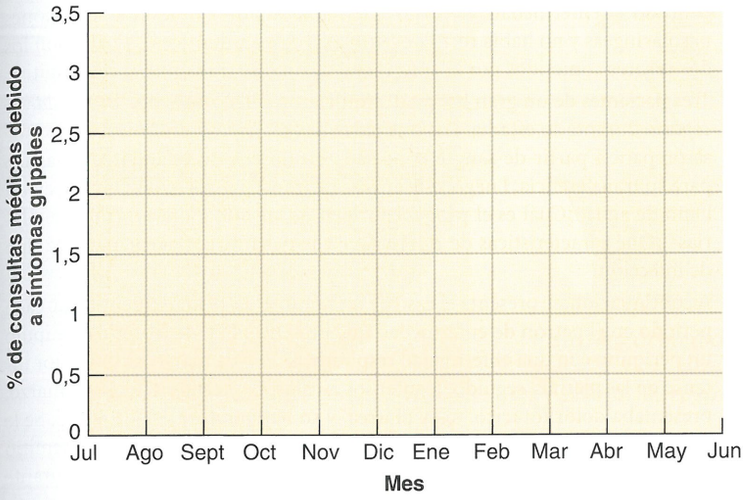
Al final del libro pueden consultarse las respuestas de las Preguntas de revisión, opciones múltiples, de razonamiento y de aplicación clínica.

## Conocimientos y comprensión

### Preguntas de revisión

1. Diferencie los términos de cada uno de los siguientes pares:
   a. Etiología y patogenia
   b. Infección y enfermedad
   c. Enfermedad de notificación obligatoria y enfermedad que no es obligatorio notificar
2. Defina *simbiosis*. Diferencie entre comensalismo, mutualismo y parasitismo, y mencione un ejemplo de cada uno.
3. Indique si cada una de las siguientes condiciones es característica de infecciones subagudas, crónicas o agudas.
   a. El paciente experimenta un malestar general de instalación rápida; los síntomas duran 5 días.
   b. El paciente experimenta tos y dificultad respiratoria durante meses.
   c. El paciente no tiene síntomas evidentes y es un portador conocido.
4. De todos los pacientes del hospital con infecciones, un tercio está libre de infección al ingresar. ¿Cómo adquieren estas infecciones? ¿Cuál es el mecanismo de transmisión de estas infecciones? ¿Cuál es el reservorio de la infección?
5. Distinga entre síntomas y signos como señales de enfermedad.
6. ¿Cómo puede transformarse una infección local en una infección sistémica?
7. ¿Por qué algunos microorganismos que constituyen la microflora normal se describen como comensales, mientras que otros se describen como mutualistas?
8. Coloque los siguientes períodos en el orden correcto para describir el patrón de enfermedad: período de convalecencia, período prodrómico, período de declinación, período de incubación, período de enfermedad.
9. NÓMBRELO Este microbio es adquirido por los seres humanos durante la lactancia y es esencial para la buena salud. Adquirir una cepa estrechamente relacionada causa cólicos gástricos intensos, diarrea sanguinolenta y vómitos. ¿Cuál es el microbio?
10. DIBÚJELO Utilizando los datos siguientes, dibuje un gráfico que muestre la incidencia de gripe durante un año típico. Indique los niveles endémicos y epidémicos.

| Mes | Porcentaje de consultas médicas por síntomas similares a gripe |
|---|---|
| Ene | 2,33 |
| Feb | 3,21 |
| Mar | 2,68 |
| Abr | 1,47 |
| May | 0,97 |
| Jun | 0,30 |
| Jul | 0,30 |
| Ago | 0,20 |
| Sept | 0,20 |
| Oct | 1,18 |
| Nov | 1,54 |
| Dic | 2,39 |




## Preguntas de opciones múltiples

1. Es probable que el surgimiento de nuevas enfermedades infecciosas se deba a todos los factores siguientes, *excepto*
   - **a.** la necesidad de bacterias como causa de enfermedad.
   - **b.** la capacidad de los seres humanos de viajar por aire.
   - **c.** los cambios ambientales (p. ej., inundaciones, sequías, contaminación).
   - **d.** un patógeno que cruza la barrera entre las especies.
   - **e.** el aumento de la población humana.
2. Todos los miembros de un grupo de ornitólogos dedicados al estudio de búhos de graneros en ambiente silvestre han tenido salmonelosis (gastroenteritis por *Salmonella*). Una investigadora experimenta su tercera infección. ¿Cuál es la fuente más probable de sus infecciones?
   - **a.** Los ornitólogos comen la misma comida.
   - **b.** Contaminan sus manos al manipular los búhos y sus nidos.
   - **c.** Uno de los operarios es un portador de *Salmonella.*
   - **d.** El agua que beben está contaminada.
3. ¿Cuál de los siguientes enunciados es *falso*?
   - **a.** *E. coli* nunca causa enfermedad.
   - **b.** *E. coli* provee vitamina K a su huésped.
   - **c.** *E. coli* a menudo mantiene una relación mutualista con los seres humanos.
   - **d.** *E. coli* obtiene nutrientes del contenido intestinal.
4. ¿Cuál de los siguientes *no* es uno de los postulados de Koch?
   - **a.** El mismo patógeno debe estar presente en todos los casos de enfermedad.
   - **b.** El patógeno debe ser aislado y cultivado en cultivo puro a partir del huésped enfermo.
   - **c.** El patógeno obtenido de cultivo puro debe causar la enfermedad al ser inoculado en un animal de laboratorio sano susceptible.
   - **d.** La enfermedad debe ser transmitida de un animal enfermo a un animal susceptible sano por contacto directo.
   - **e.** El patógeno debe ser aislado en cultivo puro de material obtenido de un animal de laboratorio infectado experimentalmente.
5. ¿Cuál de las siguientes enfermedades *no* está correctamente emparejada con su reservorio?
   - **a.** gripe – animal
   - **b.** rabia – animal
   - **c.** botulismo – inanimado
   - **d.** carbunco – inanimado
   - **e.** toxoplasmosis – gatos

Utilice la siguiente información para responder las preguntas 5-7.

El 6 de septiembre un niño de 6 años presentó fiebre, escalofríos y vómitos. El 7 de septiembre fue internado por diarrea y tumefacción de los ganglios linfáticos de ambas axilas. El 3 de septiembre el niño había sido arañado y mordido por un gato, que fue hallado muerto el 5 de septiembre y del que se aisló *Yersinia pestis.* Se administró cloranfenicol al niño a partir del 7 de septiembre, cuando se aisló *Yersinia pestis* del paciente. El 17 de septiembre la temperatura del niño se normalizó, y el 22 de septiembre recibió el alta del hospital.

6. Identifique el período de incubación de este caso de peste bubónica
   - **a.** 3-5 de septiembre.
   - **b.** 3-6 de septiembre.
   - **c.** 6-7 de septiembre.
   - **d.** 6-17 de septiembre.
7. Identifique el período prodrómico de esta enfermedad.
   - **a.** 3-5 de septiembre.
   - **b.** 3-6 de septiembre.
   - **c.** 6-7 de septiembre.
   - **d.** 6-17 de septiembre.

Use la siguiente información para responder las preguntas 8-10.

Una mujer de Maryland fue hospitalizada por deshidratación; se aislaron *Vibrio cholerae* y *Plesiomonas shigelloides* de esta paciente, que nunca había viajado fuera de los Estados Unidos ni había comido mariscos crudos durante el mes anterior. La mujer había asistido a una fiesta dos días antes de su hospitalización. Otros dos invitados a la fiesta presentaron diarrea aguda y niveles elevados de anticuerpos séricos contra *Vibrio.* Todas las personas que asistieron a la fiesta comieron cangrejo y budín de arroz con leche de coco. Los cangrejos sobrantes de esta fiesta fueron servidos en otra reunión. Una de las 20 personas de la segunda fiesta tuvo diarrea leve; las muestras obtenidas de 14 de estas personas dieron resultado negativo para anticuerpos contra *Vibrio.*

8. Este es un ejemplo de
   - **a.** transmisión por vehículo.
   - **b.** transmisión aérea.
   - **c.** transmisión por fómites.
   - **d.** transmisión por contacto directo.
   - **e.** transmisión intrahospitalaria.
9. El agente etiológico de la enfermedad es
   - **a.** *Plesiomonas shigelloides.*
   - **b.** los cangrejos.
   - **c.** *Vibrio cholerae.*
   - **d.** la leche de coco.
   - **e.** el arroz.
10. La fuente de la enfermedad era
    - **a.** *Plesiomonas shigelloides.*
    - **b.** los cangrejos.
    - **c.** *Vibrio cholerae.*
    - **d.** la leche de coco.
    - **e.** el arroz.

## Preguntas de razonamiento

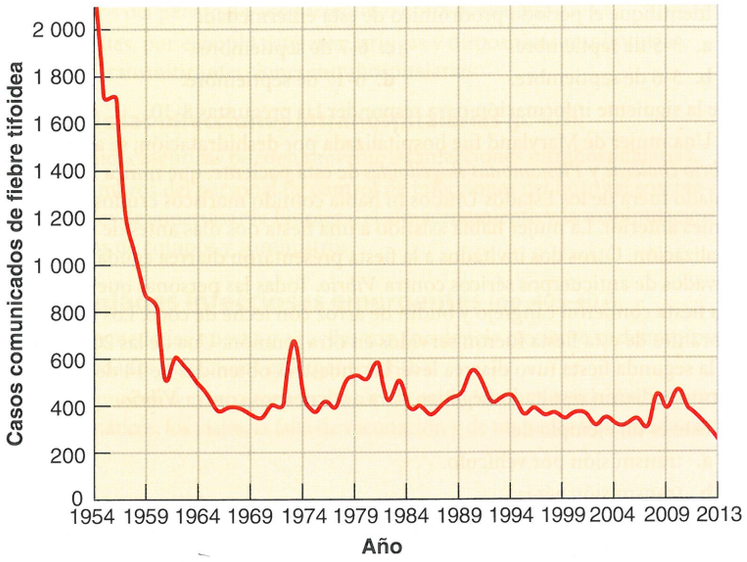
1. Diez años antes de que Robert Koch publicara su trabajo sobre carbunco, Anton De Bary demostró que la roya de la papa era causada por el alga *Phytophthora infestans.* ¿Por qué considera que se usan los postulados de Koch en lugar de algo denominado "postulados de De Bary"?
2. Florence Nightingale reunió los siguientes datos en 1855.

| Población analizada | Muertes por enfermedades contagiosas |
|---|---|
| Ingleses (de la población general) | 0,2% |
| Soldados ingleses (en Inglaterra) | 18,7% |
| Soldados ingleses (en la guerra de Crimea) | 42,7% |
| Soldados ingleses (en la guerra de Crimea) tras las reformas sanitarias de Nightingale | 2,2% |

Analice cómo utilizó Nightingale los tres tipos básicos de investigación epidemiológica. Las enfermedades contagiosas eran, fundamentalmente, cólera y tifus; ¿cómo se transmiten y previenen estas enfermedades?

3. Nombre el método de transmisión de cada una de las siguientes enfermedades:
   - **a.** Paludismo
   - **b.** Tuberculosis
   - **c.** Salmonelosis
   - **d.** Faringitis estreptocócica
   - **e.** Mononucleosis
   - **f.** Sarampión
   - **g.** Hepatitis A
   - **h.** Tétanos
   - **i.** Hepatitis B
   - **j.** Uretritis por clamidias

4. El siguiente gráfico muestra la incidencia de fiebre tifoidea en los Estados Unidos entre 1954 y 2013. Marque en el gráfico cuándo esta enfermedad apareció en forma esporádica y epidémica. ¿Cuál parece ser el nivel endémico? ¿Qué habría que mostrar para indicar una pandemia de esta enfermedad? ¿Cómo se transmite la fiebre tifoidea?




## Preguntas de aplicación clínica

1. Una enfermera que presentó una meningococemia había colaborado tres días antes en la intubación de un paciente con infección por *Neisseria meningitidis*. De las 24 personas que integraban el personal médico, solo ella contrajo la enfermedad. Recordó que había estado expuesta a secreciones nasofaríngeas y no había recibido profilaxis con antibióticos. ¿Cuáles son los dos errores cometidos por la enfermera? ¿Cómo se transmite la meningitis?
2. Tres pacientes de un gran hospital adquirieron infecciones por *Burkholderia cepacia* durante su estadía. Los tres pacientes recibieron crioprecipitado, que se prepara a partir de sangre congelada en un envase estándar de plástico para su transferencia. Luego, este envase de transferencia se descongela en un baño de agua. ¿Cuál es el probable origen de las infecciones intrahospitalarias? ¿Qué características de *Burkholderia* le permitirían participar este tipo de infección?
3. A continuación, se presenta el caso de un hombre de 49 años. Identifique cada período en el patrón de enfermedad que presentó. El 7 de febrero, manipuló un periquito con una enfermedad respiratoria. El 9 de marzo, sintió dolor intenso en las piernas, seguido de intensos escalofríos y cefaleas. El 16 de marzo, presentaba dolor torácico, tos y diarrea, y su temperatura era de 40 °C. Se le administraron los antibióticos adecuados el 17 de marzo, y la fiebre remitió en el término de 12 horas. El hombre continuó tomando antibióticos durante 14 días. (*Nota:* la enfermedad es psitacosis, ¿puede hallar la etiología?).
4. *Mycobacterium avium-intracellulare* es prevalente en los pacientes con sida. En un esfuerzo tendiente a determinar la fuente de esta infección, se tomaron muestras de los sistemas de agua hospitalarios. El agua contenía cloro.

**Porcentaje de muestras con *M. avium***

| **Agua fría** | | **Agua caliente** | |
|---|---|---|---|
| Febrero | 88% | Febrero | 88% |
| Junio | 50% | Junio | 11% |

¿Cuál es el método de transmisión habitual de *Mycobacterium*? ¿Cuál es una fuente de infección probable en los hospitales? ¿Cómo se pueden prevenir estas infecciones intrahospitalarias?



## Desde la clínica

Usted es una enfermera de trasplantes que está cuidando a un paciente sometido a un trasplante hepático. Él le dice que está preocupado porque el médico le suspendió sus suplementos de hierro. El paciente sabe que tomaba los suplementos para el tratamiento de su anemia. **¿Qué le responde al paciente?**

*Pista: lea acerca de sideróforos en la página 424.*

W Nota: las respuestas de **Desde la clínica** se encuentran en el sitio web de este libro.

# 15 Mecanismos microbianos de patogenicidad

Ahora que el lector tiene un conocimiento básico sobre la manera en que los microorganismos causan enfermedades, se considerarán algunas de sus propiedades específicas que contribuyen a la patogenicidad, la capacidad de causar enfermedad al superar las defensas de un huésped, y a la virulencia, el grado o magnitud de la patogenicidad. (Como se explica en todo el capítulo, el término *huésped* suele referirse a seres humanos).

Los microorganismos no tratan de causar la enfermedad; las células microbianas se alimentan y se defienden. En ocasiones, la presencia de células microbianas o de partes de células puede inducir síntomas en un huésped. En el **Caso clínico**, se presenta un ejemplo debido a *Burkholderia* (en la fotografía).

Para los seres humanos, no tiene sentido que un parásito destruya a su huésped. Sin embargo, la naturaleza no tiene un plan para la evolución; las variaciones genéticas que dan origen a la evolución se deben a mutaciones aleatorias, no a la lógica. Según la selección natural, se reproducirán los organismos mejor adaptados a sus ambientes. Parece haber coevolución entre un parásito y su huésped: el comportamiento de uno influye en el del otro. Por ejemplo, el patógeno del cólera, *Vibrio cholerae*, provoca con rapidez diarrea, que amenaza la vida del huésped por pérdida de líquidos y sales, pero representa una manera de transmitir el patógeno a otra persona al contaminar el suministro de agua.

Cabe recordar que muchas de las propiedades que contribuyen a la patogenicidad y a la virulencia microbianas son poco claras o no se conocen. Sin embargo, sí se sabe que si el microbio vence las defensas del huésped, sobreviene enfermedad.

**Especies de *Burkholderia* como las aquí mostradas forman biopelículas que causan infecciones en pacientes hospitalizados.**

# Modo de entrada de los microorganismos en un huésped

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

- **15-1** Identificar las principales puertas de entrada.
- **15-2** Definir $DI_{50}$ y $DL_{50}$.
- **15-3** Mediante ejemplos, explicar cómo se adhieren los microbios a las células huésped.

Como se mencionó antes, la **patogenicidad** es la capacidad de causar enfermedad superando las defensas del huésped, mientras que la **virulencia** es el grado de patogenicidad. Para causar enfermedad, la mayoría de los patógenos deben acceder al huésped, adherirse a sus tejidos, atravesar o evadir sus defensas, y dañar sus tejidos. Sin embargo, algunos microbios no causan la enfermedad por daño directo de los tejidos del huésped, sino que la enfermedad se debe a la acumulación de sus productos de desecho. Algunos microbios, como los que causan caries dental y acné, generan la enfermedad sin penetrar en el organismo. Los patógenos pueden ingresar en el cuerpo humano y en otros huéspedes por diversas vías, que se denominan **puertas de entrada**.

## Puertas de entrada

Las puertas de entrada de los patógenos son las mucosas, la piel y el depósito directo debajo de la piel o las mucosas (vía parenteral).

### Mucosas

Muchas bacterias y virus ingresan en el cuerpo porque atraviesan las mucosas que revisten las vías respiratorias, el tubo digestivo, el aparato genitourinario y la conjuntiva, una delicada membrana que recubre los globos oculares y reviste los párpados. La mayoría de los patógenos ingresan a través de las mucosas de los aparatos digestivo y respiratorio.

Las vías respiratorias representan la puerta de entrada más fácil y más utilizada por los microorganismos infecciosos. Los microbios son inhalados hacia el interior de la nariz o la boca en gotas de humedad y partículas de polvo. Las enfermedades que se suelen contraer por vía respiratoria son resfrío común, neumonía, tuberculosis, gripe y sarampión.

Los microorganismos pueden ingresar en el tubo digestivo con los alimentos y el agua, y a través de los dedos contaminados. La mayoría de los microbios que ingresan en el organismo por estas vías son destruidos por el ácido clorhídrico y las enzimas, en el estómago, o por la bilis y las enzimas en el intestino delgado. Los que sobreviven pueden causar enfermedad. Los microbios del tubo digestivo pueden causar poliomielitis, hepatitis A, fiebre tifoidea, disentería amebiana, giardiasis, shigelosis (disentería bacilar) y cólera. Luego, estos patógenos son eliminados con las heces y pueden ser transmitidos a otros huéspedes a través del agua, los alimentos o los dedos contaminados.

El aparato genitourinario es una puerta de entrada para los patógenos que se contraen por vía sexual. Algunos de los microbios que causan enfermedades de transmisión sexual (ETS) pueden atravesar una mucosa intacta. Otros requieren algún tipo de corte o abrasión. Son ejemplos de ETS la infección por HIV, los condilomas acuminados, las infecciones causadas por clamidias y herpes, la sífilis y la gonorrea.

### Piel

La piel es el órgano más grande del cuerpo en términos de superficie y peso, y constituye una defensa importante contra la enfermedad. La piel intacta es impenetrable para la mayoría de los microorganismos. Algunos microbios ingresan en el organismo a través de aberturas cutáneas, como los folículos pilosos y los conductos de las glándulas sudoríparas. Las larvas de anquilostomas perforan realmente la piel intacta, y algunos hongos crecen en la queratina de la piel o infectan la piel en sí misma.

La conjuntiva es una delicada membrana mucosa que reviste los párpados y cubre la esclerótica. Si bien es una barrera relativamente eficaz contra la infección, ciertas enfermedades, como la conjuntivitis, el tracoma y la oftalmía gonocócica neonatal, se adquieren a través de la conjuntiva.

### Vía parenteral

Otros microorganismos acceden al cuerpo cuando se depositan directamente en los tejidos que se encuentran debajo de la piel o en las mucosas cuando estas barreras son atravesadas o están lesionadas. Esta vía se denomina **vía parenteral**. Las punciones, las inyecciones, las mordeduras, los cortes, las heridas, la cirugía, las soluciones de continuidad de la piel por tumefacción o desecación pueden establecer vías parenterales. El HIV, los virus de la hepatitis y las bacterias que causan tétanos y gangrena pueden transmitirse por vía parenteral.

## Caso clínico: los ojos lo tienen

Kerry Santos, una oftalmóloga certificada desde hace 20 años, ha tenido un día largo. Hoy practicó cirugía ambulatoria de cataratas a diez pacientes (**Fig. A**). Mientras controla a sus pacientes en el área de recuperación, observa que ocho de ellos presentan un grado inusual de inflamación, y que sus pupilas están fijas y no responden a la luz.

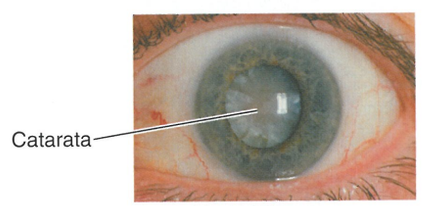



**Figura A. Una catarata es un enturbiamiento del cristalino. Distorsiona la visión.**

**¿Qué podría haber causado esta complicación? Siga leyendo para descubrirlo.**

CUADRO **15.1** **Puertas de entrada para los patógenos de algunas enfermedades comunes**

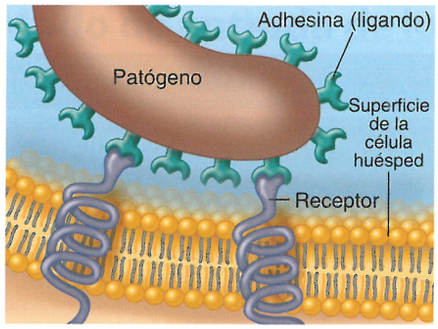
| Puerta de entrada | Patógeno* | Enfermedad | Período de incubación |
|---|---|---|---|
| **MUCOSAS** | | | |
| Vía respiratoria | *Streptococcus pneumoniae* | Neumonía neumocócica | 1-3 días |
| | *Mycobacterium tuberculosis*† | Tuberculosis | 2-12 semanas |
| | *Bordetella pertussis* | Tos ferina (pertussis) | 12-20 días |
| | Virus de la gripe (*Influenzavirus*) | Gripe | 18-36 horas |
| | Virus del sarampión (*Morbilivirus*) | Sarampión | 11-14 días |
| | Virus de la rubéola (*Rubivirus*) | Rubéola | 2-3 semanas |
| | Virus de Epstein-Barr (*Lymphocryptovirus*) | Mononucleosis infecciosa | 2-6 semanas |
| | Virus varicela- zóster (*Varicellovirus*) | Varicela (infección primaria) | 14-16 días |
| | *Histoplasma capsulatum* (hongo) | Histoplasmosis | 5-18 días |
| Tubo digestivo | Especies de *Shigella* | Shigelosis (disentería bacilar) | 1-2 días |
| | Especies de *Brucella* | Brucelosis (fiebre ondulante) | 6-14 días |
| | *Vibrio cholerae* | Cólera | 1-3 días |
| | *Salmonella enterica* | Salmonelosis | 7-22 horas |
| | *Salmonella typhi* | Fiebre tifoidea | 14 días |
| | Virus de la hepatitis A (*Hepatovirus*) | Hepatitis A | 15-50 días |
| | Virus de la parotiditis epidémica (*Rubulavirus*) | Parotiditis epidémica | 2-3 semanas |
| | *Trichinella spiralis* (helminto) | Triquinosis | 2-28 días |
| Aparato genitourinario | *Neisseria gonorrhoeae* | Gonorrea | 3-8 días |
| | *Treponema pallidum* | Sífilis | 9-90 días |
| | *Chlamydia trachomatis* | Uretritis no gonocócica | 1-3 semanas |
| | Virus herpes simple tipo 2 | Infecciones por virus herpes | 4-10 días |
| | Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)‡ | Sida | 10 años |
| | *Candida albicans* (hongo) | Candidiasis | 2-5 días |
| **PIEL O VÍA PARENTERAL** | | | |
| | *Clostridium perfringens* | Gangrena gaseosa | 1-5 días |
| | *Clostridium tetanii* | Tétanos | 3-21 días |
| | *Rickettsia rickettsii* | Fiebre manchada de las Montañas Rocosas | 3-12 días |
| | Virus de la hepatitis B (*Hepadnavirus*)‡ | Hepatitis B | 6 semanas-6 meses |
| | Virus de la rabia (*Lyssavirus*) | Rabia | 10 días-1 año |
| | Especies de *Plasmodium* (protozoo) | Paludismo | 2 semanas |

*Todos los patógenos son bacterias, a menos que se indique lo contrario. En los virus, se menciona el género o la especie viral.
†Estos patógenos también pueden causar enfermedad después de ingresar en el organismo por el tubo digestivo.
‡ Estos patógenos también pueden causar enfermedad después de ingresar en el organismo por vía parenteral. El virus de la hepatitis B y el HIV también pueden causar enfermedad después de ingresar en el organismo por el aparato genitourinario.

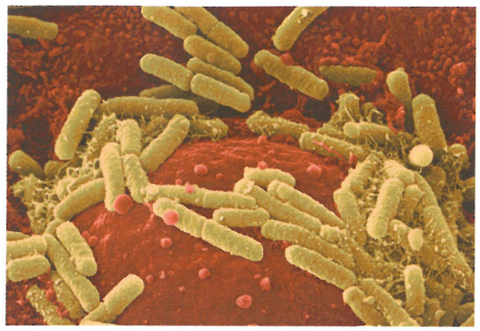
Aun después de haber ingresado en el cuerpo, los microorganismos no siempre causan enfermedades. La aparición de enfermedad depende de varios factores, solo uno de los cuales es la puerta de entrada.

## Puerta de entrada preferida

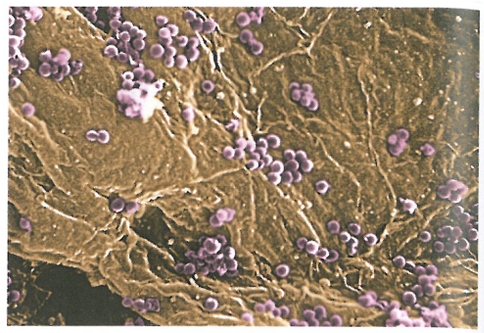
Muchos patógenos tienen una puerta de entrada preferida, que es un prerrequisito para que puedan causar la enfermedad. Si acceden al organismo por otra puerta, la enfermedad podría no producirse. Por ejemplo, las bacterias de la fiebre tifoidea, *Salmonella typhi*, provocan todos los signos y los síntomas de la enfermedad cuando son deglutidas (vía preferida); en cambio, si las mismas bacterias son frotadas sobre la piel, no se produce ninguna reacción (o solo una ligera inflamación). Los estreptococos inhalados (vía preferida) pueden causar neumonía; por lo general, los que son deglutidos no provocan signos ni síntomas. Algunos patógenos, por ejemplo *Yersinia pestis*, el microorganismo causante de la peste, y *Bacillus anthracis*, el agente etiológico del carbunco, pueden iniciar la enfermedad a partir de más de una puerta de entrada. En el **Cuadro 15.1** se enumeran las puertas de entrada preferidas de algunos patógenos comunes.




**(a)** Moléculas de superficie de un patógeno, denominadas adhesinas o ligandos, se unen específicamente a receptores de superficie complementarios de las células de ciertos tejidos huésped.



**(b)** Bacterias *E. coli* (amarillo-verdosas) en células vesicales humanas. MEB 1 $\mu$m



**(c)** Bacterias (púrpuras) adheridas a piel humana. MEB 9 $\mu$m

**Figura 15.1 Adherencia.**

? ¿De qué sustancias químicas están compuestas las adhesinas?

## Cantidad de microbios invasores

Si solo ingresan algunos microbios en el organismo, es probable que sean superados por las defensas del huésped. En cambio, si ingresan grandes cantidades, es probable que se prepare la escena para la enfermedad. En consecuencia, la probabilidad de enfermedad aumenta a medida que lo hace la cantidad de patógenos.

La virulencia de un microbio suele expresarse como $\mathbf{DI_{50}}$ (dosis infecciosa para el 50% de una población de muestra). El valor 50 no es absoluto, sino que se emplea para comparar la virulencia relativa en condiciones experimentales. *Bacillus anthracis* puede causar infección por tres puertas de entrada diferentes. La $DI_{50}$ a través de la piel (carbunco cutáneo) es de 10 a 50 endosporas; la $DI_{50}$ del carbunco por inhalación es la aspiración de 10 000 a 20 000 endosporas, y la $DI_{50}$ del carbunco gastrointestinal es la ingestión de 250 000 a 1 000 000 de endosporas. Estos datos muestran que el carbunco cutáneo es mucho más fácil de adquirir que las formas inhalatoria o gastrointestinal. Un estudio de *Vibrio cholerae* demostró que la $DI_{50}$ es de $10^8$ células, pero si el ácido del estómago se neutraliza con bicarbonato, la cantidad de células requerida para causar una infección disminuye de manera considerable.

La potencia de una toxina suele expresare como la $\mathbf{DL_{50}}$ (dosis letal para el 50% de una población de muestra). Por ejemplo, la $DL_{50}$ de la toxina botulínica en los ratones es de 0,03 ng/kg;* la de la toxina Shiga, de 250 ng/kg; y la de la enterotoxina estafilocócica, de 1 350 ng/kg. En otras palabras, si se la compara con las otras dos toxinas, se requiere una dosis mucho más pequeña de toxina botulínica para causar síntomas.

## Adherencia

Casi todos los patógenos cuentan con algún medio para fijarse a los tejidos huésped en la puerta de entrada. En la mayoría de los patógenos, esta fijación, denominada **adherencia** (o **adhesión**), es un paso necesario para la patogenicidad. (Por supuesto, los microorganismos no patógenos también poseen estructuras de fijación). La fijación entre el patógeno y el huésped se logra mediante moléculas de superficie del patógeno denominadas **adhesinas** o **ligandos** que se fijan específicamente a **receptores** de superficie complementarios de las células de ciertos tejidos del huésped (Fig. 15.1). Las adhesinas se pueden localizar en el glucocáliz del microorganismo o en otras estructuras de la superficie microbiana, como los pili, las fimbrias y los flagelos (véase Capítulo 4).

La mayoría de las adhesinas de los microorganismos estudiados hasta el momento son glucoproteínas o lipoproteínas. Por lo general, los receptores de las células huésped son azúcares, por ejemplo, manosa. Las adhesinas de diferentes cepas de la misma especie de patógeno pueden variar en cuanto a su estructura. Diferentes células del mismo huésped también pueden tener distintos receptores que varían en su estructura. Si pueden alterarse las adhesinas, los receptores o ambos para que interfieran en la adherencia, a menudo es posible prevenir la infección (o por lo menos controlarla).

Hay una gran diversidad de adhesinas. *Streptococcus mutans*, una bacteria que desempeña un papel clave en las caries dentales, se fija a la superficie de los dientes mediante el glucocáliz. Una enzima producida por *S. mutans*, denominada glucosiltransferasa, convierte la glucosa en un polisacárido pegajoso denominado dextrano, que forma el glucocáliz. Las células de la bacteria *Actinomyces* poseen fimbrias que se adhieren al glucocáliz de *S. mutans*. La combinación de *S. mutans*, *Actinomyces* y dextrano forma la placa dental y contribuye a la caries del diente (caries dental; véase Capítulo 25, página 709).

Los microbios tienen la capacidad de agruparse en masas, adherirse a superficies, y captar y compartir los nutrientes disponibles en comunidades denominadas **biopelículas** (analizadas con mayor detalle en el Capítulo 6, página 156). Los ejemplos de biopelículas son la placa dental sobre los dientes, las algas en las paredes de las piscinas y el moho que se acumula en las puertas de las duchas. Se forma una biopelícula cuando los microbios se adhieren a una superficie particular, que suele estar húmeda y contiene materia orgánica. Por lo general, los primeros microbios que se fijan son bacterias. Una vez adheridas a la superficie, las bacterias se multiplican y secretan un glucocáliz que aumenta la fijación de las bacterias entre sí y a la superficie (véase Fig. 6.5, página 157). En algunos casos, las bio-

*Nanogramo (ng) equivale a una mil millonésima parte de un gramo; kilogramo (kg) equivale a 1 000 gramos.

películas pueden tener varias capas de espesor y contener varios tipos de microbios. Las biopelículas representan otro mecanismo de adherencia y tienen importancia porque son resistentes a los desinfectantes y a los antibióticos. Esta característica es significativa, en especial cuando las biopelículas colonizan estructuras como piezas dentarias, catéteres médicos, prótesis endovasculares (*stents*), válvulas cardíacas, componentes de prótesis de cadera y lentes de contacto. En realidad, la placa dental es una biopelícula que se mineraliza con el transcurso del tiempo y crea lo que comúnmente se conoce como sarro. Se estima que las biopelículas intervienen en el 65% de las infecciones bacterianas humanas.

Las cepas enteropatógenas de *E. coli* (las responsables de enfermedades gastrointestinales) tienen adhesinas en las fimbrias, que solo se adhieren a tipos específicos de células de ciertas regiones del intestino delgado. Después de adherirse, *Shigella* y *E. coli* inducen endocitosis mediada por receptores como vehículo para ingresar en las células huésped y, luego, multiplicarse en su interior (véase Fig. 25.7, página 714). El agente etiológico de la sífilis, *Treponema pallidum*, utiliza su extremo ahusado como gancho para fijarse a las células huésped. *Listeria monocytogenes*, que causa meningitis, abortos espontáneos y fetos muertos, produce una adhesina para un receptor específico de las células huésped. *Neisseria gonorrhoeae*, el agente etiológico de la gonorrea, también posee fimbrias que contienen adhesinas, las cuales, en este caso, permiten la fijación a células con receptores adecuados del aparato genitourinario, los ojos y la faringe. *Staphylococcus aureus*, un microorganismo que puede causar infecciones cutáneas, se fija a la piel a través de un mecanismo de adherencia similar al de la fijación viral (véase Capítulo 13).

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ Mencione tres puertas de entrada y describa cómo ingresan los microorganismos a través de cada una. **15-1**
- ✓ La $DL_{50}$ de la toxina botulínica es de 0,03 ng/kg; la $DL_{50}$ de la toxina de *Salmonella* es de 12 mg/kg. ¿Cuál es la toxina más potente? **15-2**
- ✓ ¿Cómo afectaría a una bacteria patógena un fármaco que se una a manosa en células humanas? **15-3**

# Modo en que los patógenos bacterianos superan las defensas del huésped

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- **15-4** Explicar cómo contribuyen a la patogenicidad las cápsulas y los componentes de las paredes celulares.
- **15-5** Comparar los efectos de coagulasas, cinasas, hialuronidasa y colagenasa.
- **15-6** Definir y dar un ejemplo de *variación antigénica*.
- **15-7** Describir de qué manera usan las bacterias el citoesqueleto de la célula huésped para ingresar en ella.

Aunque algunos patógenos pueden causar daño en la superficie de los tejidos, la mayoría de ellos debe penetrarlos para causar enfermedad. Aquí consideraremos varios factores que contribuyen a la capacidad de las bacterias de invadir a un huésped.

## Cápsulas

Recuérdese que en el Capítulo 4 se explicó que algunas bacterias fabrican material de glucocáliz para formar cápsulas alrededor de sus paredes celulares; esta propiedad aumenta la virulencia de la especie. La cápsula resiste las defensas del huésped porque altera la fagocitosis, el proceso por el cual ciertas células del organismo engloban y destruyen a los microbios (véase Capítulo 16, página 452). La naturaleza química de las cápsulas parece impedir la adherencia de la célula fagocítica a la bacteria. Sin embargo, el cuerpo humano puede producir anticuerpos contra la cápsula, y cuando estos anticuerpos están presentes en la superficie capsular, la bacteria encapsulada es destruida con facilidad por fagocitosis.

Una bacteria que debe su virulencia a la presencia de una cápsula de polisacáridos es *Streptococcus pneumoniae*, el agente etiológico de la neumonía neumocócica (véase Fig. 24.11, página 689). Las cepas encapsuladas de esta bacteria son virulentas, mientras que las cepas sin cápsulas son avirulentas porque son susceptibles a la fagocitosis. Otras bacterias productoras de cápsulas relacionadas con la virulencia son *Klebsiella pneumoniae*, un agente etiológico de neumonía bacteriana; *Haemophilus influenzae*, un microorganismo que causa neumonía y meningitis en los niños; *Bacillus anthracis*, la causa del carbunco; y *Yersinia pestis*, el agente etiológico de la peste. Cabe recordar que las cápsulas no son la única causa de virulencia. Muchas bacterias no patógenas producen cápsulas, y la virulencia de algunos patógenos no está relacionada con la presencia de una cápsula.

## Componentes de la pared celular

Las paredes celulares de ciertas bacterias contienen sustancias químicas que contribuyen a la virulencia. Por ejemplo, *Streptococcus pyogenes* produce una proteína resistente al calor y a los ácidos denominada **proteína M** (véase Fig. 21.6, página 585). Esta proteína, que se encuentra en la superficie celular y en las fimbrias, media la fijación de la bacteria a las células epiteliales del huésped y ayuda a la bacteria a resistir la fagocitosis por leucocitos. En consecuencia, la proteína M aumenta la virulencia del microorganismo. La inmunidad a *S. pyogenes* depende de la producción de un anticuerpo específico contra la proteína M. *Neisseria gonorrhoeae* crece dentro de las células epiteliales y los leucocitos. Estas bacterias usan **fimbrias** y una proteína de la membrana externa denominada **Opa** para fijarse a las células huésped. Después de la fijación de la bacteria mediante la Opa y las fimbrias, las células huésped incorporan la bacteria. (Las bacterias que producen Opa forman colonias *opacas* en los medios de cultivo). El **lípido céreo** (ácido micólico) que compone la pared celular de *Mycobacterium tuberculosis* también aumenta la virulencia al resistir la digestión por los fagocitos, e incluso las bacterias pueden multiplicarse dentro de estos.

## Enzimas

Los microbiólogos piensan que la producción de enzimas extracelulares (*exoenzimas*) y sustancias relacionadas favorece la virulencia de algunas bacterias. Estos compuestos químicos pueden digerir materiales entre las células y formar o digerir coágulos de sangre, entre otras funciones.

# *Streptococcus*: ¿perjudicial o útil?

Louie, un hombre de 56 años, se despierta en el medio de la noche con un dolor urente en el tórax. Está sufriendo un ataque cardíaco. Es llevado de urgencia al hospital, donde le informan a su familia que tiene una obstrucción en una de las arterias coronarias. La principal causa de ataque cardíaco son coágulos sanguíneos que obstruyen el flujo de sangre de las arterias coronarias (**Fig. A**). El médico de Louie le inyecta la enzima estreptocinasa para digerir la obstrucción.

Ashley, una niña de 4 meses, ha presentado síntomas seudogripales, incluidos cansancio y fiebre de bajo grado intermitente, durante 4 días. Ahora tiene tumefacción y enrojecimiento de la pierna izquierda, pero no hay ninguna punción o rasguño visible. Sus padres la llevan al pediatra, que solicita que Ashley sea hospitalizada y reciba antibióticos intravenosos. Pese al tratamiento antibiótico, después de 2 días la zona se torna negra y aparecen vesículas con contenido líquido (**Fig. B**).

El tejido dañado está obstruyendo la irrigación de la pierna izquierda. Ashley es sometida a una fasciotomía (resección del tejido conectivo por encima de los músculos) de la pierna izquierda. Presenta fascitis necrosante causada por *Streptococcus pyogenes*. La destrucción tisular por *S. pyogenes* puede producirse a una velocidad de hasta 2 cm de tejido por hora, mucho más rápido que el crecimiento de las bacterias. Una de las enzimas responsables de la rápida propagación es la estreptocinasa. Las cepas que producen estreptocinasa digieren el coágulo de fibrina que el organismo utiliza para aislar la infección.

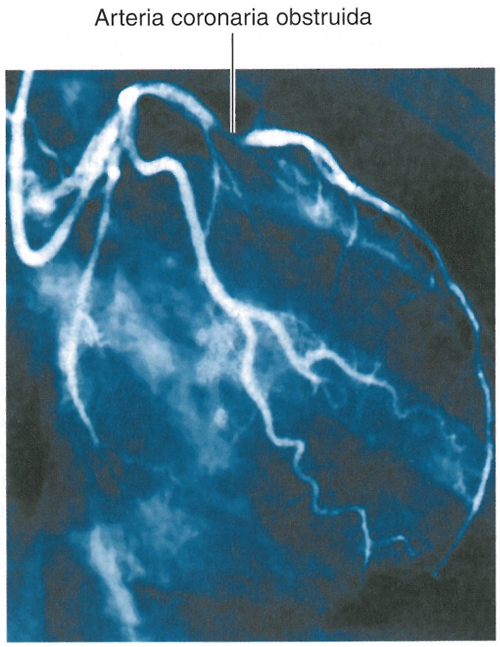



**Figura A Imagen radiológica de las arterias coronarias.**



**Figura B Fascitis necrosante.**

### ¿Qué tienen en común Louie y Ashley?

Tanto Louie como Ashley han sido afectados por la estreptocinasa. Louie ha tenido una experiencia positiva: la enzima se utiliza para hidrolizar el coágulo sanguíneo que obstruye la arteria del corazón. En cambio, Ashley es afectada de manera negativa: la estreptocinasa producida por *S. pyogenes* ha destruido el tejido de su pierna izquierda. Normalmente, el cuerpo produce plasmina para degradar los coágulos sanguíneos innecesarios. La estreptocinasa degrada a su precursor, plasminógeno, para producir plasmina (**Fig. C**).

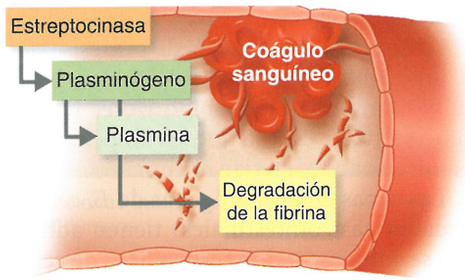



**Figura C Mecanismo de la estreptocinasa.**

En la década de 1950, los médicos comunicaron la utilización de estreptocinasa para tratar de manera exitosa obstrucciones de las arterias coronarias. La estreptocinasa se convirtió en el pilar para digerir coágulos sanguíneos cuando, en 1982, la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos aprobó su uso.

La estreptocinasa se produce comercialmente a partir de *Streptococcus equisimilis* H46A. La enzima debe ser purificada para garantizar la ausencia de toxinas. El aislamiento del gen de estreptocinasa también ha permitido producir la enzima mediante *E. coli* recombinante.

Las **coagulasas** son enzimas bacterianas que coagulan el fibrinógeno de la sangre. Por acción de las coagulasas, el fibrinógeno –una proteína plasmática producida por el hígado– es convertido en fibrina, las hebras que forman un coágulo sanguíneo. El coágulo de fibrina puede proteger a la bacteria contra la fagocitosis y aislarla de otras defensas del huésped. Las coagulasas son producidas por algunos miembros del género *Staphylococcus* y pueden intervenir en el proceso de eliminación de las paredes en los forúnculos causados por esos microorganismos. Sin embargo, algunos estafilococos que no producen coagulasas también son virulentos. En estos casos, las cápsulas pueden ser más importantes para su virulencia.

Las **cinasas** bacterianas son enzimas que degradan la fibrina y, en consecuencia, digieren los coágulos formados por el organismo para aislar la infección. Una de las cinasas mejor conocidas es la *fibrinolisina (estreptocinasa)*, que es producida por estreptococos como *Streptococcus pyogenes*. Véase **Aplicaciones de la microbiología**. Otra cinasa, la *estafilocinasa*, es producida por *Staphylococcus aureus*.

La **hialuronidasa** es otra enzima que secretan ciertas bacterias, por ejemplo, los estreptococos. Hidroliza el ácido hialurónico, un tipo de polisacárido que mantiene unidas ciertas células del cuerpo, en particular las células del tejido conectivo. Se cree que esta acción digestiva interviene en el ennegrecimiento del tejido de las heridas infectadas y contribuye a la diseminación del microorganismo desde el sitio inicial de infección. La hialuronidasa también es producida por algunos clostridios que causan gangrena gaseosa. Con fines te-

rapéuticos, es posible mezclar hialuronidasa con un fármaco para promover la difusión de este a través de un tejido corporal.

Otra enzima, la **colagenasa**, producida por varias especies de *Clostridium*, facilita la diseminación de la gangrena gaseosa. La colagenasa degrada la proteína colágeno que forma el tejido conectivo de los músculos, y otros órganos y tejidos del cuerpo.

Como defensa contra la adherencia de los patógenos a las superficies mucosas, el organismo produce una clase de anticuerpos denominados IgA. Algunos patógenos poseen la capacidad de producir enzimas, denominadas **proteasas para IgA**, que pueden destruir estos anticuerpos. *N. gonorrhoeae* posee esta capacidad, al igual que *N. meningitidis*, el agente etiológico de la meningitis meningocócica, y otros microorganismos que infectan el sistema nervioso central.

## Variación antigénica

*Inmunidad adaptativa* hace referencia a una respuesta defensiva específica del organismo contra una infección o contra antígenos (véase Capítulo 17). En presencia de antígenos, el organismo produce proteínas denominadas anticuerpos que se unen a los antígenos y los inactivan o los destruyen. Sin embargo, algunos patógenos pueden modificar sus antígenos de superficie mediante un proceso denominado **variación antigénica**. En consecuencia, para el momento en que el organismo genera una respuesta inmunitaria contra un patógeno, este ya ha modificado sus antígenos y no es afectado por los anticuerpos. Algunos microbios pueden activar genes alternativos, lo que provoca cambios antigénicos. Por ejemplo, *N. gonorrhoeae* posee varias copias del gen que codifica Opa, lo que da como resultado células con distintos antígenos y células que expresan diferentes antígenos con el transcurso del tiempo.

Existe un amplio espectro de microbios con capacidad de variación antigénica; por ejemplo, el virus de la gripe *Influenzavirus*, el agente etiológico de esta enfermedad; *Neisseria gonorrhoeae*, el agente etiológico de la gonorrea, y *Trypanosoma brucei gambiense*, el agente etiológico de la tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño). Véase Figura 22.16, página 269.

## Penetración en el citoesqueleto de la célula huésped

Como se comentó previamente, los microbios se fijan a las células huésped a través de adhesinas. La interacción desencadena señales en la célula huésped que activan factores capaces de permitir el ingreso de algunas bacterias. El mecanismo real es provisto por el citoesqueleto de la célula huésped. El citoplasma de los eucariontes tiene una compleja estructura interna (citoesqueleto) formada por filamentos proteicos denominados microfilamentos, filamentos intermedios y microtúbulos (véase Capítulo 4). Un componente importante del citoesqueleto es una proteína denominada actina, que algunos microorganismos utilizan para penetrar en las células huésped y que otros emplean para desplazarse a través de las células huésped y entre ellas.

Las cepas de *Salmonella* y *E. coli* entran en contacto con la membrana plasmática de la célula huésped, lo que induce cambios sustanciales de la membrana en el punto de contacto. Los microbios producen proteínas de superficie denominadas **invasinas**, que reorganizan los filamentos de actina cercanos del citoesqueleto. Por

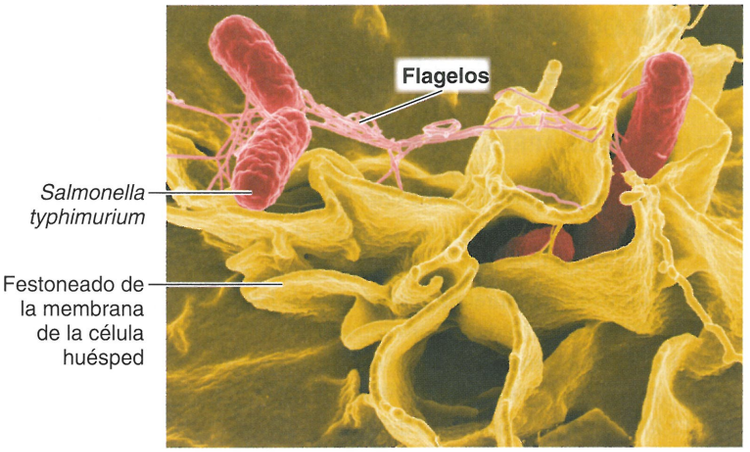



**Figura 15.2 *Salmonella* que ingresa en células del epitelio intestinal como resultado del festoneado.**

? ¿Qué son las invasinas?

ejemplo, cuando *S. typhimurium* entra en contacto con una célula huésped, las invasinas del microorganismo hacen que el aspecto de la membrana plasmática de la célula huésped se asemeje a la salpicadura de una gota de líquido que golpea sobre una superficie sólida. Este efecto, denominado *festoneado de la membrana*, es consecuencia de la rotura del citoesqueleto de la célula huésped (Fig. 15.2). El microorganismo se hunde en el festoneado y es englobado por la célula huésped.

Una vez dentro de la célula huésped, ciertas bacterias (p. ej., especies de *Shigella* y de *Listeria*) realmente pueden usar la actina para impulsarse a través del citoplasma de la célula huésped y de una célula huésped a otra. La condensación de actina en un extremo de las bacterias las impulsa a través del citoplasma. Las bacterias también entran en contacto con las uniones de membrana que forman parte de una red de transporte entre las células huésped. Las bacterias utilizan una glucoproteína denominada *cadherina*, que tiende puentes entre las uniones, para desplazarse de una célula a otra.

El estudio de las numerosas interacciones entre los microorganismos y el citoesqueleto de la célula huésped es un área de investigación muy intensa sobre los mecanismos de virulencia.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Qué función tienen en común las cápsulas y la proteína M? **15-4**
- ✓ ¿Esperaría que una bacteria sintetizara coagulasa y cinasa simultáneamente? **15-5**
- ✓ Muchas vacunas confieren años de protección contra una enfermedad. ¿Por qué la vacuna antigripal no confiere más que algunos meses de protección? **15-6**
- ✓ ¿De qué manera *E. coli* causa el festoneado de la membrana? **15-7**

# Modo en que los patógenos bacterianos dañan las células huésped

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

- **15-8** Describir la función de los sideróforos.
- **15-9** Mencionar un ejemplo de daño directo y compararlo con la producción de toxinas.
- **15-10** Comparar la naturaleza y los efectos de las exotoxinas y las endotoxinas.
- **15-11** Delinear los mecanismos de acción de las toxinas A-B, las toxinas alteradoras de membrana, los superantígenos y las genotoxinas.
- **15-12** Identificar la importancia del análisis de LAL.
- **15-13** Describir mediante ejemplos el papel de los plásmidos y la lisogenia en la patogenicidad.

Cuando un microorganismo invade un tejido corporal, las primeras células que encuentra son los fagocitos del huésped. Si los fagocitos logran destruir al invasor, el huésped no sufrirá ningún daño ulterior pero, si el patógeno supera las defensas del huésped, puede dañar las células huésped de cuatro formas básicas:

1. Por utilizar de los nutrientes del huésped.
2. Por causar daño directo en la cercanía inmediata de la invasión.
3. Por producir toxinas, transportadas por la sangre y la linfa, que dañan sitios muy alejados del sitio original de la invasión.
4. Por inducir reacciones de hipersensibilidad.

Este cuarto mecanismo se considera en detalle en el Capítulo 19. Por ahora, se considerarán solo los tres primeros mecanismos.

## Utilización de los nutrientes del huésped: sideróforos

El hierro es necesario para el crecimiento de la mayoría de las bacterias patógenas. Sin embargo, la concentración de hierro libre del cuerpo humano es relativamente baja, porque la mayor parte del hierro está estrechamente unida a las proteínas transportadoras de hierro, como la lactoferrina, la transferrina y la ferritina, así como la hemoglobina. Estas se analizan con mayor detalle en el Capítulo 16. A fin de obtener hierro libre, algunos patógenos secretan proteínas denominadas **sideróforos** (Fig. 15.3). Los sideróforos son liberados al medio, donde extraen el hierro de las proteínas transportadoras por unirse de manera aún más estrecha con el metal. Una vez formado, el complejo hierro-sideróforo es captado por los receptores de sideróforos de la superficie bacteriana. Luego, el hierro es incorporado por la bacteria. En algunos casos, el hierro es liberado del complejo para que ingrese en la bacteria; en otros casos, ingresa como parte del complejo.

Como alternativa a la adquisición de hierro por sideróforos, algunos patógenos tienen receptores que se unen directamente a las proteínas transportadoras de hierro y la hemoglobina. Luego, estas son captadas de manera directa por la bacteria junto con el hierro. Además, es posible que algunas bacterias produzcan toxinas (véase más adelante) cuando las concentraciones de hierro son bajas. Las toxinas causan la muerte de las células huésped, que liberan su hierro, el cual entonces queda disponible para la bacteria.

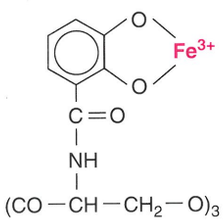



**Figura 15.3 Estructura de la enterobactina, un tipo de sideróforo bacteriano.** El hierro ($Fe^{3+}$) se indica en rojo.

? ¿Cuál es el valor de los sideróforos?

## Daño directo

Una vez que los patógenos se fijan a las células huésped, pueden causar daño directo porque utilizan a la célula huésped para obtener nutrientes y generan productos de desecho. Dado que los patógenos metabolizan y se multiplican en las células, estas suelen romperse. Muchos virus y algunas bacterias intracelulares y protozoos que crecen en las células huésped son liberados cuando la célula se rompe. Después de su liberación, los patógenos que rompen las células pueden diseminarse a otros tejidos en cantidades aun mayores. Algunas bacterias, como *E. coli, Shigella, Salmonella* y *Neisseria gonorrhoeae*, pueden inducir a las células epiteliales a que las engloben mediante un proceso similar a la fagocitosis. Estos patógenos pueden romper las células huésped cuando las atraviesan y luego pueden ser expulsados de estas células por un proceso inverso a la fagocitosis, lo que les permite ingresar en otras células huésped. Algunas bacterias también pueden penetrar en las células huésped por excreción de enzimas y por su propia motilidad; esta penetración puede dañar por sí misma a la célula huésped. Sin embargo, el mayor daño causado por las bacterias se debe a sus toxinas.

## Producción de toxinas

Las **toxinas** son sustancias venenosas producidas por ciertos microorganismos y, a menudo, representan el factor que más contribuye a las propiedades patógenas de esos microbios. La capacidad de producir toxinas de los microorganismos se denomina **toxigenicidad**. Las toxinas transportadas por la sangre o la linfa pueden causar efectos graves y en ocasiones, fatales. Algunas toxinas provocan fiebre, trastornos cardiovasculares, diarrea y shock. Las toxinas también pueden inhibir

### Caso clínico

La doctora Santos sospecha síndrome tóxico del segmento anterior (STSA), que es una reacción a una toxina o a otra sustancia química. El STSA se debe a 1) sustancias químicas en los instrumentos quirúrgicos por limpieza incorrecta o insuficiente; 2) productos introducidos en el ojo durante la cirugía, como soluciones de lavado o medicaciones; o 3) otras sustancias que ingresan en el ojo durante la cirugía o después de ella, como ungüentos tópicos o talco de los guantes de cirugía.

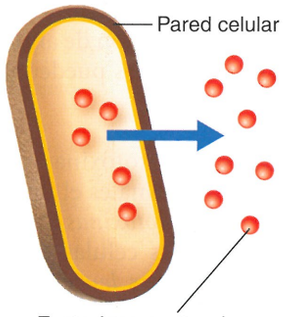
**¿Por qué la doctora Santos sospecha una intoxicación y no una infección?**

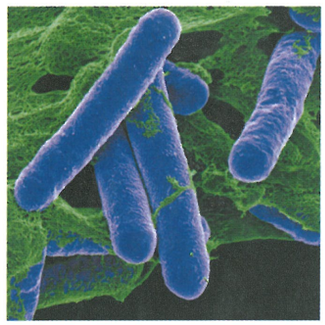
FIGURA INTEGRADORA 15.4

# Mecanismos de las exotoxinas y las endotoxinas

## exotoxinas

Proteínas producidas en el interior de bacterias patógenas, con suma frecuencia bacterias grampositivas, como parte de su crecimiento y metabolismo. Luego, las exotoxinas son secretadas al medio circundante durante la fase logarítmica.



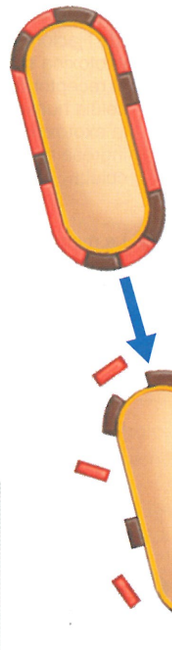



*Clostridium botulinum*, un ejemplo de una bacteria grampositiva que produce exotoxinas

MEB 5 mm

## endotoxinas

Porciones lipídicas de lipopolisacáridos (LPS) que forman parte de la membrana externa de la pared celular de bacterias gramnegativas (lípido A). Las endotoxinas son liberadas cuando mueren las bacterias y se produce la lisis de la pared celular o su rotura.






*Salmonella typhimurium*, un ejemplo de una bacteria gramnegativa que produce endotoxinas

MEB 5 mm

### CONCEPTOS CLAVE

- Las toxinas son de dos tipos generales: exotoxinas y endotoxinas.
- Las toxinas bacterianas pueden causar daño a las células huésped.
- Las toxinas pueden provocar una respuesta inflamatoria en el huésped, así como activar el sistema del complemento.
- Algunas bacterias gramnegativas pueden liberar pequeñas cantidades de endotoxinas, que pueden estimular la inmunidad natural.

la síntesis de proteínas, destruir las células y los vasos sanguíneos, y alterar el sistema nervioso al causar espasmos. De las alrededor de 220 toxinas bacterianas conocidas, casi el 40% causa enfermedad por dañar las membranas de las células eucariontes. El término **toxemia** se refiere a la presencia de toxinas en la sangre. Las toxinas son de dos tipos generales sobre la base de su posición en relación con la célula microbiana: exotoxinas y endotoxinas. Las **intoxicaciones** son causadas por la presencia de una toxina, no por crecimiento microbiano.

### Exotoxinas

Las **exotoxinas** son producidas en el interior de algunas bacterias como parte de su crecimiento y metabolismo, y son secretadas por la bacteria al medio circundante o liberadas después de la lisis (Fig. 15.4). *Exo-* se refiere a "exterior", que en este contexto indica que las exotoxinas son secretadas hacia el exterior de la célula bacteriana que las produce. Las exotoxinas son proteínas, y muchas son enzimas que solo catalizan ciertas reacciones bioquímicas. Dada la naturaleza enzimática de la mayoría de las exotoxinas, cantidades incluso pequeñas son muy nocivas porque pueden actuar una y otra vez. Las bacterias que producen exotoxinas pueden ser grampositivas o gramnegativas. Los genes de la mayoría de las exotoxinas (o quizá de todas) son transportados por plásmidos bacterianos o fagos. Como las exotoxinas son solubles en los líquidos orgánicos, difunden con facilidad hacia la sangre y son transportadas rápidamente por todo el organismo.

Las exotoxinas actúan por destrucción de determinadas partes de las células huésped o por inhibición de ciertas funciones metabólicas. Son muy específicas en sus efectos sobre los tejidos corporales. Las exotoxinas se encuentran entre las sustancias más letales que se conocen. Apenas 1 mg de exotoxina botulínica es suficiente para matar a 1 millón de cobayos. Por fortuna, solo unas pocas especies bacterianas producen exotoxinas tan potentes.

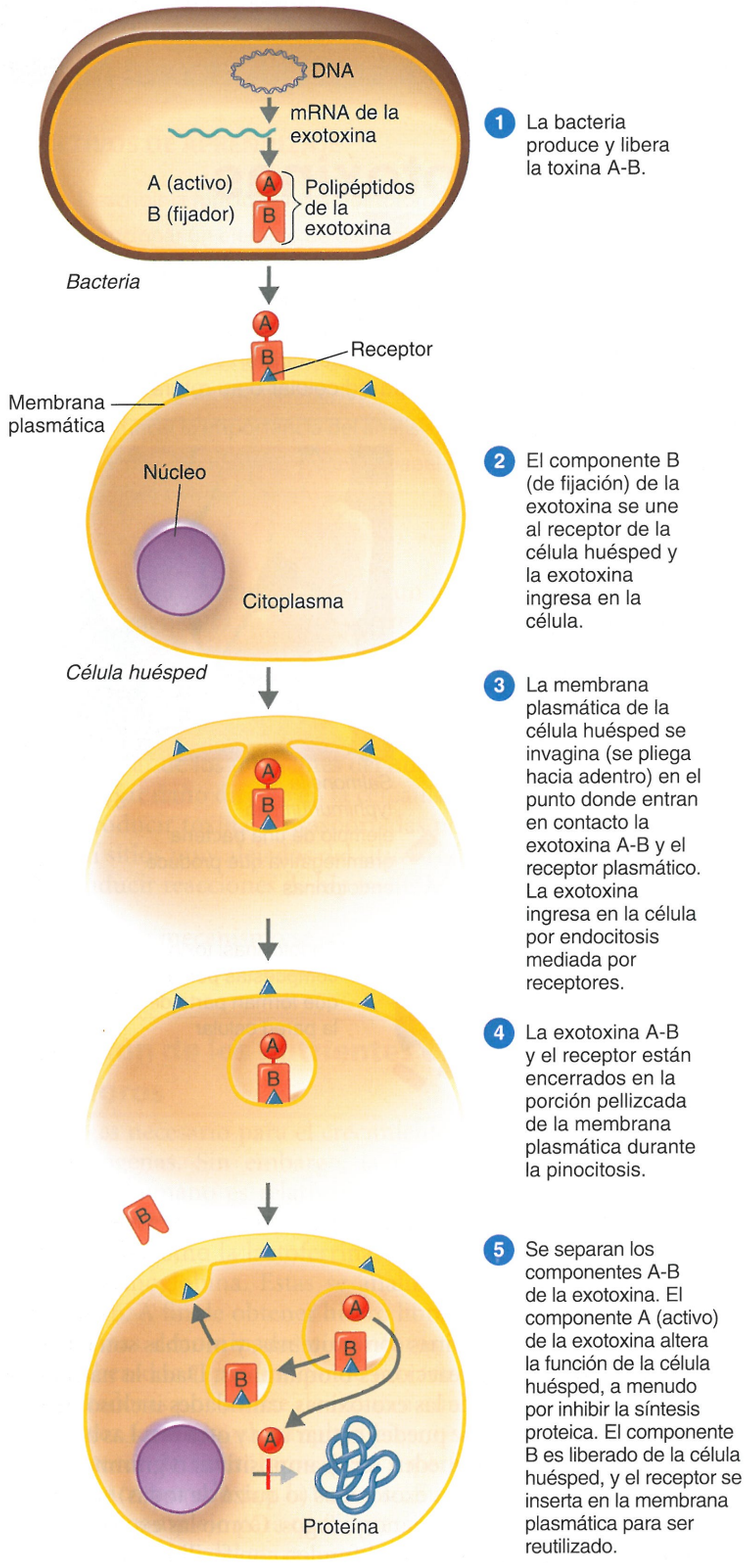



**Figura 15-5 Acción de una exotoxina A-B.** Modelo propuesto para el mecanismo de acción de la toxina diftérica.

? ¿Por qué se denomina toxina A-B?

Las enfermedades causadas por bacterias productoras de exotoxinas a menudo son provocadas por cantidades mínimas de exotoxinas, no por las bacterias propiamente dichas. Las exotoxinas son las que provocan los signos y los síntomas específicos de la enfermedad. En consecuencia, las exotoxinas son específicas de la enfermedad. Por ejemplo, el botulismo suele deberse a la ingestión de la exotoxina, no a una infección bacteriana. De modo similar, la intoxicación alimentaria por estafilococos es una *intoxicación*, no una infección.

El organismo produce anticuerpos denominados **antitoxinas** que confieren inmunidad contra las exotoxinas. Cuando las exotoxinas son inactivadas por calor o formaldehído, yodo u otros compuestos químicos, ya no causan la enfermedad, pero aún pueden estimular la producción de antitoxinas por el organismo. Estas exotoxinas alteradas se denominan **toxoides**. Cuando se inyectan toxoides en el organismo como vacuna, estimulan la producción de antitoxinas, lo que produce inmunidad. La difteria y el tétanos pueden prevenirse mediante la vacunación con toxoides.

**Denominación de las exotoxinas** Las exotoxinas se denominan sobre la base de varias características. Una es el tipo de célula huésped que atacan. Por ejemplo, las *neurotoxinas* atacan las células nerviosas, las *cardiotoxinas* atacan las células cardíacas, las *hepatotoxinas* atacan las células hepáticas, las *leucotoxinas* atacan los leucocitos, las *enterotoxinas* atacan el revestimiento del tubo digestivo y las *citotoxinas* atacan una amplia variedad de células. Algunas exotoxinas se denominan según la enfermedad con la que se asocian; por ejemplo, *toxina diftérica* (causa de la difteria) y *toxina tetánica* (causa del tétanos). Otras exotoxinas se denominan según la bacteria específica que las produce, por ejemplo, *toxina botulínica* (*Clostridium botulinum*) y enterotoxina de *Vibrio* (*Vibrio cholerae*).

**Tipos de exotoxinas** Las exotoxinas se dividen en tres tipos principales sobre la base de su estructura y función: 1) toxinas A-B, 2) toxinas alteradoras de membranas y 3) superantígenos.

**Toxinas A-B** Las **toxinas A-B** fueron las primeras toxinas estudiadas intensamente y se denominan así porque consisten en dos partes designadas A y B, ambas polipéptidos. La mayoría de las exotoxinas son toxinas A-B. La parte A es el componente activo (enzima) y la parte B es el componente fijador. Un ejemplo de toxina A-B es la toxina diftérica, que se ilustra en la Figura 15.5.

**Toxinas alteradoras de membranas** Las **toxinas alteradoras de membrana** causan lisis de las células huésped al alterar sus membranas plasmáticas. Algunas lo hacen mediante la formación de canales de proteínas en la membrana plasmática; otras alteran la porción fosfolipídica de la membrana. La exotoxina de *Staphylococcus aureus*, que lisa células, es un ejemplo de exotoxina formadora de canales proteicos, mientras que la de *Clostridium perfringens* es un ejemplo de exotoxina que altera los fosfolípidos. Las toxinas alteradoras de membranas contribuyen a la virulencia al destruir a las células huésped, en especial a los fagocitos, y al facilitar la salida de las bacterias desde sacos ubicados dentro de los fagocitos (fagosomas) hacia el citoplasma de la célula huésped.

CUADRO **15.2** **Enfermedades causadas por exotoxinas**

| Enfermedad | Bacteria | Tipo de exotoxina | Mecanismo |
|---|---|---|---|
| Botulismo | *Clostridium botulinum* | A-B | La neurotoxina impide la transmisión de los impulsos nerviosos, con la consiguiente parálisis flácida. |
| Tétanos | *Clostridium tetani* | A-B | La neurotoxina bloquea los impulsos nerviosos hacia la vía de relajación muscular; causa contracciones musculares incontrolables. |
| Difteria | *Corynebacterium diphteriae* | A-B | La citotoxina inhibe la síntesis de proteínas, en especial en células nerviosas, cardíacas y renales. |
| Síndrome de la piel escaldada | *Staphylococcus aureus* | A-B | Una exotoxina causa la separación y el desprendimiento de las capas de la piel. |
| Cólera | *Vibrio cholerae* | A-B | La enterotoxina causa secreción de grandes cantidades de líquido y electrolitos, lo que provoca diarrea. |
| Diarrea del viajero | *Escherichia coli* enterotoxigénica y especies de *Shigella* | A-B | La enterotoxina causa secreción de grandes cantidades de líquido y electrolitos, lo que provoca diarrea. |
| Carbunco | *Bacillus anthracis* | A-B | Dos componentes A ingresan en la célula a través del mismo B. Las proteínas A causan shock y reducen la respuesta inmunitaria. |
| Gangrena gaseosa e intoxicación alimentaria | *Clostridium perfringens* y otras especies de *Clostridium* | Alteradora de membrana | Una exotoxina (citotoxina) causa destrucción masiva de eritrocitos (hemólisis); otra exotoxina (enterotoxina) está relacionada con la intoxicación alimentaria y provoca diarrea. |
| Diarrea asociada a antibióticos | *Clostridium difficile* | Alteradora de membrana | La enterotoxina causa secreción de líquidos y electrolitos, lo que causa diarrea; la citotoxina provoca disrupción del citoesqueleto de la célula huésped. |
| Intoxicación alimentaria | *Staphylococcus aureus* | Superantígeno | La enterotoxina causa secreción de líquidos y electrolitos con la consiguiente diarrea. |
| Síndrome de shock tóxico (SST) | *Staphylococcus aureus* | Superantígeno | La toxina causa secreción de líquidos y electrolitos de los capilares, lo que reduce la volemia y la presión arterial. |
| Cáncer gástrico | Especies de *Helicobacter* | Genotoxina | La toxina causa roturas del DNA eucarionte. |

Las toxinas alteradoras de membranas que destruyen los leucocitos (glóbulos blancos de la sangre) fagocíticos se denominan **leucocidinas**. Actúan por formación de canales proteicos. Las leucocidinas también son activas contra los macrófagos, los fagocitos presentes en los tejidos. La mayoría de las leucocidinas son producidas por estafilococos y estreptococos. El daño de los fagocitos disminuye la resistencia del huésped. Las toxinas alteradoras de membranas que destruyen eritrocitos (glóbulos rojos de la sangre), también por formación de canales proteicos, se denominan **hemolisinas**. Entre los productores importantes de hemolisinas, figuran los estafilococos y los estreptococos. Las hemolisinas producidas por los estreptococos se denominan **estreptolisinas**. Un tipo, denominado *estreptolisina O (SLO)*, recibe este nombre porque es inactivado por el oxígeno atmosférico. Otro tipo se denomina *estreptolisina S (SLS)* porque es estable en un ambiente oxigenado. Ambas estreptolisinas pueden causar la lisis no solo de los eritrocitos, sino también de los leucocitos (cuya función es destruir a los estreptococos) y otras células del organismo.

**Superantígenos** Los **superantígenos** son antígenos que provocan una respuesta inmunitaria muy intensa. Son proteínas bacterianas. A través de una serie de interacciones con diversas células del sistema inmunitario, los superantígenos estimulan de manera inespecífica la proliferación de las células inmunitarias denominadas linfocitos T. Estas células son tipos de leucocitos sanguíneos (linfocitos) que actúan contra organismos y tejidos extraños (trasplantes), y que regulan la activación y la proliferación de otras células del sistema inmunitario. En respuesta a los superantígenos, los linfocitos T son estimulados para que liberen cantidades muy grandes de sustancias químicas denominadas citocinas. Las *citocinas* son pequeñas hormonas proteicas producidas por diversas células del organismo, en especial los linfocitos T, que regulan las respuestas inmunitarias y median la comunicación entre células (Véase **Capítulo 17**, página 470). Las concentraciones excesivamente altas de citocinas liberadas por los linfocitos T ingresan en el torrente sanguíneo y dan origen a una serie de síntomas, como fiebre, náuseas, vómitos, diarrea y, en ocasiones, shock e incluso la muerte. Los superantígenos bacterianos incluyen las toxinas estafilocócicas que producen intoxicación alimentaria y síndrome del shock tóxico. El **Cuadro 15.2** presenta un resumen de enfermedades causadas por exotoxinas.

**Genotoxinas** Algunas bacterias gramnegativas, como *Haemophilus* y especies de *Helicobacter*, fabrican **genotoxinas**, que dañan el DNA. Esto causa mutaciones, altera la división celular y puede indu-

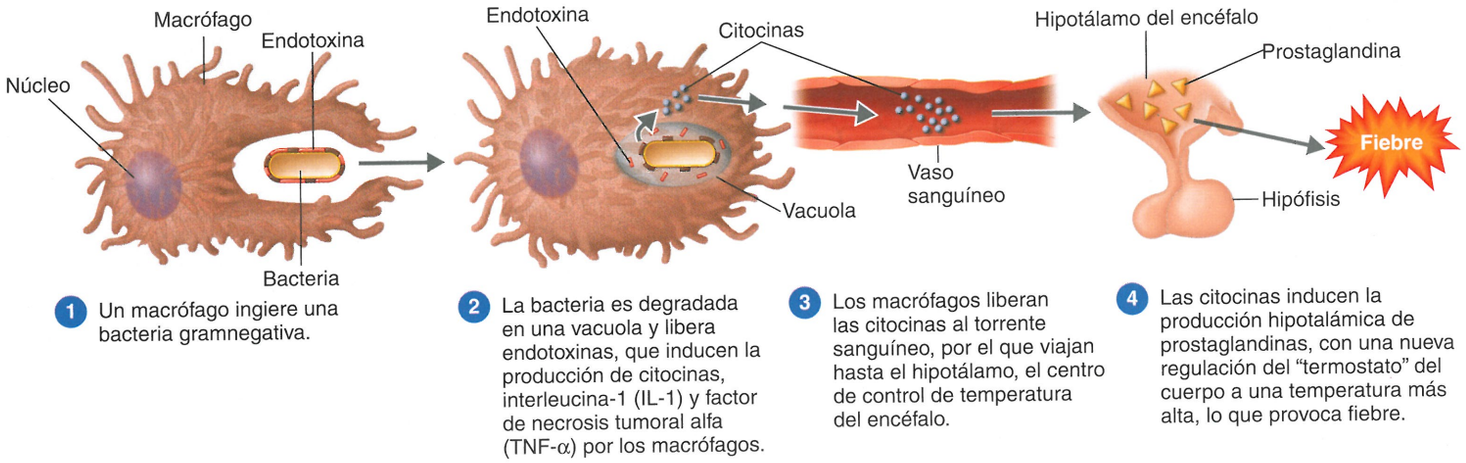



**Figura 15.6 Endotoxinas y respuesta pirógena.** Mecanismo propuesto por el que las endotoxinas causan fiebre.

? ¿Qué es una endotoxina?

cir cáncer. La primera genotoxina descubierta es la toxina distensora citoletal, que daña el DNA de los eucariontes.

## Endotoxinas

Las **endotoxinas** presentan varias diferencias con las exotoxinas. *Endo-* significa "dentro". En este contexto, se refiere a que las endotoxinas se localizan dentro de las células bacterianas. Las endotoxinas forman parte de la porción externa de la pared celular de las bacterias gramnegativas (Fig. 15.4). Las bacterias gramnegativas tienen una membrana externa que rodea la capa de peptidoglucano de la pared celular (véase Capítulo 4). Esta membrana externa está compuesta por lipoproteínas, fosfolípidos y lipopolisacáridos (LPS) (véase Fig. 4.13c, página 82). La porción lipídica de los LPS, denominada **lípido A**, es la endotoxina. En consecuencia, las endotoxinas son lipopolisacáridos, mientras que las exotoxinas son proteínas.

Las endotoxinas son liberadas durante la multiplicación bacteriana y cuando mueren las bacterias gramnegativas y sus paredes celulares sufren lisis. Los antibióticos utilizados para tratar enfermedades causadas por bacterias gramnegativas pueden lisar las células bacterianas; esta reacción libera la endotoxina y puede inducir un empeoramiento inmediato de los síntomas, pero el cuadro suele mejorar a medida que se degrada la endotoxina. Las endotoxinas ejercen sus efectos al estimular la liberación de citocinas por los macrófagos en muy altas concentraciones. En estas concentraciones, las citocinas son tóxicas. Todas las endotoxinas causan los mismos signos y síntomas, independientemente de la especie de microorganismo, aunque no en el mismo grado. Entre ellos, figuran escalofríos, fiebre, debilidad, dolores generalizados y, en algunos casos, shock e incluso muerte. Las endotoxinas también pueden provocar aborto.

Otra consecuencia de las endotoxinas es la activación de proteínas de la coagulación de la sangre, lo que determina la formación de pequeños coágulos sanguíneos. Estos coágulos obstruyen los capilares, y la consiguiente disminución de la irrigación induce la muerte de los tejidos. Esta enfermedad se denomina *coagulación intravascular diseminada (CID).*

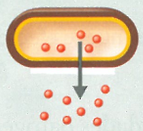
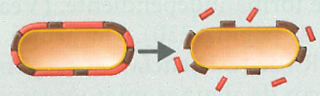
Se cree que la fiebre (respuesta pirógena) causada por las endotoxinas aparece según se describe en la Figura 15.6.

La muerte de las células bacterianas por lisis o antibióticos también puede causar fiebre por este mecanismo. Tanto la aspirina como el paracetamol reducen la fiebre al inhibir la síntesis de prostaglandinas. (La función de la fiebre en el organismo se analiza en el Capítulo 16, página 455). **Shock** se define como cualquier descenso de la presión arterial potencialmente mortal. El shock causado por bacterias se denomina **shock séptico**. Las bacterias gramnegativas provocan *shock endotóxico.* Al igual que la fiebre, el shock secundario a endotoxinas se relaciona con la secreción de una citocina por los macrófagos. La fagocitosis de bacterias gramnegativas hace que los fagocitos secreten un polipéptido denominado factor de necrosis tumoral (TNF), o *cachectina.* El TNF se fija a muchos tejidos del organismo y altera su metabolismo de distintas maneras. Uno de sus efectos es el daño de los capilares sanguíneos, que aumentan su permeabilidad y pierden gran cantidad de líquidos, con el consiguiente descenso de la presión arterial que causa el shock. La hipotensión tiene graves efectos sobre los riñones, los pulmones y el tubo digestivo. Además, la presencia de bacterias gramnegativas como *Haemophilus influenzae* de tipo b en el líquido cefalorraquídeo induce la liberación de IL-1 y TNF que, a su vez, debilitan la barrera hematoencefálica que normalmente protege al sistema nervioso central contra la infección. La barrera debilitada permite la entrada de fagocitos, pero también posibilita el ingreso de más bacterias desde el torrente sanguíneo. En los Estados Unidos, alrededor de 3 cada 1 000 personas desarrollan shock séptico cada año. Un tercio de los pacientes muere dentro del mes, y casi la mitad lo hace en el término de seis meses.

Las endotoxinas no promueven la formación de antitoxinas eficaces contra el componente hidrocarbonado de una endotoxina. Se producen anticuerpos, pero tienden a no contrarrestar el efecto de la toxina; en ocasiones, de hecho, en realidad lo incrementan.

Son microorganismos productores de endotoxinas representativos *Salmonella typhi* (el agente etiológico de la fiebre tifoidea),

CUADRO **15.3** **Exotoxinas y endotoxinas**

| Propiedad | Exotoxinas | Endotoxinas |
|---|---|---|
| |  |  |
| **Fuente bacteriana** | En su mayor parte, bacterias grampositivas | Bacterias gramnegativas |
| **Relación con el microorganismo** | Producto metabólico de la célula en crecimiento | Presentes en los LPS de la membrana externa de la pared celular; liberadas con la destrucción de la célula o durante la división celular |
| **Química** | Proteínas, en general con dos partes (A-B) | Porción lipídica (lípido A) del LPS de la membrana externa (lipopolisacárido) |
| **Farmacología (efecto sobre el organismo)** | Específica para una estructura o función celular particular (afecta principalmente las funciones celulares, los nervios y el tubo digestivo) | General, como fiebre, debilidad, dolores y shock; todas provocan los mismos efectos |
| **Termoestabilidad** | Inestable; por lo general, puede ser destruida a 60-80 °C (excepto la enterotoxina estafilocócica) | Estables; pueden tolerar la esterilización en autoclave (121 °C durante una hora) |
| **Toxicidad (capacidad de causar enfermedad)** | Alta | Baja |
| **Capacidad pirógena** | No | Sí |
| **Inmunología (relación con anticuerpos)** | Pueden ser convertidas en toxoides para inmunizar contra la toxina; neutralizadas por antitoxina | No son fáciles de neutralizar con antitoxina; por lo tanto, no se pueden preparar toxoides eficaces para inmunizar contra la toxina |
| **Dosis letal** | Pequeña | Considerablemente mayor |
| **Enfermedades representativas** | Gangrena gaseosa, tétanos, botulismo, difteria, escarlatina | Fiebre tifoidea, infecciones urinarias y meningitis meningocócica |

especies de *Proteus* (a menudo, agentes causales de las infecciones urinarias) y *Neisseria meningitidis* (el agente causal de la meningitis meningocócica).

Es importante contar con una prueba sensible para detectar la presencia de endotoxinas en fármacos, dispositivos médicos y líquidos orgánicos. Los materiales esterilizados pueden contener endotoxinas, aun cuando no se cultiven bacterias en muestras de ellos. Una de estas pruebas de laboratorio se denomina **análisis de lisado de amebocitos de Limulus (LAL)** y permite detectar cantidades mínimas de endotoxina. La hemolinfa (sangre) del cangrejo de herradura de la costa atlántica, *Limulus polyphemus*, contiene glóbulos blancos denominados amebocitos que poseen gran cantidad de una proteína (lisado) que causa coagulación. En presencia de endotoxina, los amebocitos de la hemolinfa de cangrejo presentan lisis y liberan la proteína coagulante. El coágulo-gel obtenido (precipitado) es una prueba positiva para la presencia de endotoxina. El grado de la reacción se mide con un espectrofotómetro (véase Fig. 6.20, página 171).

En el Cuadro 15.3 se comparan exotoxinas y endotoxinas.

## Caso clínico

Una infección no podría haberse producido con tanta rapidez; por lo general, la manifestación de los síntomas de infecciones demanda de 3 a 4 días. La doctora Santos verifica que el autoclave utilizado para esterilizar el equipo oftálmico esté funcionando normalmente, y que se haya empleado un antiséptico tópico de yodo descartable. Se utilizó una punta para extracción corneal nueva y estéril para cada paciente. Tanto la epinefrina usada durante la cirugía como la solución enzimática para el baño ultrasónico utilizado para limpiar los instrumentos quirúrgicos están estériles, y se emplearon medicaciones con diferentes números de lote en cada cirugía. Pero la doctora Santos sabe que la toxina ha debido provenir de algún lugar o de algo conectado con las cirugías. Aunque la solución enzimática es estéril, la doctora Santos la envía a un laboratorio para un análisis de LAL.

**¿Por qué la doctora Santos envía la solución enzimática para un análisis de LAL?**

## Plásmidos, lisogenia y patogenicidad

Los plásmidos son pequeñas moléculas de DNA circular que no están conectadas con el cromosoma bacteriano principal y son capaces de replicarse de forma independiente. (Véase Capítulo 4, página 90, y Capítulo 8, página 230). Un grupo de plásmidos, denominados factores R (de resistencia), es responsable de la resistencia a los antibióticos de algunos microorganismos. Además, un plásmido puede portar la información que determina la patogenicidad de un microbio. Entre los ejemplos de factores de virulencia codificados por genes de plásmidos figuran la neurotoxina tetánica, la enterotoxina termolábil y la enterotoxina D estafilocócica. Otros ejemplos son la dextransacarasa, una enzima producida por *Streptococcus mutans* que interviene en las caries dentales, las adhesinas y la coagulasa producidas por *Staphylococcus aureus*, y un tipo de fimbria específico de las cepas enteropatógenas de *E. coli*.

En el Capítulo 13 se comentó que algunos bacteriófagos (virus que infectan bacterias) pueden incorporar su DNA al cromosoma bacteriano, por lo que se transforman en profagos y, por consiguiente, permanecen latentes (no causan lisis de la bacteria). Este estado se denomina *lisogenia*, y se dice que las células que contienen un profago son lisogénicas. Un resultado de la lisogenia es que la célula huésped bacteriana y su progenie pueden exhibir nuevas propiedades codificadas por el DNA del bacteriófago. Este cambio de las características de un microorganismo debido a un profago se denomina **conversión lisogénica**. Como consecuencia de la conversión lisogénica, la célula bacteriana es inmune a la infección por el mismo tipo de fago. Además, las células lisogénicas tienen importancia médica, porque la patogenicidad de algunas bacterias es causada por los profagos que contienen.

Entre los genes de bacteriófagos que contribuyen a la patogenicidad se encuentran los genes de la toxina diftérica, las toxinas eritrogénicas, la enterotoxina A y la toxina pirógena estafilocócica, la neurotoxina botulínica y la cápsula producida por *Streptococcus pneumoniae*. El gen de la toxina Shiga de *E. coli* O157 es codificado por genes de fagos. Las cepas patógenas de *Vibrio cholerae* portan fagos lisogénicos. Estos fagos pueden transmitir el gen de la toxina colérica a las cepas no patógenas de *V. cholerae*, lo que aumenta la cantidad de bacterias patógenas.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Cuál es el valor de los sideróforos? **15-8**
- ✓ ¿En qué difiere la toxigenicidad del daño directo? **15-9**
- ✓ Diferencie una exotoxina de una endotoxina. **15-10**
- ✓ El envenenamiento por alimentos se puede dividir en dos categorías: infección por alimentos e intoxicación alimentaria. Sobre la base de la producción de toxinas por las bacterias, explique la diferencia entre estas dos categorías. **15-11**
- ✓ Se esterilizó agua de lavado que contenía *Pseudomonas* y se la utilizó para lavar catéteres cardíacos. Tres pacientes presentaron fiebre, escalofríos e hipotensión después del cateterismo cardíaco. El agua y los catéteres estaban estériles. ¿Por qué los pacientes presentaron estas reacciones? ¿Cómo se debería haber investigado el agua? **15-12**
- ✓ ¿Cómo puede transformar la lisogenia a *E. coli* normalmente inocua en un patógeno? **15-13**

# Propiedades patógenas de los virus

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**15-14** Citar nueve efectos citopáticos de las infecciones virales.

Las propiedades patógenas de los virus dependen de que ingresen en un huésped, evadan sus defensas y luego causen daño o la muerte de la célula huésped mientras se reproducen.

## Mecanismos virales para evadir las defensas del huésped

Los virus cuentan con diversos mecanismos que les permiten evadir la destrucción por la respuesta inmunitaria del huésped (véase Capítulo 17, página 469). Por ejemplo, los virus pueden ingresar en las células huésped y crecer en su interior, donde los componentes del sistema inmunitario no pueden alcanzarlos. Los virus acceden a las células porque tienen sitios de fijación para receptores de sus células diana. Cuando dicho sitio de fijación se acerca a un receptor adecuado, el virus puede fijarse a la célula y penetrar en ella. Algunos virus acceden a las células huésped porque sus sitios de fijación simulan sustancias útiles para esas células. Por ejemplo, los sitios de fijación del virus de la rabia pueden imitar al neurotransmisor acetilcolina. En consecuencia, el virus puede entrar en la célula huésped junto con el neurotransmisor.

El virus del sida (HIV) va más allá, porque oculta sus sitios de fijación de la respuesta inmunitaria y ataca directamente los componentes del sistema inmunitario. Al igual que la mayoría de los virus, el HIV es específico de células y, en este caso, solo ataca a determinadas células del organismo que tienen un marcador de superficie denominado proteína CD4. La mayoría de estas células son células T (linfocitos T) del sistema inmunitario. Los sitios de unión del HIV son complementarios de la proteína CD4. La superficie del virus está plegada para formar crestas y valles, y los sitios de fijación se ubican en el suelo de los valles. Las proteínas CD4 tienen una longitud y una delgadez suficientes para alcanzar estos sitios de fijación, mientras que las moléculas de anticuerpo sintetizadas contra el HIV son demasiado grandes para entrar en contacto con los sitios. En consecuencia, resulta difícil para estos anticuerpos destruir al HIV.

## Efectos citopáticos de los virus

Por lo general, la infección de una célula huésped por un virus animal destruye a la célula. La muerte puede deberse a la acumulación de gran cantidad de virus en multiplicación, a los efectos de las proteínas virales sobre la permeabilidad de la membrana plasmática de la célula huésped o a la inhibición del DNA, del RNA o de la síntesis de proteínas del huésped. Los efectos visibles de la infección viral se denominan **efectos citopáticos (ECP)**. Los efectos citopáticos que causan la muerte celular se denominan *efectos citocidas*; los que causan daño celular, pero no la muerte de la célula se denominan *efectos no citocidas*. Los efectos citopáticos se utilizan para diagnosticar muchas infecciones virales.

Los efectos citopáticos varían según el virus. Una diferencia es el punto en el ciclo de la infección viral en el que tienen lugar los efectos. Algunas infecciones virales determinan cambios tempranos en la célula huésped; en otras infecciones, los cambios no se observan hasta una etapa mucho más tardía.

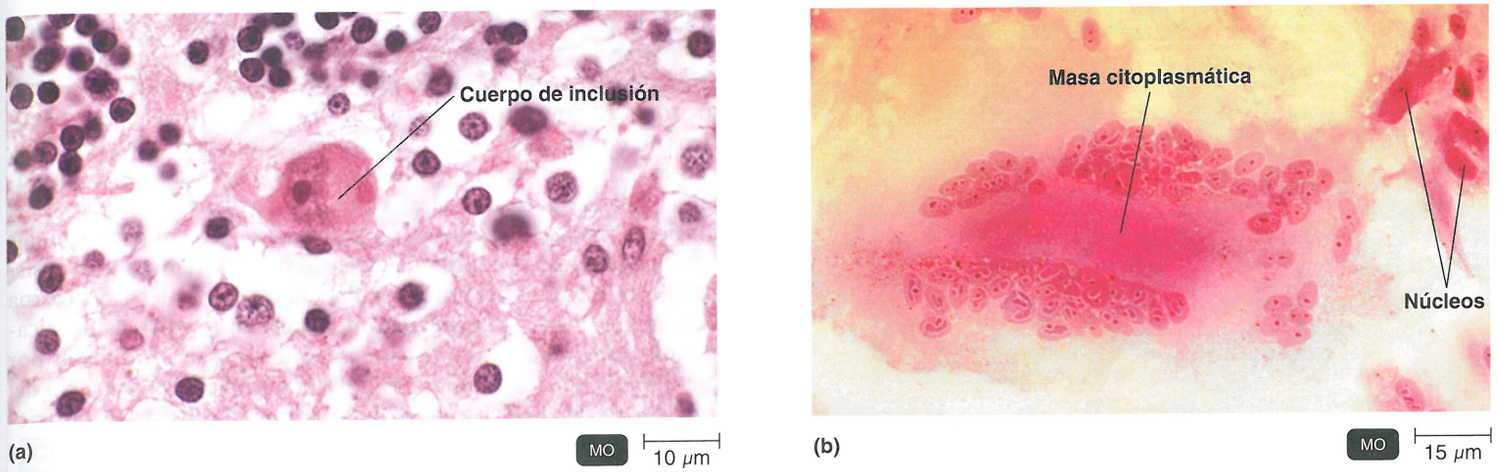



**Figura 15.7 Algunos efectos citopáticos de los virus. (a)** Cuerpo de inclusión citoplasmático en el tejido cerebral de una persona que murió de rabia. **(b)** Porción de un sincitio (célula gigante) formado en una célula infectada por virus del sarampión. Es probable que la masa citoplasmática corresponda a complejos de Golgi de células fusionadas.

? ¿Qué son los efectos citopáticos?

Un virus puede provocar uno o más de los siguientes efectos citopáticos:

1. Detener la síntesis macromolecular dentro de la célula huésped. Algunos virus, por ejemplo el virus herpes simple, detienen la mitosis en forma irreversible.
2. Inducir la liberación de enzimas de los lisosomas celulares, lo que causa la destrucción del contenido intracelular y la muerte de la célula huésped.
3. Se observan **cuerpos de inclusión** en el citoplasma o el núcleo de algunas células infectadas (Fig. 15.7a). En ocasiones, estos gránulos son partes virales: ácidos nucleicos o proteínas en proceso de ser ensamblados en viriones. Varían en cuanto al tamaño, la forma y las propiedades de tinción. Los cuerpos de inclusión se caracterizan por su capacidad de teñirse con un colorante ácido (acidófilos) o con un colorante básico (basófilos). Otros cuerpos de inclusión se originan en sitios de síntesis viral más temprana, pero no contienen virus ensamblados ni sus componentes. Los cuerpos de inclusión son importantes porque pueden ayudar a identificar al agente etiológico. Por ejemplo, en la mayoría de los casos, el virus de la rabia produce cuerpos de inclusión (cuerpos de Negri) en el citoplasma de las células nerviosas, y su presencia en el tejido encefálico de animales presuntamente rabiosos se ha usado como herramienta diagnóstica de la rabia. Asimismo, hay cuerpos de inclusión diagnósticos asociados con el virus del sarampión, el virus de la vacuna, el virus de la viruela, los herpesvirus y los adenovirus.
4. A veces, varias células infectadas adyacentes se fusionan para formar una célula multinucleada muy grande denominada **sincitio** (Fig. 15.7b). Esas células gigantes son producidas por infecciones por virus que causan sarampión, parotiditis epidémica y resfrío común.
5. Algunas infecciones virales producen cambios en las funciones de la célula huésped, sin cambios visibles en las células infectadas. Por ejemplo, cuando el virus del sarampión se fija a su receptor, denominado CD46, este induce a la célula a reducir la producción de una citocina denominada IL-12, lo que disminuye la capacidad del huésped para combatir la infección. Véase **Aplicaciones de la microbiología** del Capítulo 17, página 471.
6. Numerosas infecciones virales inducen cambios antigénicos en la superficie de las células infectadas. Estos cambios antigénicos provocan una respuesta de anticuerpos del huésped contra la célula infectada y, por consiguiente, la convierten en una diana para la destrucción por el sistema inmunitario del huésped.
7. Algunos virus inducen cambios cromosómicos en la célula huésped. Por ejemplo, algunas infecciones virales causan daño cromosómico en la célula huésped, la mayoría de las veces rotura de los cromosomas. Con frecuencia, los oncogenes (genes causantes de cáncer) pueden ser ayudados o activados por un virus.
8. Los virus capaces de causar cáncer *transforman* a las células huésped, como se comentó en el Capítulo 13. La transformación produce una célula anormal, ahusada, que no reconoce la **inhibición por contacto** (Fig. 15.8). La pérdida de la inhibición por contacto da como resultado un crecimiento celular no regulado.
9. Algunas células huésped infectadas por virus producen sustancias denominadas alfa-**interferones** y beta-**interferones.** La infección viral induce a las células a producir estos interferones, pero en realidad los codifica el DNA de la célula huésped. Los alfa-interferones y los beta-interferones protegen a las células vecinas no infectadas contra la infección viral de dos maneras: 1) inhiben la síntesis de proteínas virales y proteínas de la célula huésped; y 2) destruyen las células huésped infectadas por virus mediante apoptosis (muerte celular programada). Sin embargo, casi todos los virus tienen mecanismos que les permiten evadir a los interferones mediante el bloqueo parcial de su síntesis.

En el Cuadro 15.4 se mencionan algunos virus representativos que causan efectos citopáticos. En la Parte Cuatro del libro se analizan con mayor detalle las propiedades patológicas de los virus.

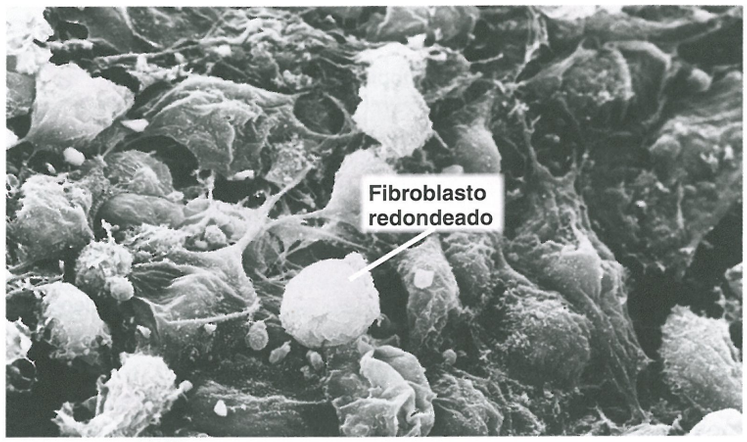



**Figura 15.8 Fibroblastos humanos transformados por el virus del sarcoma de Rous.** Los fibroblastos normales crecen como células planas, extendidas.

? ¿Qué es la inhibición por contacto?

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Defina *efectos citopáticos* y mencione cinco ejemplos. **15-14**

## Propiedades patógenas de los hongos, los protozoos, los helmintos y las algas

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**15-15** Analizar las causas de los síntomas en enfermedades causadas por hongos, protozoos, helmintos y algas.

En esta sección se describen algunos efectos patológicos generales de los hongos, los protozoos, los helmintos y las algas que causan enfermedades humanas. La mayoría de las enfermedades específicas causadas por hongos, protozoos y helmintos, junto con las propiedades patógenas de estos microorganismos, se consideran en detalle en los Capítulos 21 a 26.

### Hongos

Si bien los hongos causan enfermedades, no poseen un conjunto bien definido de factores de virulencia. Algunos hongos tienen productos metabólicos que son tóxicos para los huéspedes humanos. Sin embargo, en esos casos, la toxina es solo una causa indirecta de enfermedad, dado que el hongo ya está creciendo en el interior o en la superficie del huésped. Las micosis crónicas, como el pie de atleta, también pueden provocar una respuesta alérgica en el huésped.

Los *tricotecenos* son toxinas fúngicas que inhiben la síntesis proteica en las células eucariontes. Estas toxinas causan cefaleas, escalofríos, náuseas intensas, vómitos y alteraciones visuales al ser ingeridas. Son producidas por *Fusarium* y *Stachybotrys* que crecen en los granos y las paredes de las casas.

Hay evidencia de que algunos hongos sí poseen factores de virulencia. Dos hongos capaces de provocar infecciones cutáneas, *Candida albicans* y *Trichophyton*, secretan proteasas. Estas enzimas pueden modificar las membranas de las células huésped para permitir la fijación de los hongos. *Cryptococcus neoformans*, un hongo que causa un tipo de meningitis, produce una cápsula que lo ayuda a resistir la fagocitosis. Algunos hongos han adquirido resistencia a los antimicóticos al reducir su síntesis de receptores para estos fármacos.

La enfermedad denominada ergotismo, común en Europa durante la Edad Media, es causada por una toxina producida por el ascomiceto *Claviceps purpurea*, un patógeno vegetal que crece en los granos. La toxina está contenida en **esclerotes**, porciones muy resistentes de los micelios del hongo que pueden desprenderse. La toxina propiamente dicha, el **cornezuelo del centeno (ergot)**, es un alcaloide que puede causar alucinaciones similares a las producidas por la dietilamida del ácido lisérgico (LSD); de hecho, el cornezuelo del centeno es una fuente natural de LSD. También causa vasoconstricción capilar y puede provocar gangrena de los miembros al impedir la adecuada circulación. Aunque *C. purpurea* aún puede aparecer ocasionalmente en los granos, las técnicas de molienda modernas suelen eliminar los esclerotes.

Hongos que crecen en granos u otras plantas pueden producir varias otras toxinas. Por ejemplo, en ocasiones se retira del mercado la mantequilla de maní debido a cantidades excesivas de **aflatoxina**, que tiene propiedades cancerígenas. La aflatoxina es producida por el crecimiento del hongo filamentoso *Aspergillus flavus*. Al ser ingerida, la toxina podría ser alterada en el cuerpo humano y convertirse en un compuesto mutágeno.

Algunas setas producen toxinas fúngicas denominadas **micotoxinas**. Son ejemplos la **faloidina** y la **amanitina**, producidas por el hongo *Amanita phalloides*, conocido comúnmente como el hongo de la muerte. Estas neurotoxinas son tan potentes que la ingestión de *Amanita* puede causar la muerte.

### Protozoos

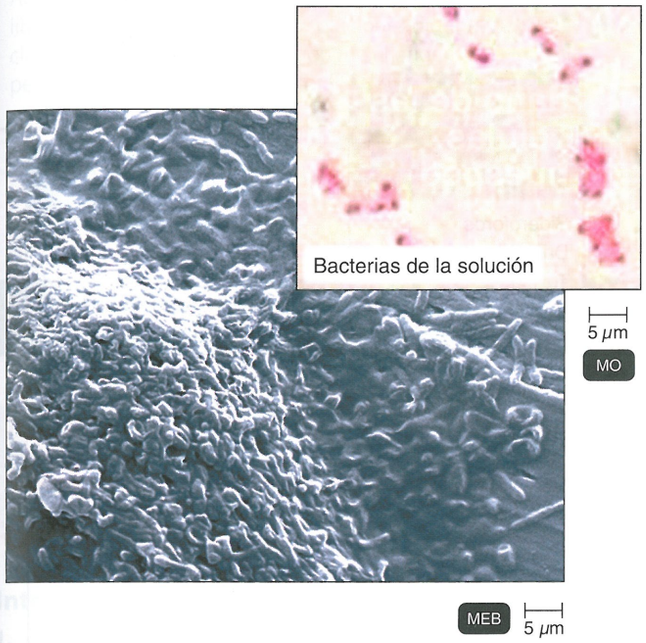
La presencia de protozoos y sus productos de desecho suele provocar síntomas de enfermedad en el huésped (véase Cuadro 12.4, página 343).

CUADRO **15.4 Efectos citopáticos de determinados virus**

| Virus (*Género*) | Efecto citopático |
|---|---|
| Poliovirus (*Enterovirus*) | Citocida (muerte celular) |
| Virus de los condilomas acuminados (*Papillomavirus*) | Cuerpos de inclusión acidófilos en el núcleo |
| Adenovirus (*Mastadenovirus*) | Cuerpos de inclusión basófilos en el núcleo |
| *Lyssavirus* | Cuerpos de inclusión acidófilos en el citoplasma |
| CMV (*Cytomegalovirus*) | Cuerpos de inclusión acidófilos en el núcleo y el citoplasma |
| Virus del sarampión (*Morbillivirus*) | Fusión celular |
| *Polyomavirus* | Transformación |
| HIV (*Lentivirus*) | Destrucción de células T |

## Caso clínico

Si bien la muestra era estéril, los resultados de la prueba de laboratorio revelan que la solución del baño ultrasónico es positiva para endotoxinas. Bacterias gramnegativas, como *Burkholderia*, halladas en reservorios líquidos y ambientes húmedos pueden colonizar las tuberías de agua (véase la figura) y, a su vez, los recipientes de laboratorio usados para conservar agua. En este caso, las bacterias de las biopelículas fueron lavadas en la solución enzimática.




**¿Cómo ingresaron las endotoxinas en las soluciones estériles?**

418 424 429 433 435

Algunos protozoos, por ejemplo *Plasmodium*, el agente etiológico del paludismo, invaden las células huésped y se reproducen en su interior hasta causar su rotura. *Toxoplasma* se fija a los macrófagos y logra ingresar por fagocitosis. El parásito impide la acidificación y la digestión normales; en consecuencia, puede crecer en la vacuola fagocítica. Otros protozoos, por ejemplo *Giardia lamblia*, el agente etiológico de la giardiasis, se fijan a las células huésped a través de un disco succionador (véase Fig. 25.26, página 733) y digieren las células y los líquidos titulares.

Algunos protozoos pueden evadir las defensas del huésped y causar enfermedad durante períodos muy prolongados. Por ejemplo, tanto *Giardia*, que causa diarrea, como *Trypanosoma*, que causa la tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño), recurren a la variación antigénica (página 423) para mantenerse un paso más adelante que el sistema inmunitario del huésped. Este sistema es alertado para que reconozca sustancias extrañas denominadas antígenos; la presencia de antígenos induce la producción de anticuerpos destinados a destruirlos (véase Capítulo 17). Cuando una mosca *tsé-tsé* introduce el *Trypanosoma* en el torrente sanguíneo, este produce y presenta un antígeno específico. En respuesta, el organismo produce anticuerpos contra ese antígeno. Sin embargo, en el término de dos semanas, el microorganismo deja de presentar el antígeno original y en su lugar produce y presenta uno diferente (véase Fig. 22.16, página 629). En consecuencia, los anticuerpos originales ya no son eficaces. Dado que el microorganismo puede sintetizar hasta 1 000 antígenos distintos, la infección puede durar décadas.

### Helmintos

La presencia de helmintos también suele causar síntomas de enfermedad en un huésped (véase Cuadro 12.5, página 352). En realidad, algunos de estos microorganismos utilizan los tejidos huésped para su propio crecimiento o para producir grandes masas parasitarias; el daño celular resultante provoca los síntomas. Un ejemplo es el nematelminto *Wuchereria bancrofti*, el agente etiológico de la elefantiasis. Este parásito bloquea la circulación linfática, lo que determina acumulación de linfa y, finalmente, causa una tumefacción grotesca de las piernas y otras partes del organismo. Los productos de desecho del metabolismo de estos parásitos también pueden contribuir a los síntomas de la enfermedad.

### Algas

Algunas especies de algas producen neurotoxinas. Por ejemplo, algunos géneros de dinoflagelados, como *Alexandrium*, tienen importancia médica porque producen una neurotoxina denominada **saxitoxina**. Si bien los moluscos que se alimentan de dinoflagelados productores de saxitoxina no muestran síntomas de enfermedad, las personas que ingieren esos moluscos presentan intoxicación paralítica por mariscos, con síntomas similares al botulismo. A menudo, los organismos de salud pública prohíben el consumo de moluscos durante las mareas rojas (véase Fig. 27.10, página 782).

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Identifique un factor de virulencia que contribuya a la patogenicidad de cada uno de los siguientes organismos: hongos, protozoos, helmintos y algas. **15-15**

## Puertas de salida

#### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**15-16** Diferenciar entre puerta de entrada y puerta de salida.

Así como los microorganismos ingresan en el huésped a través de una vía preferida, también abandonan el organismo a través de vías específicas denominadas **puertas de salida** en secreciones, excreciones, exudados o tejidos descamados. En general, las puertas de salida se relacionan con la parte del cuerpo infectada, y los microbios tienden a utilizar la misma puerta de entrada y salida. Las puertas de salida permiten que los patógenos se propaguen por una población al pasar de un huésped susceptible a otro. Este tipo de información sobre la diseminación de una enfermedad es muy importante para los epidemiólogos (véase Capítulo 14).

FIGURA INTEGRADORA 15.9

# Mecanismos microbianos de patogenicidad

Cuando el equilibrio entre el huésped y el microbio se inclina en favor del microbio, sobreviene una infección o una enfermedad. Conocer estos mecanismos de patogenicidad microbianos es fundamental para comprender de qué manera los patógenos pueden vencer las defensas del huésped.



Virus de la gripe H1N1

MEB 60 nm

**puertas de entrada**

Mucosas
- Vía respiratoria
- Tubo digestivo
- Aparato genitourinario
- Conjuntiva

Piel

Vía parenteral

Número de microbios invasores

Adherencia

**penetración o evasión de las defensas del huésped**

Cápsulas

Componentes de la pared celular

Enzimas

Variación antigénica

Invasinas

Crecimiento intracelular

**daño de las células huésped**

Sideróforos

Daño directo

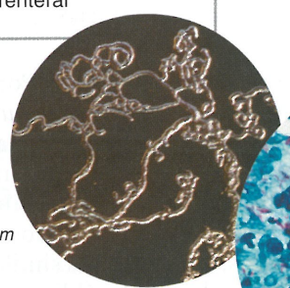
Toxinas
- Exotoxinas
- Endotoxinas

Conversión lisogénica

Efectos citopáticos

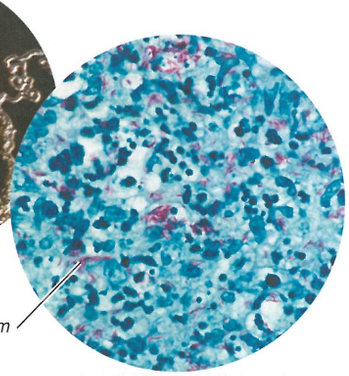
**puertas de salida**

Por lo general, las mismas que las puertas de entrada para un microbio dado:
- Mucosas
- Piel
- Vía parenteral



*Clostridium tetani*

SEM 5 μm



*Mycobacterium intracellulare*

MEB 5 μm

## CONCEPTOS CLAVE

- Se requieren varios factores para que un microbio cause enfermedad.
- Después de ingresar en el huésped, la mayoría de los patógenos se adhieren al tejido huésped, atraviesan o evaden las defensas del huésped y dañan sus tejidos.
- Por lo general, los patógenos abandonan el cuerpo por puertas de salida específicas, que suelen ser los mismos sitios de entrada inicial.

Las puertas de salida más comunes son las vías respiratorias y el tubo digestivo. Por ejemplo, muchos patógenos que viven en las vías respiratorias salen en las secreciones de la boca y la nariz; esas secreciones se expelen con la tos o los estornudos. Estos microorganismos se encuentran en las gotitas formadas a partir del moco. Los patógenos que causan tuberculosis, tos ferina, neumonía, escarlatina, meningitis meningocócica, varicela, sarampión, parotiditis epidémica, viruela y gripe se eliminan por vía respiratoria. Otros patógenos salen por el tubo digestivo con las heces o la saliva. Las heces pueden estar contaminadas por patógenos asociados con salmonelosis, cólera, fiebre tifoidea, shigelosis, disentería amebiana y poliomielitis. La saliva también puede contener patógenos, por ejemplo los que causan rabia, parotiditis epidémica y mononucleosis infecciosa.

Otra vía de salida importante es el aparato genitourinario. Los microorganismos responsables de las enfermedades de transmisión sexual se encuentran en las secreciones del pene y la vagina. Asimismo, la orina puede contener los patógenos responsables de la fiebre tifoidea y la brucelosis, que pueden salir por la vía urinaria. Las infecciones de la piel o de las heridas son otras puertas de salida. Las infecciones transmitidas por la piel son herpes, impétigo, tiña, herpes simple y verrugas. El drenaje de las heridas puede diseminar infecciones a otra persona en forma directa o por contacto con fómites contaminados. La sangre infectada puede ser extraída y reinyectada por insectos que pican, y agujas y jeringas contaminadas, lo que disemina la infección dentro de una población. La fiebre amarilla, la peste, la tularemia y el paludismo son ejemplos de enfermedades transmitidas por picaduras de insectos. El sida y la hepatitis B pueden ser transmitidos por agujas y jeringas contaminadas.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Cuáles son las puertas de salida utilizadas con mayor frecuencia? **15-16**

* * *

En el siguiente capítulo, se estudiará un grupo de defensas inespecíficas del huésped contra la enfermedad, pero antes de proseguir es preciso examinar con cuidado la **Figura 15.9**, que resume algunos conceptos clave de los mecanismos de patogenicidad microbianos considerados en este capítulo.

## Caso clínico resuelto

Aunque las bacterias mueren en el autoclave, las células muertas pueden liberar las endotoxinas hacia las soluciones durante su pasaje por el autoclave. En consecuencia, la solución fue el origen de la infección, incluso a pesar de que era estéril. La doctora Santos trata a sus pacientes con prednisona, un antiinflamatorio tópico, y todos se recuperan por completo de la reacción. (No prescribió antibióticos, porque el STSA no es una infección). Mantiene una reunión de personal para asegurarse de que se cumplen los procedimientos de esterilización correctos.

La doctora Santos también destaca a sus empleados que prevenir el STSA depende, fundamentalmente, de utilizar protocolos apropiados para limpiar y esterilizar el equipo quirúrgico, y de prestar especial atención a todas las soluciones, medicaciones y dispositivos oftálmicos empleados durante la cirugía.

418 424 429 433 435

# Reseña de estudio

Visite el área de estudio en el sitio web para explorar la microbiología interactiva. Evalúe sus conocimientos con las preguntas de cada capítulo.

### Introducción (p. 417)

1. La patogenicidad es la capacidad de un patógeno para provocar enfermedad al superar las defensas del huésped.
2. La virulencia es el grado de patogenicidad.

### Modo de entrada de los microorganismos en un huésped (pp. 418-421)

1. La vía específica por la cual un patógeno particular accede al organismo se denomina puerta de entrada.

#### Puertas de entrada (pp. 418-419)

2. Muchos microorganismos pueden atravesar las mucosas de la conjuntiva, las vías respiratorias y los aparatos digestivo y genitourinario.
3. La mayoría de los microorganismos no pueden atravesar la piel intacta; ingresan por los folículos pilosos y los conductos sudoríparos.
4. Algunos microorganismos pueden ingresar en los tejidos por inoculación a través de la piel y las mucosas por picaduras, inyecciones y otras heridas. Esta vía de penetración se denomina vía parenteral.

#### Puerta de entrada preferida (pp. 419-420)

5. Muchos microorganismos solo pueden causar infecciones cuando ingresan a través de su puerta de entrada específica.

#### Cantidad de microbios invasores (p. 420)

6. La virulencia puede expresarse como $DL_{50}$ (dosis letal para el 50% de los huéspedes inoculados) o $DI_{50}$ (dosis infecciosa para el 50% de los huéspedes inoculados).

#### Adherencia (pp. 420-421)

7. Proyecciones de la superficie de un patógeno denominadas adhesinas (ligandos) se adhieren a receptores complementarios de las células huésped.
8. Las adhesinas pueden ser glucoproteínas o lipoproteínas, y suelen asociarse con fimbrias.
9. La manosa es el receptor más común.
10. Las biopelículas confieren fijación y resistencia a los agentes antimicrobianos.

### Modo en que los patógenos bacterianos superan las defensas del huésped (pp. 421-423)

#### Cápsulas (p. 421)

1. Algunos patógenos tienen cápsulas que impiden que sean fagocitados.

#### Componentes de la pared celular (p. 421)

2. Las proteínas de la pared celular pueden facilitar la adherencia o impedir que un patógeno sea fagocitado.

#### Enzimas (pp. 421-423)

3. Las infecciones locales pueden protegerse en un coágulo de fibrina causado por la enzima bacteriana coagulasa.
4. Las bacterias pueden diseminarse a partir de una infección focal mediante cinasas (que destruyen los coágulos sanguíneos), hialuronidasa (que destruye un mucopolisacárido que mantiene unidas las células) y colagenasa (que hidroliza el colágeno del tejido conectivo).
5. Las proteasas para IgA destruyen los anticuerpos IgA.

#### Variación antigénica (p. 423)

6. Algunos microbios varían la expresión de antígenos y, así, evitan los anticuerpos del huésped.

#### Penetración en el citoesqueleto de la célula huésped (p. 423)

7. Las bacterias pueden producir proteínas que alteran la actina del citoesqueleto de la célula huésped, lo que permite la presencia de bacterias en el interior de la célula.

### Modo en que los patógenos bacterianos dañan las células huésped (pp. 424-430)

#### Utilización de los nutrientes del huésped: sideróforos (p. 424)

1. Las bacterias obtienen hierro del huésped mediante sideróforos.

### Daño directo (p. 424)

2. Las células huésped pueden ser destruidas cuando los patógenos metabolizan y se multiplican en su interior.

### Producción de toxinas (pp. 424-430)

3. Las sustancias venenosas producidas por microorganismos se denominan toxinas; toxemia se refiere a la presencia de toxinas en la sangre. La capacidad de producir toxinas se denomina toxigenicidad.
4. Las exotoxinas son producidas por las bacterias y liberadas al medio circundante. Las exotoxinas, y no las bacterias, provocan los síntomas de la enfermedad.
5. Los anticuerpos producidos contra las exotoxinas se denominan antitoxinas.
6. Las toxinas A-B están compuestas por un componente activo, que inhibe un proceso celular, y un componente fijador, que une las dos porciones a la célula diana, p. ej., toxina diftérica.
7. Las toxinas alteradoras de membranas causan lisis celular, p. ej., hemolisina.
8. Los superantígenos ocasionan liberación de citocinas, que causan fiebre, náuseas y otros síntomas; p. ej., toxina del síndrome de shock tóxico.
9. Las genotoxinas alteran el DNA del huésped.
10. Las endotoxinas son lipopolisacáridos (LPS), el componente de lípido A de la pared celular de las bacterias gramnegativas.
11. La muerte de la célula bacteriana, los antibióticos y los anticuerpos pueden causar la liberación de endotoxinas.
12. Las endotoxinas causan fiebre (al inducir la liberación de interleucina 1) y shock (debido a una reducción de la presión arterial inducida por el TNF).
13. Se usa el análisis de lisado de amebocitos de Limulus (LAL) para detectar endotoxinas en fármacos y dispositivos médicos.

### Plásmidos, lisogenia y patogenicidad (p. 430)

14. Los plásmidos pueden portar genes de resistencia a los antibióticos, toxinas, cápsulas y fimbrias.
15. La conversión lisogénica puede dar por resultado bacterias con factores de virulencia, como toxinas o cápsulas.

### Propiedades patógenas de los virus (pp. 430-432)

1. Los virus evitan la respuesta inmunitaria del huésped al crecer dentro de las células.
2. Los virus ingresan en las células huésped porque poseen sitios de fijación para receptores de la célula huésped.
3. Los signos visibles de las infecciones virales se denominan efectos citopáticos (ECP).
4. Algunos virus ejercen efectos citocidas (muerte celular), y otros, efectos no citocidas (daño, pero no muerte).
5. Los efectos citopáticos consisten en detención de la mitosis, lisis, formación de cuerpos de inclusión, fusión celular, cambios antigénicos, cambios cromosómicos y transformación.

### Propiedades patógenas de los hongos, los protozoos, los helmintos y las algas (pp. 432-433)

1. Los síntomas de las infecciones micóticas pueden ser causados por cápsulas, toxinas y respuestas alérgicas.
2. Los síntomas de las enfermedades causadas por protozoos y helmintos pueden ser secundarios al daño del tejido huésped o a productos metabólicos de desecho del parásito.
3. Algunos protozoos cambian sus antígenos de superficie mientras crecen en un huésped y, así, evitan ser destruidos por los anticuerpos del huésped.
4. Algunas algas producen neurotoxinas que causan parálisis cuando son ingeridas por seres humanos.

### Puertas de salida (pp. 433-435)

1. Los patógenos abandonan al huésped por puertas de salida.
2. Tres puertas de salida comunes son las vías respiratorias a través de la tos y los estornudos, el aparato digestivo a través de la saliva o las heces y el aparato genitourinario a través de las secreciones de la vagina y el pene.
3. Los artrópodos y las jeringas representan una puerta de salida para los microbios presentes en la sangre.

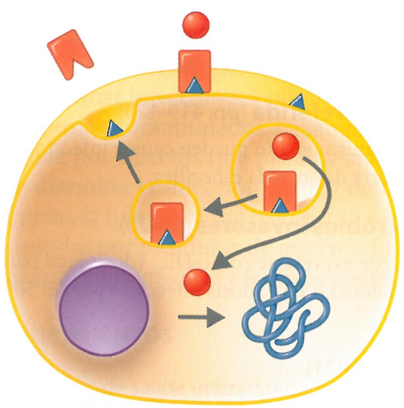
# Cuestionario de estudio

Al final del libro pueden consultarse las respuestas de las Preguntas de revisión, opciones múltiples, de razonamiento y de aplicación clínica.

## Conocimientos y comprensión

### Preguntas de revisión

1. Compare patogenicidad con virulencia.
2. ¿Cómo se relacionan las cápsulas y los componentes de la pared celular con la patogenicidad? Cite ejemplos específicos.
3. Explique cómo podrían contribuir las hemolisinas, las leucocidinas, la coagulasa, las cinasas, la hialuronidasa, los sideróforos y las IgA proteasas a la patogenicidad.
4. Explique cómo incidirían en la patogenicidad los fármacos que se unen a cada uno de los siguientes elementos:
   a. El hierro de la sangre del huésped.
   b. Las fimbrias de *Neisseria gonorrhoeae.*
   c. La proteína M de *Streptococcus pyogenes.*
5. Compare los siguientes aspectos de las endotoxinas y las exotoxinas: fuente bacteriana, química, toxicidad y farmacología. Dé un ejemplo de cada toxina.
6. DIBÚJELO Rotule este diagrama para mostrar cómo ingresa la toxina Shiga e inhibe la síntesis de proteínas en una célula humana.



7. Describa los factores que contribuyen a la patogenicidad de hongos, protozoos y helmintos.
8. ¿Cuál de los siguientes géneros es el más infeccioso?

| Género | $DI_{50}$ | Género | $DI_{50}$ |
|---|---|---|---|
| *Legionella* | 1 célula | *Shigella* | 200 células |
| *Salmonella* | $10^5$ células | *Treponema* | 50 células |

9. ¿De qué manera pueden los virus y los protozoos evitar ser destruidos por la respuesta inmunitaria del huésped?
10. NÓMBRELO El gen *Opa* se utiliza para identificar a la bacteria productora de endotoxina que crece bien con alto contenido de $CO_2$ en el interior de los fagocitos.

## Preguntas de opciones múltiples

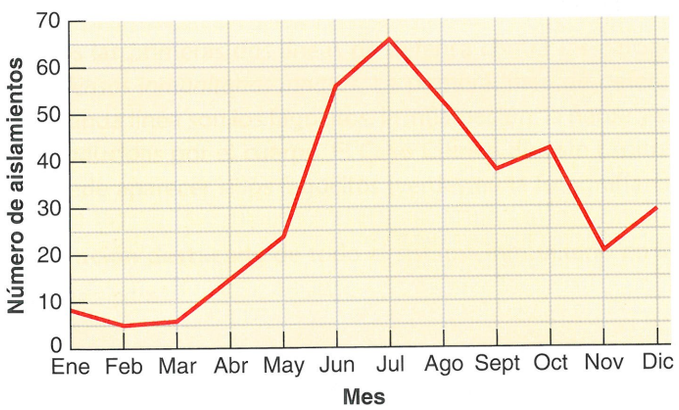
1. ¿En cuál de los siguientes microorganismos la eliminación de los plásmidos reduce la virulencia?
   a. *Clostridium tetani*
   b. *Escherichia coli*
   c. *Salmonella enterica*
   d. *Streptococcus mutans*
   e. *Clostridium botulinum*
2. ¿Cuál es la $DL_{50}$ de la toxina bacteriana investigada en el siguiente ejemplo?

| Dilución (mg/kg) | N.° de animales muertos | N.° de animales sobrevivientes |
|---|---|---|
| a. 6 | 0 | 6 |
| b. 12,5 | 0 | 6 |
| c. 25 | 3 | 3 |
| d. 50 | 4 | 2 |
| e. 100 | 6 | 0 |

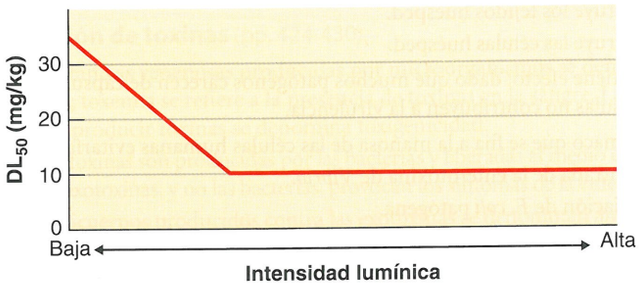
3. ¿Cuál de las siguientes opciones no es una puerta de entrada de patógenos?
   a. Mucosas de las vías respiratorias
   b. Mucosas del tubo digestivo
   c. Piel
   d. Sangre
   e. Vía parenteral
4. Todo lo siguiente puede ocurrir durante la infección bacteriana. ¿Qué prevendría todo lo demás?
   a. Vacunación contra las fimbrias
   b. Fagocitosis
   c. Inhibición de la digestión fagocítica
   d. Destrucción de las adhesinas
   e. Alteración del citoesqueleto
5. La $DI_{50}$ de la especie *Campylobacter* es de 500 células; la $DI_{50}$ de la especie *Cryptosporidium* es de 100 células. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es *falsa*?
   a. Ambos microbios son patógenos.
   b. Ambos microbios provocan infecciones en el 50% de los huéspedes inoculados.
   c. *Cryptosporidium* es más virulento que *Campylobacter*.
   d. *Campylobacter* y *Cryptosporidium* son igualmente virulentos; causan infección en la misma cantidad de animales de prueba.
   e. Es más fácil adquirir infecciones por *Cryptosporidium* que infecciones por *Campylobacter*.
6. Una bacteria encapsulada puede ser virulenta porque la cápsula
   a. resiste la fagocitosis.
   b. es una endotoxina.
   c. destruye los tejidos huésped.
   d. destruye las células huésped.
   e. No tiene efecto; dado que muchos patógenos carecen de cápsula, las cápsulas no contribuyen a la virulencia.
7. Un fármaco que se fija a la manosa de las células humanas evitaría
   a. la entrada de la enterotoxina de *Vibrio*.
   b. la fijación de *E. coli* patógena.
   c. la acción de la toxina botulínica.
   d. la neumonía estreptocócica.
   e. la acción de la toxina diftérica.
8. Las primeras vacunas contra la viruela consistían en tejido infectado frotado contra la piel de una persona sana. En general, el receptor de esa vacuna presentaba un caso leve de viruela, se recuperaba y era inmune de ahí en adelante. ¿Cuál es la razón más probable de que esta vacuna no causara la muerte de más personas?
   a. La piel es una puerta de entrada equivocada para la viruela.
   b. La vacuna consistía en una forma leve del virus.
   c. La viruela se transmite normalmente por contacto de piel con piel.
   d. La viruela es un virus.
   e. El virus mutó.
9. ¿Cuál de las siguientes opciones *no* representa el mismo tipo de mecanismo que los otros para evitar las defensas del huésped?
   a. El virus de la rabia se fija al receptor del neurotransmisor acetilcolina.
   b. *Salmonella* se fija al receptor del factor de crecimiento epidérmico.
   c. El virus de Epstein-Barr (EB) se fija al receptor de complemento del huésped.
   d. Los genes de las proteínas de superficie de *Neisseria gonorrhoeae* mutan con frecuencia.
   e. Ninguna de las opciones anteriores.
10. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es verdadera?
    a. El objetivo primario de un patógeno es destruir a su huésped.
    b. La evolución selecciona los patógenos más virulentos.
    c. Un patógeno exitoso no destruye a su huésped antes de ser transmitido.
    d. Un patógeno exitoso nunca destruye al huésped.

## Preguntas de razonamiento

1. El siguiente gráfico muestra los casos confirmados de *E. coli* enteropatógena. ¿Cuál es la incidencia estacional?



2. La cianobacteria *Microcystis aeruginosa* produce un péptido que es tóxico para los seres humanos. De acuerdo con el siguiente gráfico, ¿cuándo es más tóxica esta bacteria?

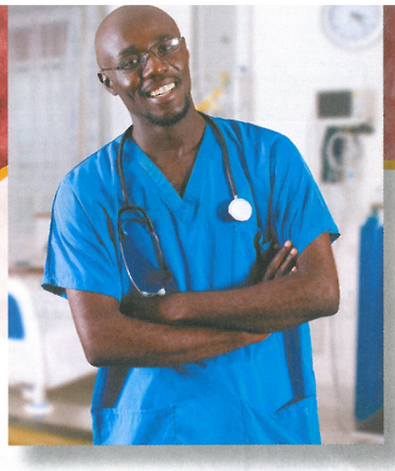



3. Cuando se inyecta en ratas, la $DI_{50}$ de *Salmonella typhimurium* es de $10^6$ células. Si se inyectan sulfonamidas con las salmonelas, la $DI_{50}$ es de 35 células. Explique el cambio del valor de la $DI_{50}$.
4. ¿Cómo contribuye cada una de las siguientes estrategias a la virulencia del patógeno? ¿Qué enfermedad causa cada microorganismo?

| Estrategia | Patógeno |
|---|---|
| Modifica su pared celular después de ingresar en el huésped | *Yersinia pestis* |
| Utiliza urea para producir amoníaco | *Helicobacter pylori* |
| Hace que el huésped fabrique más receptores | *Rhinovirus* |

## Preguntas de aplicación clínica

1. El 8 de julio una mujer recibió un antibiótico por una supuesta sinusitis. Sin embargo, su estado empeoró y no pudo comer durante 4 días debido al intenso dolor y tensión de la mandíbula. El 12 de julio fue internada en un hospital con graves espasmos faciales. La paciente informó que el 5 de julio había sufrido una herida punzante en la base del dedo gordo del pie y la había limpiado, pero no había solicitado atención médica. ¿Cuál fue la causa de los síntomas? ¿Su cuadro se debía a una infección o a una intoxicación? ¿Puede transmitir su trastorno a otra persona?
2. Explique si cada uno de los siguientes ejemplos corresponde a una infección o a una intoxicación alimentaria. ¿Cuál es el agente etiológico probable en cada caso?
   a. Ochenta y dos personas de Louisiana presentaron diarrea, náuseas, cefalea y fiebre entre 4 horas y 2 días después de comer langostinos.
   b. Dos personas de Vermont presentaron malestar general, náuseas, visión borrosa, dificultad respiratoria y entumecimiento de 3 a 6 horas después de comer una barracuda pescada en Florida.
3. Los pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia suelen ser *más* susceptibles a las infecciones. Sin embargo, un paciente que recibió un fármaco antitumoral que afecta el citoesqueleto de los eucariontes era resistente a *Salmonella*. Cite un posible mecanismo de resistencia.



## Desde la clínica

Usted es un enfermero de la sala de urgencias; está cuidando a Madge, una paciente de 30 años que recibió un trasplante renal, en este momento recibe tratamiento para un shock séptico, el tercer episodio de esta infección durante su vida. Madge dice que, desde la infancia, siempre ha sido muy susceptible a infecciones recurrentes. Por esta razón, está especialmente agradecida porque, hasta ahora, el riñón trasplantado funciona bien y no muestra signos de rechazo ni de daño. Usted realiza estudios que revelan leucocitosis, concentraciones normales de anticuerpos y deficiencia de C6. **¿Cuál es la causa de las frecuentes infecciones de Madge y cómo se relaciona con su tolerancia al trasplante?**

*Pista: lea acerca de la respuesta leucocitaria a la infección en la página 448, el sistema del complemento en las páginas 456-460 y la investigación del complemento en* **Aplicaciones de la microbiología** *de la página 462.*

W Nota: las respuestas de **Desde la clínica** se encuentran en el sitio web de este libro.

# 16 Inmunidad innata: defensas inespecíficas del huésped

A partir de lo considerado hasta este punto, el lector puede ver que los microorganismos patógenos tienen propiedades especiales que les permiten causar enfermedades si la oportunidad es propicia. Si los microorganismos nunca encontraran resistencia por parte del huésped, estaríamos constantemente enfermos y, al final, moriríamos por diversas enfermedades después de una vida breve. Sin embargo, en la mayoría de los casos, las defensas de nuestro organismo impiden que esto suceda. Algunas de estas defensas están destinadas a impedir la entrada de microorganismos, otras eliminan a los que consiguen ingresar y otras los combaten si permanecen en el interior del organismo.

En este capítulo analizamos las primeras dos líneas de defensa contra los patógenos, lo que denominamos *defensas inmunitarias innatas*. La primera línea de defensa es la piel y las mucosas. La segunda línea son los fagocitos, la inflamación, la fiebre y las sustancias antimicrobianas producidas por el cuerpo. El **Caso Clínico** de este capítulo describe un problema que puede aparecer si los fagocitos (verdes en la fotografía) no funcionan de manera correcta.

Véase la reseña de la **Ilustración destacada** de todo el sistema inmunitario en las páginas 440-441.

**Neutrófilo (azul) fagocitando esporas de *Aspergillus* (rojas).**

Ilustraciones destacadas

# Inmunidad

***Todos los días, el organismo humano libra una guerra contra patógenos microbianos que necesitan un lugar donde vivir.***

## Defensas de primera línea

Las defensas de primera línea mantienen a los patógenos fuera del organismo y los neutralizan antes de que se inicie la infección. La piel, las mucosas y ciertas sustancias antimicrobianas forman parte de estas defensas.

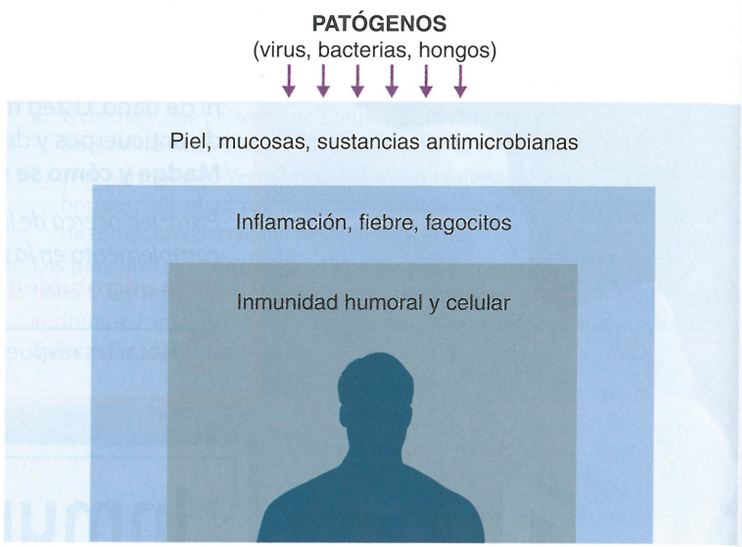
## Defensas de segunda línea

Las defensas de segunda línea enlentecen o contienen las infecciones cuando fallan las defensas de primera línea. Comprenden proteínas que provocan inflamación, fiebre que aumenta la actividad de las citocinas, y fagocitos y células NK, que atacan y destruyen células cancerosas y células infectadas por virus.

## Defensas de tercera línea

Las defensas de tercera línea son los linfocitos, mostrados en el cuadro siguiente, que se tienen como diana a patógenos específicos para destruirlos cuando las defensas de segunda línea no contienen las infecciones. Esto incluye un componente de memoria que permite que el organismo responda de manera más eficaz a ese mismo patógeno en el futuro.

Las defensas de primera y segunda línea forman parte del **sistema inmunitario innato**, mientras que las defensas de tercera línea se denominan **sistema inmunitario adaptativo**. Muchos leucocitos (glóbulos blancos de la sangre) coordinan esfuerzos para controlar infecciones en la segunda y tercera línea de defensa inmunitaria.

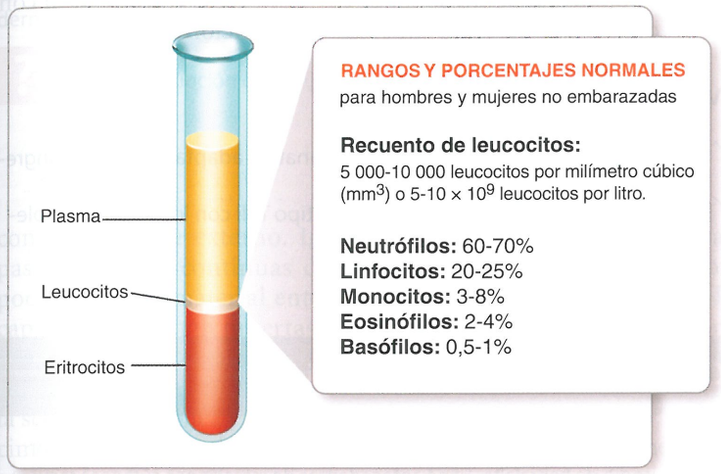



| Innata o adaptativa | Tipo celular | Descripción | Función |
|---|---|---|---|
| INNATA | Basófilo | Granulocito | Libera histamina que causa inflamación. |
| | Eosinófilo | Granulocito | Destruye parásitos por estallido oxidativo. |
| | Mastocito | Agranulocito | Destruye células infectadas (a menudo, infectadas por virus) mediante citólisis o apoptosis. |
| AMBAS | Neutrófilo | Granulocito | Fagocita bacterias y hongos. |
| | Monocito | Agranulocito | Precursor de macrófagos. Algunos macrófagos están fijos en ciertos órganos, mientras que otros recorren tejidos y causan inflamación. Todos tienen capacidad de fagocitosis. |
| | Célula dendrítica | Numerosas proyecciones superficiales | En la piel, y la mucosa respiratoria e intestinal, fagocita bacterias y presenta antígenos a las células T. |
| | Célula *natural killer* (NK) | Agranulocito (linfocito) | Destruye células cancerosas y células infectadas por virus. |
| ADAPTATIVA | Célula plasmática, célula B | Agranulocito (linfocito) | Reconoce antígenos y produce anticuerpos. |
| | Células T<br>Célula T *helper* ($T_H$)<br>Linfocito T citotóxico (CTL)<br>Célula T reguladora ($T_{reg}$) | Agranulocito (linfocito) | Las células $T_H$ secretan citocinas. Hay células $CD4^+$ que se une a las moléculas clase II del MHC de las células presentadoras de antígenos (APC). Los CTL reconocen y destruyen células "no propias" específicas. Son células $CD8^+$ que se unen a moléculas clase I del MHC. Las células $T_{reg}$ son células $CD4^+$ que destruyen células que no reconocen correctamente a las células "propias". |

# ¿Qué nos dicen los hemogramas acerca de la salud del paciente?

## Recuentos de leucocitos

Los recuentos de leucocitos miden la cantidad de leucocitos presentes en la sangre. Una prueba relacionada, denominada *fórmula leucocitaria*, descompone el recuento de leucocitos e identifica el porcentaje de eosinófilos, basófilos, neutrófilos, monocitos y linfocitos. Los hemogramas anormales aportan a los miembros del equipo de salud indicios importantes para diagnosticar infecciones y otros cuadros.




## Leucocitosis

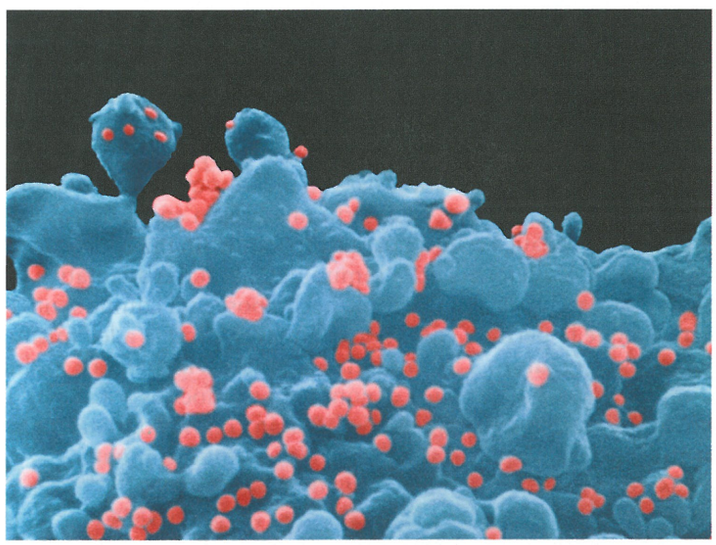
Un recuento alto de leucocitos o leucocitosis muestra que el paciente está produciendo una cantidad de leucocitos superior al promedio. Esto suele observarse cuando el paciente combate una infección bacteriana. La leucocitosis también puede derivar de trastornos autoinmunitarios que causan una respuesta inflamatoria excesiva, por ejemplo la artritis reumatoide, y de la leucemia, un cáncer de la sangre. Algunos fármacos pueden provocar leucocitosis como efecto colateral; por ejemplo, ciertas medicaciones contra el asma, como albuterol, adrenalina, corticosteroides y el anticoagulante heparina.



**◀ Se recurre al análisis seriado del recuento de leucocitos para controlar el tratamiento en lactantes que combaten la infección bacteriana por *pertussis*. Se ha observado que el rápido aumento de los recuentos de leucocitos se asocia con mortalidad más alta entre los lactantes.**

## Leucopenia

Un bajo recuento de leucocitos o leucopenia revela que el paciente tiene menos leucocitos que los previstos. En particular, un bajo recuento de neutrófilos es informativo. Aun las bacterias que suelen vivir en la boca y el tubo digestivo sin ser patógenas pueden causar enfermedad cuando el recuento de neutrófilos del paciente desciende por debajo de 500 por $mm^3$ de sangre. La leucopenia puede deberse a infecciones virales o a neumonía. Asimismo, pueden ser causadas por enfermedades autoinmunitarias como el lupus; ciertos cánceres, como el linfoma; y la radiación y otros tratamientos oncológicos. Los recuentos leucocitarios también pueden ser bajos cuando un paciente tiene una infección bacteriana sumamente grave, como septicemia. Por último, numerosos fármacos también pueden provocar leucopenia, entre ellos, diversos antibióticos, diuréticos y medicaciones antineoplásicas.




**▲Célula T (azul) infectada por HIV. Se pueden observar las partículas virales (rosadas) que brotan de la célula infectada. El HIV infecta los linfocitos $T_H$.**

### CONCEPTOS CLAVE

- La inmunidad innata comprende defensas de primera y de segunda línea.
- Las acciones de la inmunidad innata son rápidas pero inespecíficas.
- Las acciones de la inmunidad adaptativa son más lentas, pero específicas para los patógenos y tienen un componente de memoria.

## Concepto de inmunidad

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

**15-1** Diferenciar inmunidad innata y adaptativa.
**16-2** Definir *receptores de tipo toll.*

Cuando el organismo es agredido por microbios, se defiende utilizando diversos mecanismos de inmunidad. La **inmunidad**, denominada también **resistencia**, es la capacidad de protegerse de la enfermedad causada por microbios y sus productos, y contra los agentes ambientales, como polen, sustancias químicas y caspa de los animales. La falta de inmunidad se denomina **susceptibilidad**. En general, hay dos tipos de inmunidad: innata y adaptativa. **Inmunidad innata** (inespecífica) se refiere a las defensas presentes en el momento del nacimiento. Siempre están disponibles para proporcionar respuestas rápidas que protegen contra la enfermedad. La inmunidad innata no implica el reconocimiento de un microorganismo específico. Además, la inmunidad innata no tiene una respuesta de memoria, es decir, una reacción inmunitaria más rápida y más potente contra el mismo microbio en una fecha ulterior. Las defensas de primera línea de la inmunidad innata son la piel y las mucosas, y las defensas de segunda línea, las células *natural killer*, los fagocitos, la inflamación, la fiebre y las sustancias antimicrobianas. Las respuestas inmunitarias innatas representan el sistema de advertencia temprano de la inmunidad y están destinadas a impedir que los microbios accedan al cuerpo y a ayudar a eliminar a aquellos que sí lo logran.

La **inmunidad adaptativa** se basa en una respuesta a un microbio específico una vez que este ha abierto una brecha en las defensas de la inmunidad innata. Se ajusta para ocuparse de un microorganismo en particular. A diferencia de la inmunidad innata, la adaptativa tiene una respuesta más lenta, pero de hecho posee un componente de memoria que le permite enfrentar con mayor eficacia a los mismos patógenos en el futuro. La inmunidad adaptativa involucra a los linfocitos (un tipo de leucocito) denominados linfocitos T (células T) y linfocitos B (células B), que se describirán con mayor detalle en el Capítulo 17. Este capítulo se centra en la inmunidad innata.

Las respuestas del sistema innato son activadas por receptores proteicos localizados en la membrana plasmática de las células defensivas. Entre estos activadores, se encuentran los **receptores de tipo toll** (**TLR**, *Toll-like receptors*). Los TLR se unen a diversos componentes hallados con frecuencia en los patógenos, que se denominan **patrones moleculares asociados a patógenos** (**PAMP**, *pathogen-associated molecular patterns*) (véase Fig. 16.8). Los ejemplos son el lipopolisacárido (LPS) de la membrana externa de las bacterias gramnegativas, la flagelina de los flagelos de las bacterias móviles, el peptidoglucano de la pared celular de las bacterias grampositivas, el DNA de las bacterias, y el DNA y el RNA de los virus. Los TLR también se unen a componentes de los hongos y los parásitos.

En este capítulo se verá que dos de las células defensivas que participan en la inmunidad innata se denominan macrófagos y células dendríticas, y representan un vínculo entre la inmunidad innata y la adaptativa. Cuando los TLR de estas células encuentran los PAMP de los microorganismos, como el LPS de las bacterias gramnegativas, inducen la liberación de sustancias químicas, denominadas citocinas, por las células defensivas. Las citocinas (*cyto-* = célula; *-cinesis* = movimiento) son proteínas que regulan la intensidad y la duración de las respuestas inmunitarias.

Una función de las citocinas consiste en reclutar a otros macrófagos y células dendríticas, así como a otras células defensivas, para aislar y destruir a los microbios como parte de la respuesta inflamatoria. Las citocinas también pueden activar las células T y B involucradas en la inmunidad adaptativa. En el Capítulo 17 se considerarán con mayor detalle las diferentes citocinas y sus funciones.

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

- ✓ ¿Qué sistema de defensa, inmunidad innata o adaptativa, evita el ingreso de microbios en el organismo? **16-1**
- ✓ ¿Qué relación tienen los receptores de tipo Toll con los patrones moleculares asociados con patógenos? **16-2**

### Caso clínico: perdido en acción

Jacobo, de dos años de edad, está de nuevo en el consultorio del pediatra por otro episodio de fiebre alta. Tiene antecedentes de infecciones cutáneas recurrentes, fiebre y adenomegalias crónicas.

El pediatra advierte que la auscultación pulmonar no es normal, por lo que solicita una radiografía de tórax. Los resultados muestran una masa en el pulmón derecho de Jacobo. La masa corresponde a una neumonía, y el pediatra le indica antibióticos. Unas pocas semanas después de finalizado el tratamiento antibiótico, Jacobo presenta otra vez neumonía. En esta ocasión, su pediatra solicita una biopsia de la masa pulmonar, y el cultivo revela el hongo *Aspergillus*.

**¿Por qué la inmunidad innata de Jacobo no lo protege de las infecciones? Siga leyendo para descubrirlo.**

442 448 452 456 461 464

# Defensas de primera línea: piel y mucosas

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

**16-3** Describir el papel de la piel y las mucosas en la inmunidad innata.
**16-4** Diferenciar los factores físicos de los químicos, y mencionar cinco ejemplos de cada uno.
**16-5** Describir el papel de la microflora normal en la inmunidad innata.

La piel y las mucosas son la primera línea de defensa del organismo contra los patógenos ambientales. Esta función se debe a factores tanto físicos como químicos.

## Factores físicos

Los factores físicos son barreras contra la entrada y procesos que eliminan los microorganismos de la superficie del cuerpo. La **piel** intacta es uno de los órganos más grandes del cuerpo en términos de superficie y peso, y es un componente sumamente importante de la primera línea de defensa. Está compuesta por la dermis y la epidermis (Fig. 16.1). La **dermis**, la porción interna y más gruesa de la piel, está formada por tejido conectivo. La **epidermis**, la porción externa y más delgada, está en contacto directo

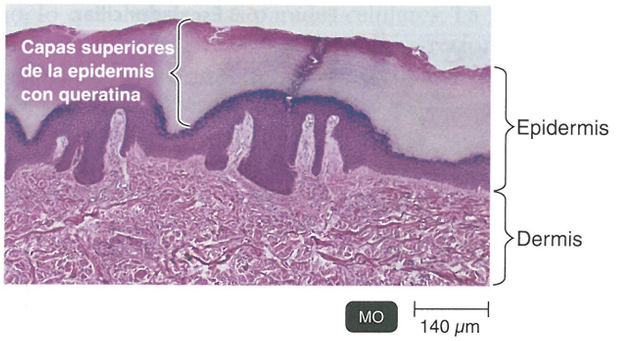



**Figura 16.1 Corte transversal de la piel humana.** Las capas delgadas de la parte superior de esta microfotografía contienen queratina. Estas capas y las células de color púrpura más oscuras que se encuentran debajo de ellas constituyen la epidermis. La región por debajo de la epidermis es la dermis.

? ¿Cuál es la función de la queratina en la epidermis?

con el ambiente externo. La epidermis consiste en muchas capas de láminas continuas de células epiteliales muy juntas con poco o ningún material entre ellas. Las células epidérmicas de la capa superior están muertas y contienen una proteína protectora denominada **queratina**. La descamación periódica de esta capa superior ayuda a eliminar los microbios de la superficie. Además, la sequedad cutánea es un factor fundamental para inhibir el crecimiento microbiano en la piel. Si bien la microflora normal y otros microbios están presentes en toda la piel, son más numerosos en las zonas húmedas. Cuando la piel está húmeda, como en los climas cálidos y húmedos, las infecciones cutáneas son muy frecuentes, sobre todo las infecciones micóticas como el pie de atleta. Estos hongos hidrolizan la queratina cuando disponen de agua.

Si consideramos la disposición muy compacta de las células, las capas continuas, la presencia de queratina y la sequedad y descamación de la piel, se comprenderá por qué la piel intacta representa una barrera formidable contra la entrada de microorganismos. Estos rara vez o nunca atraviesan la superficie intacta de la epidermis sana. En cambio, cuando la superficie epitelial presenta soluciones de continuidad, como resultado de quemaduras, cortes, heridas punzantes u otros cuadros, a menudo se produce una infección subcutánea (por debajo de la piel). Las bacterias con mayor probabilidad de causar infección son los estafilococos que normalmente habitan en la epidermis, los folículos pilosos, y las glándulas sudoríparas y sebáceas de la piel.

Las células epiteliales denominadas *células endoteliales*, que tapizan los vasos sanguíneos y linfáticos, no están tan juntas como las de la epidermis. Esta disposición permite que las células defensivas se movilicen desde la sangre hacia los tejidos durante la inflamación, pero también posibilita que los microorganismos se movilicen hacia el interior y el exterior de la sangre y la linfa.

Las **mucosas** también están compuestas por una capa epitelial y una capa de tejido conectivo subyacente. Son un componente importante de la primera línea de defensa. Revisten el tubo digestivo y los aparatos respiratorio y genitourinario. La capa epitelial de una mucosa secreta un líquido denominado **moco**, una glucoproteína ligeramente viscosa (espesa) producida por las células caliciformes de la mucosa. Entre otras funciones, el moco evita la desecación. Algunos patógenos que pueden proliferar en las secreciones húmedas atravaviesan la mucosa si el microorganismo está presente en cantidad suficiente, como sucede con *Treponema pallidum*. Esta penetración puede ser facilitada por sustancias tóxicas producidas por el microorganismo, por lesiones previas secundarias a una infección viral o por la irritación de la mucosa.

Además de la barrera física presentada por la piel y las mucosas, varios otros factores físicos ayudan a proteger ciertas superficies epiteliales. Un mecanismo que protege los ojos es el **aparato lagrimal**, un grupo de estructuras que fabrican y drenan las lágrimas (Fig. 16.2). Las glándulas lagrimales, localizadas en la parte superoexterna de cada órbita, producen las lágrimas que transcurren por debajo del párpado superior. Desde allí, las lágrimas se dirigen hacia el ángulo del ojo cercano a la nariz e ingresan en dos pequeños orificios que las llevan a través de tubos (conductos lagrimales) hasta la nariz. Las lágrimas se extienden por la superficie del globo ocular mediante el parpadeo. Normalmente, se evaporan o pasan a la nariz con la misma rapidez con la que se producen. Esta acción de lavado incesante ayuda a impedir que los microorganismos se asienten en la superficie del ojo. Si una sustancia irritante o grandes cantidades de microorganismos toman contacto con el ojo, las glándulas lagrimales comienzan a secretar con intensidad, y las lágrimas se acumulan más rápidamente de lo que pueden eliminarse. Esta producción excesiva de lágrimas

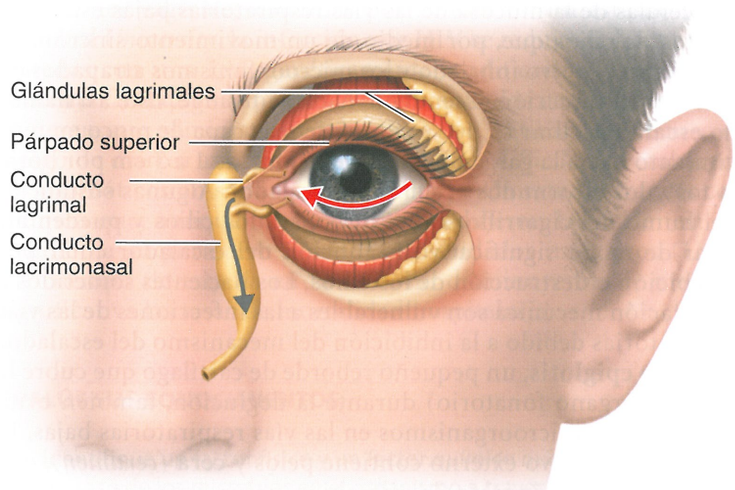



**Figura 16.2 Aparato lagrimal.** La flecha roja indica la acción de lavado de las lágrimas sobre la superficie del globo ocular. Las lágrimas producidas por las glándulas lagrimales transcurren por la superficie del globo ocular hasta dos pequeños orificios que las conducen a los conductos lagrimales y al conducto lacrimonasal. Desde allí, las lágrimas pasan a la nariz, como muestra la flecha gris.

? ¿Cómo protege el aparato lagrimal a los ojos contra las infecciones?

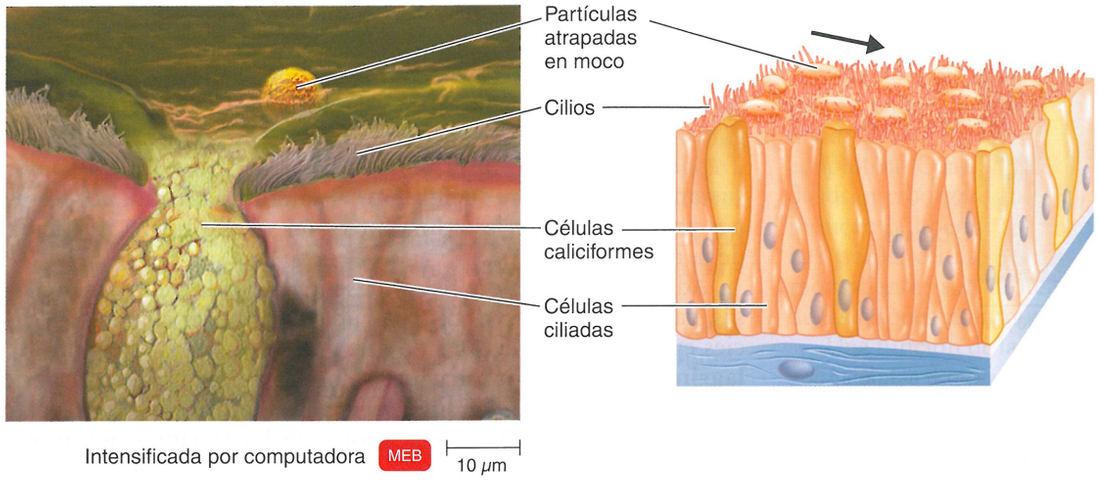



**Figura 16.3 Escalador ciliar.**

? ¿Qué sucede en caso de inhibición del escalador ciliar?

es un mecanismo protector porque diluye y barre por lavado la sustancia irritante o los microorganismos antes de que pueda sobrevenir una infección.

En una acción de lavado muy similar a la de las lágrimas, la **saliva**, producida por las glándulas salivales, ayuda a diluir la cantidad de microorganismos y los elimina tanto de las superficies de los dientes como de la mucosa bucal, lo que impide la colonización microbiana.

Las vías respiratorias y el tubo digestivo poseen muchos mecanismos físicos de defensa. El **moco** atrapa gran parte de los microorganismos que ingresan en esos aparatos. La mucosa nasal también tiene **pelos** recubiertos de moco que filtran el aire inhalado y atrapan microorganismos, polvo y contaminantes. Las células de la mucosa de las vías respiratorias bajas están cubiertas de cilios que, por medio de un movimiento sincrónico, propulsan el polvo inhalado y los microorganismos atrapados en el moco en dirección ascendente hacia la faringe. Este así llamado **escalador ciliar** (Fig. 16.3) mantiene la capa de moco en movimiento hacia la garganta a una velocidad de 1 a 3 cm por hora; la tos y los estornudos aceleran el escalador. Algunas sustancias del humo del cigarrillo son tóxicas para los cilios y pueden alterar de modo significativo la función del escalador ciliar por inhibición o destrucción de los cilios. Los pacientes sometidos a ventilación mecánica son vulnerables a las infecciones de las vías respiratorias debido a la inhibición del mecanismo del escalador ciliar. La **epiglotis**, un pequeño reborde de cartílago que cubre la laringe (órgano fonatorio) durante la deglución, también evita el ingreso de microorganismos en las vías respiratorias bajas. El conducto auditivo externo contiene pelos y **cera** *(cerumen)*, que ayuda a evitar el ingreso de microbios, polvo, insectos y agua en el oído.

El lavado de la uretra por el flujo de **orina** es otro factor físico que evita la colonización microbiana del aparato genitourinario. Como se verá más adelante, cuando hay obstrucción del flujo urinario –p. ej., por catéteres– pueden aparecer infecciones urinarias. De modo similar, las **secreciones vaginales** también favorecen la expulsión de los microorganismos del organismo femenino.

Asimismo, el **peristaltismo**, la **defecación**, los **vómitos** y la **diarrea** expulsan microbios. El peristaltismo consiste en una serie de contracciones coordinadas que impulsan los alimentos a lo largo del tubo digestivo. El peristaltismo masivo del contenido del intestino grueso hacia el recto da por resultado la defecación. En respuesta a toxinas microbianas, los músculos del tubo digestivo se contraen de modo enérgico, lo que provoca vómitos o diarrea, que también pueden librar al organismo de microbios.

## Factores químicos

Los factores físicos solos no explican el alto grado de resistencia de la piel y las mucosas a la invasión microbiana. Ciertos factores químicos también desempeñan funciones importantes.

Las glándulas sebáceas de la piel producen una sustancia grasa denominada **sebo** que impide que el pelo se seque y se torne quebradizo. El sebo también forma una película protectora sobre la superficie de la piel. Uno de los componentes del sebo son ácidos grasos insaturados, que inhiben el crecimiento de ciertas bacterias y hongos patógenos. El pH bajo de la piel, entre 3 y 5, se debe, en parte, a la secreción de ácidos grasos y ácido láctico. Es probable que esta acidez dificulte el crecimiento de muchos otros microorganismos.

Las bacterias que viven como comensales sobre la piel descomponen las células cutáneas descamadas, y las moléculas orgánicas resultantes y los productos de su metabolismo producen el olor corporal. Ciertas bacterias halladas habitualmente en la piel metabolizan el sebo, con formación de ácidos grasos libres que causan la respuesta inflamatoria asociada con el acné (como se verá en el Capítulo 21). La isotretinoína, un derivado de la vitamina A, que previene la formación de sebo, se utiliza para el tratamiento de una forma muy grave de acné conocida como acné quístico.

Las glándulas sudoríparas de la piel producen **transpiración**, que ayuda a mantener la temperatura corporal, elimina algunos residuos y barre los microorganismos de la superficie cutánea. La transpiración también contiene **lisozima**, una enzima capaz de degradar las paredes celulares de las bacterias grampositivas y, en menor grado, de algunas bacterias gramnegativas (véase Fig. 4.13, página 82). Específicamente, la lisozima rompe los enlaces químicos del peptido-

glucano, lo que destruye las paredes celulares. La lisozima también se encuentra en las lágrimas, la saliva, las secreciones nasales, los líquidos tisulares y la orina, donde ejerce su acción antimicrobiana. En 1929, Alexander Fleming estaba estudiando la lisozima cuando descubrió de modo accidental los efectos antimicrobianos de la penicilina (véase Fig. 1.5, página 11).

La **cera ótica**, además de servir como barrera física, también funciona como un protector químico. Es una mezcla de secreciones de las glándulas productoras de cera, así como de las glándulas sebáceas, que producen sebo. Las secreciones son ricas en ácidos grasos, que determinan un pH bajo, entre 3 y 5, en el conducto auditivo, lo que inhibe el crecimiento de numerosos microorganismos patógenos. La cera ótica también contiene muchas células muertas del revestimiento del conducto auditivo.

La **saliva** contiene no solo la enzima salival amilasa, que digiere almidón, sino también una serie de sustancias que inhiben el crecimiento microbiano; por ejemplo, lisozima, urea y ácido úrico. El pH ligeramente ácido de la saliva (6,55-6,85) también inhibe algunos microbios. Además, la saliva contiene un anticuerpo (IgA) que evita la adherencia de microbios, de manera que no puedan atravesar las mucosas.

El **jugo gástrico**, producido por las glándulas del estómago, es una mezcla de ácido clorhídrico, enzimas y moco. La acidez muy alta del jugo gástrico (pH 1,2-3) es suficiente para destruir las bacterias y la mayoría de sus toxinas, salvo las de *Clostridium botulinum* y *Staphylococcus aureus*. Sin embargo, muchos patógenos entéricos quedan protegidos por partículas de alimento y pueden ingresar en el intestino a través de tubo digestivo. La bacteria *Helicobacter pylori* neutraliza el ácido gástrico, lo que le permite crecer en el estómago. Su crecimiento desencadena una respuesta inmunitaria que provoca úlceras y gastritis.

Las **secreciones vaginales** desempeñan un papel en la actividad antibacteriana de dos maneras. *Lactobacillus acidophilus* degrada a ácido láctico el glucógeno producido por las células del epitelio vaginal. Esto crea un pH ácido (3-5) que inhibe a los microbios. El moco cervical también posee cierta actividad microbiana.

La **orina**, además de contener lisozima, tiene un pH ácido (6, en promedio), que inhibe a los microbios.

Más adelante en este capítulo, se considerará otro grupo de sustancias químicas, los péptidos antimicrobianos, que desempeñan un papel muy importante en la inmunidad innata.

## Microflora normal e inmunidad innata

Desde el punto de vista técnico, en general no se considera que la **microflora normal** forme parte de la primera línea de defensa del sistema inmunitario innato, pero se analiza aquí debido a la considerable protección que confiere. En el Capítulo 14 se describieron varias relaciones entre la microflora normal y las células del huésped. Algunas de estas relaciones ayudan a prevenir el crecimiento excesivo de patógenos y, por lo tanto, pueden ser consideradas componentes de la inmunidad innata. Por ejemplo, en el antagonismo microbiano, la microflora normal impide la colonización del huésped por patógenos al competir con ellos por los nutrientes (exclusión competitiva), producir sustancias que son perjudiciales para los patógenos y modificar condiciones que afectan su supervivencia, como el pH y la disponibilidad de oxígeno. La presencia de la microflora normal de la vagina, por ejemplo, modifica el pH, lo que impide la superpoblación de *Candida albicans*, una levadura patógena que causa vaginitis. En el intestino grueso, *E. coli* produce bacteriocinas que inhiben el crecimiento de *Salmonella* y *Shigella*.

En el **comensalismo**, un organismo utiliza el cuerpo de otro más grande como su ambiente físico y puede usarlo para obtener nutrientes. Por consiguiente, en el comensalismo, un organismo se beneficia mientras que el otro no resulta afectado. La mayoría de los microbios de la microflora comensal se localizan en la piel y en el tubo digestivo. En general, se trata de bacterias que poseen mecanismos de adherencia muy especializados y requerimientos ambientales precisos para sobrevivir. Normalmente, estos microorganismos son inocuos, pero pueden causar enfermedad si se modifican sus condiciones ambientales. Estos patógenos oportunistas comprenden *E. coli, Staphylococcus aureus, S. epidermidis, Enterococcus faecalis, Pseudomonas aeruginosa* y los estreptococos de la boca.

El reciente interés en la importancia de las bacterias para la salud humana ha llevado al estudio de los probióticos. Los **probióticos** (*pro* = para, *bios* = vida) son cultivos microbianos vivos que se aplican o se ingieren con la intención de que ejerzan un efecto beneficioso. Los probióticos pueden administrarse con *prebióticos*, que son sustancias químicas que promueven de manera selectiva el crecimiento de bacterias beneficiosas. Si estas LAB colonizan el intestino grueso, el ácido láctico y las bacteriocinas que producen pueden inhibir el crecimiento de ciertos patógenos. Varios estudios mostraron que la ingestión de ciertas bacterias productoras de ácido láctico (LAB, *lactic acid bacteria*) puede aliviar la diarrea y evitar la colonización por *Salmonella enterica* durante la antibioticoterapia. Asimismo, los investigadores están estudiando la utilización de LAB para prevenir infecciones de heridas quirúrgicas causadas por *S. aureus* y de infecciones vaginales causadas por *E. coli*. En un estudio de la *Stanford University*, la infección por HIV se redujo en las mujeres tratadas con una LAB genéticamente modificada para producir proteína CD4 que se une al HIV. Los resultados de varios estudios sugieren que administrar probióticos con antibióticos reduce el riesgo de diarrea asociada con *Clostridium difficile*. Sin embargo, los probióticos no siempre dan resultado. Un estudio francés comunicó que, aunque los probióticos redujeron la incidencia de neumonía adquirida en unidades de cuidados intensivos (UCI) y el tiempo de estadía en la UCI, no disminuyeron de manera significativa las tasas de mortalidad hospitalaria.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ Identifique un factor físico y un factor químico que eviten el ingreso de los microbios en el organismo a través de la piel y las mucosas. **16-3**
- ✓ Identifique un factor físico y un factor químico que evite que los microbios ingresen en el organismo o lo colonicen a través de los ojos, el tubo digestivo y las vías respiratorias. **16-4**
- ✓ Distinga antagonismo microbiano de comensalismo. **16-5**

# Segunda línea de defensa

Cuando los microbios superan la primera línea de defensa, encuentran una segunda línea que incluye células defensivas, como las fagocíticas, inflamación, fiebre y sustancias antimicrobianas.

Antes de considerar las células fagocíticas se analizarán los componentes celulares de la sangre.

## Elementos formes de la sangre

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

**16-6** Clasificar los leucocitos y describir las funciones de los granulocitos y los monocitos.

**16-7** Describir los ocho tipos diferentes de leucocitos y mencionar una función de cada uno de los tipos.

La sangre está formada por un líquido, denominado **plasma**, y **elementos formes**, es decir, células y fragmentos celulares suspendidos en el plasma. Los elementos formes son **eritrocitos** o **glóbulos rojos**, **leucocitos** o **glóbulos blancos** y **plaquetas**. Las células madre dan origen a los elementos formes en la médula ósea mediante un proceso denominado **hematopoyesis**. Esta comienza cuando una célula, conocida como *célula madre pluripotente*, evoluciona a otros dos tipos de células, denominadas *células madre mieloides* y *células madre linfoides*. A partir de estas dos células madre evolucionan todos los elementos formes de la sangre. Todas estas células se muestran en la Figura 16.4. En el Cuadro 16.1 se presentan descripciones más detalladas de los elementos formes que más interesan para la inmunidad innata: los leucocitos.

Los leucocitos se dividen en dos categorías principales sobre la base de su aspecto en la microscopia óptica: granulocitos y agranulocitos. Los **granulocitos** deben su nombre a la presencia de grandes gránulos en su citoplasma, que pueden apreciarse con el microscopio óptico después de la tinción. Se distinguen tres tipos de células según la tinción de sus gránulos: neutrófilos, basófilos y eosinófilos. Los neutrófilos se tiñen de un lila pálido con una mezcla de colorantes ácido y básico. Los **neutrófilos** también se denominan *leucocitos polimorfonucleares (PMN)* o *polimorfos*. (El término *polimorfonuclear* se refiere al hecho de que los núcleos de los neutrófilos contienen de dos a cinco lóbulos). Los neutrófilos, que poseen una gran capacidad fagocítica y movilidad, actúan durante las primeras etapas de una infección. Pueden abandonar la sangre, penetrar en un tejido infectado y destruir microbios y partículas extrañas.

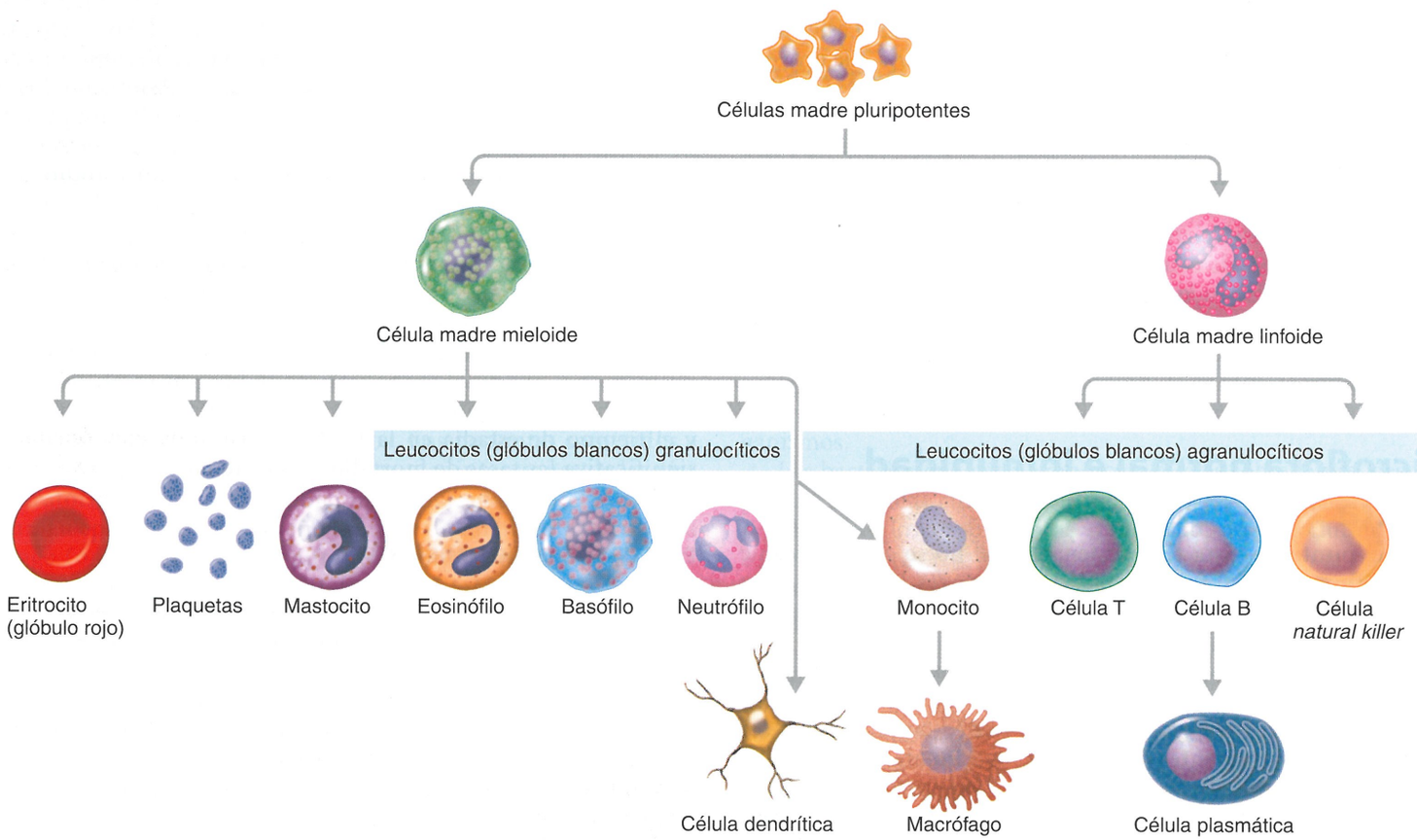



**Figura 16.4 Hematopoyesis.** El proceso comienza en la médula ósea roja con una célula madre pluripotente.

? ¿Cuáles son las células madre de los granulocitos? ¿De los agranulocitos?

## CUADRO 16.1 Leucocitos (glóbulos blancos)

### Granulocitos

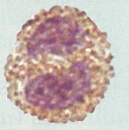
**Neutrófilos (PMN) (60-70% de los leucocitos)**
Función: fagocitosis




**Basófilos (0,5-1%)**
Función: producción de histamina

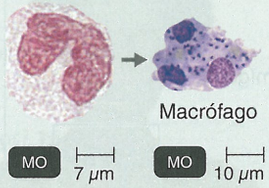



**Eosinófilos (2-4%)**
Funciones: producción de proteínas tóxicas contra ciertos parásitos; algunos, fagocitosis

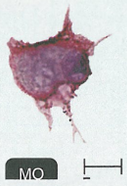



### Agranulocitos

**Monocitos (3-8% del total)**
Función: fagocitosis (cuando maduran a macrófagos)




**Células dendríticas**
Funciones: fagocitosis e iniciación de respuestas inmunitarias adaptativas

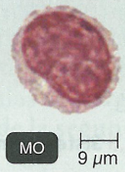



**Linfocitos (20-25%)**

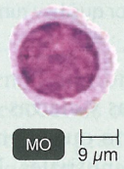
- **Células *natural killer* (NK)**
  Función: destruir células diana por citólisis y apoptosis




- **Células T**
  Función: inmunidad mediada por células




- **Células B**
  Función: producir anticuerpos




Los **basófilos**, que se tiñen de azul púrpura con el colorante básico azul de metileno, liberan sustancias, por ejemplo histamina, que son importantes en la inflamación y las respuestas alérgicas.

Los **eosinófilos** se tiñen de rojo o anaranjado con el colorante ácido eosina; tienen cierta actividad fagocítica y también pueden abandonar la sangre. Su función principal es producir proteínas tóxicas contra ciertos parásitos, como por ejemplo los helmintos. Aunque los eosinófilos son demasiado pequeños desde el punto de vista físico para ingerir y destruir a los helmintos, pueden adherirse a la superficie externa de los parásitos y secretar iones peróxido que los destruyen (véase Fig. 17.16, página 485). Su número aumenta significativamente en el curso de ciertas infecciones parasitarias por helmintos y en las reacciones de hipersensibilidad (alergia).

Los **agranulocitos** también contienen gránulos en su citoplasma, pero estos no son visibles por microscopia óptica después de la tinción. Hay tres tipos diferentes de agranulocitos: monocitos, células dendríticas y linfocitos. Los **monocitos** no presentan actividad fagocítica hasta que abandonan la circulación sanguínea, ingresan en los tejidos corporales y maduran hasta convertirse en **macrófagos**. De hecho, la proliferación de los linfocitos es un factor responsable de la tumefacción de los ganglios linfáticos durante una infección. Cuando la sangre y la linfa que contienen microorganismos atraviesan órganos con macrófagos, los microorganismos son eliminados por fagocitosis. Los macrófagos también eliminan las células sanguíneas desgastadas.

Se considera que las **células dendríticas** también derivan de las mismas células precursoras que los monocitos. Tienen extensiones largas que se asemejan a las dendritas de las células nerviosas, de ahí su nombre. Las células dendríticas son especialmente abundantes en la epidermis, las mucosas, el timo y los ganglios linfáticos. Destruyen a los microbios por fagocitosis e inician las respuestas inmunitarias adaptativas (véase Capítulo 17, página 480).

Los **linfocitos** incluyen células *natural killer*, células T y células B. Las **células *natural killer*** (**NK**), que se encuentran en la sangre y en el bazo, en los ganglios linfáticos y en la médula ósea roja, tienen la capacidad de destruir una amplia variedad de células corporales

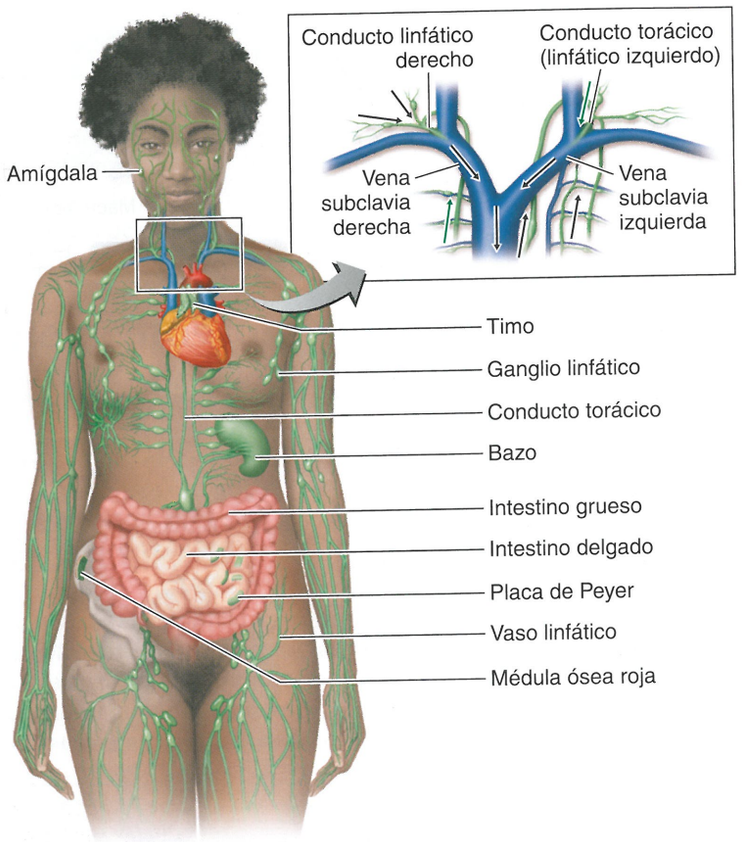



**Figura 16.5 Sistema linfático.** Las flechas indican la dirección del flujo de linfa.

**?** ¿Por qué hay tumefacción de los ganglios linfáticos durante una infección?

infectadas y ciertas células tumorales. Atacan a cualquier célula del organismo que exprese en su membrana plasmática proteínas anormales o inusuales. La unión de las células NK a una célula diana, como una célula humana infectada, causa la liberación de vesículas que contienen sustancias tóxicas de las células NK. Algunos gránulos contienen una proteína denominada **perforina**, que se inserta en la membrana plasmática de la célula diana y crea canales (perforaciones) en ella. Como resultado, el líquido extracelular fluye hacia el interior de la célula diana y esta estalla, un proceso denominado **citólisis** (*cyto-* = célula; *-lisis* = ruptura). Otros gránulos de las células NK liberan **granzimas**, que son enzimas que digieren proteínas e inducen la apoptosis o autodestrucción de la célula diana. Este tipo de ataque destruye las células infectadas, pero no los microorganismos que se encuentran en su interior; los microbios liberados, intactos o no, pueden ser destruidos por los fagocitos.

Por lo general, las **células T** y las **células B** no son fagocíticas, pero desempeñan una función clave en la inmunidad adaptativa (véase Capítulo 17). Se encuentran presentes en los tejidos linfoides del sistema linfático y también circulan por la sangre.

Durante muchas clases de infecciones, en especial bacterianas, la cantidad total de leucocitos aumenta como una respuesta protectora para combatir a los microbios; este aumento se denomina *leucocitosis*. Durante la etapa activa de la infección, el recuento de leucocitos podría duplicarse, triplicarse o cuadruplicarse según la gravedad de la infección. Las enfermedades capaces de causar esta elevación de leucocitos son meningitis, mononucleosis infecciosa, apendicitis, neumonía neumocócica y gonorrea. Otras enfermedades, como salmonelosis y brucelosis, y algunas infecciones por virus y rickettsias pueden causar una *disminución* del recuento de leucocitos, denominada *leucopenia*. La leucopenia puede relacionarse con la alteración de la producción de leucocitos o con el efecto de una mayor sensibilidad de sus membranas al daño por complemento, proteínas séricas antimicrobianas consideradas más adelante en este capítulo. El aumento o la disminución de leucocitos pueden calcularse mediante la **fórmula leucocitaria**, que es un cálculo del porcentaje de cada clase de leucocito en una muestra de 100 leucocitos. El Cuadro 16.1 presenta entre paréntesis los porcentajes de una fórmula leucocitaria normal.

## Sistema linfático

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**16-8** Diferenciar los sistemas circulatorios linfático y sanguíneo.

El **sistema linfático** está formado por un líquido denominado *linfa*, vasos denominados *vasos linfáticos*, una serie de estructuras y órganos que contienen *tejido linfoide* y la *médula ósea roja*, en la que las células madre evolucionan a células sanguíneas, incluidos linfocitos (Fig. 16.5). El tejido linfoide contiene gran cantidad de linfocitos, como células T, células B y células fagocíticas, que participan en las respuestas inmunitarias. Los ganglios linfáticos son los sitios de activación de las células T y las células B, que destruyen a los microbios mediante respuestas inmunitarias (Capítulo 17). Asimismo, dentro de los ganglios linfáticos, hay fibras reticulares, que atrapan microbios, y macrófagos y células dendríticas, que destruyen a los microbios por fagocitosis.

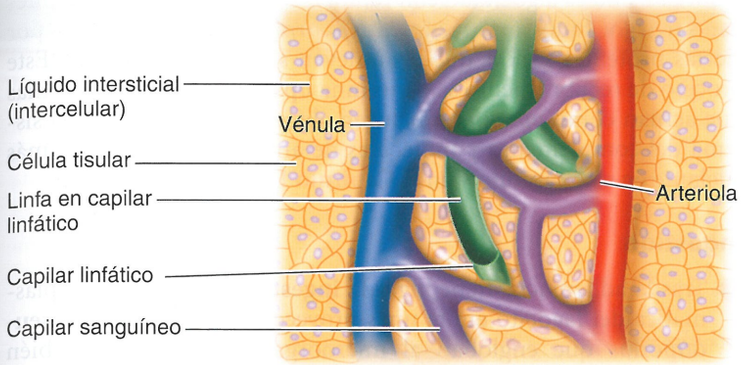
Los vasos linfáticos comienzan como *capilares linfáticos* microscópicos localizados en los espacios intercelulares (Fig. 16.6). Los capilares linfáticos permiten que el líquido intersticial derivado del plasma sanguíneo fluya hacia su interior, pero no hacia el exterior. Dentro de los capilares linfáticos, el líquido se denomina linfa. Los

### Caso clínico

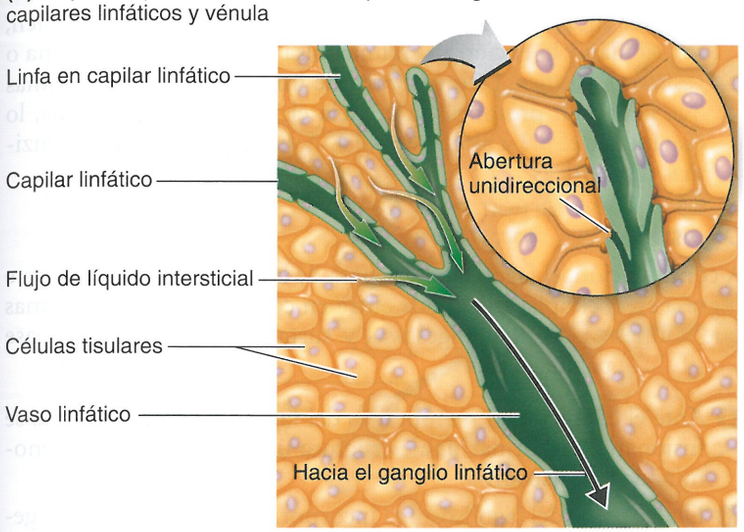
El pediatra de Jacobo también envía sangre de su paciente al laboratorio para un hemograma completo. Los resultados son los siguientes:

| | |
|---|---|
| Eritrocitos | 4 millones/μL |
| Neutrófilos | 9 700/μL |
| Basófilos | 200/μL |
| Eosinófilos | 600/μL |
| Monocitos | 1 140/μL |

**¿Qué células deberían estar protegiendo a Jacobo contra la infección? Sobre la base de los resultados del hemograma completo, ¿cómo sabe el pediatra de Jacobo que algo está mal?**




**(a)** Flujo de líquido entre arteriola, capilares sanguíneos, capilares linfáticos y vénula




**(b)** Capilares linfáticos y vena linfática

**Figura 16.6 Capilares linfáticos.** El líquido que circula entre las células de los tejidos (líquido intersticial) es recogido por los capilares linfáticos.

? ¿Adónde se dirige la linfa?

capilares linfáticos convergen para formar vasos linfáticos de mayor calibre. Estos vasos, al igual que las venas, tienen válvulas unidireccionales para mantener el flujo de linfa en una sola dirección. A intervalos a lo largo de los vasos linfáticos, la linfa fluye a través de *ganglios linfáticos* en forma de frijoles (Fig. 16.5). Finalmente, toda la linfa ingresa en el *conducto torácico (linfático) izquierdo* y el *conducto linfático derecho*, y luego en las venas subclavias respectivas, donde el líquido ahora se denomina plasma sanguíneo. El plasma sanguíneo circula por el sistema cardiovascular y, por último, se convierte el líquido intersticial entre las células tisulares, y se inicia otro ciclo.

Los tejidos y órganos linfoides están distribuidos por todas las mucosas que revisten los aparatos digestivo, respiratorio, urinario y reproductor. Protegen contra los microbios ingeridos o inhalados. En determinadas partes del cuerpo, se localizan múltiples agregados grandes de tejidos linfoides, como las *amígdalas* en la garganta y las *placas de Peyer* en el intestino delgado. Véase Figura 17.9, página 479.

El *bazo* contiene linfocitos y macrófagos que controlan la sangre para detectar microbios y productos secretados, como toxinas, de manera muy similar al control de la linfa por los ganglios linfáticos. El timo sirve como lugar para la maduración de las células T. También contiene células dendríticas y macrófagos.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ Compare las estructuras y la función de los monocitos y los neutrófilos. **16-6**
- ✓ Defina *fórmula leucocitaria*. **16-7**
- ✓ ¿Cuál es la función de los ganglios linfáticos? **16-8**

# Fagocitos

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**16-9** Definir *fagocito* y *fagocitosis*.
**16-10** Describir el proceso de fagocitosis e incluir las etapas de adherencia e ingestión.
**16-11** Identificar seis mecanismos destinados a evitar la destrucción por fagocitosis.

La **fagocitosis** (término derivado de dos palabras griegas que significan comer y célula) es la ingestión de un microorganismo o de otra sustancia por una célula. Ya se ha mencionado la fagocitosis como el método de nutrición de ciertos protozoos. La fagocitosis también interviene en la eliminación de restos, como células muertas y proteínas desnaturalizadas. En este capítulo, la fagocitosis se analiza como un medio por el que las células del organismo humano se oponen a la infección como parte de la segunda línea de defensa.

## Acciones de las células fagocíticas

Las células que desempeñan esta función reciben el nombre colectivo de **fagocitos**, todos los cuales son tipos de leucocitos o derivan de ellos. Cuando se produce una infección, tanto los granulocitos (en especial los neutrófilos, pero también los eosinófilos y las células dendríticas) como los monocitos migran hacia la zona infectada. Durante esta migración, los monocitos aumentan de tamaño y evolucionan a macrófagos con actividad fagocítica. Estas células abandonan la sangre y migran hacia los tejidos, donde aumentan de tamaño y evolucionan a macrófagos. Algunos macrófagos, denominados **macrófagos fijos** o *histiocitos*, son residentes de ciertos tejidos y órganos del cuerpo, como el hígado (células de Kupffer), los pulmones (macrófagos alveolares), el sistema nervioso (células de la microglía), los bronquios, el bazo (macrófagos esplénicos), los ganglios linfáticos, la médula ósea roja y la cavidad peritoneal que rodea a los órganos abdominales (macrófagos peritoneales). Otros macrófagos son móviles y se los denomina **macrófagos libres (ambulantes)**, porque recorren los tejidos y se reúnen en los sitios de infección o inflamación. Los diversos macrófagos del organismo constituyen el **sistema fagocítico mononuclear (reticuloendotelial)**.

Durante el curso de una infección, hay un cambio en el tipo de leucocitos que predomina en el torrente sanguíneo. Los granulocitos, en especial los neutrófilos, predominan durante la fase inicial de la infección bacteriana, momento en el cual muestran fagocitosis activa; este predominio se refleja en el aumento de su número en la fórmula leucocitaria. En cambio, a medida que la infección progresa,

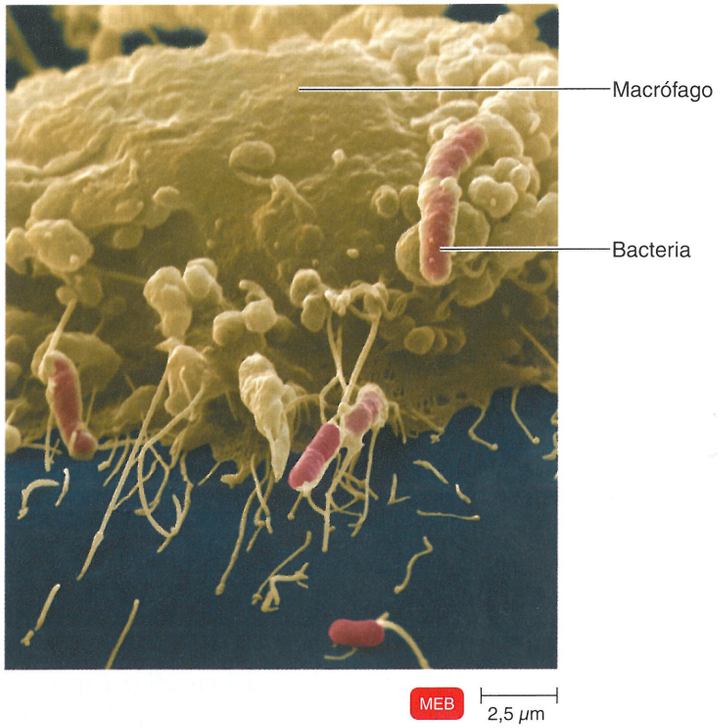



**Figura 16.7 Macrófago que engloba bacterias baciliformes.** Los macrófagos del sistema fagocítico mononuclear eliminan los microorganismos después de la fase inicial de infección.

? ¿Qué son los monocitos?

predominan los macrófagos, que recogen y fagocitan las bacterias vivas restantes y las bacterias muertas o agónicas (Fig. 16.7). El aumento de la cantidad de monocitos (que evolucionan a macrófagos) también se refleja en la fórmula leucocitaria.

## Mecanismo de la fagocitosis

¿Cómo se produce la fagocitosis? Con fines didácticos, se la dividirá en cuatro fases: quimiotaxis, adherencia, ingestión y digestión (Fig. 16.8).

### Quimiotaxis y adherencia

1. La **quimiotaxis** es la atracción química de los fagocitos por los microorganismos. (El mecanismo de la quimiotaxis se analiza en el Capítulo 4, página 78). Entre las sustancias químicas quimiotácticas que atraen a los fagocitos se encuentran los productos microbianos, los componentes de los leucocitos y de las células tisulares dañadas, y los péptidos derivados del complemento, un sistema de defensa del huésped que se considerará más adelante en este capítulo.

   En lo que respecta a la fagocitosis, la **adherencia** es la unión de la membrana plasmática del fagocito a la superficie del microorganismo o de otro material extraño. La unión de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) de los microbios a receptores, como receptores de tipo toll (TLR), en la superficie de los fagocitos favorece la adherencia. La unión de PAMP a TLR no solo inicia la fagocitosis, sino que induce al fagocito a liberar citocinas específicas que reclutan más fagocitos.

En algunos casos, la adherencia tiene lugar con facilidad, y el microorganismo es fagocitado con rapidez. Los microorganismos pueden ser fagocitados más fácilmente si primero son recubiertos por ciertas proteínas séricas que promueven su unión al fagocito. Este proceso de recubrimiento se denomina **opsonización**. Las proteínas que actúan como *opsoninas* incluyen algunos componentes del sistema del complemento y moléculas de anticuerpos (descritos más adelante en este capítulo y en el Capítulo 17).

### Ingestión

2. Tras la adherencia, tiene lugar la **ingestión**. La membrana plasmática del fagocito emite unas proyecciones denominadas **seudópodos** que engloban al microorganismo. (Véase también Fig. 16.7).
3. Una vez rodeado el microorganismo, los seudópodos se reúnen, se fusionan y lo encierran en una bolsa denominada **fagosoma** o *vesícula fagocítica*. La membrana de un fagosoma tiene enzimas que bombean protones ($H^+$) hacia el interior del fagosoma, lo que reduce el pH a alrededor de 4. A este pH se activan las enzimas hidrolíticas.

### Digestión

A continuación, el fagosoma se separa de la membrana plasmática e ingresa en el citoplasma, donde entra en contacto con los lisosomas que contienen enzimas digestivas y sustancias bactericidas (véase Capítulo 4, página 100).

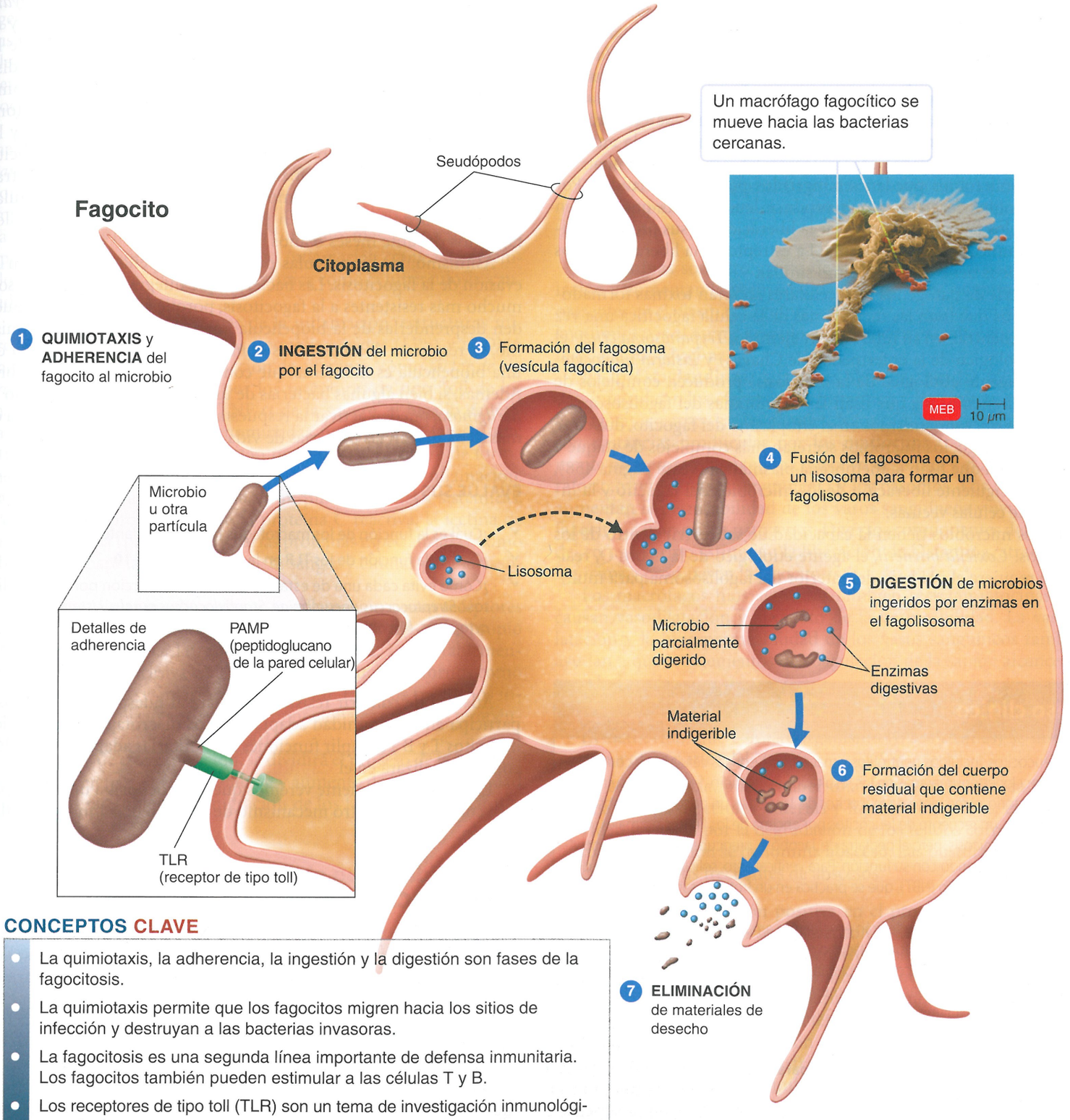
4. Ante el contacto, las membranas del fagosoma y del lisosoma se fusionan para formar una estructura única y más grande denominada **fagolisosoma**.
5. El contenido del fagolisosoma incorporado por ingestión es digerido en el fagolisosoma.

Las enzimas lisosómicas que atacan directamente a las células microbianas incluyen la lisozima, que hidroliza el peptidoglucano de las paredes celulares bacterianas. Las lipasas, las proteasas, la ribonucleasa y la desoxirribonucleasa hidrolizan distintos componentes macromoleculares de los microorganismos. Los lisosomas también contienen enzimas que pueden elaborar productos tóxicos del oxígeno, como radical superóxido ($O2^-$), peróxido de hidrógeno ($H_2O_2$), óxido nítrico (NO), oxígeno singulete ($^1O_2^-$) y radical hidroxilo (OH·) (véase Capítulo 6, páginas 155-156). Los productos tóxicos del oxígeno se forman mediante un proceso conocido como *estallido oxidativo*. Otras enzimas pueden utilizar estos productos tóxicos del oxígeno para destruir los microorganismos ingeridos. Por ejemplo, la enzima mieloperoxidasa convierte los iones cloruro ($Cl^-$) y el peróxido de hidrógeno en ácido hipocloroso (HOCl), sumamente tóxico. El ácido contiene iones hipoclorosos que se encuentran en los blanqueadores domésticos y explican su actividad antimicrobiana (véase Capítulo 7, página 194).

6. El fagolisosoma, después de la digestión enzimática de su contenido llevado al interior de la célula por ingestión, contiene material indigerible y se denomina *cuerpo residual*.
7. Luego, este cuerpo residual se desplaza hacia la superficie de la célula y descarga sus residuos fuera de ella.

FIGURA INTEGRADORA 16.8

# Fases de la fagocitosis




## CONCEPTOS CLAVE

- La quimiotaxis, la adherencia, la ingestión y la digestión son fases de la fagocitosis.
- La quimiotaxis permite que los fagocitos migren hacia los sitios de infección y destruyan a las bacterias invasoras.
- La fagocitosis es una segunda línea importante de defensa inmunitaria. Los fagocitos también pueden estimular a las células T y B.
- Los receptores de tipo toll (TLR) son un tema de investigación inmunológica actual.

## Evasión microbiana de la fagocitosis

La capacidad de un patógeno de causar enfermedad se relaciona con su capacidad de evadir la fagocitosis. Algunas bacterias tienen estructuras que inhiben la adherencia, como la proteína M y las cápsulas. La proteína M de *Streptococcus pyogenes* inhibe la fijación de los fagocitos a su superficie y dificulta la adherencia (véase **Capítulo 15**, página 421). Entre los microorganismos con cápsulas grandes figuran *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* de tipo b. Estos microorganismos intensamente encapsulados solo pueden ser fagocitados si el fagocito los atrapa contra una superficie irregular, como un vaso sanguíneo, un coágulo de sangre o una fibra de tejido conectivo, de la cual no puedan deslizarse.

Otros microbios pueden ser ingeridos pero no destruidos. Por ejemplo, *Staphylococcus aureus* produce leucocidinas que pueden destruir a los fagocitos al provocar la liberación de sus propias enzimas lisosómicas en su citoplasma. La estreptolisina liberada por los estreptococos tiene un mecanismo similar.

Una serie de patógenos intracelulares secretan toxinas formadoras de poros que lisan las membranas de la célula fagocítica una vez que se encuentran en su interior. Por ejemplo, *Trypanosoma cruzi* (el agente etiológico de la enfermedad de Chagas) y *Listeria monocytogenes* (el agente etiológico de la listeriosis) producen complejos de ataque a la membrana que lisan las membranas del fagolisosoma y liberan los microorganismos en el citoplasma del fagocito, donde se propagan. Luego, los microbios secretan más complejos de ataque a la membrana que lisan la membrana plasmática (véase página 458), con la consiguiente liberación de los microbios del fagocito y la infección de células vecinas.

Otros microbios tienen la capacidad de sobrevivir dentro de los fagocitos. *Coxiella burnetii*, el agente etiológico de la fiebre Q, realmente requiere el pH bajo del interior del fagolisosoma para multiplicarse. *Listeria monocytogenes, Shigella* (el agente etiológico de la shigelosis) y especies de *Rickettsia* (el microorganismo responsable de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas y del tifus) tienen la capacidad de escapar de un fagosoma antes de que este se fusione con un lisosoma. *Mycobacterium tuberculosis* (el agente etiológico de la tuberculosis), el HIV (el agente etiológico del sida), *Chlamydia* (el agente etiológico del tracoma, la uretritis no gonocócica y el linfogranuloma venéreo), *Leishmania* (el agente etiológico de la leishmaniasis) y *Plasmodium* (el parásito responsable del paludismo) pueden evitar tanto la fusión de un fagosoma con un lisosoma como la acidificación adecuada de las enzimas digestivas. Entonces, los microorganismos se multiplican dentro del fagocito y lo llenan casi por completo. En la mayoría de los casos, el fagocito muere y los microbios se liberan por autólisis para infectar otras células. Otros microbios, como los agentes etiológicos de la tularemia y la brucelosis, pueden permanecer latentes dentro de los fagocitos durante meses o años.

Asimismo, las biopelículas pueden desempeñar un papel en la evasión de la fagocitosis. Las bacterias que integran biopelículas son mucho más resistentes a la fagocitosis, porque los fagocitos no pueden desprenderlas de la biopelícula antes de la fagocitosis. Asimismo, la respuesta de neutrófilos contra *Pseudomonas aeruginosa* de una biopelícula es más lenta que contra las bacterias de vida libre. Además, si bien algunas bacterias de una biopelícula, por ejemplo *P. aeruginosa*, pueden activar la respuesta de estallido oxidativo, esta es más débil que en las bacterias de vida libre.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Cuál es la función de los macrófagos fijos y ambulantes? **16-9**
- ✓ ¿Cuál es la función de los TLR en la fagocitosis? **16-10**
- ✓ ¿Cómo evita cada una de estas bacterias la destrucción por los fagocitos? *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis, Rickettsia* **16-11**

* * *

Además de conferir resistencia innata al huésped, la fagocitosis participa en la inmunidad adaptativa. Los macrófagos ayudan a los linfocitos T y B a cumplir funciones inmunitarias adaptativas vitales, como se analizará en el **Capítulo 17**.

En la sección siguiente veremos que la fagocitosis a menudo aparece como parte de otro mecanismo de la resistencia innata: la inflamación.

## Caso clínico

Los leucocitos, incluidos neutrófilos y macrófagos, son las células que combaten infecciones enumeradas en los resultados del estudio. Según los resultados de laboratorio, el recuento de leucocitos de Jacobo es un poco alto. Se observa leucocitosis, un recuento de leucocitos por encima de los límites normales, durante una micosis, pero al pediatra de Jacobo le preocupa que los leucocitos no estén cumpliendo con su función. Para verificar esto, solicita una prueba del nitroazul de tetrazolio (NBT), que se practica en un frotis de sangre sobre un portaobjetos.

Los neutrófilos normales reducirán el colorante amarillo, NBT, a un precipitado azul insoluble. Los neutrófilos de Jacobo no causan este resultado; sus neutrófilos no están funcionando como deberían. Normalmente, la adherencia de una célula diana, como una bacteria, a la membrana plasmática del neutrófilo lo estimula a producir NADPH. Esto es seguido de un estallido oxidativo letal de peróxido de hidrógeno.

**¿Qué vía metabólica produce NADPH para una célula?**



# Inflamación

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**16-12** Mencionar las etapas de la inflamación.
**16-13** Describir las funciones de la vasodilatación, las cininas, las prostaglandinas y los leucotrienos en la inflamación.
**16-14** Describir la migración de los fagocitos.

El daño de los tejidos corporales activa una respuesta local defensiva denominada **inflamación**, otro componente de la segunda línea de defensa. El daño puede ser causado por infección microbiana, agentes físicos (como calor, energía radiante, electricidad u objetos

afilados) o agentes químicos (ácidos, bases y gases). Por lo general, la inflamación se caracterizar por cuatro signos y síntomas: *enrojecimiento, dolor, calor* y *tumefacción*. A veces, se presenta una quinta manifestación, la *pérdida de la función*; su aparición depende de la localización y la magnitud del daño.

La inflamación cumple las siguientes funciones: 1) destruir al agente nocivo, si es posible, y eliminarlo del organismo junto con sus derivados; 2) si la destrucción del agente patógeno no es posible, limitar sus efectos sobre el organismo encerrándolo a él o a sus derivados; y 3) reparar o reemplazar el tejido dañado por el agente nocivo o sus derivados.

Si se elimina la causa de la inflamación en un período relativamente breve, la respuesta inflamatoria es intensa y se denomina *inflamación aguda*. Un ejemplo es la respuesta a un forúnculo causado por *S. aureus*. En cambio, si la causa de la inflamación es difícil o imposible de eliminar, la respuesta inflamatoria es más prolongada, pero menos intensa (aunque, en conjunto, más destructiva). Este tipo de inflamación se conoce como *inflamación crónica*. Un ejemplo es la respuesta a una infección crónica como la tuberculosis, causada por *M. tuberculosis*.

Durante las primeras etapas de la inflamación, estructuras microbianas, como la flagelina, los lipopolisacáridos (LPS) y el DNA bacteriano, estimulan la producción de citocinas, como *factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α)*, por los receptores de tipo Toll de los macrófagos. En respuesta al TNF-α de la sangre, el hígado sintetiza un grupo de proteínas denominadas **proteínas de fase aguda**; otras proteínas de fase aguda están presentes en la sangre de forma inactiva y se convierten en una forma activa durante la inflamación. Las proteínas de fase aguda inducen respuestas locales y sistémicas, y comprenden proteínas como la proteína C reactiva, la lectina de unión a manosa (página 457) y varias proteínas especializadas, como fibrinógeno para la coagulación de la sangre y cininas para la vasodilatación.

Todas las células involucradas en la inflamación tienen receptores para TNF-α y son activadas por este para producir más de su propio TNF-α. Esto amplifica la respuesta inflamatoria. Lamentablemente, la producción excesiva de TNF-α puede inducir trastornos como artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. En estos trastornos inflamatorios se utilizan anticuerpos monoclonales con fines terapéuticos (véase **Capítulo 18**, página 501).

A los fines de esta exposición, se dividirá el proceso de la inflamación en tres etapas: 1) vasodilatación y aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos, 2) migración de los fagocitos y fagocitosis, y 3) reparación tisular.

## Vasodilatación y aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos

Inmediatamente después de la lesión tisular (**Fig. 16.9a**), los vasos sanguíneos de la zona lesionada se dilatan (aumentan de diámetro) y su permeabilidad aumenta (**Fig. 16.9b**). La dilatación de los vasos sanguíneos, conocida como **vasodilatación**, es responsable del enrojecimiento (eritema) y el calor asociados con la inflamación.

La **hiperpermeabilidad** permite que sustancias defensivas normalmente retenidas en la sangre atraviesen las paredes de los vasos sanguíneos e ingresen en la zona lesionada. Este aumento de la permeabilidad, que facilita el desplazamiento de líquido de la sangre a los espacios tisulares, causa el **edema** (acumulación de líquido) de la inflamación. El dolor de la inflamación puede deberse a lesiones nerviosas, irritación por toxinas o presión secundaria al edema.

1. La vasodilatación y el aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos son causados por una serie de sustancias químicas liberadas por las células dañadas en respuesta a la lesión. Una de estas sustancias es la **histamina**, presente en muchas células del organismo, en especial los mastocitos del tejido conectivo, los basófilos circulantes y las plaquetas de la sangre. La histamina se libera en respuesta directa a la lesión de las células que la contienen; también es liberada por estimulación de ciertos componentes del sistema del complemento (analizado más adelante). Los granulocitos fagocíticos atraídos al sitio de la lesión también pueden producir sustancias químicas que causan la liberación de histamina.

Las **cininas** son otro grupo de sustancias que causan vasodilatación y aumentan la permeabilidad de los vasos sanguíneos. Están presentes en el plasma sanguíneo y, una vez activadas, intervienen en la quimiotaxis al atraer granulocitos fagocíticos, sobre todo neutrófilos, a la zona lesionada.

Las **prostaglandinas**, sustancias liberadas por las células dañadas, intensifican los efectos de la histamina y las cininas, y ayudan a los fagocitos a atravesar las paredes de los capilares. Los **leucotrienos** son sustancias producidas por los mastocitos (células particularmente numerosas en el tejido conectivo de la piel y el aparato respiratorio, y en los vasos sanguíneos) y los basófilos. Los leucotrienos aumentan la permeabilidad de los vasos sanguíneos y ayudan a los fagocitos a fijarse a los patógenos. Diversos componentes del sistema del complemento estimulan la liberación de histamina, atraen a los fagocitos y promueven la fagocitosis.

Los macrófagos fijos activados también secretan citocinas, que causan vasodilatación y aumento de la permeabilidad. La vasodilatación y la hiperpermeabilidad de los vasos sanguíneos también ayudan a que los elementos de coagulación de la sangre alcancen la zona lesionada.

2. Los coágulos sanguíneos que se forman alrededor del sitio de actividad evitan que el microorganismo (o sus toxinas) se diseminen a otras partes del cuerpo.
3. En consecuencia, puede haber una colección localizada de **pus**, una mezcla de células muertas y líquidos orgánicos, en una cavidad formada por la degradación de los tejidos corporales. Este foco de infección se denomina **absceso**. Las pústulas y los forúnculos son tipos frecuentes de abscesos.

Pese a su participación positiva en el proceso inflamatorio, las prostaglandinas también se asocian con el dolor relacionado con la inflamación. Suele recurrirse a fármacos, como ibuprofeno y aspirina para aliviar el dolor, porque inhiben la producción de prostaglandinas. Lamentablemente, estos fármacos también interfieren en la capacidad del estómago para protegerse de los jugos gástricos ácidos. Por consiguiente, la medicación a largo plazo con estos fármacos puede provocar trastornos gástricos, pirosis y úlceras.

La siguiente etapa de la inflamación implica la migración de los fagocitos a la zona lesionada.

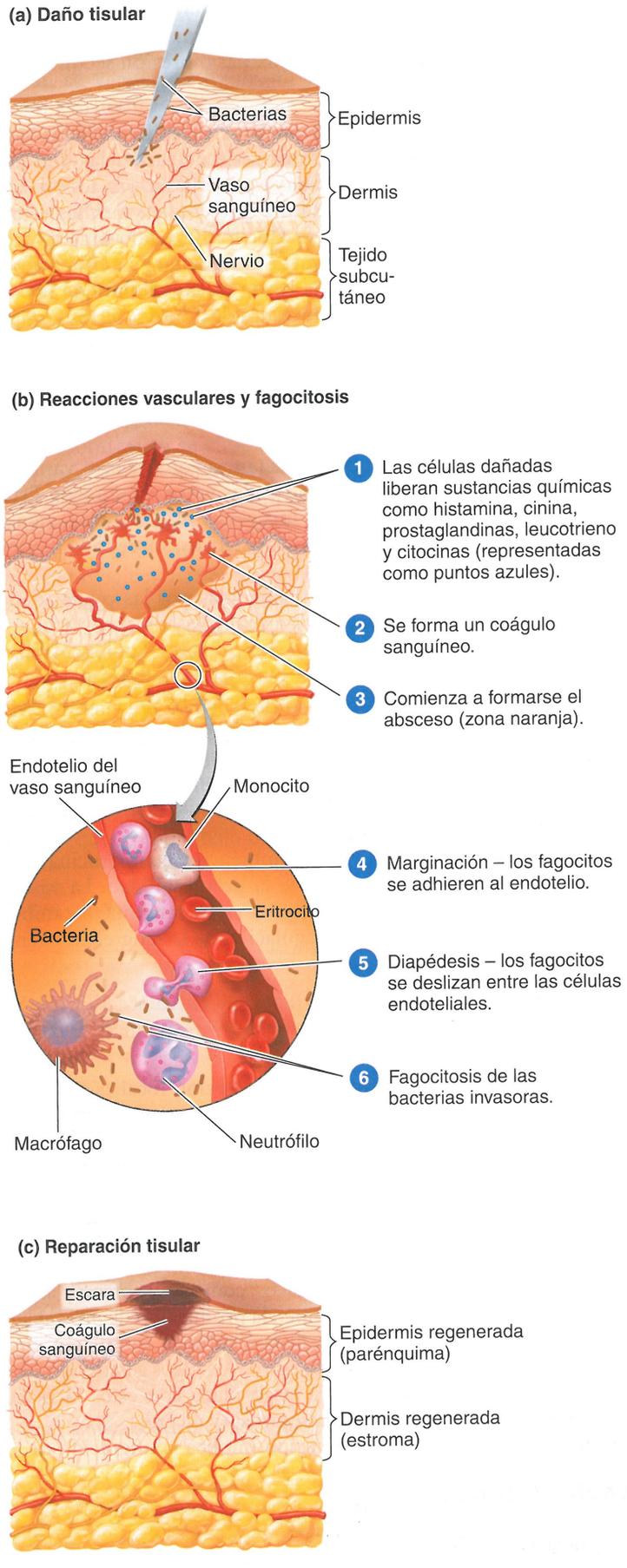



**Figura 16.9 Proceso de inflamación. (a)** Daño de un tejido por lo demás sano, en este caso la piel. **(b)** La vasodilatación y el aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos permiten la migración de los fagocitos. La fagocitosis por macrófagos y neutrófilos elimina bacterias y restos celulares. Los macrófagos evolucionan a partir de los monocitos. **(c)** Reparación del tejido dañado.

? ¿Cuáles son los signos y los síntomas de inflamación?

## Migración de los fagocitos y fagocitosis

Por lo general, los fagocitos aparecen en escena en el transcurso de la hora que sigue al comienzo del proceso inflamatorio. 4 A medida que el flujo de sangre disminuye gradualmente, los fagocitos (neutrófilos y monocitos) comienzan a adherirse a la superficie interna del endotelio (revestimiento) de los vasos sanguíneos. Este proceso de adherencia se denomina **marginación**. Las citocinas alteran las moléculas de adhesión celular de las células que revisten los vasos sanguíneos, lo que causa la adherencia de los fagocitos en el sitio de inflamación. (La marginación también involucra a la médula ósea, donde las citocinas pueden liberar fagocitos a la circulación cuando son necesarios). 5 Luego, los fagocitos reunidos comienzan a deslizarse entre las células endoteliales de los vasos sanguíneos para alcanzar la zona dañada. Esta migración, que se asemeja al movimiento ameboide, se denomina **diapédesis**, y puede demandar tan solo 2 minutos. 6 Entonces, los fagocitos comienzan a destruir a los microorganismos invasores por fagocitosis.

Como ya se mencionó, ciertas sustancias químicas atraen a los neutrófilos hacia el lugar de la lesión (quimiotaxis). Estas sustancias incluyen las producidas por los microorganismos e incluso por otros neutrófilos; otras sustancias químicas son las cininas, los leucotrienos, las quimiocinas y los componentes del sistema del complemento. Las quimiocinas son citocinas que atraen fagocitos y linfocitos T y, por consiguiente, estimulan tanto la respuesta inflamatoria como una respuesta inmunitaria adaptativa. La disponibilidad de un flujo continuo de neutrófilos se ve asegurada por la producción y la liberación de más granulocitos por la médula ósea roja.

Cuando persiste la respuesta inflamatoria, los monocitos siguen a los granulocitos a la zona infectada. Los monocitos, una vez presentes en los tejidos, experimentan cambios en sus propiedades biológicas y se convierten en macrófagos ambulantes. En las etapas tempranas de la infección predominan los granulocitos, pero tienden a morir con rapidez. Los macrófagos entran en escena en una etapa más tardía de la infección, una vez que los granulocitos han cumplido su función. Tienen una capacidad fagocítica varias veces mayor que los granulocitos y son lo bastante grandes como para fagocitar tejido y granulocitos destruidos, y microorganismos invasores.

Después de fagocitar grandes cantidades de microorganismos y tejido lesionado, los granulocitos o los macrófagos finalmente mueren. La consecuencia de ello es la formación de pus, que suele continuar hasta que la infección remite. A veces, el pus ejerce presión sobre la superficie del cuerpo o en una cavidad interna para su dispersión. En otros casos, persiste aun después de la desaparición de la infección. En este caso, hay destrucción gradual del pus durante un período de días y es absorbido por el organismo.

Pese a su gran eficacia para contribuir a la resistencia innata, a veces la fagocitosis se torna menos funcional en respuesta a ciertas situaciones. Por ejemplo, con la edad, se observa una declinación progresiva de la eficiencia de la fagocitosis. Los receptores de trasplantes cardíacos o renales presentan una alteración de las defensas inespecíficas como resultado de los fármacos que reciben para evitar el rechazo del trasplante. La radioterapia también puede deprimir las respuestas inmunitarias innatas por daño de la médula ósea roja. Incluso ciertas enfermedades, como el sida y el cáncer, pueden causar un funcionamiento defectuoso de las defensas innatas. Por último, algunos individuos nacen con una incapacidad para producir fagocitos.

## Reparación tisular

La etapa final de la respuesta inflamatoria es la reparación tisular, el proceso por el cual nuevos tejidos reemplazan a las células muertas o dañadas (Fig. 16.9c). La reparación se inicia durante la fase activa de la inflamación, pero no puede completarse hasta que todas las sustancias perjudiciales hayan sido eliminadas o neutralizadas en el sitio de lesión. La capacidad de regeneración, o reparación, de un tejido depende del tipo de tejido. Por ejemplo, la capacidad de regeneración de la piel es alta, mientras que la del tejido del muscular cardíaco es baja.

Un tejido se repara cuando su estroma o parénquima produce células nuevas. El *estroma* es el tejido conectivo de sostén, y el *parénquima* es la parte funcional del tejido. Por ejemplo, la cápsula situada alrededor del hígado, que lo encierra y lo protege, es parte del estroma porque no interviene en las funciones hepáticas; las células hepáticas (hepatocitos) que llevan a cabo las funciones del hígado forman parte del parénquima. Si en la reparación solo actúan las células del parénquima, se produce una reconstrucción perfecta o casi perfecta del tejido. Un ejemplo familiar de reconstrucción perfecta es un pequeño corte de la piel, en el que las células parenquimatosas son más activas en la reparación. En cambio, si son más activas las células de reparación del estroma de la piel, se forma tejido cicatrizal.

Como se mencionó, algunos microbios tienen diversos mecanismos que les permiten evadir la fagocitosis. A menudo, estos microbios inducen una respuesta inflamatoria crónica, que puede causar daño tisular significativo. La manifestación más significativa de la inflamación crónica es la acumulación y la activación de macrófagos en la zona infectada. Las citocinas liberadas por los macrófagos activados inducen la síntesis de fibras colágenas por los fibroblastos del estroma tisular. Estas fibras se agregan para formar tejido cicatrizal, un proceso denominado *fibrosis*. Como el tejido cicatrizal no está especializado para llevar a cabo las funciones del tejido previamente sano, la fibrosis puede interferir en la función normal del tejido.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Cuáles son los objetivos de la inflamación? **16-12**
- ✓ ¿Qué causa el enrojecimiento, la tumefacción y el dolor asociados con la inflamación? **16-13**
- ✓ ¿Qué es la marginación? **16-14**

# Fiebre

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**16-15** Describir la causa y los efectos de la fiebre.

Mientras que la inflamación es la respuesta local del organismo a la lesión, también hay respuestas sistémicas o generales; una de las más importantes es la **fiebre**, una temperatura corporal anormalmente alta, un tercer componente de la segunda línea de defensa. La causa más frecuente de fiebre es la infección por bacterias (y sus toxinas) o virus.

El hipotálamo del encéfalo a veces se denomina el termostato del organismo, y en condiciones normales está regulado en 37 °C (98,6 °F). Se cree que ciertas sustancias afectan el hipotálamo regulándolo a una temperatura mayor. Recuérdese que en el Capítulo 15 se explicó que cuando los fagocitos ingieren bacterias gramnegativas, se liberan los lipopolisacáridos (LPS) de la pared celular. Como el LPS es una endotoxina, hace que los fagocitos liberen las citocinas interleucina-1, junto con TNF-α. Estas citocinas hacen que el hipotálamo libere prostaglandinas, que regulan el termostato hipotalámico a una temperatura más alta, lo que provoca fiebre (véase Fig. 15.6, página 428).

Supóngase que el organismo es invadido por patógenos y que la regulación del termostato aumenta a 39 °C (102 °F). Para adecuarse a esta nueva regulación del termostato, el organismo responde con vasoconstricción, aumento del metabolismo y **temblor**, todo lo cual eleva la temperatura corporal. Aunque la temperatura corporal se está elevando por encima de lo normal, la piel permanece fría. Este cuadro, conocido como *escalofrío*, es un signo definido del aumento de temperatura corporal, que desaparece cuando se alcanza la regulación del termostato. El cuerpo seguirá manteniendo su temperatura en 39 °C hasta que se hayan eliminado las citocinas. Entonces, el termostato vuelve a regularse en 37 °C. Cuando remite la infección, entran en acción mecanismos de pérdida de calor, como la vasodilatación y la transpiración. La piel se calienta, y el paciente comienza a transpirar. Esta fase de la fiebre, conocida como **crisis**, indica que la temperatura corporal está descendiendo.

Hasta cierto punto, la fiebre se considera una defensa contra la enfermedad. La interleucina-1 desencadena la producción de linfocitos T. La alta temperatura corporal intensifica el efecto de los interferones antivirales (página 460) y aumenta la producción de transferrinas, que disminuyen la disponibilidad de hierro para los microbios (página 461). Asimismo, como la temperatura elevada acelera las reacciones del organismo, puede ayudar a que los tejidos se autorreparen con mayor rapidez.

Las complicaciones de la fiebre consisten en taquicardia (aumento de la frecuencia cardíaca), que puede comprometer a personas mayores con enfermedad cardiopulmonar; aumento del metabolismo, que puede provocar acidosis; deshidratación; desequilibrios electrolíticos; convulsiones en niños pequeños; delirium y coma. Como regla, si la temperatura corporal se eleva por encima de 44 a 46 °C, se produce la muerte.

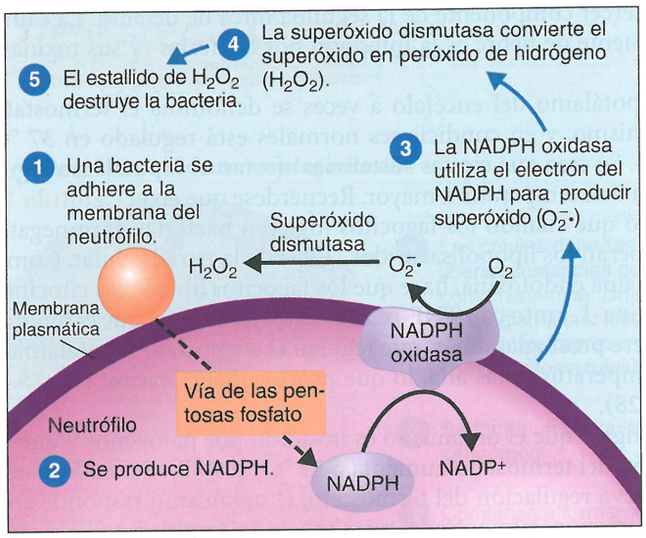
Como en el caso del dolor asociado con la inflamación, también es posible utilizar ibuprofeno y aspirina para bajar la fiebre.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Por qué un escalofrío indica que está por aparecer fiebre? **16-15**

## Caso clínico

La vía de las pentosas produce NADPH. (Véase la figura). El pediatra de Jacobo advierte que los neutrófilos del paciente deben carecer de una oxidasa y que no pueden oxidar el NADPH. Le diagnostica a Jacobo enfermedad granulomatosa crónica (EGC), un trastorno recesivo ligado al cromosoma X en el que los fagocitos no funcionan como deberían hacerlo. Es causada por una mutación del gen de NADPH oxidasa.




**¿Cuál es la función de la NADPH oxidasa? (Pista: véase página 113).**

442 448 452 456 461 464

# Sustancias antimicrobianas

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

- **16-16** Enumerar los principales componentes del sistema del complemento.
- **16-17** Describir tres vías de activación del complemento.
- **16-18** Describir tres consecuencias de la activación del complemento.
- **16-19** Definir *interferones*.
- **16-20** Comparar las acciones del IFN-α y el IFN-β con las del IFN-γ.
- **16-21** Explicar la función de las proteínas transportadoras de hierro en la inmunidad innata.
- **16-22** Explicar la función de los péptidos antimicrobianos en la inmunidad innata.

Además de los factores químicos ya mencionados, el organismo produce ciertas sustancias antimicrobianas, un componente final de la segunda línea de defensa. Entre las más importantes de dichas sustancias se encuentran las proteínas del sistema del complemento, los interferones, las proteínas transportadoras de hierro y los péptidos antimicrobianos.

## Sistema del complemento

El **sistema del complemento** es un sistema defensivo formado por más de 30 proteínas producidas por el hígado, que circulan en el suero sanguíneo y dentro de los tejidos de todo el cuerpo. (Véase Aplicaciones de la microbiología, página 462). El sistema se denomina así porque "completa" o asiste a las células del sistema inmunitario a destruir microbios. El sistema del complemento no es adaptable, nunca cambia durante la vida de una persona. Por lo tanto, se lo considera parte de la inmunidad innata. Sin embargo, puede ser reclutado para la acción por el sistema inmunitario adaptativo. Juntas, las proteínas del complemento destruyen a los microorganismos por citólisis, opsonización e inflamación (véase Fig. 16.12), y también evitan el daño excesivo de los tejidos del huésped.

Las proteínas del complemento son inactivas hasta que se dividen en fragmentos (productos), lo que las activa. Los fragmentos activados llevan a cabo las acciones destructivas. Por lo general, las proteínas del complemento se designan con la letra mayúscula C y se numeran de 1 a 9, según el orden en que fueron descubiertas. Los fragmentos activados se indican con las letras minúsculas *a* y *b*. Por ejemplo, la proteína del complemento C3 inactiva se divide en dos fragmentos activados, C3a y C3b.

Las proteínas del complemento actúan en forma de *cascada*, en la que una reacción desencadena otra, la que a su vez desencadena otra. Con cada reacción sucesiva de la cascada, se forma más producto, lo que amplifica los efectos. La cascada de las proteínas del complemento que tiene lugar durante una infección se denomina **activación del complemento**. Puede producirse por tres vías que finalizan en la activación de C3.

### Vía clásica

La **vía clásica** fue la primera en ser descubierta. Se inicia cuando los anticuerpos se unen a antígenos, como muestra la Figura 16.10a:

1. Los anticuerpos se unen a antígenos (p. ej., proteínas o polisacáridos grandes de la superficie de una bacteria o de otra célula) y forman complejos antígeno-anticuerpo. Los complejos antígeno-anticuerpo se unen a C1 y lo activan.
2. A continuación, C1 activado activa a C2 y C4 al dividirlos. C2 se divide en los fragmentos C2a y C2b, y C4 se divide en C4a y C4b.
3. C2a y C2b se combinan y, juntos, activan a C3 al dividirlo en los fragmentos C3a y C3b. C3a participa en la inflamación, y C3b actúa en la citólisis y la opsonización.

### Vía alternativa

La **vía alternativa** se denomina así porque fue descubierta después de la vía clásica. A diferencia de esta, no intervienen anticuerpos. La vía alternativa se activa por contacto entre ciertas proteínas del complemento y un patógeno, como muestra la Figura 16.10b:

1. C3, presente constantemente en la sangre, se combina con las proteínas del complemento denominadas factor B, factor D y factor P (properdina) en la superficie del microbio. Las proteínas del complemento son atraídas hacia el material expuesto en la superficie de la célula microbiana (en su mayor parte, complejos de lípidos e hidratos de carbono de ciertas bacterias y hongos).

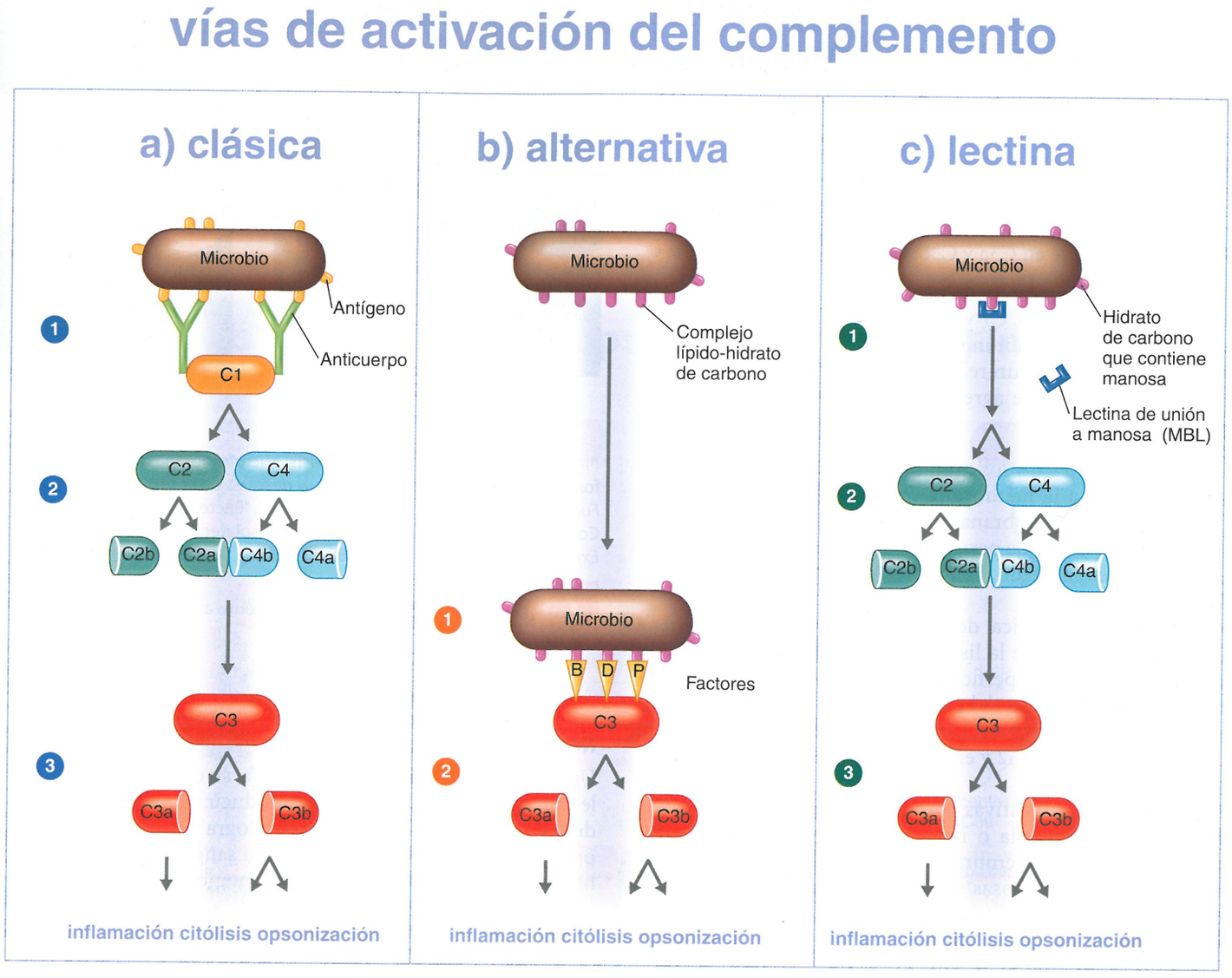



**Figura 16.10 Vías de activación del complemento.** La vía clásica se inicia con una reacción antígeno-anticuerpo. La vía alternativa comienza por contacto entre ciertas proteínas del complemento y un patógeno; no involucra anticuerpos. En la vía de las lectinas, la lectina se une a manosa en la superficie de un microbio.

? ¿En qué son similares la vía alternativa y la clásica, y en qué se diferencian las vías de las lectinas y la alternativa de la vía clásica?

2 Una vez que las proteínas del complemento se combinan e interactúan, C3 se escinde en los fragmentos C3a y C3b. Al igual que en la vía clásica, C3a participa en la inflamación, y C3b actúa en la citólisis y la opsonización.

### Vía de las lectinas

La **vía de las lectinas** es el mecanismo de activación del complemento descubierto más recientemente. Cuando los macrófagos ingieren bacterias, virus y otros materiales extraños por fagocitosis, liberan sustancias químicas que estimulan la producción hepática de **lectinas**, proteínas que se unen a los hidratos de carbono, como muestra la Figura 16.10c:

1 La **lectina de unión a manosa** (**MBL**, *mannose-binding lectin*) se une al hidrato de carbono manosa. La MBL se une a muchos patógenos, porque las moléculas de MBL reconocen un patrón distintivo de los hidratos de carbono que incluye manosa, que se encuentra en las paredes celulares bacterianas y en algunos virus.

2 Como resultado de la unión, la MBL funciona como una opsonina para intensificar la fagocitosis, y activa a C2 y a C4.

3 C2a y C4b activan a C3. Al igual que en los otros dos mecanismos, C3 se divide en los fragmentos C3a, que participa en la inflamación, y C3b, que actúa en la citólisis y la opsonización.

## Resultados de la activación del complemento

Como se mencionó antes, las vías clásica, alternativa y de las lectinas generan cascadas de complemento que activan a C3. A su vez, la activación de C3 puede inducir citólisis, opsonización e inflamación.

**Citólisis** La *citólisis* de las células microbianas involucra al complejo de ataque a la membrana (MAC), como muestra la Figura 16.12a:

1. C3 activado se divide en C3a y C3b.
2. C3b divide a C5 en C5a y C5 b.
3. Los fragmentos C5b, C6, C7 y C8 se unen de manera secuencial y se insertan en la membrana plasmática de la célula invasora. C5b a C8 actúan como un receptor que atrae al fragmento C9. Otros fragmentos C9 se agregan para formar un canal transmembrana.

En conjunto, C5b a C8 y los múltiples fragmentos C9 forman el **complejo de ataque a la membrana (MAC)** (Fig. 16.11). El MAC causa un orificio en la membrana celular de un patógeno y crea canales transmembrana, lo que permite el flujo de líquido extracelular hacia el interior del patógeno. La entrada de líquido hace estallar a la célula microbiana.

La membrana plasmática de las células huéspedes contiene proteínas que la protege de la lisis al impedir la adherencia de las proteínas del MAC a su superficie. Además, el MAC constituye la base de la prueba de fijación del complemento utilizada para diagnosticar algunas enfermedades. Esto se explica en Aplicaciones de la microbiología, página 462 y en el Capítulo 18 (véase Fig. 18.10, página 507).

Las bacterias gramnegativas son más susceptibles a la citólisis, porque tienen una sola o muy pocas capas de peptidoglucano para proteger a la membrana plasmática de los efectos del complemento. Las numerosas capas de peptidoglucano de las bacterias grampositivas limitan el acceso del complemento a la membrana plasmática, lo que interfiere en la citólisis. Se dice que las bacterias que no son destruidas por el MAC son *resistentes al MAC*.

**Opsonización** La *opsonización*, o adherencia inmunitaria, promueve la fijación de un fagocito a un microbio. Esto intensifica la fagocitosis, como muestra la Figura 16.12b:

1. C3 activado se divide en C3a y C3b activados.
2. C3b se une a la superficie de un microbio, y los receptores de los fagocitos se unen a C3b.

**Inflamación** Esta se reseña en la Figura 16.12c:

1. C3 activado se divide en C3a y C3b.
2. C3a y C5a se unen a los mastocitos, con la consiguiente inducción de la liberación de histamina y otras sustancias químicas que aumentan la permeabilidad de los vasos sanguíneos durante la *inflamación*. C5a también actúa como un factor quimiotáctico muy potente que atrae fagocitos al sitio de una infección.

La Figura 16.13 ilustra la inflamación estimulada por el complemento con mayor detalle que la Figura 16.12c.




**Figura 16.11 El MAC provoca citólisis.** Microfotografía de una bacteria baciliforme antes de la citólisis (izquierda) y después de la citólisis (derecha). *Fuente:* reproducida de Schreiber, R.D., et al. "Bacterial activity of the Alternative Complement Pathway Generated from 11 Isolated Plasma Proteins", *Journal of Experimental Medicine,* 149:870-882, 1979.

? ¿De qué manera ayuda el complemento a combatir la infección?

## Regulación del complemento

Una vez que el complemento se activa, su capacidad destructiva suele cesar con mucha rapidez para reducir al mínimo la destrucción de las células del huésped. Esto se logra por la acción de diversas proteínas reguladoras presentes en la sangre y en ciertas células del huésped, por ejemplo, las células sanguíneas. Las proteínas provocan la degradación o la inhibición del complemento activado. Un ejemplo de proteína reguladora es *CD59*, que evita el ensamblaje de moléculas de C9 para formar el MAC.

## Complemento y enfermedad

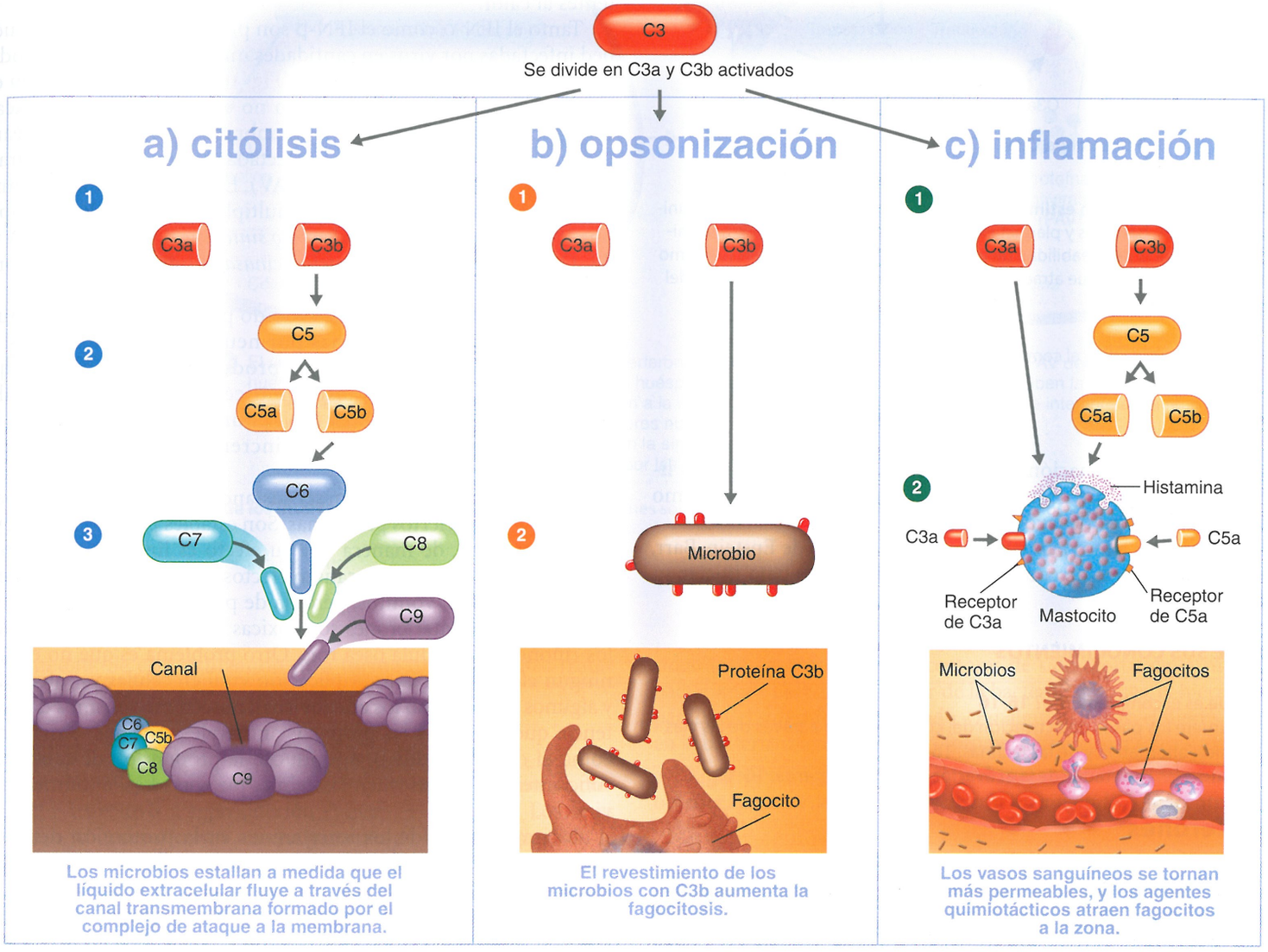
Además de su importancia en la defensa, el sistema del complemento desempeña un papel en la producción de enfermedades como resultado de deficiencias hereditarias. Las deficiencias de C1, C2 o C4 causan trastornos del colágeno vascular, que producen hipersensibilidad (anafilaxia); la deficiencia de C3, aunque rara, provoca una mayor susceptibilidad a infecciones recurrentes por microorganismos piógenos (productores de pus), y las deficiencias de C5 a C9 aumentan la susceptibilidad a las infecciones producidas por *Neisseria meningitidis* y *N. gonorrhoeae*. El complemento puede intervenir en enfermedades con un componente inmunitario, como lupus eritematoso sistémico, asma, distintas formas de artritis, esclerosis múltiple y enfermedad inflamatoria intestinal. El complemento también está implicado en la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos degenerativos.

## Evasión del sistema del complemento

Algunas bacterias evaden el sistema del complemento por medio de sus cápsulas, que impiden su activación. Por ejemplo, algunas cápsulas contienen gran cantidad de un monosacárido denominado ácido

FIGURA INTEGRADORA 16.12

# Resultados de la activación del complemento




Los microbios estallan a medida que el líquido extracelular fluye a través del canal transmembrana formado por el complejo de ataque a la membrana.

El revestimiento de los microbios con C3b aumenta la fagocitosis.

Los vasos sanguíneos se tornan más permeables, y los agentes quimiotácticos atraen fagocitos a la zona.

## CONCEPTOS CLAVE

- El sistema del complemento es otra manera mediante la cual el organismo combate la infección y destruye a los patógenos. Este componente de la inmunidad innata "complementa" otras reacciones inmunitarias.
- El sistema del complemento es un grupo de más de 30 proteínas que circulan por el suero y son activadas en cascada: una proteína del complemento desencadena la activación de la siguiente.
- La cascada puede ser activada por un patógeno directamente o por una reacción antígeno-anticuerpo.
- Juntas, estas proteínas destruyen a los microbios por 1) citólisis, 2) intensificación de la fagocitosis y 3) inflamación.

siálico, que dificulta la opsonización y la formación del MAC. Otras cápsulas inhiben la formación de C3b y C4b, y cubren el C3b para evitar que entre en contacto con el receptor de los fagocitos. Algunas bacterias gramnegativas, como *Salmonella*, pueden alargar el polisacárido O de su LPS (véase página 81), lo que impide la formación del MAC. Otras bacterias gramnegativas, como *Neisseria gonorrhoeae, Bordetella pertussis* y *Haemophilus influenzae tipo b*, unen su ácido siálico a los azúcares de la membrana externa, lo que, en última ins-

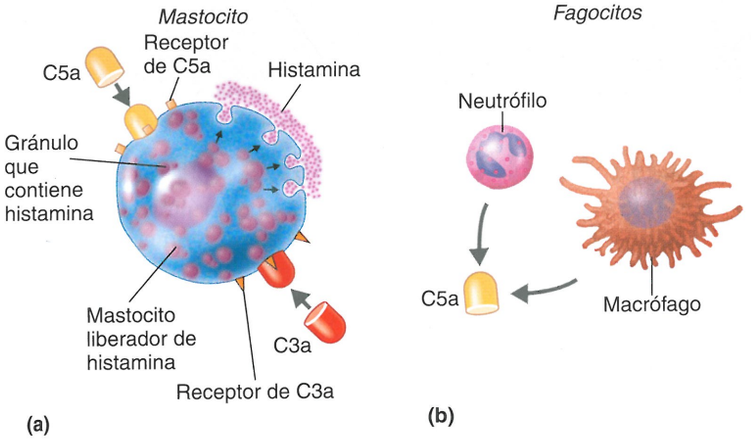



**Figura 16.13 Inflamación estimulada por el complemento. (a)** C3a y C5a unidos a mastocitos, basófilos y plaquetas desencadenan la liberación de histamina, que aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos. **(b)** C5a actúa como un factor quimiotáctico que atrae a los fagocitos hacia el sitio de activación del complemento.

? ¿Cómo se inactiva el complemento?

tancia, inhibe la formación del MAC. Los cocos grampositivos liberan una enzima que degrada a C5a, el fragmento que sirve como factor quimiotáctico de fagocitos.

Con respecto a los virus, algunos, como el virus de Epstein-Barr, se unen a receptores de complemento de las células para iniciar su ciclo vital.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Qué es el complemento? **16-16**
- ✓ Enumere los pasos de activación del complemento a través de las vías clásica, alternativa y de las lectinas. **16-17**
- ✓ Resuma los resultados de la activación del complemento. **16-18**

## Interferones

Dado que los virus se apropian de sus células huésped para llevar a cabo la multiplicación viral, es difícil para el sistema inmunitario inhibir las infecciones virales sin afectar también a las células del organismo. Uno de los medios que utiliza la célula huésped infectada para contrarrestar las infecciones virales es una familia de citocinas denominada **interferones (IFN)**. Estos son una clase de proteínas producidas por ciertas células animales, como los linfocitos y los macrófagos. Así como diferentes especies animales producen distintos interferones, diferentes tipos de células del mismo animal también producen diferentes interferones. Los interferones producidos por las personas protegen a las células humanas, pero tienen escasa actividad antiviral para células de otras especies, como ratones o pollos. En cambio, los interferones de una especie son activos contra una serie de virus diferentes. Por lo general, desempeñan un papel importante en las infecciones agudas, como resfríos y gripe.

Hay tres tipos principales de interferones humanos: **inteferón alfa (IFN-α), inteferón beta (IFN-β)** e **interferón gamma (IFN-γ)**. La principal función del IFN-α y el IFN-β es interferir en la multiplicación viral. Dentro de cada uno de los grupos principales, también hay varios subtipos de interferones. En los seres humanos, los interferones son producidos por los fibroblastos en el tejido conectivo y por los linfocitos y otros leucocitos. Cada tipo de interferón tiene un efecto algo diferente sobre el cuerpo. Todos los interferones son proteínas pequeñas, con pesos moleculares de 15 000 a 30 000. Son bastante estables a pH bajo y bastante resistentes al calor.

Tanto el IFN-α como el IFN-β son producidos por células huésped infectadas por virus en cantidades muy pequeñas, que difunden a las células vecinas no infectadas (Fig. 16.14). Ambos tipos son específicos de la célula huésped, pero no específicos del virus. Reaccionan con los receptores de la membrana plasmática o nuclear e inducen a las células vecinas no infectadas a elaborar mRNA para la síntesis de **proteínas antivirales (PAV)**. Estas proteínas son enzimas que alteran distintas etapas de la multiplicación viral. Por ejemplo, una PAV, denominada *oligoadenilato sintetasa*, degrada el mRNA viral. Otra, conocida como *proteína cinasa*, inhibe la síntesis de proteínas.

El interferón gamma es producido por los linfocitos e induce la destrucción de las bacterias por neutrófilos y macrófagos. El IFN-γ hace que los macrófagos produzcan óxido nítrico, que parece destruir bacterias, así como células tumorales, al inhibir la producción de ATP. El IFN-γ aumenta la expresión de las moléculas de clase I y clase II, e incrementa la presentación de antígenos.

Los interferones parecerían ser sustancias antivirales ideales, pero de hecho existen ciertos problemas. Son estables por períodos breves en el organismo, de manera que su efecto es limitado. Cuando se los inyecta, los interferones causan efectos colaterales, como náuseas, cansancio, cefalea, vómitos, pérdida de peso y fiebre. Las altas concentraciones de interferones son tóxicas para el corazón, el hígado, los riñones y la médula ósea roja. Otro problema es que no ejercen ningún efecto sobre la multiplicación viral en células ya infectadas, y algunos virus (como los adenovirus), poseen mecanismos de resistencia que inhiben a las proteínas antivirales. Además, otros virus, como el de la hepatitis B, no inducen la producción de cantidades suficientes de interferón en las células huésped tras la estimulación viral.

La importancia de los interferones en la protección del organismo contra los virus, así como su potencial como agentes antineoplásicos, ha convertido en una prioridad sanitaria absoluta su producción en cantidades grandes. Varios grupos de científicos han aplicado con éxito la tecnología de DNA recombinante en ciertas especies de bacterias para producir interferones. (Esta técnica se describe en el Capítulo 9). Los interferones producidos con técnicas de DNA recombinante, denominados *interferones recombinantes (rIFN)*, son importantes por dos razones: son puros y abundantes.

En estudios clínicos, los IFN no han mostrado efectos contra algunos tipos de tumores y solo efectos limitados contra otros. El interferón alfa (Intron A) está aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento de diversos trastornos asociados con virus. Uno de ellos es el sarcoma de Kaposi, un cáncer que aparece con frecuencia en pacientes infectados por HIV. Otros usos aprobados del IFN-α son el tratamiento de la hepatitis B y C, el melanoma maligno y la tricoleucemia. Una forma de IFN-β (Betaferon) enlentece la progresión de la esclerosis múltiple (EM), y disminuye la frecuencia y la gravedad de los ataques de esta

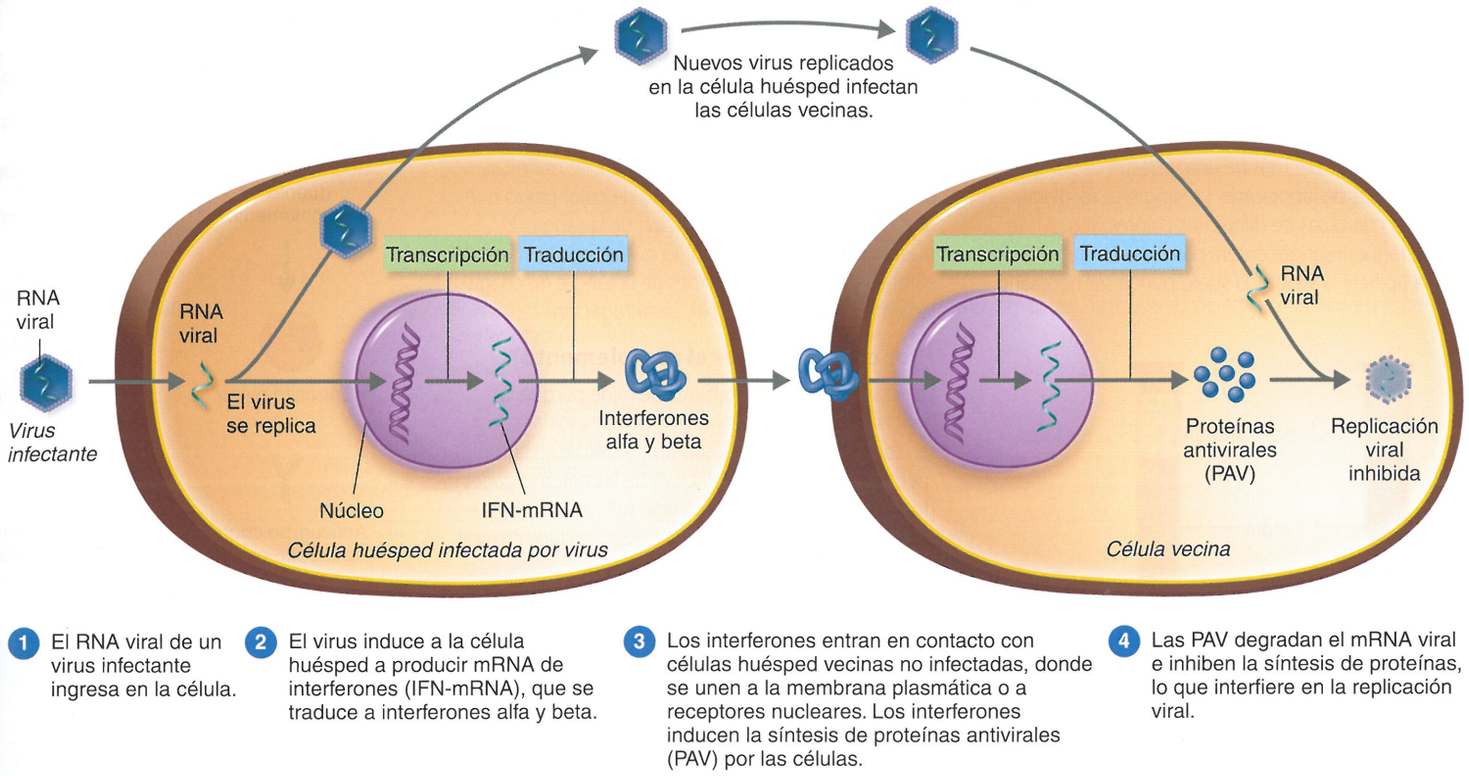



**Figura 16.14 Acción antiviral de los interferones (IFN) alfa y beta.** Los interferones son específicos de la célula huésped pero no de los virus.

? ¿Cómo detiene el interferón a los virus?

enfermedad. Se está utilizando otra forma de IFN-β para tratar la osteoporosis.

## Proteínas transportadoras de hierro

La mayoría de las bacterias patógenas requieren hierro para su crecimiento vegetativo y reproducción (véase Capítulo 15). Los seres humanos lo utilizan como un componente de los citocromos en la cadena de transporte de electrones, un cofactor para sistemas enzimáticos y como parte de la hemoglobina, que transporta oxígeno por el organismo. Numerosos patógenos también necesitan hierro para sobrevivir. Por consiguiente, una infección crea una situación en la que patógenos y seres humanos compiten por el hierro disponible.

La concentración de hierro en el cuerpo humano es baja, porque la mayoría se encuentra unido a **proteínas transportadoras de hierro** –moléculas como transferrina, lactoferrina, ferritina y hemoglobina– cuya función es transportar y almacenar hierro. La **transferrina** se encuentra en la sangre y los líquidos tisulares. La **lactoferrina** está presente en la leche, la saliva y el moco. La **ferritina** se localiza en el hígado, el bazo y la médula ósea roja, y la **hemoglobina**, dentro de los eritrocitos. Las proteínas transportadoras de hierro no solo transportan y almacenan hierro, sino que también, al hacerlo, privan a la mayoría de los patógenos del hierro disponible.

Para sobrevivir en el cuerpo humano, muchas bacterias patógenas obtienen hierro secretando proteínas denominadas **sideróforos** (véase Fig. 15.3, página 424). Recuérdese que los sideróforos compiten para extraer hierro de las proteínas transportadoras de hierro uniéndose a este de manera más estrecha. Una vez formado el complejo hierro-sideróforo, es captado por receptores de sideróforos de la superficie bacteriana y llevado al interior de la bacteria; después, el hierro es separado del sideróforo y utilizado. (En algunos casos, el hierro ingresa en la bacteria mientras el sideróforo permanece fuera de esta).

Algunos patógenos no utilizan el mecanismo de sideróforos para obtener hierro. Por ejemplo, *Neisseria meningitidis*, un agente etioló-

### Caso clínico

En los neutrófilos, el NADPH es reoxidado a $NADP^+$ mediante un complejo de membrana denominado NADP oxidasa, que utiliza el electrón para producir un radical superóxido ($O_2^{-}\cdot$) a partir de $O_2$. El superóxido será convertido en peróxido de hidrógeno, y el consiguiente estallido de $H_2O_2$ destruye al patógeno. Como los neutrófilos de Jacobo no pueden funcionar de manera adecuada, su pediatra necesita hallar una manera de estimular su sistema inmunitario para destruir a los hongos que han invadido el torrente sanguíneo de Jacobo.

**¿Qué enzima convierte los radicales superóxido en peróxido de hidrógeno? (Véase la figura del Caso clínico, página 456). ¿Qué tratamiento piensa que sugerirá el pediatra de Jacobo para la EGC?**

APLICACIONES DE LA MICROBIOLOGÍA

# Recolección de suero

Es frecuente extraer más de una muestra de sangre para estudios de laboratorio. La sangre se recolecta en tubos con tapas de diferentes colores (**Fig. A**). Se puede requerir sangre entera para cultivar microbios o para tipificar la sangre. El suero puede ser necesario para investigar enzimas u otras sustancias químicas de la sangre. El suero es el líquido de color pajizo que queda después de la coagulación de la sangre. El plasma sanguíneo es el líquido que queda después de eliminar los elementos formes de la sangre no coagulada mediante, por ejemplo, centrifugación.

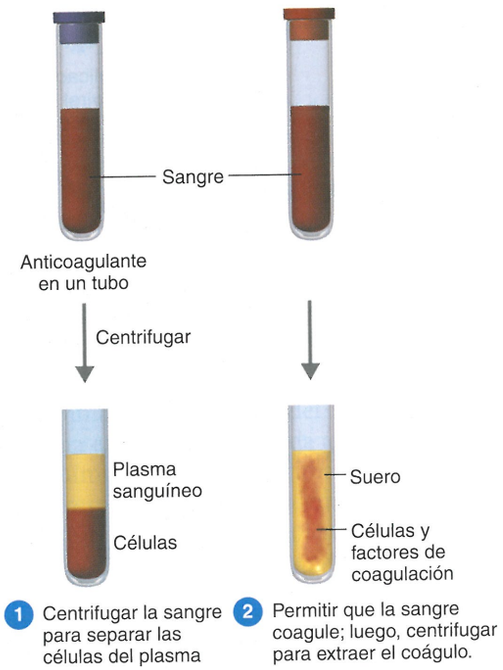



**Figura A Recolección de células y suero sanguíneos.**

## ¿Por qué investigar el complemento?

La actividad del complemento se mide porque la deficiencia de complemento se puede asociar con infecciones bacterianas recurrentes. Además, el complemento es un componente clave de las enfermedades por inmunocomplejos. Es posible utilizar la disminución del complemento sérico, que se produce cuando el complemento es usado en inmunocomplejos, para controlar el progreso y el tratamiento de enfermedades por inmunocomplejos, como lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide.

La **Figura B** muestra cómo se mide la actividad total del complemento. Se mezclan diluciones de suero del paciente con eritrocitos ovinos y anticuerpos contra eritrocitos ovinos. Después de la incubación a 37 °C durante 20 minutos, se determina el grado de hemólisis, estallido de los eritrocitos.

## ¿Cuál es el propósito de los eritrocitos y los anticuerpos contra los eritrocitos?

Los anticuerpos reaccionarán con el antígeno (eritrocitos). Esto activará el complemento del suero del paciente. El grado de lisis se relaciona con la cantidad de complemento presente y se expresa como un porcentaje de la hemólisis.

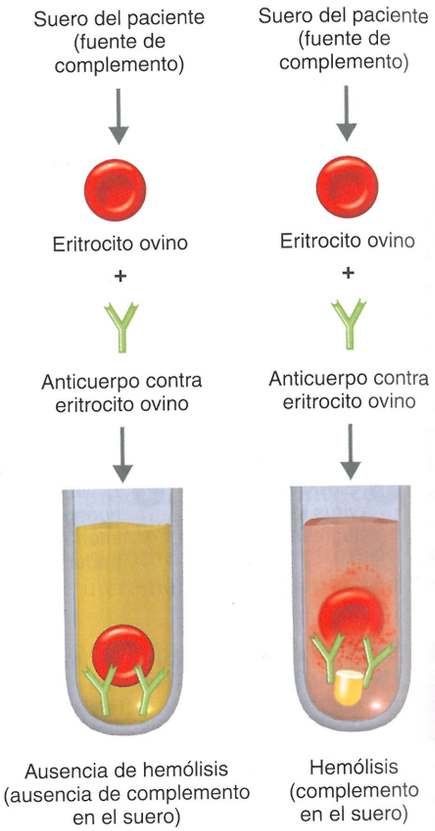



**Figura B Investigación del complemento.**

gico de meningitis, produce receptores en su superficie que se unen directamente a las proteínas transportadoras de hierro del ser humano. Después, la proteína transportadora de hierro, junto con su hierro, es captada hacia el interior de la célula bacteriana. Algunos patógenos, como *Streptococcus pyogenes*, liberan hemolisina, una proteína que causa lisis (destrucción) de los eritrocitos. Después, la hemoglobina es degradada por otras proteínas bacterianas para capturar el hierro.

## Péptidos antimicrobianos

Aunque descubiertos en época bastante reciente, los **péptidos antimicrobianos (PAM)** pueden ser uno de los componentes más importantes de la inmunidad innata (véase también Capítulo 20, página 575). Los péptidos antimicrobianos son péptidos cortos formados por una cadena de alrededor de 12 a 50 aminoácidos sintetizados en los ribosomas. Fueron descubiertos por primera vez en la piel de las ranas, la linfa de insectos y los neutrófilos humanos: hasta la fecha, se han descubierto más de 600 PAM en casi todas las plantas y animales. Los PAM tienen un amplio espectro de actividades antimicrobianas, incluida actividad contra bacterias, virus, hongos y parásitos de eucariontes. Moléculas de proteína y azúcares de la superficie de los microbios desencadenan la síntesis de PAM. Las células producen PAM cuando sustancias químicas de los microbios se unen a receptores de tipo toll (véase página 442).

Los mecanismos de acción de los PAM son la inhibición de la síntesis de la pared celular; la formación de poros en la membrana plasmática, que provoca lisis, y la destrucción del DNA y el RNA. Entre los PAM producidos por los seres humanos se encuentran la *dermcidina*, producida por las glándulas sudoríparas; las *defensinas* y las *catelicidinas*, producidas por los neutrófilos, los macrófagos y el epitelio, y la *trombocidina*, producida por las plaquetas.

Los científicos tienen especial interés en los PAM por una serie de razones. Aparte de su amplio espectro de actividad, los PAM han mostrado sinergia (acción conjunta) con otros agentes antimicrobianos, de manera que su efecto trabajando juntos es mayor que el de uno u otro trabajando por separado. Asimismo, los PAM son muy estables en un amplio rango de pH. Lo que resulta particularmente significativo es que los microbios no pa-

## CUADRO 16.2 Resumen de las defensas de la inmunidad innata

| Componente | Funciones |
|---|---|
| **PRIMERA LÍNEA DE DEFENSA: PIEL Y MUCOSAS** | |
| **FACTORES FÍSICOS** | |
| **Epidermis de la piel** | La piel intacta forma una barrera física contra el ingreso de microbios; la descamación ayuda a eliminar microbios. |
| **Mucosas** | Inhiben el ingreso de muchos microbios, pero no de manera tan eficaz como la piel intacta. |
| **Moco** | Atrapa microbios en las vías respiratorias y el tubo digestivo. |
| **Aparato lagrimal** | Aporta lágrimas que lavan los microbios; las lágrimas contienen lisozima, que destruye las paredes celulares, en especial de las bacterias grampositivas. |
| **Saliva** | |
| **Pelos** | Diluye y lava los microbios de la boca. |
| **Cilios** | Filtran y atrapan microbios y polvo en la nariz. |
| **Epiglotis** | Junto con el moco forma un escalador ciliar, que atrapa y elimina microbios de la vía respiratoria superior. |
| **Cera ótica** | Evita que los microbios ingresen en las vías respiratorias bajas. |
| **Orina** | Evita que los microbios ingresen en el oído. |
| **Secreciones vaginales** | Lavan los microbios de la uretra, lo que evita la colonización de la vía genitourinaria. |
| **Peristaltismo, defecación, vómitos y diarrea** | Moviliza microbios fuera del cuerpo. |
| | Expulsa microbios del cuerpo. |
| **FACTORES QUÍMICOS** | |
| **Sebo** | Forma una película ácida protectora sobre la superficie cutánea que inhibe el crecimiento microbiano. |
| **Cera ótica** | Los ácidos grasos de la cera ótica inhiben el crecimiento de las bacterias y los hongos. |
| **Transpiración** | Barre los microbios de la piel y contiene lisozima; la lisozima también está presente en lágrimas, saliva, secreciones nasales, orina y líquidos tisulares. |
| **Saliva** | Contiene lisozima, urea y ácido úrico, que inhiben los microbios; e inmunoglobulina A, que evita la fijación de microbios a las mucosas. La acidez libera desalienta el crecimiento microbiano. |
| **Jugo gástrico** | La alta acidez destruye las bacterias y la mayoría de las toxinas del estómago. |
| **Secreciones vaginales** | La degradación de glucógeno a ácido láctico causa ligera acidez, que desalienta el crecimiento bacteriano y micótico. |
| **Orina** | Contiene lisozima. La acidez leve desalienta el crecimiento microbiano. |
| **SEGUNDA LÍNEA DE DEFENSA** | |
| **CÉLULAS DEFENSIVAS** | |
| **Fagocitos** | Fagocitosis por células como neutrófilos, eosinófilos, células dendríticas y macrófagos. |
| **Células *natural killer* (NK)** | Destruyen células infectadas liberando gránulos de perforina y granzimas. Después, los fagocitos destruyen las células. |
| **INFLAMACIÓN** | Limita y destruye los microbios e inicia la reparación tisular. |
| **FIEBRE** | Intensifica los efectos de los interferones, inhibe el crecimiento de algunos microbios y acelera las reacciones corporales que ayudan a la reparación. |
| **SUSTANCIAS ANTIMICROBIANAS** | |
| **Sistema del complemento** | Causa citólisis de microbios, promueve la fagocitosis y contribuye a la inflamación. |
| **Interferones** | Protege a las células huésped no infectadas de la infección viral. El IFN-γ aumenta la fagocitosis. |
| **Proteínas transportadoras de hierro** | Inhiben el crecimiento de ciertas bacterias por reducción de la cantidad de hierro disponible. |
| **Péptidos antimicrobianos (PAM)** | Inhiben la síntesis de la pared celular, forman poros en la membrana plasmática que causa lisis, y destruyen DNA y RNA. |

recen desarrollar resistencia, aunque estén expuestos a ellos por períodos prolongados.

Además del efecto letal de los PAM, estos también participan en una serie de otras funciones inmunitarias. Por ejemplo, los PAM pueden secuestrar el LPS desprendido de bacterias gramnegativas. Recuérdese que el componente lípido A del LPS actúa como una endotoxina y es responsable de los síntomas asociados con la infección por bacterias gramnegativas (shock séptico). Se ha observado que los PAM atraen enérgicamente a las células dendríticas, que destruyen a los microbios por fagocitosis e inician una respuesta inmunitaria adaptativa. Asimismo, los PAM han mostrado reclutar mastocitos, que aumentan la permeabilidad de los vasos sanguíneos y la vasodilatación. Esto desencadena inflamación, que destruye a los microbios, limita la extensión del daño e inicia la reparación tisular.

El **Cuadro 16.2** presenta un resumen de las defensas inmunitarias innatas.

## Caso clínico resuelto

La superóxido dismutasa (SOD) es una enzima que convierte radicales superóxido en oxígeno molecular y peróxido de hidrógeno. El pediatra de Jacobo sugiere tratarlo con interferón gamma recombinante (IFN-γ), que incitará a los neutrófilos y los macrófagos de Jacobo a destruir las bacterias. No se conoce el mecanismo de acción, y el IFN-γ no es curativo; Jacobo debe recibir IFN-γ durante el resto de su vida o hasta que pueda ser sometido a un trasplante de médula ósea.

442 448 452 456 461 464

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Qué es el interferón? **16-19**
- ✓ ¿Por qué el interferón α y el interferón β comparten el mismo receptor en las células diana, pero el interferón γ tiene un receptor diferente? **16-20**
- ✓ ¿Cuál es el papel de los sideróforos en la infección? **16-21**
- ✓ ¿Por qué los científicos están interesados en los PAM? **16-22**

# Reseña de estudio

Visite el área de estudio en el sitio web para explorar la microbiología interactiva. Evalúe sus conocimientos con las preguntas de cada capítulo.

### Introducción (p. 439)

1. La capacidad de protegerse contra la enfermedad a través de las defensas del organismo se denomina inmunidad.
2. La falta de inmunidad se denomina susceptibilidad.

### Concepto de inmunidad (p. 442)

1. Inmunidad innata se refiere a todas las defensas corporales que protegen al organismo contra cualquier clase de patógeno.
2. Inmunidad adaptativa se refiere a las defensas (anticuerpos) contra microorganismos específicos.
3. Los receptores de tipo toll (TLR) de las membranas plasmáticas de los macrófagos y las células dendríticas se unen a los microorganismos invasores.

### Primera línea de defensa: piel y mucosas (pp. 442-445)

1. La primera línea de defensa del organismo contra las infecciones consiste en una barrera física y sustancias químicas inespecíficas de la piel y las mucosas.

### Factores físicos (pp. 442-444)

1. La estructura de la piel intacta y la proteína impermeable queratina proporcionan resistencia a la invasión microbiana.
2. Algunos patógenos pueden atravesar las mucosas.
3. El aparato lagrimal protege a los ojos de sustancias irritantes y microorganismos.
4. La saliva elimina por lavado los microorganismos de los dientes y las encías.
5. El moco atrapa muchos microorganismos que ingresan en las vías respiratorias y el tubo digestivo; en las vías respiratorias bajas, el escalador ciliar moviliza el moco hacia arriba y hacia el exterior.
6. El flujo de orina moviliza los microorganismos hacia el exterior de la vía urinaria, y las secreciones vaginales los expulsan de la vagina.

### Factores químicos (pp. 444-445)

1. Los ácidos grasos del sebo y la cera del oído inhiben el crecimiento de bacterias patógenas.
2. La transpiración barre los microorganismos de la piel.
3. La lisozima se encuentra en las lágrimas, la saliva, las secreciones nasales y la transpiración.
4. La acidez elevada (pH de 1,2-3,0) del jugo gástrico impide el crecimiento microbiano en el estómago.

### Microflora normal e inmunidad innata (p. 445)

1. La microflora normal modifica el ambiente, un proceso que puede prevenir el crecimiento de patógenos.

### Segunda línea de defensa (pp. 446-464)

1. Si un microbio vence la primera línea de defensa, estimula la producción de fagocitos, la inflamación, la fiebre y las sustancias antimicrobianas.

### Elementos formes de la sangre (pp. 446-448)

1. La sangre está formada por el plasma (líquido) y los elementos formes (células y plaquetas).
2. Los leucocitos (glóbulos blancos) se dividen en granulocitos (neutrófilos, basófilos, eosinófilos y células dendríticas) y agranulocitos.
3. Durante el curso de muchas infecciones, el número de leucocitos aumenta (leucocitosis); algunas infecciones se caracterizan por leucopenia (disminución de leucocitos).

### Sistema linfático (pp. 448-449)

1. El sistema linfático está formado por vasos linfáticos, ganglios linfáticos y tejido linfoide.
2. El líquido intersticial regresa al plasma sanguíneo a través de los vasos linfáticos.

### Fagocitos (pp. 449-452)

1. La fagocitosis es la ingestión de microorganismos o partículas por una célula.
2. La fagocitosis es llevada a cabo por los fagocitos, ciertos tipos de leucocitos o sus derivados.

### Acciones de las células fagocíticas (pp. 449-450)

3. Los monocitos agrandados se convierten en macrófagos ambulantes y macrófagos fijos.
4. Los macrófagos fijos se localizan en determinados tejidos y forman parte del sistema fagocítico mononuclear.
5. Los granulocitos, en especial los neutrófilos, predominan durante las primeras etapas de la infección, mientras que los monocitos lo hacen a medida que remite la infección.

### Mecanismo de la fagocitosis (pp. 450-451)

6. La quimiotaxis es el proceso por el cual los fagocitos son atraídos hacia los microorganismos.
7. Los receptores de tipo toll de un fagocito se adhieren a las células microbianas. La adherencia puede ser facilitada por la opsonización: el recubrimiento del microorganismo por las proteínas séricas.
8. Los seudópodos de los fagocitos engloban al microorganismo y lo encierran en una vesícula fagocítica para completar la ingestión.
9. Muchos microorganismos fagocitados son destruidos por las enzimas lisosómicas y los agentes oxidantes.

### Evasión microbiana de la fagocitosis (p. 452)

10. Algunos microbios no son destruidos por los fagocitos, e incluso pueden reproducirse en ellos.
11. Los mecanismos de evasión comprenden la proteína M, las cápsulas, las leucocidinas, los complejos de ataque a la membrana y la prevención de la formación del fagolisosoma.

## Inflamación (pp. 452-455)

1. La inflamación es una respuesta del cuerpo al daño celular; se caracteriza por enrojecimiento, dolor, calor y tumefacción y, a veces, pérdida de la función.
2. El TNF-α estimula la producción de proteínas de fase aguda.

### Vasodilatación y aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos (pp. 453-454)

3. La liberación de histamina, cininas y prostaglandinas causa vasodilatación y aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos.
4. Alrededor de un absceso pueden formarse coágulos sanguíneos para prevenir la diseminación de la infección.

### Migración de fagocitos y fagocitosis (pp. 454-455)

5. Los fagocitos tienen la capacidad de adherirse al revestimiento de los vasos sanguíneos (marginación) y también pueden deslizarse a través de esos vasos (diapédesis).
6. El pus es la acumulación de tejido dañado y microorganismos muertos, granulocitos y macrófagos.

### Reparación tisular (p. 455)

7. Un tejido se repara cuando el estroma (tejido de sostén) o el parénquima (tejido funcional) produce nuevas células.
8. La reparación del estroma por fibroblastos produce tejido cicatrizal.

## Fiebre (pp. 455-456)

1. La fiebre es una elevación anormal de la temperatura corporal producida en respuesta a una infección bacteriana o viral.
2. Las endotoxinas bacterianas, la interleucina-1 y el TNF-α pueden inducir fiebre.
3. Un escalofrío indica un aumento de la temperatura corporal; la crisis (sudoración) indica que la temperatura del cuerpo está descendiendo.

## Sustancias antimicrobianas (pp. 456-464)

### Sistema del complemento (pp. 456-460)

1. El sistema del complemento está formado por un grupo de proteínas séricas que se activan entre sí para destruir a los microorganismos invasores.
2. Las proteínas del complemento se activan en cascada.
3. La activación de C3 puede provocar lisis celular, inflamación y opsonización.
4. El complemento se activa a través de la vía clásica, la vía alternativa y la vía de las lectinas.
5. El complemento es desactivado por las proteínas reguladoras del huésped.
6. Las deficiencias de complemento pueden provocar un aumento de la susceptibilidad a enfermedades.
7. Algunas bacterias evaden la destrucción por el complemento por medio de cápsulas, complejos de lípidos-hidratos de carbono de superficie y destrucción enzimática de C5a.

### Interferones (pp. 460-461)

8. El IFN-α y el IFN-β se producen en respuesta a la infección viral.
9. El IFN-α y el IFN-β inducen a las células no infectadas a producir proteínas antivirales (PAV) que impiden la replicación viral.
10. El IFN-α y el IFN-β son específicos de la célula huésped pero no específicos del virus.
11. El IFN-γ activa a los neutrófilos y a los macrófagos para que destruyan a las bacterias.

### Proteínas transportadoras de hierro (pp. 461-462)

12. Las proteínas transportadoras de hierro transportan y almacenan hierro, lo que depriva a la mayoría de los patógenos del hierro disponible.

### Péptidos antimicrobianos (pp. 462-464)

13. Los péptidos antimicrobianos (PAM) inhiben la síntesis de la pared celular, forman poros en las membranas plasmáticas, y destruyen el DNA y el RNA.
14. Casi todas las plantas y animales producen péptidos antimicrobianos, y todavía no se ha detectado resistencia bacteriana a PAM.

# Cuestionario de estudio

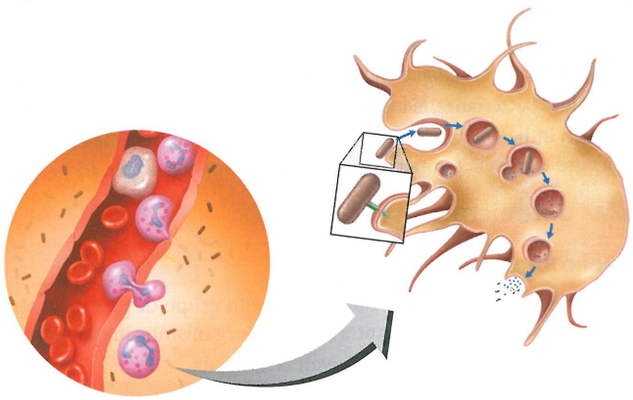
Al final del libro pueden consultarse las respuestas de las Preguntas de revisión, opciones multiples, de razonamiento y de aplicación clínica.

## Conocimientos y comprensión

### Preguntas de revisión

1. Identifique por lo menos un factor físico y un factor químico que evita que los microbios ingresen en el organismo a través de cada uno de los siguientes:
   a. Vía urinaria.
   b. Aparato reproductor.
2. Defina *inflamación* y mencione sus características.
3. ¿Qué son los interferones? Analice sus funciones en la inmunidad innata.
4. ¿De qué manera el sistema del complemento puede causar shock endotóxico?
5. Los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica son susceptibles a infecciones porque sus neutrófilos no generan un estallido oxidativo. ¿Cuál es la relación del estallido oxidativo con la infección?

6. ¿Por qué se produce hemólisis de los eritrocitos cuando una persona recibe una transfusión del tipo incorrecto de sangre?
7. Dé varios ejemplos de cómo los microbios evaden el sistema del complemento.
8. DIBÚJELO Rotule los siguientes procesos que determinen marginación de fagocitosis, diapédesis, adherencia y formación de fagolisosomas.



9. Los siguientes elementos ¿están involucrados en la inmunidad innata o adaptativa? Identifique la función de cada uno en la inmunidad:
   **a.** TLR
   **b.** transferrinas
   **c.** péptidos antimicrobianos
10. NÓMBRELO Estos granulocitos no son fagocíticos, a menos que abandonen la sangre.

## Preguntas de opciones múltiples

1. *Legionella* utiliza los receptores de C3b para ingresar en los monocitos. Esto
   **a.** impide la fagocitosis.
   **b.** degrada el complemento.
   **c.** inactiva el complemento.
   **d.** previene la inflamación.
   **e.** impide la citólisis.
2. *Chlamydia* puede impedir la formación de fagolisosomas y, por consiguiente, puede
   **a.** evitar su fagocitosis.
   **b.** evitar su destrucción por el complemento.
   **c.** impedir su adherencia.
   **d.** evitar su digestión.
   **e.** Ninguna de las opciones anteriores.
3. Si los siguientes pasos se colocan en el orden en que aparecen, ¿cuál es el *tercer* paso?
   **a.** Diapédesis
   **b.** Digestión
   **c.** Formación de un fagosoma
   **d.** Formación de un fagolisosoma
   **e.** Marginación
4. Si los siguientes pasos se colocan en el orden en que aparecen, ¿cuál es el *tercer* paso?
   **a.** Activación de C5 a C9
   **b.** Lisis celular
   **c.** Reacción antígeno-anticuerpo
   **d.** Activación de C3
   **e.** Activación de C2 a C4
5. Un huésped humano puede impedir que un patógeno capte hierro suficiente por medio de todas las siguientes *excepto*
   **a.** la reducción del hierro de la dieta.
   **b.** la unión del hierro con la transferrina.
   **c.** la unión del hierro con la hemoglobina.
   **d.** la excreción excesiva de hierro.
   **e.** la unión del hierro con los sideróforos.
6. La disminución de la producción de C3 provocaría
   **a.** un aumento de la susceptibilidad a la infección.
   **b.** un aumento de la cantidad de leucocitos.
   **c.** un aumento de la fagocitosis.
   **d.** la activación de C5 a C9.
   **e.** Ninguna de las opciones anteriores.
7. En 1884, Elie Metchnikoff observó células sanguíneas recolectadas alrededor de una astilla insertada en un embrión de estrella de mar. Este fue el descubrimiento de
   **a.** las células de la sangre.
   **b.** las estrellas de mar.
   **c.** la fagocitosis.
   **d.** la inmunidad.
   **e.** Ninguna de las opciones anteriores.
8. *Helicobacter pylori* utiliza la enzima ureasa para contrarrestar una defensa química en el órgano humano en el que vive. Esta sustancia química de defensa es
   **a.** lisozima.
   **b.** ácido clorhídrico.
   **c.** radicales superóxido.
   **d.** sebo.
   **e.** complemento.
9. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones acerca del IFN-α es *falsa*?
   **a.** Interfiere en la replicación viral.
   **b.** Es específico del huésped.
   **c.** Es liberado por los fibroblastos.
   **d.** Es específico del virus.
   **e.** Es liberado por los linfocitos.
10. ¿Cuál de los siguientes elementos *no* estimulan la fagocitosis?
    **a.** Citocinas
    **b.** IFN-γ
    **c.** C3b
    **d.** Lípido A
    **e.** Histamina

## Preguntas de razonamiento

1. ¿Qué papel desempeña la transferrina en combatir una infección?
2. Hay diversos fármacos que pueden reducir la inflamación. Comente el peligro del uso indebido de estos fármacos antiinflamatorios.
3. Para ser un parásito exitoso, un microorganismo debe evitar ser destruido por el complemento. La siguiente lista proporciona ejemplos de técnicas de evasión del complemento. Identifique la enfermedad que provoca cada uno de los microbios mencionados y describa la estrategia que le permite evitar la destrucción por el complemento.

| Patógeno | Estrategia |
|---|---|
| Estreptococos del grupo A | C3 no se une a la proteína M |
| *Haemophilus influenzae* tipo b | Tiene una cápsula |
| *Pseudomonas aeruginosa* | Libera polisacáridos de la pared celular |
| *Tripanosoma cruzi* | Degrada C1 |

4. La siguiente lista identifica un factor de virulencia para un determinado microorganismo. Describa el efecto de cada factor enumerado. Mencione una enfermedad causada por cada microorganismo.

| Microorganismo | Factor de virulencia |
|---|---|
| Virus de la gripe | Causa la liberación de enzimas lisosómicas |
| *Mycobacterium tuberculosis* | Inhibe la fusión del lisosoma |
| *Toxoplasma gondii* | Impide la acidificación del fagosoma |
| *Trichophyton* | Secreta queratinasa |
| *Tripanosoma cruzi* | Lisa la membrana del fagosoma |

## Preguntas de aplicación clínica

1. Las personas con infecciones de nariz y garganta por *Rhinovirus* tienen un aumento de 80 veces de las cininas y ninguno de la histamina. ¿Cuáles son los síntomas que causa la infección por este virus? ¿Qué enfermedad causan los rinovirus?
2. El hematólogo suele realizar una fórmula leucocitaria en una muestra de sangre. Este tipo de recuento determina la cantidad relativa de leucocitos. ¿Por qué son importantes estas cifras? ¿Qué piensa usted que encontrará el hematólogo en la fórmula leucocitaria de un paciente con mononucleosis? ¿Con neutropenia? ¿Con eosinofilia?
3. La deficiencia en la adherencia de los leucocitos (DAL) es una enfermedad hereditaria que causa incapacidad de los neutrófilos para reconocer los microorganismos unidos a C3b. ¿Cuáles son las consecuencias más probables de la DAL?
4. Los neutrófilos de los pacientes con el síndrome de Chédiak-Higashi (SCH) presentan una cantidad menor que la normal de receptores quimiotácticos y lisosomas que se rompen de manera espontánea. ¿Cuáles son las consecuencias del SCH?
5. Considere lo siguiente.
   **a.** En los experimentos de laboratorio, las lectinas vegetales pueden unirse a la manosa de las membranas plasmáticas humanas. ¿Por qué la lectina de unión a la manosa humana no se une a las células humanas?
   **b.** Alrededor del 4% de la población humana presenta deficiencia de lectina de unión a la manosa. ¿Cómo podría esta deficiencia afectar a una persona?



## Desde la clínica

Como enfermera perinatal debe analizar los resultados de la prueba de anticuerpos contra el parvovirus B19 con su paciente de 22 años de edad. Ella está embarazada y tiene un título elevado de IgM contra parvovirus. **¿Qué indica un título elevado de IgM contra parvovirus? ¿Qué indica un título elevado de IgG y bajo de IgM?**

*Pista: lea acerca de clases de inmunoglobulinas en las páginas 473-475. La infección por parvovirus B19 se describe en la página 595.*

W Nota: las respuestas de **Desde la clínica** se encuentran en el sitio web de este libro.

# 17 Inmunidad adaptativa: defensas específicas del huésped

A diferencia de la inmunidad innata, la inmunidad adaptativa (adquirida) es inducida y es específica contra un invasor microbiano o una sustancia extraña particular. La inmunidad adaptativa consta de dos partes: la inmunidad humoral y la inmunidad celular. Otra diferencia con la innata es que la inmunidad adaptativa también incluye un componente de memoria.

La inmunidad humoral se refiere a los anticuerpos producidos por los linfocitos B, mientras que la inmunidad celular implica a los linfocitos T. Ambas partes de la inmunidad adaptativa implican el reconocimiento de antígenos específicos, seguido por la activación y la expansión clonal de las células del sistema inmunitario que da por resultado la producción de células efectoras y de memoria. Las células efectoras en la inmunidad humoral se centran en los antígenos fuera de las células, como las bacterias que se multiplican en los espacios extracelulares del huésped. Por el contrario, las células efectoras en la inmunidad celular se centran en los antígenos dentro de las células, por ejemplo, las células infectadas por virus.

El fagocito mostrado en la microfotografía es importante tanto para la inmunidad innata como para la adaptativa. Obsérvense las numerosas proyecciones de la membrana celular. Estas se extienden y se contraen constantemente, lo que permite que el linfocito B se desplace e ingiera y procese las bacterias.

En la **Ilustración destacada** de las páginas 440-441 se muestra una perspectiva global del todo el sistema inmunitario.

**Macrófagos que ingieren y procesan bacterias y detritos con sus seudópodos. Ellos digieren las bacterias para su alimento.**

# Sistema inmunitario adaptativo

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**17-1** Comparar y marcar las diferencias entre inmunidad innata y adaptativa.

La **inmunidad adaptativa** es una variedad de defensas microbianas que se centra en patógenos específicos. A diferencia de las innatas, las defensas del sistema inmunitario adaptativo se adquieren a través de la infección o la vacunación y son muy específicas. Hace mucho se reconoció que un individuo puede adquirir inmunidad frente a algunas enfermedades infecciosas durante su vida. La persona que se recuperaba de la viruela o del sarampión casi siempre era inmune a esa enfermedad ante exposiciones posteriores. De alguna manera, el organismo adquirió una memoria de la infección que le permitía adaptarse y frenar en forma eficaz las infecciones por exposiciones repetidas. Por último, a medida que la medicina evolucionó en el transcurso de los siglos, se descubrieron métodos que imitaron la inmunidad adaptativa frente a las enfermedades por medio de la exposición deliberada de las personas a versiones inocuas de los agentes patógenos que causaban enfermedades determinadas, con lo que se los transformaba en inmunes. Este proceso hoy se denomina *vacunación* (véase Capítulo 18, páginas 493-500). La vacunación contra la viruela, la primera enfermedad para la que se desarrolló una vacuna, en realidad precedió en casi cien años de conocimiento acerca de los agentes patógenos microscópicos.

El sistema inmunitario adaptativo comienza a actuar solo cuando las defensas innatas (barreras físicas como la piel y las mucosas, las células fagocíticas como los macrófagos en la sangre, y la inflamación) fallan en detener un microbio. Si bien las respuestas del sistema inmunitario son iguales independientemente del elemento extraño, el sistema adaptativo adapta su lucha al patógeno microbiano específico, la toxina u otra sustancia que se aproxima. Las defensas del sistema adaptativo tardan días o más para desarrollarse por completo, mientras que los efectos de las respuestas del sistema innato son más inmediatos.

La primera vez que el sistema inmunitario adaptativo se encuentra y combate un elemento extraño particular se denomina *respuesta primaria*. Las interacciones posteriores con la misma célula o sustancia causarán una *respuesta secundaria*, que será más rápida y eficaz como resultado de una "memoria" de la primera infección. Este componente de memoria es importante y exclusivo del sistema inmunitario adaptativo. También explica por qué alguien que contrae y se recupera de viruela o sarampión puede adquirir inmunidad a largo plazo contra esas enfermedades particulares.

Otro elemento importante del sistema inmunitario adaptativo es su capacidad de diferenciar entre las células "propias" normales y las "no propias". Esto es esencial porque sin esta capacidad el sistema inmunitario podría atacar componentes del cuerpo que está destinado a proteger.

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

✓ ¿La vacunación es un ejemplo de inmunidad innata o adaptativa? **17-1**

# Naturaleza dual del sistema inmunitario adaptativo

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**17-2** Diferenciar entre inmunidad humoral y celular.

La inmunidad adaptativa se considera un **sistema doble,** con componentes humoral o celular. A continuación, resumiremos brevemente tanto la inmunidad humoral como celular.

## Generalidades de la inmunidad humoral

Desde tiempos remotos hasta bien entrado el siglo XIX, la comunidad médica creía con fervor que la salud dependía de cuatro tipos de fluidos corporales diferentes, o humores: sangre, flema, bilis negra y bilis amarilla. La nueva ciencia de la inmunología adoptó el concepto de **inmunidad humoral** para describir la inmunidad creada por moléculas protectoras conocidas como **anticuerpos.** Estos combaten las moléculas extrañas que se denominan **antígenos.** La respuesta humoral comprende los **linfocitos B**, conocidos con frecuencia como **células B**, que eliminan virus, bacterias y toxinas de los líquidos del tejido corporal y de la sangre mediante el reconocimiento de los antígenos y la formación de anticuerpos contra ellos. El reconocimiento de diferentes antígenos depende de los *receptores de células B* para los antígenos que recubren la superficie de la célula B.

Los linfocitos B se denominaron así por su origen, cuando se observaron por primera vez, la *bolsa de Fabricio*, que es un órgano especializado de las aves. En los seres humanos, los linfocitos se producen inicialmente en el hígado fetal, pero cerca del tercer mes de vida el sitio de creación y maduración, o educación, de las células B es la médula ósea roja.

## Caso clínico: es solo un rasguño

JoAnna Marsden es una médica forense de un gran hospital de la ciudad. Recibió una orden de autopsia de la señora Vasquez, una mujer de 44 años fallecida recientemente después de una consulta a la sala de guardia. Según la historia clínica, la señora Vasquez fue a la sala de guardia porque "no se sentía bien" desde hacía varios días. El examen inicial realizado por un médico reveló un rasguño en el antebrazo derecho, pero no había signos de infección. La señora Vasquez fue tratada con oxígeno, pero progresivamente empeoró. Falleció a las 4 horas de su internación. Cuando la doctora Marsden realizó la autopsia, encontró que la señora Vasquez había fallecido por coagulación intravascular diseminada compatible con shock séptico.

**¿Qué causó que la señora Vásquez falleciera por coagulación intravascular diseminada y shock séptico? Siga leyendo para descubrirlo.**

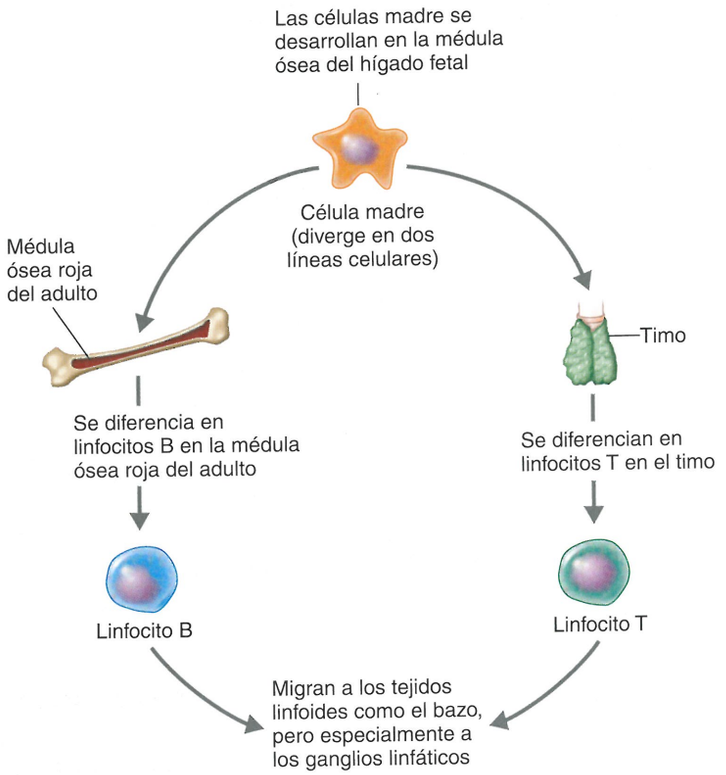



**Figura 17.1 Diferenciación de los linfocitos T y B.** Tanto los linfocitos B como los T se originan a partir de las células madre en la médula ósea roja del adulto o en el hígado fetal. Algunas células pasan por el timo y emergen como linfocitos T maduros. Otras células probablemente permanecen en la médula ósea roja y se convierten en linfocitos B. Ambos tipos de células migran a los tejidos linfoides, como ganglios linfáticos o bazo.

? ¿Qué linfocitos, T o B, forman anticuerpos?

## Generalidades de la inmunidad celular

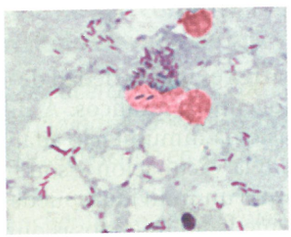
Los **linfocitos T**, o **células T**, son la base de la **inmunidad celular**. Esta forma de inmunidad se conoce como **inmunidad mediada por células.** Los linfocitos T no se unen a los antígenos directamente, pero reconocen péptidos antigénicos después de que se han procesado por células fagocíticas, como los macrófagos.

Ambos linfocitos, T y B, se desarrollan a partir de las células madre en la médula ósea, como se ilustra en la Figura 17.1. Sin embargo, los linfocitos T deben su nombre a que, a diferencia de los linfocitos, maduran bajo la influencia del *timo*.

Tanto los linfocitos T como los B se encuentran sobre todo en la sangre y en los órganos linfoides. Las respuestas de la inmunidad celular se centran en los antígenos que actúan a nivel intracelular, mientras que las respuestas de la inmunidad humoral están dirigidas a antígenos que son extracelulares (como en sangre y otros líquidos corporales). Esto significa que la inmunidad celular suele ser mejor en la lucha contra virus que han infectado una célula así como en infecciones micóticas y parasitarias, que en general comprenden patógenos mucho más grandes que las bacterias y los virus. Dado que la inmunidad humoral lucha contra invasores extracelulares, sus esfuerzos tienden a centrarse en bacterias y sus toxinas, así como con virus antes de que ellos penetren a las células diana.

### Caso clínico

La doctora Marsden realiza una tinción de Gram de un frotis de sangre de la paciente. Necesita saber qué bacteria, si es que hubo alguna, causó la coagulación intravascular diseminada, el shock séptico y la posterior muerte de la señora Vasquez.




**Describa las bacterias que se observan en la figura. ¿Qué otras células puede identificar?**

469 470 474 477 481 484

Los linfocitos T, como los B, responden a los antígenos por medio de receptores ubicados en su superficie, los **receptores de linfocitos T** (del inglés *T-cell receptors*; **TCR**). El contacto con un antígeno complementario para el TCR puede hacer que ciertos tipos de células T proliferen y segreguen *citocinas* en lugar de anticuerpos. Estos son los mensajeros químicos que imparten las instrucciones a otras células para que realicen funciones específicas.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Qué tipo de célula se asocia más con la inmunidad humoral y qué tipo de célula es la base de la inmunidad celular? **17-2**

## Citocinas: mensajeros químicos de las células inmunitarias

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**17-3** Identificar al menos una función de las siguientes sustancias: citocinas, interleucinas, quimiocinas, TNF y citocinas hematopoyéticas.

La respuesta inmunitaria requiere interacciones complejas entre células diferentes. La comunicación necesaria para esto está mediada por mensajeros químicos denominados **citocinas**. Estas son proteínas solubles o glucoproteínas producidas por prácticamente todas las células del sistema inmunitario frente a un estímulo. Muchas citocinas (hay tal vez más de 200) tienen nombres comunes que reflejan sus funciones conocidas en el momento de su descubrimiento; se sabe que algunas tienen varias funciones. Una citocina actúa solo sobre una célula que tienen receptores para ella.

Las citocinas que participan en la comunicación entre los leucocitos (glóbulos blancos) se conocen ahora como **interleucinas** (entre leucocitos). La función de las citocinas en la estimulación del

APLICACIONES DE LA MICROBIOLOGÍA

# Interleucina 12: ¿la próxima "bala mágica"?

En todo el mundo, las enfermedades relacionadas con HIV/sida producen la muerte de 1,7 millones de personas por año y el sarampión, cerca de 160 000 por año. Si la pruebas de laboratorio son de alguna utilidad como indicio de lo que sucederá, la citocina IL-12 (interleucina-12) podría ser la "bala mágica" contra el sida, el cáncer y muchas otras enfermedades.

La IL-2 inhibe la respuesta humoral y activa la inmunidad celular $T_H1$. Los científicos del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) descubrieron que el tratamiento de ratones con IL-12 puede contribuir a la activación de los fagocitos contra los protozoos *Cryptosporidium hominis y Toxoplasma gondii, así como Mycobacterium avium*. Estos organismos producen infecciones oportunistas comunes en personas en el estadio final del sida.

Los investigadores demostraron que los virus HIV y sarampión disminuyen la producción de IL-12, lo cual podría convertir al paciente en más susceptible a las infecciones secundarias. Sin embargo, cuando se los trata con IL-12, los linfocitos $T_H$ provenientes de las personas HIV positivas respondieron a los virus, incluso el HIV.

Se sabe que la IL-12 inhibe alrededor de 20 tipos de tumores en ratones al estimular los leucocitos que destruyen las células tumorales. El NIAID ha comenzado un ensayo clínico para probar la eficacia de la IL-12 en pacientes con cáncer de mama.

La IL-12 activa la vía de $T_H1$, que produce la activación de la inmunidad celular, los macrófagos y la estimulación de la fagocitosis a través de la opsonización y la inflamación. Esto puede causar los síntomas asociados con las enfermedades inflamatorias crónicas, como la enfermedad de Crohn, la psoriasis, la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple. Los investigadores del NIAID desarrollaron el concepto de bloquear la IL-12 con anticuerpos monoclonales que se unen a la IL-12 secretada. Los pacientes con psoriasis mostraron mejorías espectaculares tras el tratamiento con anticuerpos monoclonales IL-12 (ustekinumab) en comparación con pacientes tratados con placebo.

¿Será la IL-12 una panacea? Se necesitarán más estudios para determinar si el tratamiento con IL-12 puede tener efectos adversos, como enfermedad autoinmunitaria, o si el bloqueo de IL-12 puede permitir el crecimiento de células cancerosas.

sistema inmunitario sugirió su uso como agentes terapéuticos (véase Aplicaciones de la microbiología).

Una familia de citocinas pequeñas que inducen la migración de los leucocitos hacia áreas infectadas o de tejidos dañados se denomina **quimiocinas**, de *quimiotaxis*. Son de especial importancia en las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV; véase Capítulo 19, página 536).

Otra familia de citocinas es la de los **interferones (IFN)** (véase Capítulo 16), que originalmente se denominaron por una de sus funciones: la interferencia con las infecciones virales en las células huésped. Varios interferones antivirales están disponibles como productos comerciales para tratar enfermedades como la hepatitis y ciertos cánceres. El IFN-γ estimula el sistema inmunitario.

Una familia de citocinas muy importante es la del **factor de necrosis tumoral (TNF)**, que recibió esa denominación porque entre sus sitios de acción se encuentran las células tumorales. Estas citocinas son un factor poderoso en las reacciones inflamatorias de las enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide. Los anticuerpos monoclonales (véanse páginas 501-503) que bloquean la acción del TNF son un tratamiento disponible para algunas de estas enfermedades.

Otra familia de citocinas, las **citocinas hematopoyéticas**, actúan en el control de las vías por las cuales las células madre evolucionan en diferentes células de la serie roja o blanca (véase página 446). Algunas de estas son interleucinas, con designaciones como IL-1; otras se denominan *factores estimulantes de colonias (CSF, colony stimulating factors)*. Un ejemplo es el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Este CSF particular estimula la producción de neutrófilos a partir de los precursores de granulocitos y monocitos. Otro, el GM-CSF, se utiliza en terapéutica para aumentar los números de macrófagos y granulocitos protectores en pacientes en los que se realizaron trasplantes de médula ósea roja.

Además, las citocinas pueden estimular a las células para producir más citocinas. En ocasiones, este ciclo de retroalimentación se sale de control y da como resultado una sobreproducción perjudicial de citocinas, una **tormenta de citocinas**. Esto puede dañar de manera significativa los tejidos, que parece ser un factor en las características anatomopatológicas de ciertas enfermedades como influenza, fiebre hemorrágica del Ébola, enfermedad injerto contra huésped (página 531) y sepsis. Asimismo, véase la descripción de superantígenos en la página 427.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Cuál es la función de las citocinas? **17-3**

## Antígenos y anticuerpos

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**17-4** Definir *antígeno*, *epítopo* y *hapteno*.
**17-5** Explicar la función de los anticuerpos y describir sus características estructurales y químicas.
**17-6** Mencionar una función de cada una de las cinco clases de anticuerpos.

### Antígenos

Las sustancias que causan la producción de anticuerpos se denominan **antígenos**, de *anti*body *gen*erators (generadores de anticuerpos). Casi todos son proteínas o polisacáridos grandes. Los lípidos y los ácidos nucleicos suelen ser antigénicos solo cuando se combinan con proteínas y polisacáridos. Los compuestos antigénicos suelen ser componentes de los microbios invasores, como cápsulas, paredes celulares, flagelos, fimbrias y toxinas de las bacterias, las envolturas de los virus o la superficie de otros tipos de microbios. Los antígenos no microbianos son el polen, la clara de huevo, las moléculas presentes en la superficie de las células sanguíneas, las proteínas séricas de otros individuos o especies y las moléculas presentes en la superficie de los tejidos u órganos trasplantados.

Los antígenos y los anticuerpos desempeñan funciones fundamentales en la respuesta del sistema inmunitario. Los antígenos

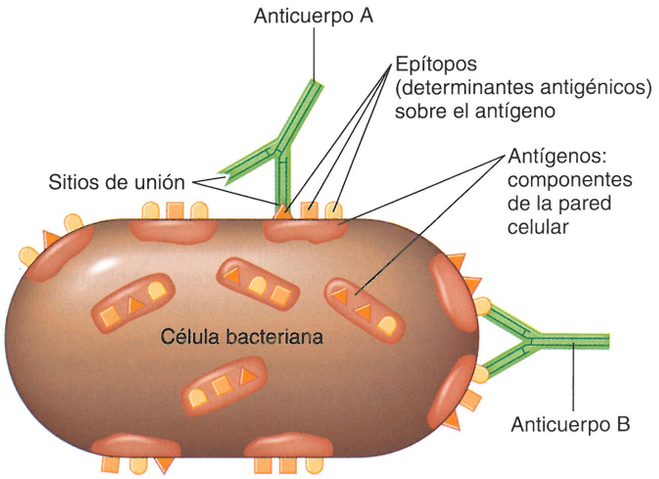



**Figura 17.2 Epítopos (determinantes antigénicos).** En esta ilustración, los epítopos son componentes del antígeno, la pared celular bacteriana. Cada antígeno posee más de un epítopo. Cada molécula de anticuerpo con forma de Y tiene al menos dos sitios de unión que pueden adherirse a un epítopo específico en un antígeno. El anticuerpo también puede unirse a epítopos idénticos en dos células diferentes al mismo tiempo, lo que puede causar el agregado de células vecinas.

? ¿Qué tendría más epítopos: una proteína o un lípido? ¿Por qué?

provocan una respuesta inmunitaria muy específica que, en la inmunidad humoral, da por resultado la producción de anticuerpos capaces de reconocer al antígeno que les dio origen. Por este motivo, a los antígenos que causan estas respuestas se los conoce con el nombre más descriptivo de *inmunógenos*.

En general, los anticuerpos reconocen e interactúan con regiones específicas de los antígenos denominadas **epítopos** o **determinantes antigénicos**, (Fig. 17.2). El carácter de esta interacción depende del tamaño, la forma y la estructura química del sitio de unión de la molécula del anticuerpo.

De manera característica, las bacterias patógenas poseen varios antígenos reconocibles, denominados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, *pathogen-associated molecular patterns*, p. 442). Estos PAMP actúan como indicadores de advertencia de un organismo invasor que el huésped puede reconocer por medio de receptores. El mejor conocido de estos receptores es la familia ampliada de receptores de tipo Toll (TLR).*

La mayoría de los antígenos tiene un peso molecular de 10 000 o superior. Una sustancia extraña que tenga un peso molecular menor no suele ser antigénica a menos que esté unida a una molécula transportadora. Estos compuestos de peso molecular bajo se denominan **haptenos** (del griego *hapto*, captar o agarrar; Fig. 17.3). Una vez que se forma un anticuerpo contra el hapteno, este reaccionará con el anticuerpo de manera independiente de la molécula transportadora. La penicilina es un buen ejemplo de hapteno; no es antigénica por sí, pero algunas personas desarrollan una reacción alérgica contra ella. (Las reacciones alérgicas son un tipo de respuesta inmunitaria). En estas personas, la combinación de penicilina con proteínas séricas produce moléculas que inician una respuesta inmunitaria.

* Las moscas de la fruta se defienden de las infecciones micóticas por medio de una proteína denominada *Toll*, que proviene de la palabra alemana para indicar raro o extraño. El término refiere al hecho de que la proteína Toll también participa en el desarrollo del embrión de la mosca de la fruta y que las moscas sin ella tienen un aspecto extraño o raro.

## Anticuerpos

Los **anticuerpos** son proteínas del tipo de las globulinas, por lo que se utiliza el término ***inmunoglobulinas (Ig)*** para aludir a los anticuerpos. Las globulinas son proteínas compactas y relativamente solubles. Los anticuerpos se producen como respuesta a un antígeno, pueden reconocerlo y unirse a él. Como se muestra en la Figura 17.2, las bacterias o los virus pueden tener varios epítopos que causen la producción de anticuerpos diferentes.

### Estructura de los anticuerpos

Cada anticuerpo tiene al menos dos sitios idénticos de unión **al antígeno** que se unen a los epítopos. La cantidad de sitios de unión al antígeno de un anticuerpo se denomina **valencia** de ese anticuerpo. Por ejemplo, la mayoría de los anticuerpos humanos tiene dos sitios de unión; por consiguiente, son divalentes.

Dado que un anticuerpo divalente tiene la estructura molecular más simple, se lo denomina **monómero**. Un monómero típico tiene cuatro cadenas proteicas: dos *cadenas ligeras* idénticas y dos *cadenas pesadas* idénticas. (Con "pesadas" y "ligeras" nos referimos a sus pesos moleculares relativos). Las cadenas se encuentran unidas por puentes disulfuro y otros enlaces que constituyen una molécula con forma de Y, flexible, que puede adoptar una forma en T (nótese la región de bisagra en la Fig. 17.4a).

Las dos secciones situadas en los extremos de los brazos de la Y se denominan *regiones variables (V)* y son las que se unen a los epítopos (Fig. 17.4b). Las secuencias de aminoácidos y, por lo tanto, la estructura tridimensional de estas dos regiones variables son idénticas en cualquier anticuerpo particular. Su estructura refleja la naturaleza del antígeno para el cual son específicos; es decir, son específicos para los dos sitios de unión al antígeno que se encuentra en cada monómero del anticuerpo. El tallo del monómero y las zonas inferiores de los brazos de la Y se denominan *regiones constantes (C)* que son iguales para una misma clase particular de inmunoglobulina. Existen cinco tipos principales de regiones C, que son las que determinan las cinco clases más importantes de inmunoglobulinas (descritas a continuación).

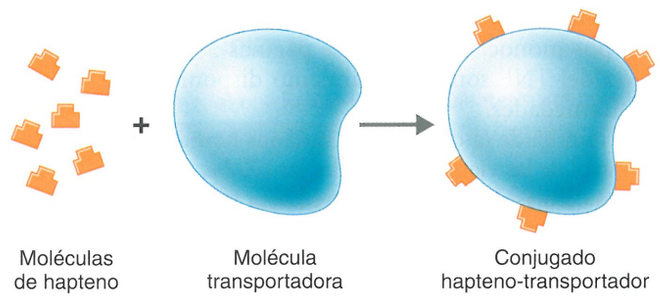
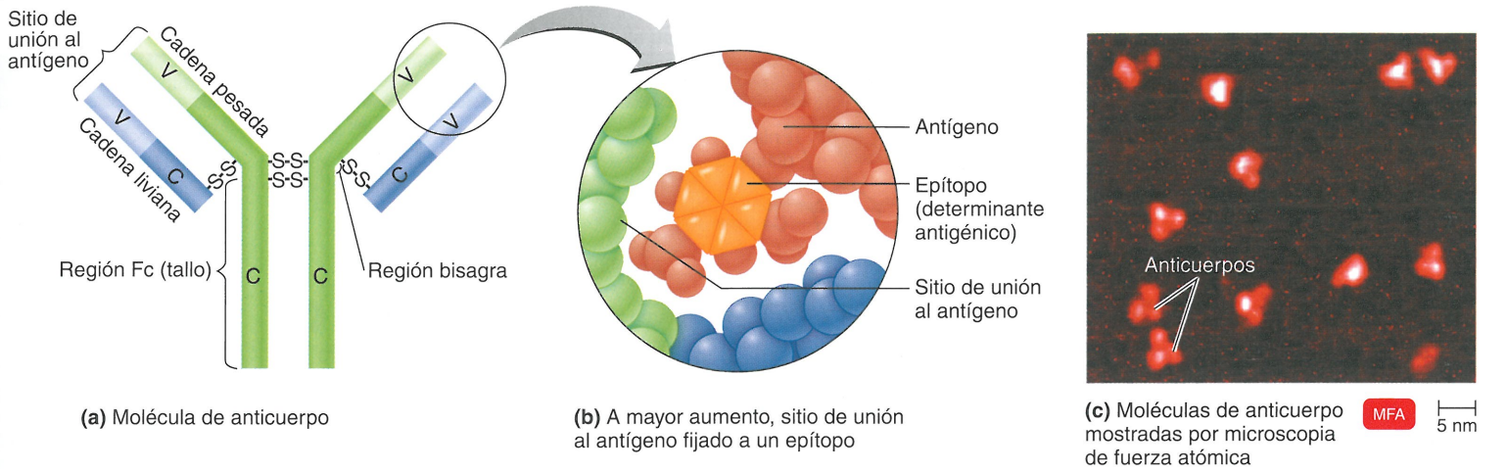



**Figura 17.3 Haptenos.** Un hapteno es una molécula demasiado pequeña para estimular por sí mismala formación de anticuerpos. Sin embargo, cuando el hapteno se combina con una molécula transportadora más grande, por lo general una proteína sérica, el hapteno y su transportador forman un conjugado que puede estimular una respuesta inmunitaria.

? ¿En qué difiere un hapteno de un antígeno?




**(a)** Molécula de anticuerpo

**(b)** A mayor aumento, sitio de unión al antígeno fijado a un epítopo

**(c)** Moléculas de anticuerpo mostradas por microscopia de fuerza atómica

**Figura 17.4 Estructura de una molécula de anticuerpo típica.** La molécula con forma de Y está compuesta por dos cadenas livianas y dos cadenas pesadas unidas por puentes disulfuro (S–S). La mayor parte de la molécula está formada por regiones constantes (C), que son iguales para todos los anticuerpos de la misma clase. Las secuencias de aminoácidos de las regiones variables (V), que forman los dos sitios de unión al antígeno, difieren entre las moléculas.

**?** ¿Qué determina la especificidad de cada anticuerpo diferente?

El tallo del monómero con forma de Y se denomina *región Fc*, así llamada porque, cuando se identificó por primera vez la estructura del anticuerpo, se trataba de un fragmento (F) que cristalizaba (c) en frío.

Estas regiones Fc suelen ser importantes en las reacciones inmunológicas. Si quedan expuestas después de que ambos sitios de unión al antígeno se unen a un antígeno, como por ejemplo una bacteria, las regiones Fc de los anticuerpos adyacentes pueden fijar complemento. Esto conduce a la destrucción de la bacteria (véase Fig. 16.12, página 459). Por el contrario, la región Fc puede unirse a una célula y dejar los sitios de unión al antígeno de los anticuerpos adyacentes libres para reaccionar con los antígenos.

## Clases de inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas más simples y más abundantes son monómeros, pero también pueden presentar diferencias de tamaño y disposición. Las cinco clases de inmunoglobulinas se designan como IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. Cada clase tiene una función diferente en la respuesta inmunitaria. Las estructuras de las moléculas IgG, IgD e IgE tienen forma de Y. Las moléculas de IgA y de IgM son agregados de dos o cinco monómeros respectivamente, que se unen entre sí. En el Cuadro 17.1 se resumen las estructuras y las características de las clases de inmunoglobulinas.

**IgG** El nombre **IgG** deriva de la fracción sanguínea, gammaglobulina. Está presente en alrededor del 80% de todos los anticuerpos séricos. En las regiones donde existe inflamación, estos monómeros atraviesan con rapidez las paredes de los vasos sanguíneos e ingresan en los líquidos tisulares. Por ejemplo, los anticuerpos IgG maternos pueden atravesar la placenta y conferirle inmunidad pasiva al feto. Los anticuerpos IgG protegen contra las bacterias y los virus circulantes, neutralizan las toxinas bacterianas, activan el sistema complemento y, cuando se unen a los antígenos, aumentan la eficacia de las células fagocíticas.

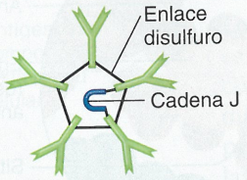
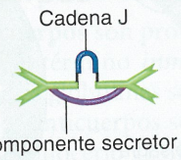
**IgM** Los anticuerpos de la clase **IgM** (la M se refiere a *macro*, lo que refleja su gran tamaño) constituyen el 6% de los anticuerpos séricos. La IgM tiene una estructura de pentámero que consta de cinco monómeros unidos entre sí por una cadena polipeptídica denominada *cadena J* (unión, del inglés *joining*). El gran tamaño de la molécula impide que la IgM se mueva con tanta libertad como la IgG, de manera que los anticuerpos IgM en general se mantienen dentro de los vasos sanguíneos, sin ingresar en los tejidos circundantes.

La IgM es el tipo predominante que participa en la respuesta a los antígenos del grupo sanguíneo AB0 ubicados en la superficie de los eritrocitos (véase Cuadro 19.2, página 522). Es mucho más eficaz que la IgG en la agregación de células y virus (véase la descripción de aglutinación en las páginas 504-505) y en las reacciones que implican la activación del complemento (véase la Fig. 16.10 de la página 457).

El hecho de que la IgM aparezca primero en respuesta a una infección inicial y que posea una vida corta le confiere un valor singular en el diagnóstico de las enfermedades. Si en un paciente se detectan concentraciones elevadas de IgM contra un patógeno, es probable que la enfermedad que se observa esté causada por ese patógeno. La detección de IgG, que tiene una vida media más prolongada, solo podría indicar que la inmunidad contra un patógeno en particular se adquirió en el pasado más distante.

**IgA** La **IgA** constituye solo cerca del 13% de los anticuerpos séricos, pero es por mucho la forma más común en mucosas y secreciones corporales como moco, saliva, lágrimas y leche materna. Si se considera este hecho, la IgA es la inmunoglobulina más abundante en el organismo. La forma IgA que circula en el suero, *IgA sérica*, suele hacerlo en forma de monómero. Sin embargo, la forma más eficaz de IgA consiste en dos monómeros conectados que forman un *dímero* denominado *IgA secretoria*, producida por los plasmocitos de las mucosas, en cerca de 15 gramos por día, en su mayor parte por las células del epitelio intestinal. Cada dímero ingresa y atraviesa así una

CUADRO **17.1** **Resumen de las clases de inmunoglobulinas**

| Características | IgG | IgM | IgA | IgD | IgE |
|---|---|---|---|---|---|
| |  |  |  |  |  |
| **Estructura** | Monómero | Pentámero | Dímero (con componente secretor) | Monómero | Monómero |
| **Porcentaje de los anticuerpos séricos totales** | 80% | 6% | 13%* | 0,02% | 0,002% |
| **Localización** | Sangre, linfa, intestino | Sangre, linfa, superficie de linfocito B (como monómero) | Secreciones (lágrimas, saliva, moco, intestino, leche), sangre, linfa | Superficie del linfocito B, sangre, linfa | Se une a mastocitos y basófilos de todo el cuerpo, sangre |
| **Peso molecular** | 150 000 | 970 000 | 405 000 | 175 000 | 190 000 |
| **Semivida en suero** | 23 días | 5 días | 6 días | 3 días | 2 días |
| **Fijación del complemento** | Sí | Sí | No† | No | No |
| **Transferencia placentaria** | Sí | No | No | No | No |
| **Funciones conocidas** | Aumenta la fagocitosis; neutraliza toxinas y virus; protege al feto y al recién nacido | Especialmente eficaz contra microorganismos y antígenos aglutinantes; primeros anticuerpos producidos en respuesta a una infección inicial | Protección localizada en las superficies mucosas | No se conoce la función sérica; presencia en los linfocitos B actúa en la iniciación de la respuesta inmunitaria | Reacciones alérgicas; posible lisis de parásitos |

*Porcentaje en suero solamente; si se incluyen las secreciones corporales y las mucosas, el porcentaje es mucho más elevado.
† Puede ser sí por la vía alternativa.

célula de la mucosa, donde adquiere un polipéptido denominado *componente secretor* que lo protege de la degradación enzimática. La función principal de la IgA secretoria quizás sea la de evitar la adherencia de los patógenos microbianos a la superficie de las mucosas. Esto tiene una importancia especial en la resistencia contra los patógenos respiratorios e intestinales. Dado que la IgA tiene una vida relativamente corta, la duración de la inmunidad a muchas de las infecciones respiratorias es también breve. La presencia de IgA en la leche materna, en especial en el calostro, quizás contribuya en la protección de los lactantes frente a las infecciones gastrointestinales.

**IgD** Los anticuerpos **IgD** constituyen solo cerca del 0,02% del total de los anticuerpos séricos. Su estructura se asemeja a la de las moléculas IgG. Los anticuerpos IgD se hallan en sangre, linfa y sobre todo en la superficie de los linfocitos B. La IgD sérica no tiene una función bien definida; sobre los linfocitos B, colabora en la respuesta inmunitaria.

**IgE** Los anticuerpos de la clase **IgE** son algo más grandes que las moléculas IgG, pero constituyen solo el 0,002% del total de anticuerpos séricos. Las moléculas IgE se unen entre sí con firmeza por sus regiones Fc (tallo)

## Caso clínico

Se ven bacilos gramnegativos dentro de los leucocitos. La doctora Marsden identifica estos bacilos gramnegativos particulares como pertenecientes a las bacterias *Capnocytophaga canimorsus*. Esta especie se encuentra en gatos y perros, y puede transmitirse a las personas a través de las mordeduras, las lamidas, los rasguños u otros tipos de exposición al animal. La doctora Marsden habla con el señor Vasquez, quien confirma que el rasguño sobre el brazo de su esposa lo había producido el perro de la familia. La doctora Marsden está extrañada porque la mayoría de las personas que tienen contacto con perros no desarrolla infecciones por *Capnocytophaga*.

**¿Qué moléculas formadas normalmente por los linfocitos B combaten las infecciones bacterianas?**

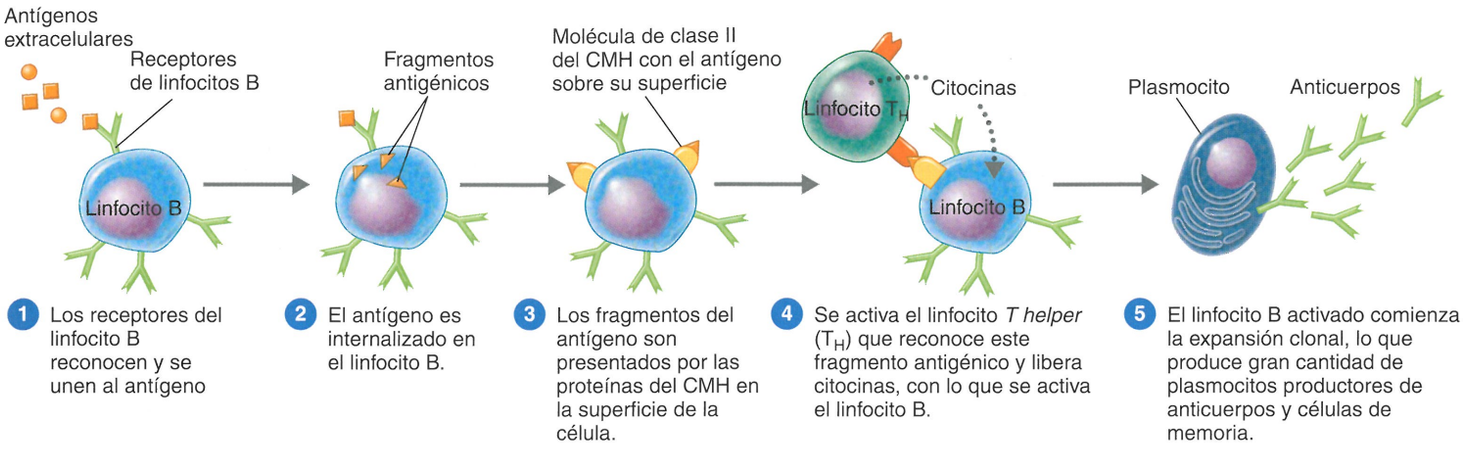



**Figura 17.5 Activación de linfocitos B parta producir anticuerpos.** En esta ilustración, el linfocito B produce anticuerpos contra un antígeno timodependiente.

? ¿En qué difiere la activación por antígenos timoindependientes de la de esta figura?

a los receptores de los mastocitos y los basófilos, células especializadas que participan en las reacciones alérgicas (véase Capítulo 19). Cuando un antígeno como el polen reacciona con los anticuerpos IgE unidos a un mastocito o a un basófilo (véase Fig. 19.1a, página 517), esa célula libera histamina y otros mediadores químicos. Estos compuestos químicos provocan una respuesta; por ejemplo, una reacción *alérgica* como la fiebre del heno. Sin embargo, la respuesta también puede ser protectora, ya que atrae complemento y células fagocíticas. Esto es útil sobre todo cuando los anticuerpos se unen a gusanos parásitos. La concentración de IgE aumenta en gran medida durante algunas reacciones alérgicas e infecciones parasitarias, lo cual suele ser útil para el diagnóstico.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Un anticuerpo reacciona con una bacteria como un antígeno o como un epítopo? 17-4
- ✓ Los conceptos teóricos originales de un anticuerpo exigen una vara con determinantes antigénicos en cada extremo. ¿Cuál es la ventaja principal de la estructura en forma de Y que finalmente aparece? 17-5
- ✓ ¿Qué clase de anticuerpo es más probable que lo proteja de un resfrío común? 17-6

## Proceso de respuesta inmunitaria humoral

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**17-7** Comparar y señalar las diferencias entre antígenos timodependientes y timoindependientes.
**17-8** Diferenciar entre plasmocito y célula de memoria.
**17-9** Describir la selección clonal.
**17-10** Describir el modo en que el ser humano puede producir anticuerpos diferentes.

Como se ha visto, la respuesta humoral (mediada por anticuerpos) es llevada a cabo por los anticuerpos. Un grupo especial de células denominadas linfocitos B se encarga de la producción de anticuerpos. El proceso que conduce a la generación de anticuerpos comienza cuando se exponen los linfocitos B a *antígenos libres*, o *extracelulares*.

### Selección clonal de las células productoras de anticuerpos

Cada linfocito B porta inmunoglobulinas en su superficie que forman parte de su estructura. Casi todas las inmunoglobulinas en la superficie de los linfocitos B son IgM e IgD, las cuales son específicas para el reconocimiento del mismo epítopo. El 10% o menos de los linfocitos B posee otras clases de inmunoglobulinas, pero en algunos sitios sus cantidades pueden ser elevadas; por ejemplo, los linfocitos B en la mucosa intestinal contienen gran cantidad de IgA. Los linfocitos B pueden tener al menos 100 000 moléculas de inmunoglobulina idénticas insertas en las membranas superficiales.

Cuando las inmunoglobulinas de un linfocito B se unen al epítopo para el cual son específicas, el linfocito B se *activa*. Un linfocito B activado sufre **expansión clonal**, o proliferación. Los linfocitos B suelen necesitar la colaboración de un **linfocito T *helper* ($T_H$)**, como se muestra en la Figura 17.5. (Los linfocitos T se describirán en detalle más adelante en este capítulo). El antígeno que requiere un linfocito $T_H$ para la producción de anticuerpos es denominado **antígeno timodependiente**. En su mayoría, los antígenos timodependientes son proteínas, como las que se encuentran en los virus, las bacterias, los eritrocitos extraños y los haptenos con sus moléculas transportadoras.

Para que se produzcan anticuerpos en respuesta a un antígeno timodependiente, es necesario que tanto los linfocitos B como los T se activen e interactúen. El proceso comienza cuando un linfocito B toma contacto con un antígeno. Es importante destacar que el antígeno toma contacto con las inmunoglobulinas de la superficie del linfocito B y se realiza un proceso enzimático dentro del linfocito B por el que sus fragmentos se combinan con las proteínas de la membrana denominadas **complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)**. El CMH es una colección de genes que codifican moléculas de glucoproteínas genéticamente distintas (es decir, una parte de hidrato de carbono y una parte de proteína). Las moléculas de clase I del CMH se encuentran en las membranas plasmáticas de las células nucleadas de mamíferos. Ellas identifican lo "propio", lo que impide que el sistema inmunitario forme anticuerpos que resultarían perjudiciales para el huésped. Las moléculas de clase II del CMH existen solo sobre la superficie células presentadoras de antígeno (CPA), que incluye a los linfocitos B.

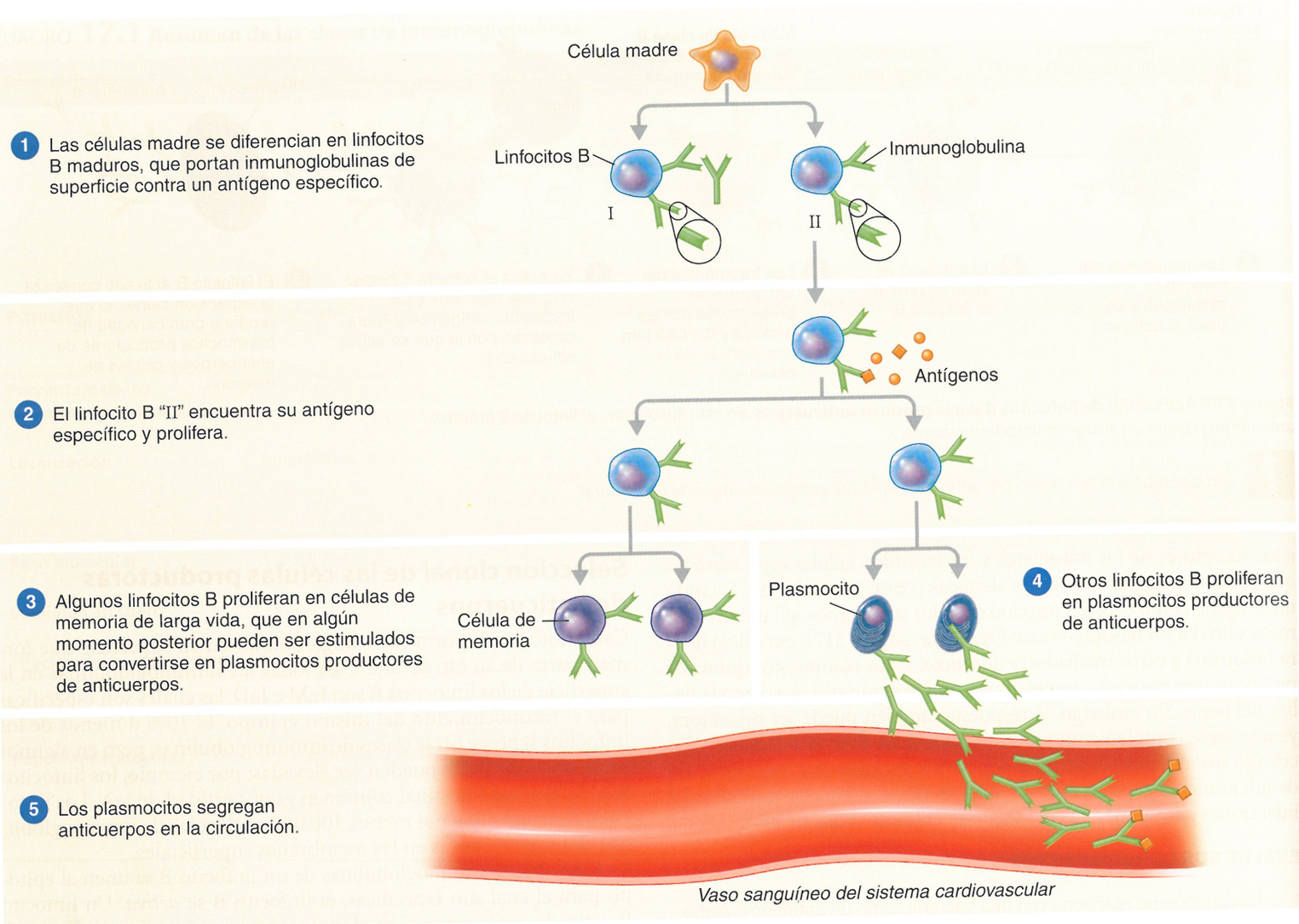



**Figura 17.6 Selección clonal y diferenciación de linfocitos B.** Los linfocitos B pueden reconocer una cantidad casi infinita de antígenos, pero cada célula particular reconoce solo un tipo de antígeno. El encuentro con un antígeno particular activa la proliferación de una célula específica para ese antígeno (aquí, linfocito B "II") en un clon de células con la misma especificidad, de allí el término de *selección clonal*. Los anticuerpos iniciales producidos suelen ser IgM, pero más tarde la misma célula podría producir diferentes clases de anticuerpos, como IgG o IgE; esto se llama *cambio de clase*.

? ¿Qué causó la respuesta de la célula "II"?

Cuando un linfocito B inactivo encuentre un antígeno que pueda unirse a su receptor de superficie particular, lo englobará y lo procesará para mostrar los fragmentos antigénicos unidos a sus moléculas de clase II del CMH. A su vez, esto atrae a los linfocitos T *helper* hacia los linfocitos B. Como se muestra en la Figura 17.5 paso 3, el linfocito T *helper* en contacto con el fragmento antigénico presentado sobre la superficie del linfocito B comienza la producción de citocinas que activan al linfocito B. Este prolifera en grandes clones de células. Algunas de estas células se diferencian en plasmocitos productores de anticuerpos. Otros clones se convierten en células de memoria de larga vida que determinan la respuesta secundaria incrementada frente a un antígeno. En la Figura 17.6 se muestra este proceso de selección clonal.

Como se mencionó, la IgM es el primer anticuerpo que forman los linfocitos B durante la respuesta primaria frente a un antígeno. Pero un linfocito B determinado también puede formar diferentes clases de anticuerpos, como IgG, IgE o IgA, todas con especificidad antigénica no cambiada. Denominado **cambio de clase**, esto se observa sobre todo en el caso de respuesta inmunitaria primaria o secundaria (véase Fig. 17.17). En general, cuando la IgG comienza a ser producida en la respuesta secundaria, la producción de IgM disminuirá o será abruptamente abreviada.

La dotación de linfocitos B no contiene muchas células cuya reactividad sea perjudicial para el tejido huésped o propio. Estas suelen eliminarse en el estadio de linfocito inmaduro por medio del proceso de **deleción clonal**.

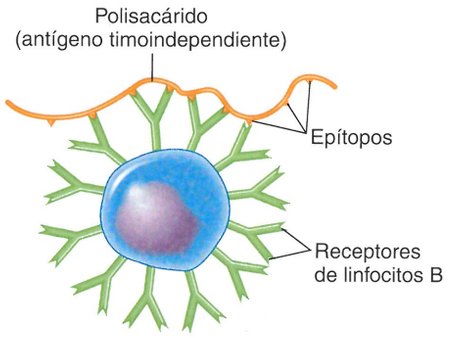



**Figura 17.7 Antígenos timoindependientes.** Los antígenos timoindependientes tienen unidades repetidas (epítopos) que pueden establecer enlaces con varios receptores antigénicos del mismo linfocito B. Estos antígenos estimulan al linfocito B para formar anticuerpos sin la colaboración de los linfocitos T *helper*. Los polisacáridos de las cápsulas bacterianas son ejemplos de este tipo de antígeno.

? ¿Cómo puede diferenciar los antígenos timodependientes de los timoindependientes?

Los antígenos que estimulan los linfocitos B de manera directa sin la colaboración de los linfocitos T se denominan **antígenos timoindependientes**. Estos antígenos se caracterizan por subunidades repetidas que se observan en los polisacáridos o los lipopolisacáridos. Las cápsulas bacterianas son buenos ejemplos de antígenos timoindependientes. Las subunidades repetidas, como se muestra en la Figura 17.7, pueden unirse a múltiples receptores de los linfocitos B, lo que tal vez explica por qué no requieren la colaboración del linfocito T. En general, los antígenos timoindependientes provocan una respuesta inmunitaria más débil que los timodependientes. Esta respuesta se compone sobre todo por IgM, y no se generan células de memoria. El sistema inmunitario de los lactantes puede no ser estimulado por antígenos timoindependientes sino hasta los 2 años.

## Diversidad de los anticuerpos

El sistema inmunitario del ser humano es capaz de reconocer una cantidad inconcebible de antígenos diferentes; se estima que son al menos $10^{15}$ antígenos. La cantidad de genes necesarios para una diversidad semejante podría necesitar una parte importante del DNA heredado por un individuo. Pero una cantidad adecuada de diversidad de anticuerpos proviene de un conjunto de solo unos cientos de genes. Puesto de manera simplista, el mecanismo es análogo al de la generación de cantidades enormes de palabras a partir de un alfabeto limitado. Este "alfabeto" se encuentra en los reordenamientos aleatorios de la secuencia de nucleótidos de la región variable (V). Estos reordenamientos suceden incluso cuando no hay antígeno presente durante los estadios tempranos de diferenciación de los linfocitos B. Los detalles de este mecanismo son bastante complejos, pero el resultado es que solo se requiere una cantidad relativamente pequeña de DNA para hacer frente con la enorme cantidad de diferentes antígenos que podrían encontrarse. No es necesario un gen diferente para responder a cada antígeno.

### Caso clínico

Los anticuerpos, sobre todo los del tipo de IgM, se forman en respuesta a infecciones bacterianas. En su investigación, la doctora Marsden aprende que *Capnocytophaga* posee antígenos timoindependientes.

**¿Qué pasos se requieren para una respuesta contra estos antígenos?**

469 470 474 477 481 484

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿La neumonía neumocócica (véase Fig. 24.11, página 689) requeriría una célula $T_H$ para estimular a un linfocito B en la producción de anticuerpos? **17-7**
- ✓ Los plasmocitos producen anticuerpos; ¿también producen células de memoria? **17-8**
- ✓ ¿De qué manera un linfocito B que encuentra un antígeno actúa como una célula presentadora de antígeno? **17-9**
- ✓ ¿En qué parte de la molécula de anticuerpo encontramos la secuencia de aminoácidos que hace posible la enorme diversidad genética de la producción de anticuerpos? **17-10**

# Unión antígeno-anticuerpo y sus resultados

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**17-11** Describir cuatro resultados para una reacción antígeno-anticuerpo.

Cuando un anticuerpo se encuentra con un antígeno para el cual es específico, se forma con rapidez un **complejo antígeno-anticuerpo**. Un anticuerpo se une a un antígeno, como por ejemplo una bacteria, en una porción específica denominada *epítopo*, o *determinante antigénico*.

La fuerza de la unión entre un antígeno y un anticuerpo se denomina **afinidad**. En general, cuanto mayor sea la correspondencia física entre el antígeno y el anticuerpo, mayor será su afinidad. Los anticuerpos tienden a reconocer la forma del epítopo del antígeno, lo que confiere la *especificidad* para la interacción antígeno-anticuerpo. Pueden distinguir entre diferencias sutiles en la secuencia de aminoácidos de una proteína e incluso entre dos aminoácidos isómeros (véase Fig. 2.13, página 40). En consecuencia, los anticuerpos pueden utilizarse, por ejemplo, para diferenciar entre los virus de la hepatitis B y la hepatitis C, y entre bacterias de especies distintas.

La unión de un anticuerpo con un antígeno protege al huésped por medio de la marcación de las células y moléculas extrañas para que los fagocitos y el complemento las destruyan. La molécula del anticuerpo por sí no daña al antígeno. Por medio de algunos mecanismos, se convierte a los organismos extraños y las toxinas en elementos inocuos, como se resume en la Figura 17.8. Estos mecanismos son la aglutinación, la opsonización, la neutralización, la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos y la activación del complemento que conduce a la opsonización, la inflamación y la lisis celular (véase Fig. 16.12, página 459).

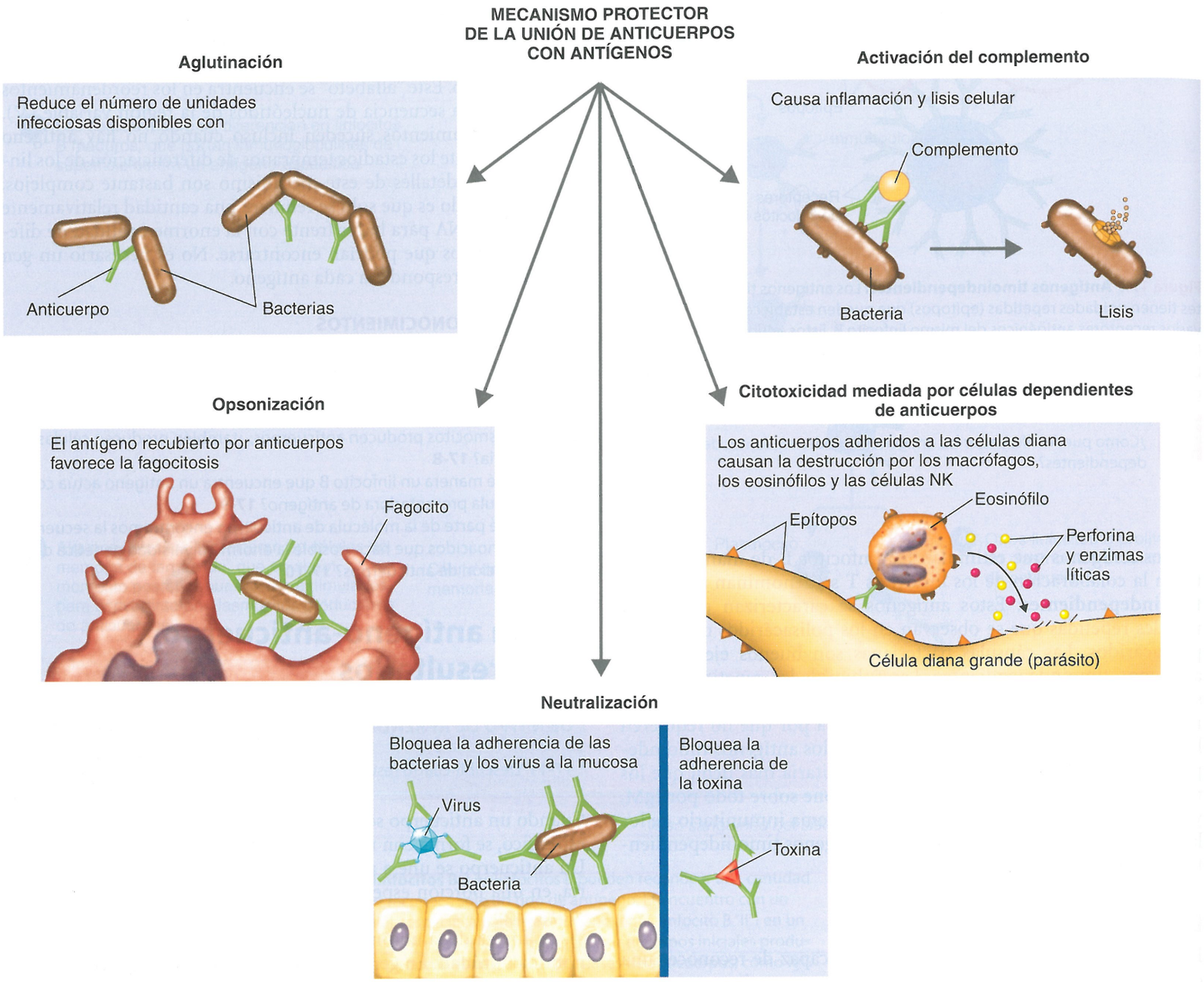



**Figura 17.8 Resultados de la unión antígeno-anticuerpo.** La unión de los anticuerpos con los antígenos para formar los complejos antígeno-anticuerpo marcan a las células y a las moléculas extrañas para la destrucción por los fagocitos y el complemento.

? ¿Cuáles son algunos de los posibles resultados de una reacción antígeno-anticuerpo?

En la **aglutinación**, los anticuerpos determinan que los antígenos se agrupen entre sí. Por ejemplo, los dos sitios de unión al antígeno de un anticuerpo IgG pueden combinarse con los epítopos en dos regiones diferentes de las células extrañas y agrupar las células en conglomerados que facilitan la digestión por parte de los fagocitos. Por su mayor cantidad de sitios de unión, la IgM es más eficaz en el entrelazamiento y la agrupación de partículas antigénicas (véase Fig. 18.5, página 504). La IgG necesita entre 100 y 1 000 veces más moléculas para lograr los mismos resultados. (En el Capítulo 18, se verá cuán importante es la aglutinación en el diagnóstico de algunas enfermedades).

En la **opsonización**, el antígeno, como una bacteria, está recubierto con anticuerpos que aumentan la eficacia de los fagocitos para ingerirlas y lisarlas. La **citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos** (véanse páginas 484-485 y Fig. 17.16) se asemeja a la opsonización en que el organismo diana se recubre de anticuerpos; sin embargo, la destrucción de la célula diana la realizan las células del sistema inmunitario que permanecen externas a la célula diana.

En la **neutralización**, los anticuerpos IgG inactivan los virus por medio del bloqueo de sus uniones a las células huésped y neutralizan las toxinas de un modo similar.

Por último, tanto los anticuerpos IgG como los IgM pueden disparar la **activación del sistema complemento**. Por ejemplo, la inflamación está causada por infección o daño tisular (véase Fig. 16.9, página 454). Uno de los aspectos de la inflamación es que con frecuencia determina que los microbios dentro del área inflamada se recubran con algunas proteínas determinadas. A su vez, esto conduce a la adherencia del microbio a un complejo anticuerpo-complemento. Este complejo lisa el microbio y atrae hacia esa zona a los fagocitos y a otras células del sistema inmunitario.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Qué anticuerpos pueden activar el sistema complemento y qué anticuerpos suelen asociarse con la aglutinación? **17-11**

## Proceso de respuesta inmunitaria celular

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

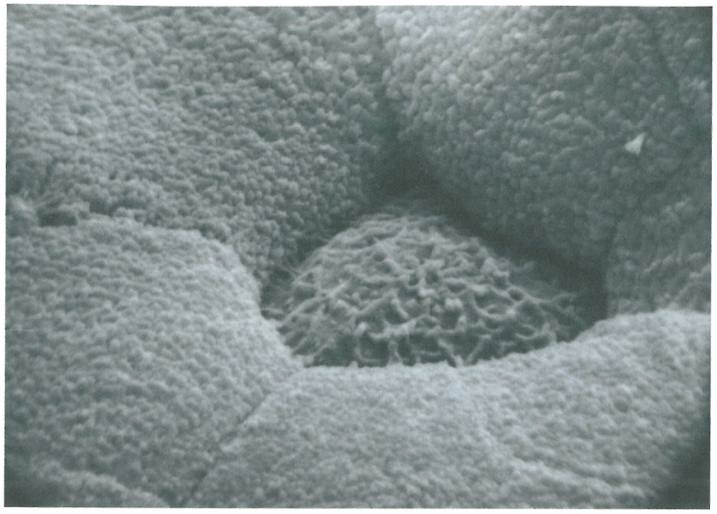
**17-12** Describir al menos una función de cada uno de los siguientes elementos: células M, $T_H$, $T_{reg}$, LTC y NK.
**17-13** Diferenciar entre linfocitos T *helper*, T citotóxicos y T reguladores.
**17-14** Diferenciar entre linfocitos $T_H1$, $T_H2$ y $T_H17$.
**17-15** Definir *apoptosis*.
**17-16** Definir *célula presentadora de antígeno*.

Los anticuerpos humorales son eficaces contra patógenos como virus y bacterias que circulan con libertad allí donde los anticuerpos pueden entrar en contacto con ellos. Los antígenos intracelulares, como un virus dentro de una célula infectada, no están expuestos a los anticuerpos circulantes. Algunas bacterias y parásitos también pueden invadir y vivir dentro de células. Es probable que los linfocitos T hayan evolucionado como respuesta a la necesidad de combatir los patógenos intracelulares. Asimismo, constituyen el medio por el cual el sistema inmunitario reconoce a las células que no son propias del organismo, en especial las células cancerosas.

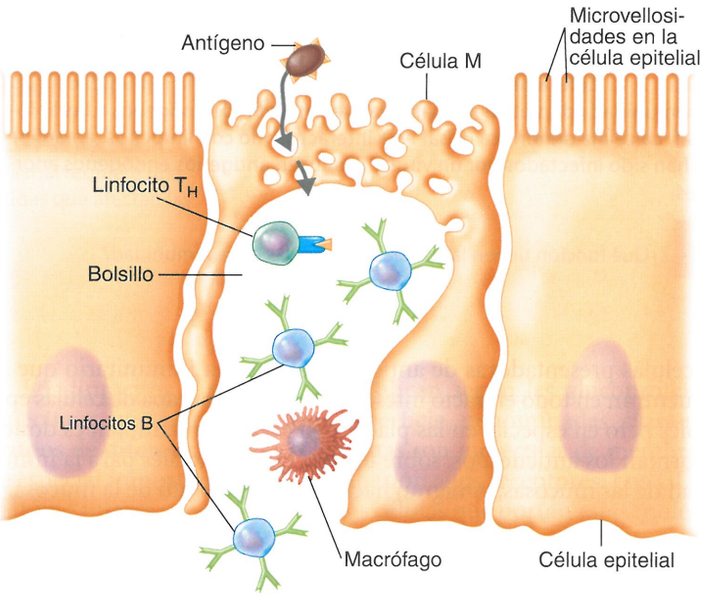
Como en el caso de los linfocitos B, cada linfocito T es específico para solo un antígeno determinado. En lugar de estar cubiertos con inmunoglobulinas que les confieren la especificidad a los linfocitos B, los linfocitos T poseen receptores de linfocitos T (TCR, *T cell receptors*).

La mayor parte de los linfocitos T inmaduros, que se estima en el 98%, se elimina en el timo, que es análogo a la de deleción clonal de los linfocitos B. Esto refleja un proceso de eliminación, llamado **selección tímica**, de linfocitos T que no reconocerán moléculas del CMH del huésped y linfocitos T que atacarán las células del huésped. Esto es importante para evitar el ataque de sus propios tejidos. A continuación, los linfocitos T maduros migran desde el timo por vía sanguínea y linfática hacia diferentes tejidos linfoides (véase Fig. 16.5, página 448), donde tienen más probabilidades de encontrar antígenos.

Casi todos los patógenos que estimulan la respuesta del sistema inmunitario celular ingresan por el tracto gastrointestinal o el aparato respiratorio, donde encuentran una barrera constituida por las células epiteliales. Normalmente, pueden atravesar la barrera del tracto gastrointestinal solo por medio de un conjunto disperso de células de entrada denominadas **células con micropliegues**, o **células M**



**(a)** Célula M en la placa de Peyer. Obsérvense las puntas de las microvellosidades firmemente empacadas sobre las células epiteliales circundantes. MEB 1 μm




**(b)** Las células M facilitan el contacto entre los antígenos que pasan a través del tracto intestinal y las células del sistema inmunitario del organismo.

**Figura 17.9 Células M.** Estas células se localizan dentro de las placas de Peyer (véase Fig. 16.5, página 448), en la pared intestinal. Su función es transportar los antígenos encontrados en el tubo digestivo para que se pongan en contacto con los linfocitos y las células presentadoras de antígeno (véase página 480) del sistema inmunitario.

? ¿Por qué las células M son especialmente importantes para el sistema inmunitario contra las enfermedades que afectan el sistema digestivo?

(Fig. 17.9; véase también Fig. 25.7, página 714). (En lugar de una miríada de microvellosidades digitiformes, como la que se observa en la superficie de las células epiteliales absorbentes del intestino, las células M presentan micropliegues). Las células M se ubican sobre las **placas de Peyer**, que son órganos linfoides secundarios localizados en la pared intestinal. Las células M están bien adaptadas para captar antígenos desde el tracto intestinal y transferirlos hacia los linfocitos y

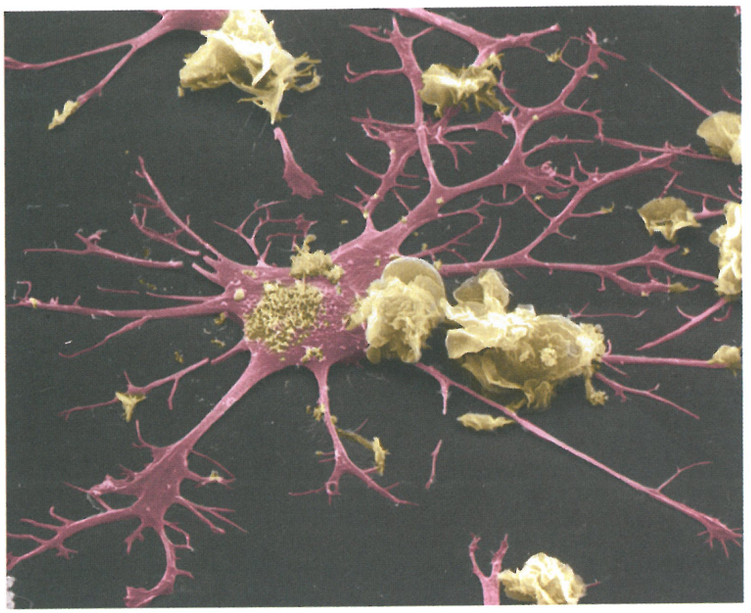



**Figura 17.10 Célula dendrítica.** Estas células relacionan la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa mediante la presentación de antígenos a los linfocitos T. La célula dendrítica (rosa) está interactuando con linfocitos (amarillo) que han sido infectados por un virus y producen antígenos endógenos anormales.

? ¿Qué función tienen las células dendríticas en la inmunidad?

las células presentadoras de antígeno del sistema inmunitario que se encuentran en todo el tracto intestinal, debajo de la capa de células epiteliales pero en especial en las placas de Peyer. Aquí también es donde se forman los anticuerpos, sobre todo la IgA, esenciales para la inmunidad de las mucosas, y migran hacia el revestimiento de la mucosa.

## Células presentadoras de antígeno (CPA)

Los linfocitos B son una forma de célula presentadora de antígeno (CPA) qua ya describimos en el contexto de la inmunidad humoral. Ahora consideraremos las CPA asociadas con la inmunidad celular. Estas CPA son las células dendríticas y los macrófagos activados.

### Células dendríticas

Las **células dendríticas** se caracterizan por prolongaciones largas similares a dendritas (Fig. 17.10) porque se asemejan a las dendritas de las células nerviosas. Son las principales CPA para inducir las respuestas inmunitarias por los linfocitos T. Las células dendríticas de la piel y el tracto genital se conocen como *células de Langerhans* o *células dendríticas de Langerhans*. Estas representan solo una de al menos cuatro poblaciones de células dendríticas denominadas por su derivación o localización. Otras poblaciones se encuentran en ganglios linfáticos, bazo, timo, sangre y diferentes tejidos (salvo cerebro). Las células dendríticas que actúan como centinelas en estos tejidos engloban a los microorganismos invasores, los degradan y los transfieren a los ganglios linfáticos para mostrarlos a los linfocitos T localizados allí.

### Macrófagos

Los **macrófagos** (palabra que en griego significa "grandes comedores") son células que suelen hallarse en estado de reposo. Ya se expuso la función de los macrófagos en la fagocitosis. Son importantes en la inmunidad innata y para liberar al organismo de las células sanguíneas dañadas (cerca de 200 mil millones por día) y otros detritos, como los restos celulares de la apoptosis. Sus capacidades fagocíticas aumentan en gran medida cuando se los estimula para convertirse en **macrófagos activados** (Fig. 17.11). Esta activación puede iniciarse por la ingestión de material antigénico. Otros estímulos, como las citocinas que producen los linfocitos T *helper* activados, pueden aumentar aún más sus capacidades. Una vez activados, los macrófagos son más eficaces como fagocitos y como CPA. Los macrófagos activados son factores importantes en el control de las células cancerosas, células infectadas por virus y patógenos intracelulares como el bacilo de la tuberculosis. Asimismo, su aspecto cambia de manera reconocible –son más grandes y su forma se torna rugosa–.

Después de captar un antígeno, las CPA tienden a migrar desde sus ubicaciones en casi todos los tejidos hacia los ganglios linfáticos u otros centros linfoides en la mucosa donde presentan el antígeno a los linfocitos T ubicados allí. Los linfocitos T que poseen receptores capaces de unirse a cualquier antígeno específico están presentes en cantidades relativamente limitadas. La migración de las CPA aumenta la posibilidad de que estos linfocitos T particulares se encuentren con el antígeno para el que son específicos.

## Clases de linfocitos T

Existen clases de linfocitos T que presentan funciones diferentes, similar a lo que sucede con las clases de inmunoglobulinas. Por ejemplo, los **linfocitos T *helper*** ($T_H$) cooperan con los linfocitos B en la producción de anticuerpos, sobre todo por la señalización por citocinas. Por

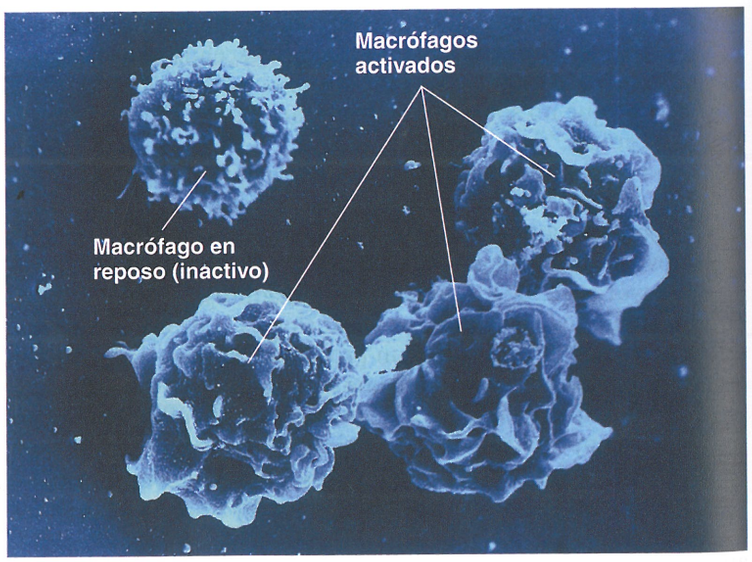
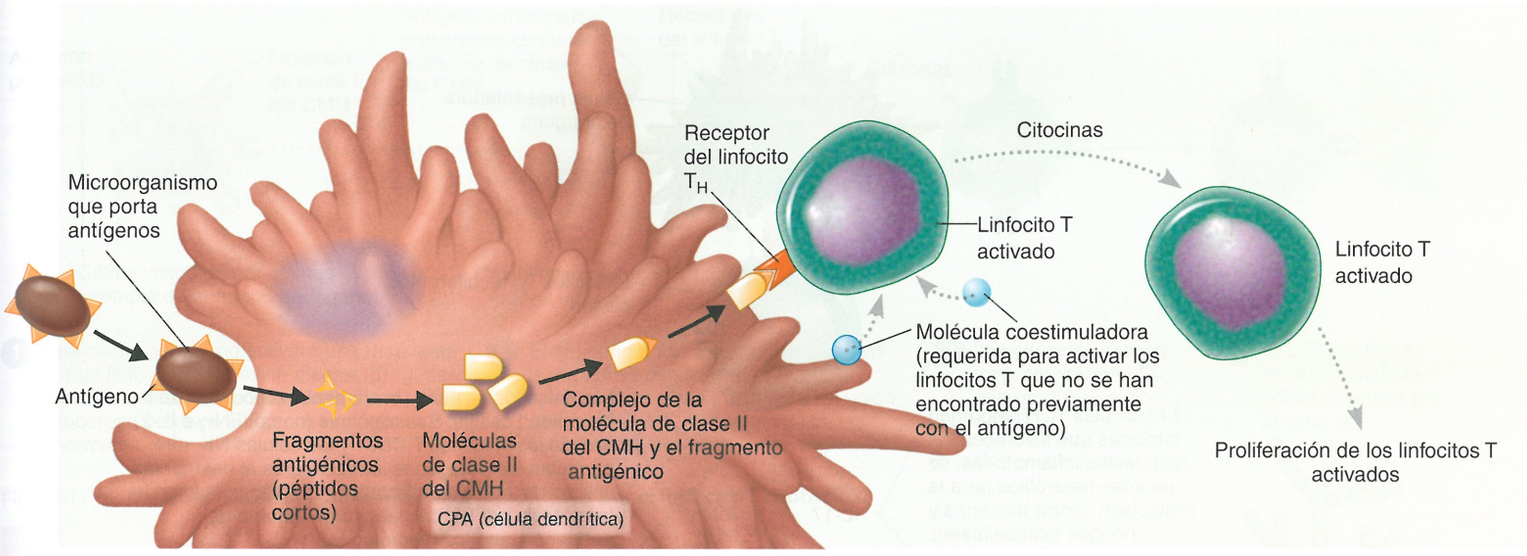



**Figura 17.11 Macrófagos activados.** Cuando los macrófagos se activan, se tornan más grandes y rugosos.

? ¿Cómo se activan los macrófagos?




1. Una CPA se encuentra e ingiere un microorganismo. El antígeno es procesado por medios enzimáticos en péptidos cortos, que se combinan con moléculas de clase II del CMH y se expresan en la superficie de la CPA.
2. Un receptor (TCR) en la superficie del linfocito T $CD4^+$ (linfocito $T_H$) se une al complejo CMH-antígeno. Esto incluye un receptor de tipo Toll. El linfocito $T_H$ o la CPA es estimulado para segregar una molécula coestimuladora. Estas dos señales activan al linfocito $T_H$, que produce citocinas.
3. Las citocinas producen la activación del linfocito $T_H$ (que reconoce una célula dendrítica que está produciendo moléculas coestimuladoras).

**Figura 17.12 Activación de linfocitos T *helper* $CD4^+$.** Para activar un linfocito T *helper* $CD4^+$ se necesitan al menos dos señales: la primera es la unión del TCR al antígeno procesado y la segunda señal requiere una citocina coestimuladora, como IL-2 y otras. Una vez activado, el linfocito $T_H$ segrega citocinas que afectan las funciones efectoras de muchos tipos celulares del sistema inmunitario.

? ¿Cuál es la función de la célula dendrítica?

lo tanto, los linfocitos T *helper* son una parte importante de la inmunidad humoral y constituyen un elemento aún más esencial de la inmunidad celular. En sus contribuciones con esta última, los linfocitos T no participan en la producción de anticuerpos, pero interactúan de manera más directa con los antígenos. Además de los linfocitos T *helper*, hay una case de linfocitos T denominados **linfocitos T citotóxicos** precursores (**LTCp**). Un LTCp puede diferenciarse en una célula efectora conocida como **linfocito T citotóxico** (**LTC**).

## Caso clínico

La respuesta inmunitaria contra los antígenos tiene lugar sobre todo en los órganos linfoides secundarios, como los ganglios linfáticos, el tejido linfoide asociado a la mucosa y el bazo. Durante una respuesta inmunitaria primaria, los patógenos y sus constituyentes son transportados a esos tejidos donde los antígenos microbianos son presentados a los linfocitos B que, de manera constante, ingresan y abandonan los órganos linfoides secundarios. La doctora Marsden revisa sus anotaciones de la autopsia y observa que la señora Vásquez no tiene bazo; este se ha extirpado por un accidente automovilístico algunos años antes.

**¿Por qué es importante que la paciente no tenga bazo?**

469 470 474 477 481 484

Los linfocitos T también se clasifican según las glucoproteínas específicas que se hallan en su superficie, denominadas ***clusters* o grupos de diferenciación**, o **CD**. Estas son moléculas de membrana de especial importancia para la adhesión a los receptores. Los CD de máximo interés son CD4 y CD8; las células que portan estas moléculas se denominan células **$CD4^+$** y **$CD8^+$**, respectivamente. (Para evaluar la importancia de estas moléculas en la infección por HIV, véase Fig. 19.13, página 535). Las células $T_H$ se clasifican como $CD4^+$, que son las moléculas de adhesión que se unen a las moléculas de clase II del CMH sobre los linfocitos B y las CPA. Los LTC se clasifican como $CD8^+$, que son las moléculas de adhesión que se unen a las moléculas de clase I del CMH.

### Linfocitos T *helper* (linfocitos T $CD4^+$)

Se ha visto que una parte sustancial de las defensas innatas del organismo es la fagocitosis llevada a cabo por células como los macrófagos. Los linfocitos $T_H$ pueden reconocer un antígeno presente en la superficie de un macrófago y activarlo, lo que aumenta su eficacia tanto para la fagocitosis como para la presentación del antígeno. Las células dendríticas son de especial importancia en la activación de los linfocitos T $CD4^+$ y en el desarrollo de sus funciones efectoras (Fig. 17.12).

Para que un linfocito T $CD4^+$ se vuelva activo, su receptor TCR reconoce los fragmentos antigénicos en un complejo con proteínas de clase II del CMH sobre la superficie de la CPA. Esta es la señal inicial para la activación; también es necesaria una segunda señal, la señal coestimuladora, que se observa en la CPA y en el linfocito T *helper*. El linfocito $T_H$ activado comienza a proliferar a una velocidad de dos

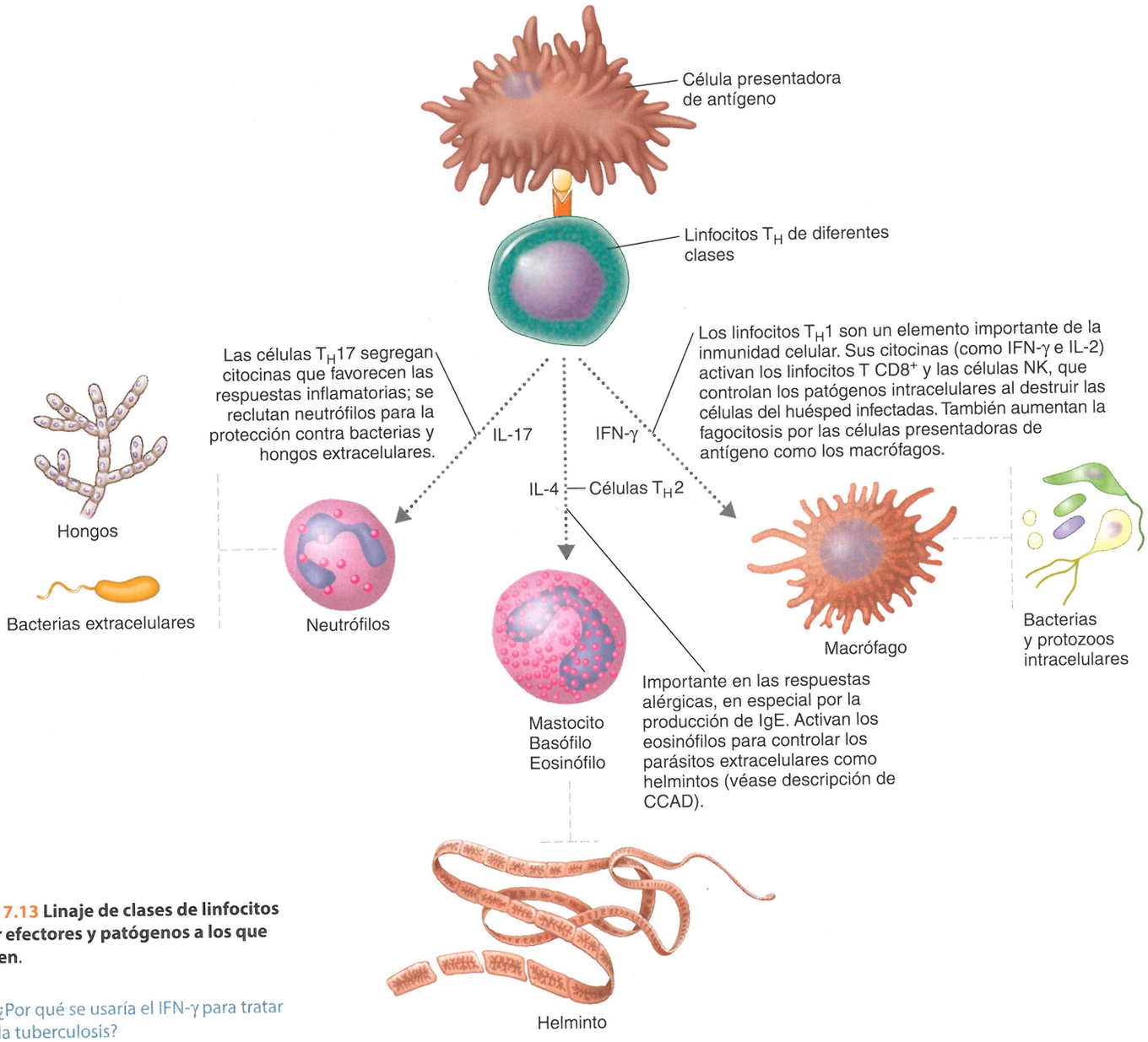



**Figura 17.13 Linaje de clases de linfocitos T *helper* efectores y patógenos a los que se dirigen.**

? ¿Por qué se usaría el IFN-γ para tratar la tuberculosis?

o tres ciclos celulares por día y a segregar citocinas, que son fundamentales para sus funciones efectoras. Los linfocitos $T_H$ que proliferan se diferencian en poblaciones de linfocitos $T_H1$, $T_H2$ y $T_H17$, además de constituir una población de células de memoria de larga vida. Las funciones efectoras de estas subpoblaciones se basan en las citocinas producidas por estos linfocitos $T_H$, que actúan sobre diferentes células de los sistemas defensivos del cuerpo.

Al principio se consideraba que había solo dos subpoblaciones de linfocitos $T_H$: $T_H1$ y $T_H2$. Una tercera subpoblación se conoce como **$T_H17$** por su producción de grandes cantidades de la citocina IL-17. El descubrimiento de linfocitos $T_H17$ permitió responder los interrogantes surgidos por la observación de que los linfocitos $T_H1$ y $T_H2$ no eran eficaces para tratar ciertas infecciones por bacterias u hongos extracelulares. Es probable que las cantidades excesivas de linfocitos $T_H17$ contribuyan a la inflamación y la lesión del tejido encontradas en ciertas enfermedades autoinmunitarias como esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Tal vez también están asociadas con los efectos anatomopatológicos de enfermedades como el asma y la dermatitis alérgica. Pero también combaten infecciones microbianas de la mucosa mediante la producción de citocinas, como IL-22, que estimula a las células epiteliales para producir proteínas antimicrobianas. Por consiguiente, una deficiencia intensa de linfocitos $T_H17$ puede determinar una mayor susceptibilidad a las infecciones oportunistas.

En la Figura 17.13 se resumen las funciones de las tres subpoblaciones implicadas directamente en las defensas del huésped contra amenazas microbianas externas; se hace referencia a las principales citocinas.

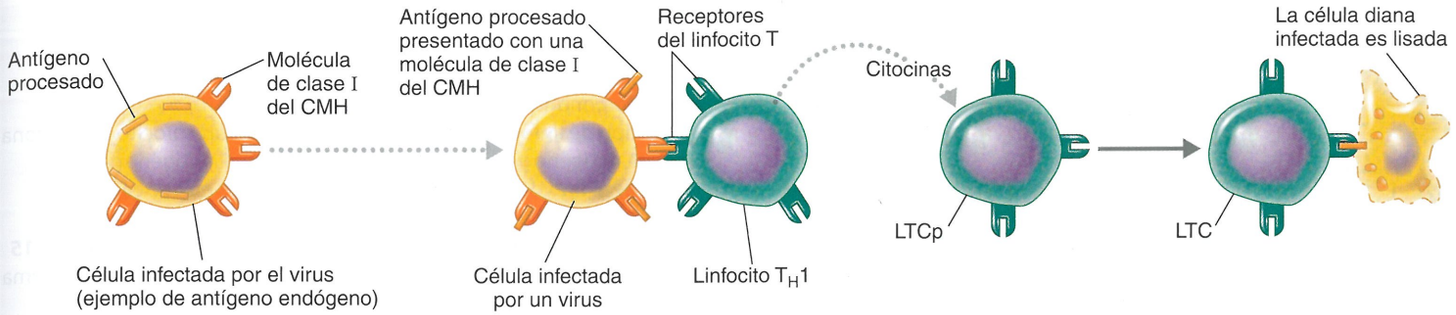



**Figura 17.14 Muerte de la célula diana infectada por un virus por el linfocito T citotóxico.**

? Diferencia entre linfocito T $CD8^+$ y linfocito T $CD4^+$.

Las citocinas que producen los **linfocitos $T_H1$**, en especial el IFN-γ, activan sobre todo las células relacionadas con elementos importantes de la inmunidad celular, como la hipersensibilidad retardada (véase página 525) y también determinan la activación de los macrófagos (véase página 480). También estimulan la producción de anticuerpos que promueven la fagocitosis y son especialmente eficaces en aumentar la actividad del complemento, como la opsonización y la inflamación (véase Fig. 16.12, página 459). Como se muestra en la Figura 17.14, la generación de linfocitos T citotóxicos también requiere la acción de un linfocito $T_H1$.

Los **linfocitos $T_H2$** producen citocinas que están asociadas sobre todo con la producción de anticuerpos, en especial IgE, importante en las reacciones alérgicas (véase la descripción de hipersensibilidad de la página 516). También son importantes en la activación de los eosinófilos que defienden contra infecciones por parásitos extracelulares, como los helmintos (véase Fig. 17.16, página 485).

## Linfocitos T reguladores

**Los linfocitos T reguladores ($T_{reg}$)**, antes denominados *linfocitos T supresores*, constituyen entre el 5 y el 10% de la población de linfocitos T. Son una subpoblación de linfocitos T *helper* $CD4^+$ y se distinguen por transportar una molécula CD25 adicional. Su función principal es combatir la autoinmunidad mediante la supresión de linfocitos T que evaden la deleción en el timo sin la "educación" necesaria para evitar reaccionar contra lo propio del cuerpo. También son útiles para proteger del sistema inmunitario las bacterias intestinales necesarias para la digestión y otras funciones útiles. De manera similar, en el embarazo pueden desempeñar la función de proteger al feto del rechazo como no propio.

## Linfocitos T citotóxicos (linfocitos T $CD8^+$)

Los linfocitos T citotóxicos, a pesar de su nombre, no tienen la capacidad de atacar a ninguna célula diana cuando salen del timo, pero la adquieren con rapidez. Esta diferenciación exige la activación secuencial y compleja del LTC precursor por un antígeno procesado por una célula dendrítica y la interacción con un linfocito $T_H$ y señales coestimuladoras. El LTC resultante es una célula efectora que tiene la capacidad de reconocer y destruir las células diana que considere como no propias (véase Fig. 17.14). Estas células diana son células propias que fueron alteradas por la infección causada por un patógeno, en especial virus. En su superficie transportan fragmentos de **antígenos endógenos** que suelen sintetizarse dentro de la célula y que en su mayoría son de origen viral o parasitario. Otras células diana importantes son las tumorales (véase Fig. 19.11, página 532) y el tejido extraño trasplantado. En lugar de reaccionar con los fragmentos antigénicos presentados por una CPA en complejo con moléculas de clase II del CMH, el linfocito T $CD8^+$ reconoce los antígenos endógenos sobre la superficie de la célula diana que están en combinación con una molécula de clase I del CMH. Estas moléculas de clase I se observan sobre las células nucleadas, por lo que el LTC podría atacar a casi cualquier célula del huésped que haya sido alterada.

En su ataque, el LTC se une a la célula diana y libera una proteína que forma poros, la **perforina**. La formación de poros contribuye con la muerte ulterior de la célula y su acción es semejante a la del complejo de ataque a la membrana del complemento que se describe en el Capítulo 16 (véase página 458). Las **granzimas**, las proteasas que inducen la apoptosis, ahora son capaces de ingresar a través del poro.

La **apoptosis** (palabra griega para indicar el modo en que mueren las hojas al caer) también se denomina *muerte celular programada*. La célula del huésped ha desarrollado mecanismos para detectar la muerte de células y para determinar si la muerte es natural, en cuyo caso no participó ninguna amenaza y los restos celulares son simplemente eliminados. Sin embargo, si la muerte celular se debe a traumatismo o a enfermedad, se movilizan las defensas del cuerpo y los mecanismos de reparación. En consecuencia, si una célula no puede eliminar a un patógeno de otra manera, lo elimina por apoptosis. Por ejemplo, esto evita la diseminación de virus infecciosos en otras células.

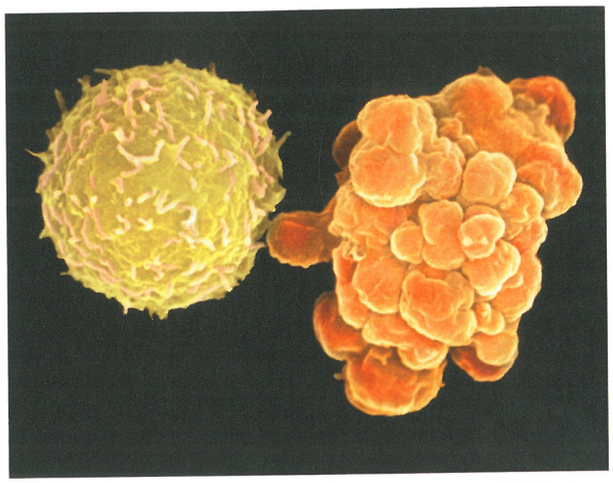



**Figura 17.15 Apoptosis.** A la izquierda de la fotografía se observa un linfocito B normal. En la parte derecha aparece un linfocito B que sufre apoptosis. Nótense las bullas similares a burbujas.

? ¿Qué es la apoptosis?

Las células que mueren por apoptosis primero dividen su genoma en fragmentos y las membranas externas sobresalen hacia el exterior de un modo denominado *formación de vesículas* (Fig. 17.15). Las señales se expresan en la superficie de la célula y atraen a los fagocitos para que digieran los restos antes de que suceda alguna pérdida importante del contenido.

Nuestros cuerpos también requieren apoptosis para otras funciones. Se cree que sin apoptosis el cuerpo humano habría acumulado 2 toneladas de médula ósea y ganglios linfáticos y 16 km de intestino grueso a los 80 años.

## Caso clínico resuelto

Los linfocitos T, B y las células dendríticas se encuentran en el bazo. De hecho, cerca de la mitad de los linfocitos sanguíneos circulan por el bazo cada día. Normalmente, las células fagocíticas del bazo eliminan los microorganismos recubiertos por anticuerpos y complemento, por lo que impide la diseminación de organismos infecciosos a órganos importantes. *Caphnocytophaga* causa varias enfermedades, desde una celulitis autolimitada a una septicemia mortal, pero las infecciones más graves han ocurrido en personas anesplénicas y el 77% se asocia con contacto con perros. Lamentablemente, la señora Vasquez contrajo la bacteria infecciosa y como no tenía bazo, ya que se lo habían extirpado tiempo antes, no presentó la respuesta inmunitaria necesaria para combatir la infección que le produjo la muerte.

469 470 474 477 481 484

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Cuál anticuerpo es el principal producido cuando un antígeno es captado por una célula M? **17-12**
- ✓ ¿Qué tipo de linfocito T suele participar cuando un linfocito B reacciona con un antígeno y produce anticuerpos contra el antígeno? **17-13**
- ✓ ¿Cuál es el tipo de linfocito T que suele participar en las reacciones alérgicas? **17-14**
- ✓ ¿Qué otro nombre recibe la apoptosis, que describe su función? **17-15**
- ✓ ¿Las células dendríticas se consideran principalmente parte del sistema inmunitario humoral o celular? **17-16**

## Muerte extracelular por el sistema inmunitario

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**17-17** Describir la función de las células *natural killer*.

Se expuso ya el modo en que la acción de un LTC puede conducir a la destrucción de una célula diana. Un componente del sistema inmunitario innato, aún no descrito, también puede destruir determinadas células infectadas por virus y células tumorales. Se trata de leucocitos granulares denominados **células *natural killer*** (NK). También pueden atacar parásitos, que en general son mucho más grandes que las bacterias, como se muestra en la Figura 17.16. Al contrario de los LTC, las células NK no tienen especificidad inmunitaria, es decir, no necesitan el estímulo de un antígeno. Las células NK distinguen las células normales de las transformadas o de las infectadas por patógenos intracelulares. Estas células deben entrar en contacto primero con una célula diana y determinar si esta expresa antígenos propios de la clase I del CMH. Si no los presenta, lo que con frecuencia es cierto en las etapas iniciales de la infección viral y en algunos virus que desarrollaron un sistema de interferencia en la presentación usual de antígenos en una CPA, destruyen la célula diana por mecanismos similares al de un LTC. Las células tumorales también tienen una cantidad limitada de moléculas de clase I del CMH en su superficie. Las células NK producen la formación de poros en la célula diana, lo que conduce o a la lisis o a la apoptosis.

En el Cuadro 17.2 se resumen las funciones de las células NK y demás células principales que participan en la inmunidad celular.

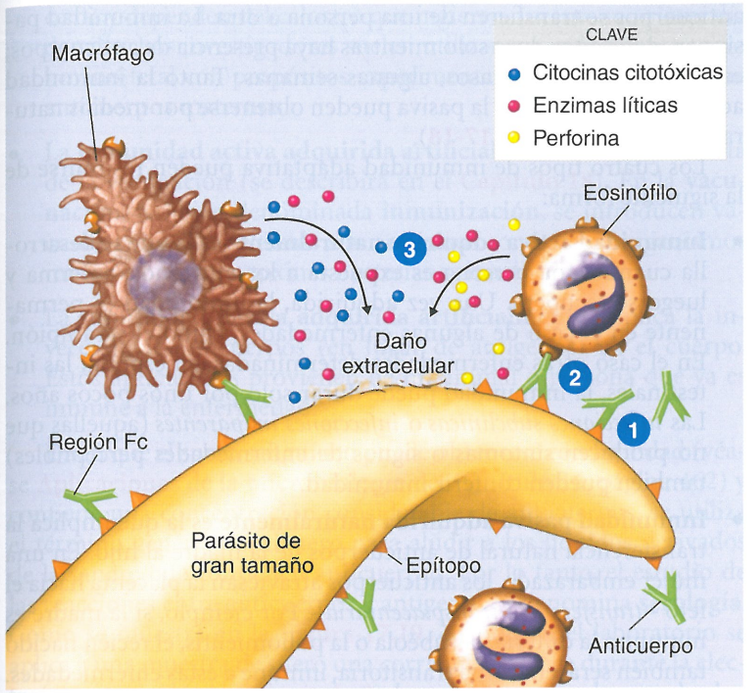
### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Cómo responde la célula *natural killer* si la célula diana no tiene moléculas de clase I sobre su superficie? **17-17**

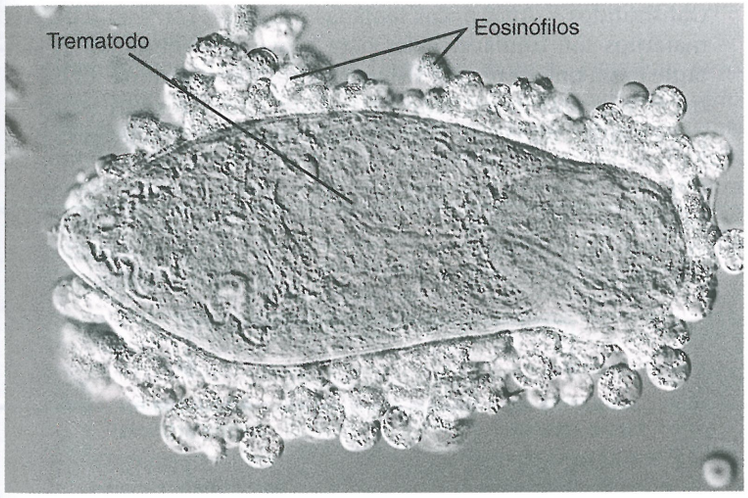
## Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**17-18** Describir la función de los anticuerpos y de las células *natural killer* en la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos.




**(a)** Los organismos, como muchos parásitos, que son demasiado grandes para la ingestión por las células fagocíticas deben ser atacados de forma externa.




**(b)** Eosinófilos que se adhieren al estadio larvario de un trematodo.

**Figura 17.16 Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC).** Si un organismo, como un gusano parásito, es demasiado grande para ser ingerido y destruido por fagocitosis, puede ser atacado por las células del sistema inmunitario que permanecen por fuera de él. 1 la célula diana es recubierta por anticuerpos. 2 Las células del sistema inmunitario, como los eosinófilos, los macrófagos y las células NK (no mostradas) se unen a las regiones Fc de los anticuerpos unidos. 3 La célula diana es después lisada por las sustancias segregadas por las células del sistema inmunitario.

? ¿Por qué es importante la ADCC contra los parásitos protozoos y helmintos?

**CUADRO 17.2 Principales células que intervienen en la inmunidad celular**

| Célula | Función |
|---|---|
| **Linfocito T *helper* ($T_H1$)** | Activa las células relacionadas con la inmunidad celular: macrófagos, linfocitos $T_c$ y células *natural killer* |
| **Linfocito T *helper* ($T_H2$)** | Estimula la producción de eosinófilos, IgM e IgE |
| **Linfocito T *helper* ($T_H17$)** | Recluta neutrófilos; estimula la producción de proteínas antimicrobianas |
| **Linfocito T citotóxico (LTC)** | Destruye las células diana cuando entra en contacto; generado por los linfocitos T citotóxicos (Tc) |
| **Linfocito T regulador ($T_{reg}$)** | Regula la respuesta inmunitaria y ayuda a mantener la tolerancia a lo propio |
| **Macrófago activado** | Aumenta la actividad fagocítica; ataca las células cancerosas |
| **Célula *natural killer* (NK)** | Ataca y destruye las células diana; participa en la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos |

Con la ayuda de los anticuerpos producidos por el sistema inmunitario humoral, el sistema inmunitario celular puede estimular las células *natural killer* (véase página 447) y las células del sistema de defensa innato, como los macrófagos, para que destruyan las células diana. De esta manera, un organismo como un protozoo o un helminto que sea demasiado grande para ser fagocitado puede ser atacado por las células del sistema inmunitario. A esto se refiere el concepto de **citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos** (ADCC). Como se muestra en la Figura 17.16, la célula diana primero se recubre por anticuerpos. Una variedad de células del sistema inmunitario se une a las regiones Fc de estos anticuerpos y, de este modo, a la célula diana, la que luego se lisa por acción de las sustancias segregadas por las células atacantes.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Cómo hace una célula *natural killer*, que no es específica desde el punto de vista inmunitario, para atacar a una célula diana particular? **17-18**

## Memoria inmunológica

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**17-19** Distinguir una respuesta inmunitaria primaria de una secundaria.

Las respuestas inmunitarias mediadas por anticuerpos del huésped se intensifican después de una segunda exposición al antígeno. Esta **respuesta secundaria** también se denomina **respuesta de memoria** (o **anamnésica**). Como se muestra en la Figura 17.17, esta respuesta es comparativamente más rápida y alcanza su máximo en solo 2 a 7 días, dura varios días y es mucho mayor en magnitud. A modo de explicación, como se muestra en la Figura 17.5, algunos linfocitos B activados no se convierten en plasmocitos productores de anticuerpos sino que persisten como células de memoria de vida larga

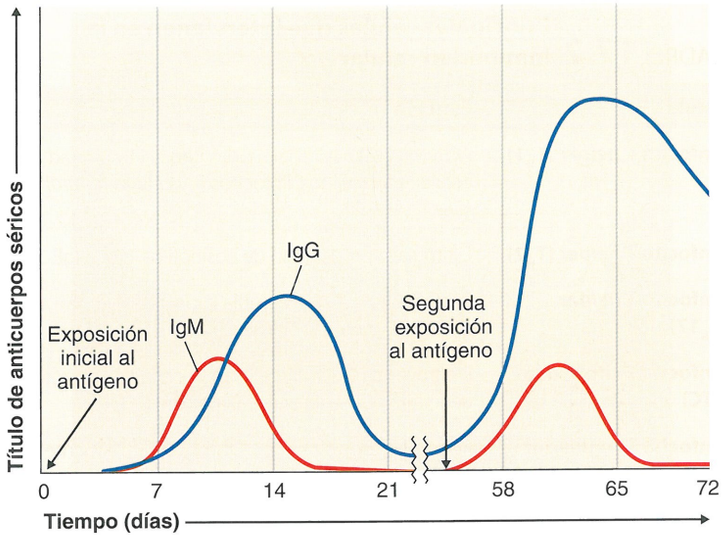



**Figura 17.17 Respuestas inmunitarias primaria y secundaria contra un antígeno.** La IgM es la primera en aparecer ante la exposición inicial de un antígeno. Sigue la IgG que proporciona inmunidad a largo plazo. La segunda exposición al mismo antígeno estimula las células de memoria formadas en el momento de la exposición inicial para producir de forma rápida una gran cantidad de anticuerpos. Los anticuerpos producidos en respuesta a esta segunda exposición son sobre todo de la clase IgG.

? ¿Por qué muchas enfermedades, como el sarampión, suceden solo una vez en una persona, mientras que otras, como los resfríos comunes, pueden afectar más de una vez?

pero que no proliferan. Años, e incluso décadas más tarde, si a estas células las estimula el antígeno, se diferenciarán con rapidez en plasmocitos productores de anticuerpos.

La intensidad de la respuesta humoral mediada por anticuerpos puede reflejarse por medio del **título de anticuerpos**, es decir, la cantidad relativa de anticuerpos en el suero. Después del contacto inicial con un antígeno, el suero de la persona expuesta no contiene anticuerpos detectables durante 4 a 7 días. Luego se observa un aumento lento en el título de anticuerpos: primero se producen anticuerpos de la clase IgM, seguidos por los de la clase IgG que alcanzan su máximo a los 10 a 17 días, tras lo cual se observa una disminución gradual en el título de anticuerpos. Este patrón es característico de una respuesta primaria contra un antígeno.

Una respuesta similar tiene lugar con los linfocitos T que, como se verá en el Capítulo 19, son necesarios para establecer una memoria permanente para la distinción entre lo propio y lo no propio.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿La respuesta anamnésica es primaria o secundaria? **17-19**

## Tipos de inmunidad adaptativa

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**17-20** Comparar los cuatro tipos de inmunidad adaptativa.

La inmunidad puede adquirirse de manera activa o pasiva. La inmunidad adaptativa es *activa* cuando una persona expuesta a microorganismos o sustancias extrañas presenta una respuesta de su sistema inmunitario. La inmunidad adaptativa es *pasiva* cuando los anticuerpos se transfieren de una persona a otra. La inmunidad pasiva en el receptor dura solo mientras haya presencia de anticuerpos; en la mayoría de los casos, algunas semanas. Tanto la inmunidad adaptativa activa como la pasiva pueden obtenerse por medios naturales o artificiales (Fig. 17-18).

Los cuatro tipos de inmunidad adaptativa pueden resumirse de la siguiente forma:

- **Inmunidad activa adquirida naturalmente** es la que se desarrolla cuando una persona es expuesta a los antígenos, enferma y luego se recupera. Una vez adquirida, la inmunidad es permanente en el caso de algunas enfermedades, como el sarampión. En el caso otras enfermedades determinadas, en especial las intestinales, la inmunidad puede durar solo por unos pocos años. Las *infecciones subclínicas* o *infecciones inaparentes* (aquellas que no producen síntomas o signos de enfermedades perceptibles) también pueden conferir inmunidad.
- **Inmunidad pasiva adquirida naturalmente** es la que implica la transferencia natural de anticuerpos de la madre al hijo. En una mujer embarazada, los anticuerpos atraviesan la placenta hacia el feto –*transferencia transplacentaria*–. Por ejemplo, si la madre es inmune a la difteria, la rubéola o la poliomielitis, el recién nacido también será, en forma transitoria, inmune a estas enfermedades. Algunos anticuerpos también pasan de la madre que amamanta a su lactante a través de la leche, sobre todo por las primeras secreciones denominadas *calostro*. En el lactante, esta inmunidad pasiva por lo general durará tanto como persistan los anticuerpos transmitidos —unas pocas semanas o meses–. Estos anticuerpos maternos son fundamentales para proveerle inmunidad al lactante hasta que su propio sistema inmunitario madure. El calostro es aún más importante para otros mamíferos; los terneros, por ejemplo, no cuentan con anticuerpos que atraviesen la pla-

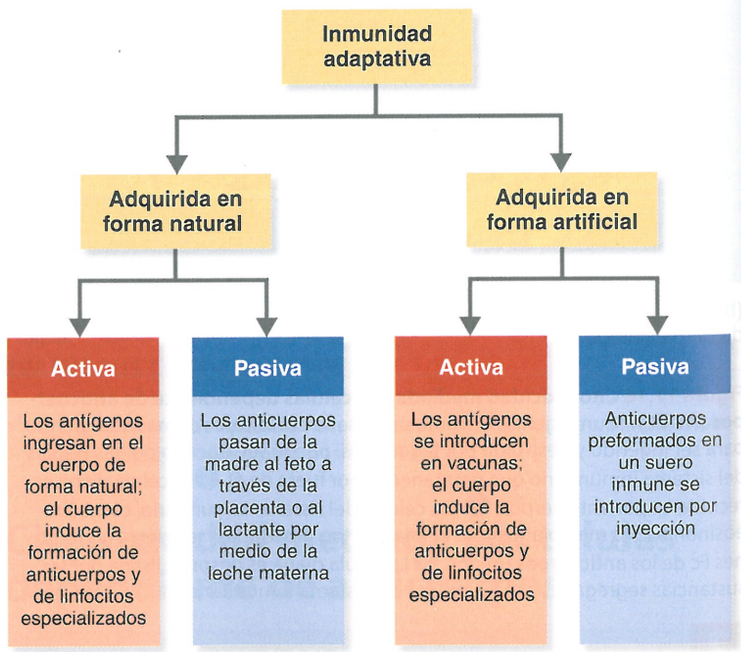



**Figura 17.18 Tipos de inmunidad adaptativa.**

? ¿Qué tipo de inmunidad, activa o pasiva, dura más?

centa y dependen del calostro que ingieren durante su primer día de vida. Los investigadores suelen utilizar específicamente suero bovino fetal con propósitos experimentales porque no contiene anticuerpos maternos.

- La **inmunidad activa adquirida artificialmente** es la que resulta de la vacunación (se describirá en el Capítulo 18). En la **vacunación**, también denominada **inmunización**, se introducen vacunas en el cuerpo. Estos son antígenos como microorganismos muertos o vivos, o toxinas bacterianas inactivadas.
- La **inmunidad pasiva adquirida artificialmente** implica la inyección de anticuerpos (en lugar de antígenos) en el cuerpo. Estos anticuerpos provienen de un animal o persona que ya es inmune a la enfermedad.

Dado que el suero sanguíneo puede obtenerse con facilidad (véase Aplicaciones de la microbiología del Capítulo 16, página 462) y contiene una concentración considerable de anticuerpos, se utiliza el término genérico **antisuero** para aludir a los líquidos derivados de la sangre que contienen anticuerpos. Por lo tanto, el estudio de las reacciones entre anticuerpos y antígenos se denomina **serología**. Como se muestra en la Figura 17.19, cuando en el laboratorio se aplica a una muestra de suero una corriente eléctrica durante la electroforesis en gel (véase Capítulo 9), las proteínas disueltas en el gel se mueven a velocidades diferentes. Las globulinas se separan en fracciones denominadas alfa ($\alpha$), beta ($\beta$) y gamma ($\gamma$) por su movilidad relativa. Dado que la fracción gamma, la llamada **gammaglobulina**, contiene la mayoría de los anticuerpos, se la suele utilizar para transferir inmunidad pasiva.

Cuando la gammaglobulina, también llamada *globulina sérica inmune*, proveniente de un individuo que es inmune a una enfermedad se inyecta a otro, se le confiere una protección pasiva inmediata contra la enfermedad. Sin embargo, aunque la inmunidad pasiva adquirida artificialmente es inmediata, es de corta duración porque el receptor degrada los anticuerpos. La semivida de un anticuerpo inyectado (el tiempo necesario para que la mitad de los anticuerpos desaparezca) es de alrededor de tres semanas.

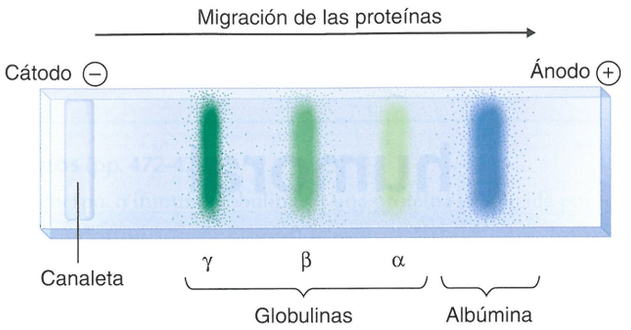



**Figura 17.19 Separación de las proteínas séricas por electroforesis en gel.** En este procedimiento, el suero se coloca en una canaleta en el gel. Se aplica una corriente eléctrica y las proteínas séricas con carga negativa migran a través del gel desde el extremo con carga negativa (cátodo) hacia el extremo con carga positiva (ánodo).

? ¿Cuál de las fracciones séricas contiene la mayor parte de los anticuerpos?

## EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

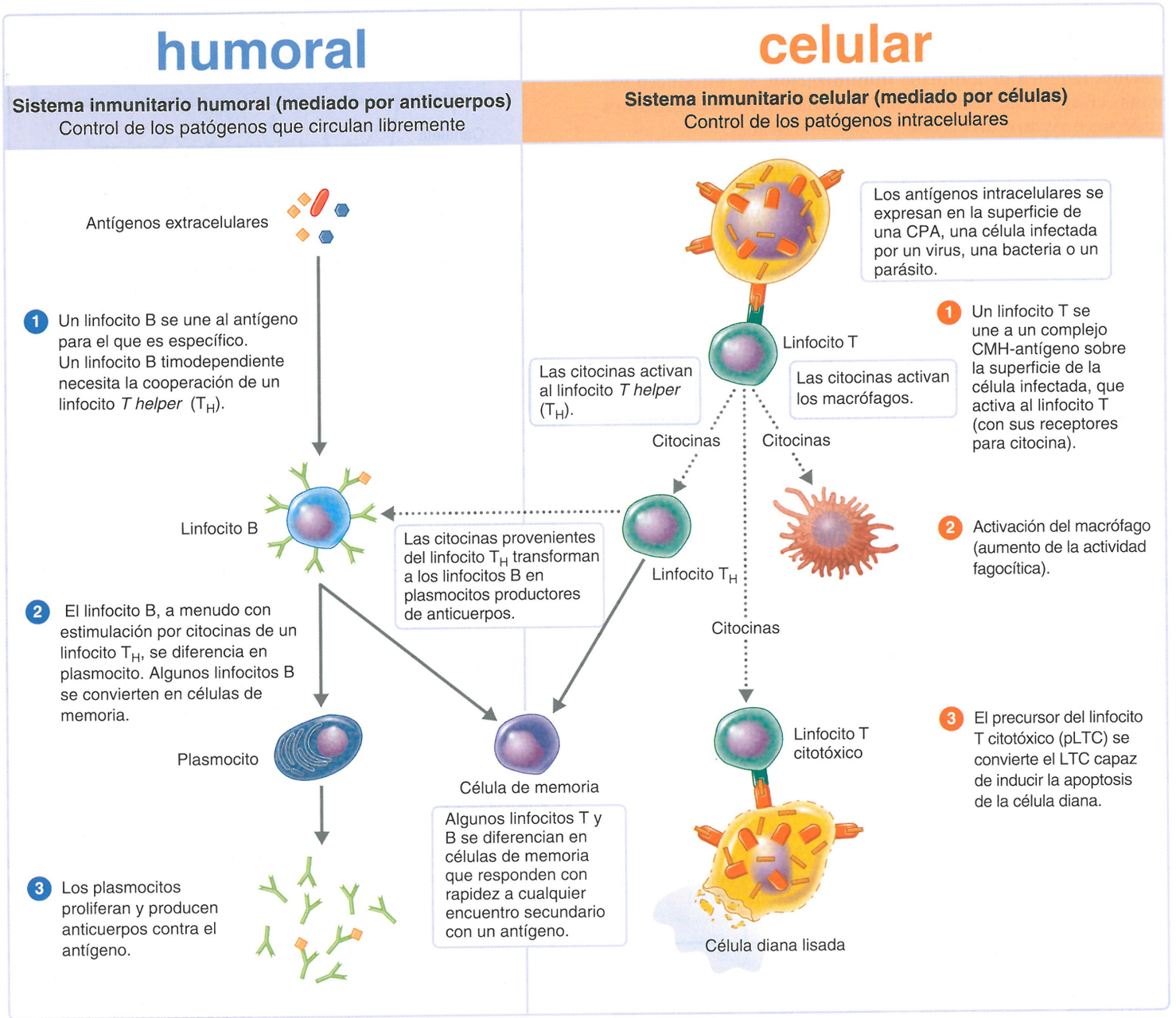
✓ ¿Qué tipo de inmunidad adaptativa está implicada cuando se inyecta gammaglobulina a una persona? **17-20**

***

La intención de este capítulo sobre inmunología es proveer los conceptos generales sobre el tema. Debería brindarle la información necesaria para comprender los capítulos siguientes referidos a algunos de los aspectos más prácticos y clínicos. La inmunología puede ser un tema muy complejo; algunos de ustedes, en la búsqueda de su especialización académica, realizarán en el futuro un curso completo de inmunología y estudiarán los temas con más detalle. La presentación aquí, aunque puede que usted no lo haya notado, ha sido considerablemente simplificada. La Figura 17.20 resume el material expuesto en este capítulo, haciendo especial hincapié en la naturaleza dual de la inmunología.

FIGURA INTEGRADORA

# 17.20 Naturaleza dual del sistema inmunitario




## CONCEPTOS CLAVE

- El sistema inmunitario adaptativo se divide en dos partes, cada una para hacer frente a los patógenos de modos distintos. Estos dos sistemas funcionan de manera independiente para mantener al organismo sin patógenos.
- La **inmunidad humoral**, también llamada inmunidad mediada por anticuerpos, está dirigida a los patógenos que circulan libremente y depende de los linfocitos B.
- La **inmunidad celular**, también llamada inmunidad mediada por células, depende de los linfocitos T para eliminar los patógenos intracelulares, rechaza el tejido extraño como no propio y destruye las células tumorales.

# Reseña de estudio

Visite el área de estudio en el sitio web para explorar la microbiología interactiva. Evalúe sus conocimientos con las preguntas de cada capítulo.

## Sistema inmunitario adaptativo (p. 469)

1. La inmunidad adquirida es la capacidad del cuerpo para reaccionar de manera específica frente a una infección microbiana.
2. La respuesta del organismo frente al primer contacto con el antígeno se denomina respuesta primaria.
3. El contacto posterior con el mismo antígeno produce una respuesta secundaria o de memoria contra ese antígeno.

## Naturaleza dual del sistema inmunitario adaptativo (pp. 469-470)

1. La inmunidad humoral implica a los anticuerpos, que se encuentran en el suero y la linfa y son producidos por los linfocitos B.
2. Los linfocitos que maduran en la médula ósea roja se convierten en linfocitos B.
3. La inmunidad celular implica a los linfocitos T.
4. Los linfocitos que migran a través del timo se convierten en linfocitos T.
5. Los receptores de los linfocitos T reconocen a los antígenos presentados por el CMH.
6. La inmunidad celular responde a antígenos intracelulares; la inmunidad humoral responde a antígenos en los líquidos corporales.

## Citocinas: mensajeros químicos de las células inmunitarias (pp. 470-471)

1. Las células del sistema inmunitario se comunican entre sí por medio de sustancias químicas denominadas citocinas.
2. Las interleucinas (IL) son citocinas que actúan como comunicadores entre los leucocitos.
3. Las quimiocinas hacen que los leucocitos migren hacia el sitio de infección.
4. Algunos interferones estimulan la respuesta inmunitaria; otros protegen a las células contra los virus.
5. El factor de necrosis tumoral estimula la reacción inflamatoria.
6. Las citocinas hematopoyéticas promueven el desarrollo de leucocitos.
7. La producción excesiva de citocinas conduce a la tormenta de citocinas, que da por resultado el daño tisular.

## Antígenos y anticuerpos (pp. 471-475)

### Antígenos (pp. 471-472)

1. Un antígeno (o inmunógeno) es una sustancia química que determina la producción de anticuerpos específicos por parte del cuerpo.
2. Como regla general, los antígenos son proteínas o polisacáridos grandes. Los anticuerpos se forman contra regiones específicas de los antígenos denominadas epítopos, o determinantes antigénicos.
3. Un hapteno es una sustancia de bajo peso molecular que no puede causar la formación de anticuerpos a menos que se combine con una molécula transportadora; los haptenos reaccionan con sus anticuerpos de manera independiente de la molécula transportadora.

### Anticuerpos (pp. 472-475)

4. Un anticuerpo, o inmunoglobulina, es una proteína producida por los linfocitos B en respuesta a un antígeno y es capaz de combinarse de manera específica con ese antígeno.
5. Los monómeros típicos poseen cuatro cadenas de polipéptidos: dos pesadas y dos ligeras. Tienen dos sitios de unión al antígeno.
6. Dentro de cada cadena existe una región variable (V) que se une al epítopo y una región constante (C) que distingue a las diferentes clases de anticuerpos.
7. Un monómero del anticuerpo tiene forma en Y o en T: las regiones V forman los extremos, las regiones C forman la base y la región $F_C$ (tallo).
8. La región $F_C$ puede unirse a una célula huésped o al complemento.
9. Los anticuerpos IgG son los de mayor prevalencia en suero; proveen la inmunidad pasiva adquirida naturalmente, neutralizan las toxinas bacterianas, participan en la fijación del complemento y aumentan la fagocitosis.
10. Los anticuerpos IgM consisten en cinco monómeros unidos entre sí por una cadena de unión; pueden participar en la aglutinación y la fijación del complemento.
11. Los anticuerpos IgA séricos son monómeros; los anticuerpos IgA secretorios son dímeros que protegen la superficie de las mucosas de la invasión por patógenos.
12. Los anticuerpos IgD se encuentran en los linfocitos B; pueden eliminar linfocitos B que producen anticuerpos contra lo propio.
13. Los anticuerpos IgE se unen a los mastocitos y los basófilos y participan en las reacciones alérgicas.

## Proceso de respuesta inmunitaria humoral (pp. 475-477)

1. Los linfocitos B tienen anticuerpos en sus superficies, que reconocen epítopos específicos.
2. Para los antígenos timoindependientes: los antígenos libres seleccionan un clon de linfocitos B.
3. Para los antígenos timodependientes: las inmunoglobulinas de los linfocitos B se combinan con un antígeno y los fragmentos antigénicos combinados con las moléculas de clase II del CMH activan los linfocitos $T_H$, los que a su vez activan al linfocito B.
4. Los linfocitos B activados se diferencian en plasmocitos y células de memoria.
5. Los plasmocitos producen anticuerpos IgM y luego producen otras clases, en general, IgG.
6. Los linfocitos B que reconocen lo propio se eliminan por deleción clonal.
7. Los genes de inmunoglobulinas en los linfocitos B se recombinan de modo que los linfocitos B maduros tengan diferentes genes para la región V de sus anticuerpos.

## Unión antígeno-anticuerpo y sus resultados (pp. 477-479)

1. Un complejo antígeno-anticuerpo se forma cuando un anticuerpo se une a los epítopos específicos de un antígeno.
2. La aglutinación sucede cuando un anticuerpo se combina con los epítopos de dos células diferentes.
3. La opsonización mejora la fagocitosis del antígeno.
4. Los anticuerpos que se unen a los microbios o a las toxinas y evitan que estos ganen acceso al huésped o realicen su acción causan su neutralización.
5. La activación del complemento produce la lisis celular.

### Proceso de respuesta inmunitaria celular (pp. 479-484)

1. Los linfocitos T maduran en el timo. La selección tímica elimina los linfocitos T que no reconocen las moléculas del CMH de las células del huésped y de los linfocitos T que se unirán a las células del huésped que presenta las proteínas propias en el CMH.
2. Los linfocitos T *helper* reconocen los antígenos procesados por las células presentadoras de antígeno y presentadas en las moléculas de clase II del CMH.
3. Los linfocitos T citotóxicos reconocen antígenos procesados por todas las células del huésped y presentadas en las moléculas de clase I del CMH.

### Células presentadoras de antígeno (CPA) (p. 480)

4. Las CPA comprenden los linfocitos B, las células dendríticas y los macrófagos.
5. Las células dendríticas son las principales CPA.
6. Los macrófagos activados son fagocitos y CPA eficaces.
7. Las CPA transportan antígenos a los tejidos linfoides donde se localizan los linfocitos T que reconocen el antígeno.

### Clases de linfocitos T (pp- 480-484)

8. Los linfocitos T se clasifican según sus funciones y las glucoproteínas de su superficie denominadas CD.
9. Los linfocitos T *helper* ($CD4^+$) se diferencian en linfocitos $T_H1$, que participan en la inmunidad celular; linfocitos $T_H2$, que participan en la inmunidad humoral y se asocian con reacciones alérgicas e infecciones parasitarias y linfocitos $T_H17$, que activan la inmunidad innata.
10. Los linfocitos T reguladores ($T_{reg}$) suprimen los linfocitos T contra lo propio.
11. Los linfocitos T citotóxicos (LTC) o linfocitos T $CD8^+$ son activados por antígenos endógenos y moléculas de clase I del CMH sobre las células diana y se transforman en LTC efectores y de memoria.
12. Los LTC lisan o inducen la apoptosis de la célula diana.

### Muerte extracelular por el sistema inmunitario (p. 484)

1. Las células *natural killer* (NK) lisan las células infectadas por virus, las cancerosas y los parásitos. Destruyen las células que no expresan antígeno con clase I del CMH.

### Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (pp. 484-485)

1. En la ADCC, las células NK y los macrófagos lisan las células recubiertas por anticuerpos.

### Memoria inmunológica (pp. 485-486)

1. La cantidad relativa de anticuerpos en suero se denomina título de anticuerpos.
2. El título máximo de IgG en la respuesta primaria aparece 10-17 días después de la exposición a un antígeno.
3. El título máximo en la respuesta secundaria aparece 2-7 días después de la exposición.

### Tipos de inmunidad adaptativa (pp. 486-488)

1. La inmunidad como resultado de una infección se denomina inmunidad activa adquirida naturalmente; este tipo de inmunidad puede ser de larga duración.
2. Los anticuerpos que se transfieren de la madre al feto (transferencia transplacentaria) o a un lactante en el calostro produce una inmunidad pasiva adquirida naturalmente en el recién nacido; este tipo de inmunidad puede durar unos pocos meses.
3. La inmunidad producida por vacunación se denomina inmunidad activa adquirida artificialmente y puede ser de larga duración.
4. La inmunidad pasiva adquirida artificialmente se refiere a los anticuerpos humorales adquiridos por inyección; este tipo de inmunidad puede durar algunas semanas.
5. El suero que contiene anticuerpos suele recibir el nombre de antisuero.
6. Cuando el suero se separa por electroforesis en gel, los anticuerpos se encuentran en la fracción gamma del suero y se denominan inmunoglobulina sérica, o gammaglobulina.

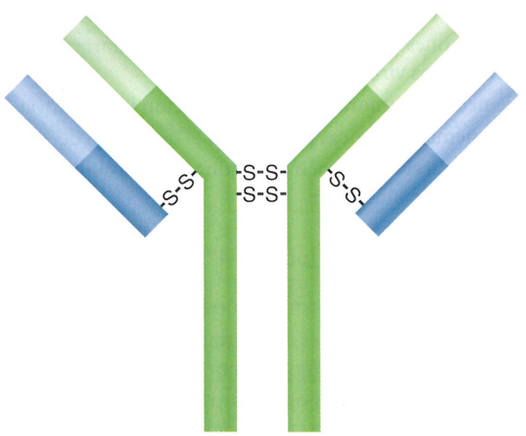
# Cuestionario de estudio

Al final del libro pueden consultarse las respuestas de las Preguntas de revisión, opciones múltiples, de razonamiento y de aplicación clínica.

## Conocimientos y comprensión

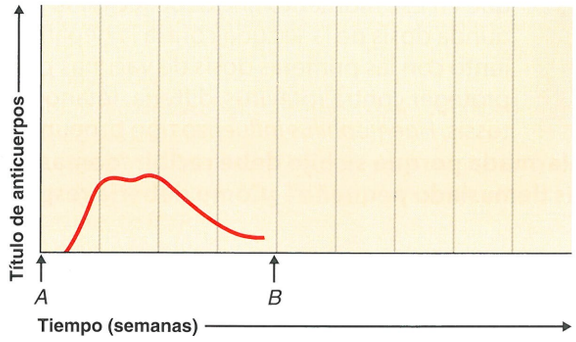
### Preguntas de revisión

1. Comparar los términos en los siguientes pares:
   - **a.** inmunidad innata y adaptativa
   - **b.** inmunidad humoral y celular
   - **c.** inmunidad activa y pasiva
   - **d.** linfocitos $T_H1$ y $T_H2$
   - **e.** inmunidad natural y artificial
   - **f.** antígenos timodependientes y timoindependientes
   - **g.** linfocitos T $CD8^+$ y LTC
   - **h.** inmunoglobulina y TCR
2. ¿Qué representa el CMH? ¿Cuál es la función del CMH? ¿Qué tipos de linfocitos T interactúan con las moléculas de clase I del CMH? ¿Con las moléculas clase II del CMH?
3. DIBÚJELO Marcar las cadenas pesadas y las regiones variables y Fc de este anticuerpo típico. Indicar el sitio de unión al antígeno. Esquematice un anticuerpo IgM.




4. Mediante un diagrama, explique la función de los linfocitos T y B en la inmunidad.
5. Explique una función de los tipos celulares: LTC, $T_H$, y $T_{reg}$. ¿Qué es una citocina?

6. DIBÚJELO
   a. En el gráfico que figura a continuación, en el tiempo A, el huésped recibió una inyección de toxoide tetánico. Muestre la respuesta frente a una dosis de refuerzo en el tiempo B.
   b. Identifique la respuesta de anticuerpos de este mismo individuo a la exposición a un nuevo antígeno indicado en el tiempo B.




7. ¿De qué modo cada uno de los siguientes elementos prevendrían la infección?
   a. anticuerpos contra las fimbrias de *Neisseria gonorrhoeae*
   b. anticuerpos contra la manosa de las células del huésped
8. ¿Cómo puede un ser humano formar más de mil millones de anticuerpos diferentes con solo 35 000 genes distintos?
9. Explique por qué una persona que se recupera de una enfermedad puede ocuparse de otras con la enfermedad sin temor de contraerla.
10. NÓMBRELO Esta célula se encuentra en piel y tejido linfoide. Es un fagocito y activa los linfocitos T.

## Preguntas de opciones múltiples

Emparejar las siguientes opciones con los enunciados 1-4:

a. resistencia innata
b. inmunidad activa adquirida naturalmente
c. inmunidad pasiva adquirida naturalmente
d. inmunidad activa adquirida artificialmente
e. inmunidad pasiva adquirida artificialmente

1. El tipo de protección proporcionada por la inyección de toxoide diftérico
2. El tipo de protección proporcionada por la inyección de suero antirrábico
3. El tipo de protección que resulta de la recuperación de una infección
4. La inmunidad de un recién nacido contra la fiebre amarilla

Combinar las siguientes opciones para las afirmaciones de las preguntas 5-7:

a. IgA
b. IgD
c. IgE
d. IgG
e. IgM

5. Anticuerpos que protegen al feto y al recién nacido.
6. Los primeros anticuerpos sintetizados, especialmente eficaces contra microorganismos.
7. Anticuerpos que se unen a los mastocitos y participan en las reacciones alérgicas.
8. Colocar los siguientes elementos en la secuencia correcta para desencadenar una respuesta de anticuerpos: (1) el linfocito $T_H$ reconoce al linfocito B; (2) el antígeno toma contacto con la CPA; (3) un fragmento del antígeno se dirige a la superficie de la CPA; (4) el $T_H$ reconoce al antígeno digerido y al CMH; (5) prolifera el linfocito B.
   a. 1, 2, 3, 4, 5
   b. 5, 4, 3, 2, 1
   c. 3, 4, 5, 1, 2
   d. 2, 3, 4, 1, 5
   e. 4, 5, 3, 1, 2
9. Un paciente que sufrió un trasplante renal experimentó un rechazo citotóxico a su nuevo riñón. Colocar en orden las siguientes afirmaciones para ese rechazo: (1) sucede la apoptosis; (2) el linfocito T $CD8^+$ se convierte en LTC; (3) se liberan granzimas; (4) las moléculas de clase I del CMH activan los linfocitos $CD8^+$; (5) se libera perforina.
   a. 1, 2, 3, 4, 5
   b. 5, 4, 3, 2, 1
   c. 4, 2, 5, 3, 1
   d. 3, 4, 5, 1, 2
   e. 2, 3, 4, 1, 5
10. Los pacientes con el síndrome de Chédiak-Higashi sufren diversos tipos de cáncer. ¿Cuál de las siguientes células son las que con más probabilidad faltan en estos pacientes?
    a. linfocitos $T_{reg}$
    b. linfocitos $T_H1$
    c. linfocitos B
    d. células NK
    e. linfocitos $T_H2$

## Preguntas de razonamiento

1. Las inyecciones de LTC eliminaron por completo todos los virus de hepatitis B de ratones infectados, pero solo mataron el 5% de las células hepáticas infectadas. Explicar cómo los LTC curaron a los ratones.
2. ¿Por qué la deficiencia de las proteínas de la dieta se asocia con un aumento de la susceptibilidad a las infecciones?
3. Una prueba cutánea a la tuberculina positiva muestra la inmunidad celular para *Mycobacterium tuberculosis*. ¿Cómo una persona adquiere esta inmunidad?
4. En sus vacaciones a Australia, Janet fue picada por una serpiente marina. Ella sobrevivió gracias a que el médico de la guardia le inyectó suero antiofídico para neutralizar la toxina. ¿Qué es el suero antiofídico? ¿Cómo se obtiene?

## Preguntas de aplicación clínica

1. Una mujer tuvo una salmonelosis potencialmente mortal que fue tratada con suero anti-*Salmonella*. ¿Cómo actúa este tratamiento cuando fracasan los antibióticos y su propia respuesta inmunitaria?
2. Un paciente con sida presenta un recuento bajo de linfocitos $T_H$. ¿Por qué este paciente tiene dificultad para formar anticuerpos? ¿Cómo hace este paciente para formar *cualquier* anticuerpo?
3. En un paciente con diarrea crónica se determinó que carecía de IgA en sus secreciones, aunque presentaba concentración normal de IgA sérica. ¿Qué es incapaz de producir este paciente?
4. Los lactantes (menores de 1 año) que contraen dengue tienen una posibilidad mayor de fallecer si sus madres padecieron dengue antes del embarazo. Explicar por qué.



## Desde la clínica

Como enfermera en un centro de vacunación, usted encuentra a Eric, un lactante saludable, en su consulta a los 2 meses. Su madre pregunta qué vacunas debe recibir y usted le explica que en ese momento Eric debe recibir la segunda dosis de la vacuna contra la hepatitis B, junto con las primeras dosis de vacunas para proteger contra rotavirus, difteria, tétanos, pertussis, *Haemophilus influenza* tipo b, neumococo y polio. **La madre de Eric está alarmada porque su hijo debe recibir "demasiadas inyecciones de una vez, cuando es demasiado pequeño". ¿Cómo debería responderle a la madre?**

*Pista: lea acerca de vacunas en la página 493 y en el* ***Cuadro 18.3****.*

W Nota: las respuestas de **Desde la clínica** se encuentran en el sitio web de este libro.

# 18

# Aplicaciones prácticas de la inmunología

En los **Capítulos 16** y **17** examinamos las bases del sistema inmunitario, por el cual el cuerpo reconoce y se defiende contra microbios, toxinas o tejidos extraños. En este capítulo describiremos algunas herramientas útiles que surgieron a partir del conocimiento de las bases del sistema inmunitario. En el capítulo anterior se hizo una breve mención de las vacunas. La fotografía muestra una primera línea de defensa, el epitelio de la tráquea del ser humano, colonizada por la bacteria *Bordetella pertussis*. La importancia de la vacunación contra la enfermedad causada por este patógeno es el centro del **Caso clínico**. En este capítulo ampliaremos la descripción de este importante campo de la inmunología no solo para referirnos a las vacunas, sino también a otras aplicaciones prácticas. El diagnóstico de enfermedad, por ejemplo, suele depender de pruebas en las que intervienen los anticuerpos y la especificidad del sistema inmunitario.

**Epitelio de la tráquea humana, colonizada por la bacteria *Bordetella pertussis*.**

# Vacunas

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

- **18-1** Definir *vacuna*.
- **18-2** Explicar cómo actúa la vacunación.
- **18-3** Diferenciar los siguientes conceptos y proporcionar un ejemplo de cada uno: vacunas atenuadas, inactivadas, toxoide, subunidad y conjugada.
- **18-4** Comparar las vacunas constituidas por subunidades y las vacunas de ácidos nucleicos.
- **18-5** Comparar y señalar las diferencias en la producción de vacunas con gérmenes atenuados y muertos, vacunas recombinantes y vacunas de DNA.
- **18-6** Definir *adyuvante*.
- **18-7** Explicar el valor de las vacunas y describir sus riesgos aceptables.

Mucho antes de la invención de las vacunas se sabía que las personas que se recuperaban de ciertas enfermedades, como la viruela, eran en lo sucesivo inmunes a la enfermedad. Los médicos chinos pueden haber sido los primeros en tratar de aplicar este fenómeno para prevenir la enfermedad cuando hacían inhalar a sus niños costras desecadas de viruela.

En 1717, Lady Mary Montagu informó de sus viajes a Turquía que "una mujer mayor venía con una cáscara de nuez llena de material de la mejor clase de viruela y preguntaba qué vena quería que abriese, y colocaba en ella tanto veneno como el que podía contener la cabeza de su aguja". Esta práctica solía conducir a una enfermedad leve de una semana de duración y a continuación la persona quedaba protegida contra la viruela. Este procedimiento denominado **variolización** se tornó en una práctica habitual en Inglaterra. Sin embargo, lamentablemente en ocasiones producía un caso raro de viruela. En el siglo XVIII, en Inglaterra, la tasa de mortalidad asociada con la variolización era de alrededor del 1%, una mejora significativa mayor del 50% de la tasa de mortalidad que podría esperarse por la viruela. En 1840, finalmente se prohibió el uso de la variolización.

El médico Edward Jenner comenzó una serie de experimentos en 1798 en los cuales inoculaba de modo deliberado a personas con el virus de la viruela bovina en un intento de prevenir la viruela. Hizo esto porque había observado que aquellos infectados por la enfermedad leve no contraían la viruela. La inoculación del virus de la viruela bovina era más segura que la variolización y se utilizó en todo el mundo para prevenir la viruela. En honor al trabajo de Jenner, Pasteur acuñó el término *vacunación* (del latín *vacea*, que significa vaca).

Una **vacuna** es una suspensión de organismos o sus fracciones que se utiliza para inducir inmunidad. Dos siglos más tarde, la vacunación logró erradicar la enfermedad de la viruela en todo el mundo, así como la peste bovina, una enfermedad viral del ganado bovino. El sarampión, la poliomielitis y varias otras enfermedades infecciosas también fueron blancos para la erradicación. Véase **Enfoque clínico**, página 498.

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

✓ ¿Cuál es la etimología (origen) de la palabra *vacuna*? **18-1**

## Principios y efectos de la vacunación

El desarrollo de las vacunas basado en el modelo de la vacuna antivariólica es la única aplicación más importante de la inmunología. En la actualidad sabemos que las inoculaciones de Jenner actuaban porque el virus de la viruela bovina, que no es un patógeno grave, está estrechamente relacionado con virus de la viruela. La inyección, por escarificación de la piel, provocaba una respuesta inmunitaria primaria en los receptores y conducía a la formación de anticuerpos y células de memoria a largo plazo. Más tarde, cuando el receptor se encontraba con el virus de la viruela, se estimulaban las células de memoria y producían una respuesta inmunitaria secundaria, intensa y rápida (véase **Fig. 17.17**, página 486). Esta respuesta recuerda la inmunidad adquirida con la recuperación de la enfermedad. La vacuna con el virus de la viruela bovina (*cowpox*) fue reemplazada enseguida por una vacuna con el virus vacuna (*vaccinia*). Este virus también confiere inmunidad contra la viruela, aunque extrañamente poco se conoce acerca del origen certero de este importante virus. Presenta diferencias genéticas con el virus de la viruela bovina y puede ser un híbrido de una mezcla accidental de los virus de la viruela bovina y el de la viruela humana, o quizá alguna vez haya sido la causa de una enfermedad ahora extinguida, la viruela de los caballos.

Muchas de las enfermedades transmisibles pueden controlarse por métodos conductuales y ambientales. Por ejemplo, las medidas sanitarias adecuadas pueden evitar la diseminación del cólera, y el uso de condones puede retrasar la diseminación de las enfermedades de transmisión sexual. Si la prevención fracasa, las enfermedades bacterianas a menudo pueden tratarse con antibióticos. Sin embargo, con frecuencia las enfermedades virales no pueden tratarse de manera eficaz una vez contraída. Por consiguiente, la vacunación suele ser el único método fiable para el control de las enfermedades virales. Para controlar una enfermedad, no necesariamente se requiere que alguien sea inmune a ella. Si la mayor parte de la población es inmune, un fenómeno denominado **inmunidad colectiva o de grupo**, los brotes se limitan a casos esporádicos debido a que no hay suficientes individuos susceptibles para favorecer la diseminación de epidemias.

En los **Cuadros 18.1** y **18.2** se mencionan las principales vacunas utilizadas para prevenir las enfermedades bacterianas y virales en Estados Unidos. En el **Cuadro 18.3** se muestran las recomendaciones para las inmunizaciones en la niñez contra algunas de estas

### Caso clínico: el valor de la prevención

Esther Kim, una niña de 3 semanas de edad, es llevada por sus padres a la sala de guardia. Tuvo fiebre y tos en los últimos 5 días, pero ahora la tos es más intensa y le produce vómitos. El hermano de 7 años de Esther, Mark, ha tenido rinorrea y tos leve. Los Kim no pensaron que la enfermedad de Esther era grave hasta que comenzó a vomitar. El doctor Roscelli, médico residente, internó a la pequeña Esther para realizarle estudios y observación. Estuvo hospitalizada durante 5 días.

**¿Qué infección tiene Esther?**

## CUADRO 18.1 Principales vacunas utilizadas en Estados Unidos para prevenir enfermedades bacterianas en los seres humanos

| Enfermedad | Vacuna | Recomendación | Refuerzo |
|---|---|---|---|
| Meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b | Polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado con proteína para aumentar la eficacia | Niños antes de la edad escolar; véase **Cuadro 18.3** | No recomendado |
| Meningitis meningocócica | Polisacárido purificado de *Neisseria meningitidis* | Para personas con riesgo sustancial de infección. Recomendada para estudiantes novatos, en especial los que viven en residencias | No se ha establecido su necesidad |
| Neumonía neumocócica | Polisacárido purificado de 7 cepas de *Streptococcus pneumoniae* | Para adultos con ciertas enfermedades crónicas; personas mayores de 65 años; niños de 2-23 meses | Ninguno si la primera dosis se administró ≥ 24 meses |
| Tétanos, difteria y pertussis | DTaP (niños menores de 3), Tdap (niños mayores y adultos), Td (refuerzo para tétanos y pertussis) | DTaP (meses 2, 4, 6, 15-18; años 4-6)* Td (adultos cada 10 años); Tdap (similar a Td; dosis única para niños de 11-12 años, o adultos); refuerzo cada 10 años | Tdap (refuerzo) cada 10 años |

*Para los detalles, véase www.cdc.gov

## CUADRO 18.2 Principales vacunas utilizadas en Estados Unidos para prevenir enfermedades virales en los seres humanos

| Enfermedad | Vacuna | Recomendación | Refuerzo |
|---|---|---|---|
| Viruela | Virus atenuados | Lactantes a los 12 meses de edad | (Se desconoce la duración de la inmunidad) |
| Hepatitis A | Virus inactivados | Sobre todo para viajeros a regiones endémicas y protección de los contactos durante los brotes | Duración de la protección estimada en cerca de 10 años |
| Hepatitis B | Fragmentos antigénicos de virus | Lactantes y niños, véase **Cuadro 18.3**; adultos, en especial el personal sanitario, varones homosexuales, drogadictos intravenosos, personas heterosexuales con parejas múltiples y contactos en el hogar con portadores de hepatitis B | Duración de la protección al menos de 7 años; necesidad de refuerzos incierta |
| Herpes zóster | Virus atenuados | Adultos mayores de 60 años | No recomendado |
| Papilomavirus humano | Fragmentos antigénicos de virus | Niños y niñas, 11-12 años | Duración de al menos 5 años |
| Influenza (gripe) | Vacuna inyectada, virus inactivados (para algunos casos, se dispone de una vacuna administrada por vía nasal con virus atenuados) | Enfermos crónicos, incluso niños mayores de 6 meses. Adultos mayores de 65 años. Niños sanos entre 6 y 23 meses (debido al riesgo mayor de internaciones relacionadas). Personal sanitario y otros en contacto con grupos de alto riesgo. Las personas sanas entre 5 y 49 años pueden recibir la vacuna intranasal | Anual |
| Sarampión | Virus atenuados | Lactantes a los 15 meses de edad | Adultos si están expuestos durante el brote |
| Parotiditis | Virus atenuados | Lactantes a los 15 meses de edad | Adultos si están expuestos durante el brote |
| Poliomielitis | Virus muertos | Niños, véase **Cuadro 18.3**; adultos, cuando el riesgo de exposición lo justifica | (Se desconoce la duración de la inmunidad) |
| Rabia | Virus muertos | Biólogos en contacto con animales silvestres en áreas endémicas; veterinarios; personas expuestas al virus de la rabia por mordeduras | Cada 2 años |
| Rotavirus | Rota Teq; rotavirus modificado; vacuna Rotarix, cepa atenuada | Oral, para lactantes hasta los 8 meses | No recomendado |
| Rubéola | Virus atenuados | Lactantes a los 15 meses de edad; para mujeres en edad de concebir que no están embarazadas | Adultos si están expuestos durante el brote |
| Viruela | Virus de la vacuna vivos | Cierto personal militar y sanitario | Duración de la protección estimada en cerca de 3 a 5 años |

CUADRO **18.3** **Calendario de inmunización recomendado para personas de 0-12 años, Estados Unidos, 2014 (CDC)**

| Vacuna ▼ | Al nacer | 1 m | 2 m | 4 m | 6 m | 12 m | 15 m | 18 m | 19-23 m | 2-3 años | 4-6 años | 11-12 años |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Hepatitis B** | Hep B | Hep B | | | | Hep B | | | | | | |
| **Rotavirus** | | | Rv | Rv | Rv | | | | | | | |
| **Difteria, tétanos, pertussis** | | | DTaP | DTaP | DTaP | | DTaP | | | | DTaP | |
| ***Haemophilus influenzae* tipo b** | | | Hib | Hib | Hib | Hib | | | | | | |
| **Antineumocócica*** | | | PCV | PCV | PCV | PCV | | | | PPSV | | |
| **Poliovirus inactivado** | | | IPV | IPV | | IPV | | | | | IPV | |
| **Influenza (gripe)** | | | | | Influenza (anual) | | | | | | | |
| **Sarampión, parotiditis y rubéola** | | | | | | MMR | | | | | MMR | |
| **Varicela** | | | | | | Varicela | | | | | Varicela | |
| **Hepatitis A†** | | | | | | Hep A (2 dosis) | | | | | | |
| **Meningocócica‡** | | | | | | | | | | MCV | | |
| **Papilomavirus humano§** | | | | | | | | | | | | HPV |

*Nota:* las vacunas se enumeran debajo de las edades usualmente recomendadas. Las barras sombreadas indican los límites de edades recomendados para la inmunización. Para aquellos que retrasan o comienzan después, véase el calendario de "puesta al día". Información adicional en *www.cdc.gov*.
*PCV = vacuna antineumocócica conjugada; PPSV = vacuna antineumocócica polisacárida.
†Las dos dosis con al menos 6 meses de separación.
‡Vacuna contra meningococo conjugada (MCV) para niños de 2-20 años de edad, con sistemas inmunitarios defectuosos y otras situaciones de alto riesgo.
§Tres dosis en un período de 6 meses entre los 11 y 12 años de edad.

enfermedades. Los viajeros estadounidenses que podrían exponerse al cólera, la fiebre amarilla u otras enfermedades no endémicas en Estados Unidos pueden obtener las recomendaciones de la inmunización actual en el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos y en las agencias locales de salud pública.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ A menudo, la vacunación es la única manera factible para controlar la mayoría de las infecciones virales. ¿Por qué es esto? **18-2**

## Tipos de vacunas y sus características

Existen varios tipos básicos de vacunas. Algunas de las más nuevas pudieron lograrse gracias a los adelantos en el conocimiento y la tecnología desarrollados en los últimos años.

### Vacunas con microorganismos vivos atenuados

La debilitación deliberada, conocida como *atenuación*, puede conducir a la producción de **vacunas atenuadas**. Cuando se comenzó a utilizar el cultivo celular para producir virus con fines de investigación, se comprendió que el período extenso de cultivo celular era, en sí mismo, un medio para atenuar virus patógenos. Este hallazgo amplió el número de enfermedades prevenibles, sobre todo para los seres humanos.

Las vacunas con microorganismos vivos producen un cuadro semejante a una infección real. Como el patógeno se reproduce dentro de las células del huésped, en general se induce la inmunidad tanto celular como humoral. La inmunidad permanente, en especial con virus, a menudo se logra mediante inmunizaciones sin refuerzos y no es inusual alcanzar tasas de eficacia del 95%. Es probable que esta eficacia a largo plazo se deba a que los virus atenuados se replican en el cuerpo, lo que aumenta la dosis original y actúa como una serie de inmunizaciones secundarias (refuerzos).

### Vacunas con microorganismos inactivados

Las **vacunas con microorganismos inactivados** emplean microbios que han sido muertos por formol o fenol. Las vacunas con virus inactivados utilizadas en seres humanos incluyen aquellas contra la rabia, la influenza (Fig. 18.1) y la poliomielitis (vacuna Salk). En términos generales, estas vacunas se consideran más seguras que las que uti-



**Figura 18.1 Virus de influenza que crece en huevos embrionados.** (Véase Fig. 13.7, página 367). Para elaborar la vacuna, el virus se inactiva.

? ¿Este método de cultivo viral será un problema para las personas alérgicas a los huevos?

lizan organismos vivos. Las vacunas con bacterias inactivadas comprenden las empleadas para la neumonía neumocócica y el cólera. En comparación con las que emplean organismos vivos atenuados, las vacunas inactivadas a menudo requieren dosis de refuerzo repetidas. También inducen una inmunidad sobre todo humoral de anticuerpos, que las convierte en menos eficaces que las vacunas atenuadas para inducir la inmunidad celular. Varias de las vacunas con gérmenes inactivados se están reemplazando por tipos más nuevos y eficaces como la utilizada contra pertussis (tos convulsa) y fiebre tifoidea.

## Vacunas de subunidades

Las **vacunas de subunidades** utilizan solo aquellos fragmentos antigénicos de un microorganismo que mejor estimulan una respuesta inmunitaria. Esto evita los peligros asociados con el uso de organismos patógenos vivos o muertos. Las vacunas de subunidades que se producen por técnicas de modificación genética, lo que significa que se programan otros microbios para producir la fracción antigénica deseada, se denominan **vacunas recombinantes**. Por ejemplo, la vacuna contra el virus de la hepatitis B está compuesta por una fracción de la cubierta proteica viral producida por una levadura genéticamente modificada (véase Capítulo 8).

Las **vacunas con partículas similares a virus (VLP, *virus-like particle*)** se asemejan a los virus intactos, pero no contienen ningún material genético viral. Un ejemplo es la vacuna para el virus de la hepatitis B, que consta de una porción de la cubierta proteica del virus producida por una levadura genéticamente modificada. Las vacunas para el papilomavirus humano (HPV), que causa muchos de los cánceres cervicales y verrugas genitales, también son vacunas VLP.

Los **toxoides**, es decir toxinas inactivadas, son vacunas provenientes de las toxinas producidas por un patógeno. Desde hace mucho, los toxoides tetánicos y diftéricos son parte de la serie estándar de inmunizaciones de la niñez. Requieren una serie de inyecciones para lograr la inmunidad completa, seguida por refuerzos cada 10 años. Muchos adultos mayores no han recibido refuerzos; es probable que posean niveles bajos de protección. Antes de contar con los antibióticos para tratar la difteria, la enfermedad se trataba con **antitoxinas**, esto es, suero que contiene anticuerpos contra la toxina. Una enfermedad en la que aún se utiliza este tratamiento es el tétanos. Puede proporcionar protección contra la toxina tetánica cuando hay riesgo de tétanos y el paciente no tiene actualizada la vacunación.

Algunos patógenos, más notablemente *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), son virulentos sobre todo por sus cápsulas de polisacáridos, que les confieren resistencia a la fagocitosis. La vacuna usada contra la neumonía neumocócica tiene como objetivo esta cápsula. Una vacuna contra *Neisseria meningitidis* utiliza un mecanismo similar.

## Vacunas conjugadas

En los últimos años se han desarrollado **vacunas conjugadas** para tratar la respuesta inmunitaria deficiente de niños hacia las vacunas constituidas por polisacáridos capsulares. Los polisacáridos son antígenos timoindependientes; el sistema inmunitario de los niños no responde bien frente a estos antígenos hasta los 15 a 24 meses de edad (véase Fig. 17.7, página 477). Los polisacáridos se combinan con proteínas, como el toxoide diftérico o el tetánico; este enfoque condujo a una vacuna muy satisfactoria contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), la que confiere protección significativa incluso a los 2 meses.

## Vacunas de ácidos nucleicos (DNA)

Las **vacunas de ácidos nucleicos**, o *vacunas de DNA*, figuran entre las más nuevas y promisorias. Los experimentos con animales muestran que los plásmidos de DNA "desnudo" inyectados en el músculo dan por resultado la producción de la proteína codificada en el DNA. La inyección puede hacerse con la aguja convencional o por el método más eficaz de "bombardeo génico" (descrito en el Capítulo 9, página 245, y en la Fig. 9.6), que transporta la vacuna a muchos núcleos de células de la piel. Los antígenos proteicos son transportados a la médula ósea roja y estimulan la inmunidad tanto humoral como celular. También tienden a ser expresados por períodos extensos, con buena memoria inmunológica. Sin embargo, las vacunas basadas en cápsulas polisacáridas de bacterias pueden no ser hechas por este método.

Se han aprobado dos vacunas de DNA para animales: una que protege a los caballos del virus del Nilo occidental y otra que protege al salmón criado en el país de una enfermedad viral grave. Están en curso las pruebas clínicas en seres humanos de las vacunas de DNA para varias enfermedades diferentes; es de esperar la inmunización en seres humanos con algunas de estas vacunas en los próximos años. Estas vacunas tendrían ventajas particulares para las regiones menos desarrolladas del mundo. El "bombardeo génico" eliminaría la necesidad de grandes cantidades de agujas y jeringas y estas vacunas no requerirían refrigeración. Los procesos de elaboración de estas vacunas son muy similares para las diferentes enfermedades, lo que debería disminuir los costes.

## Caso clínico

El doctor Roscelli examina a Esther todos los días que se encuentra en el hospital. En ningún momento utiliza barbijo y no sospecha pertussis (tos convulsa) hasta que el médico de cabecera sugiere realizarle a Esther un hisopado de fauces y solicita una prueba de PCR para la bacteria. Con bastante seguridad, el hisopado es positivo para DNA de *Bordetella pertussis*.

**¿Por qué piensa usted que el doctor Roscelli no sospechó pertussis cuando Esther ingresó en la Sala de Urgencias?**

493 497 500 503 508 511

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ La experiencia mostró que las vacunas atenuadas tienden a ser más eficaces que las vacunas inactivadas. ¿Por qué? **18-3**
- ✓ ¿Cuál es más probable que sea útil para prevenir una enfermedad causada por una bacteria capsulada como neumococo: una vacuna de subunidad o una vacuna de ácido nucleico? **18-4**

## Desarrollo de nuevas vacunas

Una vacuna eficaz es el método más deseable para el control de las enfermedades; evita que el individuo padezca la enfermedad a la cual está dirigida y suele ser un método más económico. Esto tiene una importancia fundamental en los países en vías de desarrollo.

Aunque el interés en el desarrollo de vacunas disminuyó con la introducción de los antibióticos, se ha intensificado en los últimos años. Uno de los factores que contribuyó a esta disminución fue el temor a los juicios en Estados Unidos. Sin embargo, la promulgación de la ley *National Childhood Vaccine Injury Act* en 1986, que limita la responsabilidad de los fabricantes de vacunas, contribuyó a revertir esta tendencia. Aun así, las compañías farmacéuticas encuentran que los fármacos más rentables son los que se administran de forma diaria durante períodos prolongados, por ejemplo, los aquellos tomados para la diabetes o la hipertensión arterial. Por el contrario, una vacuna de la que se requieren pocas inyecciones o incluso una vez en la vida es intrínsecamente menos atractiva dado que el beneficio potencial es menor.

Históricamente, las vacunas solo podían desarrollarse cuando se obtenían cantidades grandes del patógeno en animales; por ejemplo, el virus de la vacuna para la viruela se inoculaba en el vientre rasurado de terneros. Lamentablemente, muchos virus que causan enfermedades humanas no crecen en animales. La introducción de vacunas contra la poliomielitis, el sarampión, la parotiditis y varias otras enfermedades virales que solo pueden crecer en seres humanos surgió después del desarrollo de las técnicas de cultivo celular. Los cultivos celulares provenientes de fuentes humanas, o más a menudo de animales como los monos, que están estrechamente relacionados con los seres humanos, posibilitaron el crecimiento de estos virus a gran escala. Un modelo animal conveniente que permite el desarrollo de varios virus es el embrión de pollo (véase **Fig. 13.7**, página 367), en el cual se desarrollaron virus para varias vacunas (p. ej., influenza) (véase **Fig. 18.1**). Es interesante destacar que la primera vacuna contra el virus de la hepatitis B utilizó antígenos virales extraídos de personas crónicamente infectadas, ya que no se disponía de otra fuente.

Las vacunas recombinantes y las de DNA no necesitan células o un huésped animal para el crecimiento del agente de la vacuna. Esto evita un problema fundamental con ciertos virus que no crecen bien en cultivos celulares (p. ej., hepatitis B).

Las plantas son también una fuente potencial para la elaboración de vacunas. Se realizaron ensayos clínicos humanos con patatas diseñadas por ingeniería genética para producir proteínas antigénicas a partir de ciertas bacterias o virus patógenos. Sin embargo, lo más probable es que las plantas para este propósito no sean usadas directamente como alimentos, pero sí como un sistema de producción para dosis de proteínas antigénicas que podrían ser tomadas como píldoras. Las plantas del tabaco son un candidato destacado para este uso porque es muy poco probable que contaminen la cadena de alimentos.

Las vacunas orales tienen ventajas por muchas razones, incluso más allá de eliminar la necesidad de las inyecciones. En primer lugar, serían especialmente eficaces para proteger contra las enfermedades causadas por patógenos que invaden el organismo a través de las mucosas. Ejemplos de vacunas orales actuales son las que se administran contra poliomielitis, rotavirus, adenovirus y cólera. Las vacunas orales contra tuberculosis, *C. difficile* e influenza se encuentran en etapa de desarrollo. En el caso de influenza, hay una vacuna que se administra como aerosol intranasal, lo cual permite que algunas personas eviten las inyecciones.

La denominada "edad de oro" de la inmunología sucedió entre 1870 y 1910, cuando se descubrieron la mayor parte de los elementos básicos de la inmunología y se desarrollaron varias vacunas importantes. Es posible que estemos por ingresar en otra edad de oro en la cual la incorporación de nuevas tecnologías hace frente a las enfermedades infecciosas emergentes y a los problemas que se originan de la eficacia decreciente de los antibióticos. Es notable que no existan vacunas útiles contra clamidias, hongos, protozoos o helmintos de los seres humanos. Además, las vacunas para algunas enfermedades, como cólera y tuberculosis, no brindan protección de modo fiable. En este momento se encuentran en etapa experimental vacunas para muchas enfermedades, que varían desde aquellas dirigidas a enfermedades con importante mortalidad, como sida y paludismo, a las que solo causan cuadros comunes como otalgias. Pero es probable que encontremos que las vacunas más fáciles ya se hayan hecho.

No solo las enfermedades infecciosas constituyen blancos posibles para las vacunas. Se están realizando investigaciones sobre vacunas potenciales para tratar y prevenir la adicción a la cocaína, la enfermedad de Alzheimer, el cáncer y para la anticoncepción.

Casi todas las vacunas actuales tienen como mecanismo de acción la producción de anticuerpos humorales. Se necesitan vacunas que confieran inmunidad basada en linfocitos T, las cuales serían especialmente útiles contra tuberculosis, HIV y cáncer. La variabilidad antigénica también sigue siendo un problema; por ejemplo, el virus de influenza cambia la característica cada año y se requiere una nueva vacuna anual. Como cuestión práctica, si el antígeno cambia más rápido que una vez al año –p. ej., HIV cambia su estructura antigénica en forma diaria–, no puede ser controlado por las vacunas

ENFOQUE CLÍNICO

# Un problema de salud mundial

Como se ve en este recuadro, usted encontrará una serie de preguntas que los científicos de salud pública se hacen a sí mismos cuando intentan reducir la ocurrencia de enfermedades. Trate de responder cada pregunta antes de pasar a la siguiente.

1. María, una joven de 17 años, regresó a los Estados Unidos de un viaje religioso a Roma. Enseguida después presentó fiebre y manchas rojas diminutas con centros blanco-azulados dentro de su boca (**Fig. A**). Dos días más tarde presentó un exantema sobre su cara, que luego se diseminó al tronco y las extremidades. Después Joanie, una pequeña niña de 2 años de edad de la iglesia de María, presentó fiebre y se le diagnosticó neumonía. En total, 34 personas de la iglesia de María tuvieron exantema maculopapuloso, fiebre (> 38 °C) y al menos uno de los siguientes síntomas: tos, conjuntivitis o síntomas similares a un resfrío.

   **¿Cuál fue la enfermedad? (*Pista:* véase Enfoque en las enfermedades 21.1, página 584).**

2. La prueba de anticuerpos IgM contra sarampión confirmó el diagnóstico. El sarampión es una enfermedad viral muy contagiosa que puede causar neumonía, diarrea, encefalitis y muerte.

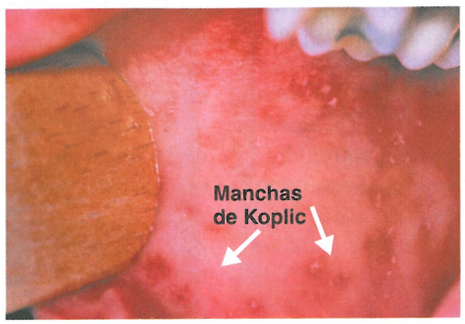



**Figura A Manchas de Koplic en el interior de las mejillas.**

**¿Cómo contrajo María el sarampión?**

3. María viajó a Italia durante 2 semanas con su grupo de la iglesia. Ella y las otras personas infectadas no habían estado vacunadas contra el sarampión.

**¿Por qué no se infectaron más personas?**

4. En 1920, antes de que apareciera la vacuna contra el sarampión, hubo cerca de 500 000 casos, con más de 7 500 muertes en los Estados Unidos. En 2013 solo se informaron 184 casos (**Fig. B**). Sin embargo, en muchos países aún hay sarampión

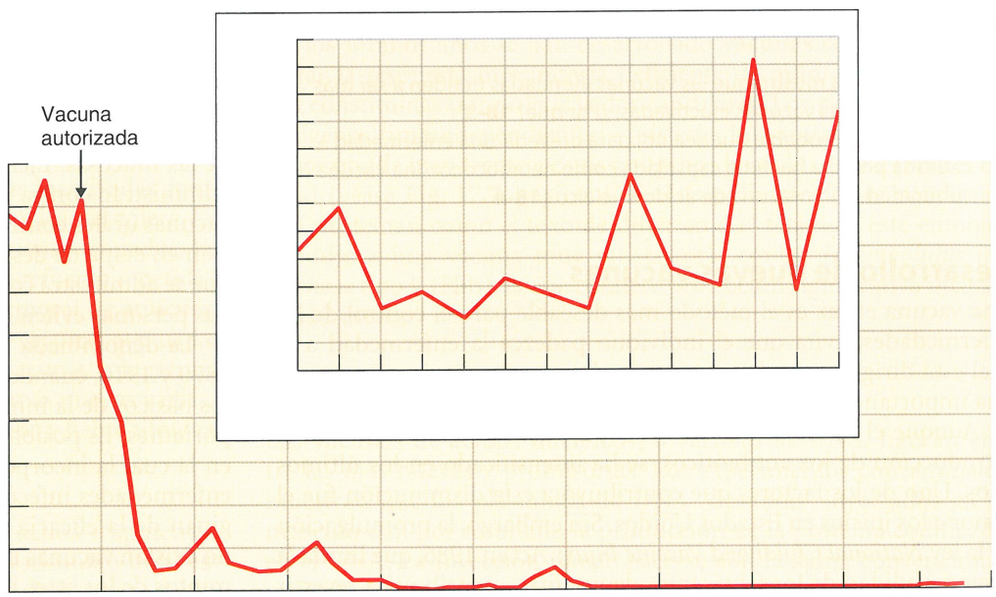



**Figura B Cantidad informada de casos de sarampión en los Estados Unidos. 1960-2013 (CDC, 2014).**

convencionales. Ahora, los ordenadores nos permiten investigar la estructura del genoma antigénico para los antígenos protectores. La "vacunología inversa" se está convirtiendo en una herramienta esencial para el desarrollo de vacunas.

## Tecnologías de vacunación

En muchos casos en la actualidad, sobre todo en las regiones menos desarrolladas, se llama a personal con entrenamiento mínimo para vacunar a grandes cantidades de personas. Esta falta de capacitación y recursos plantea problemas con las vacunas inyectables: las dosis de un único uso pueden ser costosas y la esterilización de agujas reutilizables puede no ser seguro, de modo que se investigan otros métodos de administración. Un método alternativo en etapa de desarrollo es un parche cutáneo (*Nanopatch*, nanoparche) que administra una formulación seca de una vacuna. La piel contiene gran cantidad de células presentadoras de antígenos, más que el tejido muscular al que se accede por las agujas convencionales. Otra ventaja es que las vacunas secas, como el parche cutáneo, no necesitan refrigeración. Esto tiene una importancia fundamental; la Organización Mundial de la Salud estima que la mitad de las vacunas utilizadas en África son ineficaces debido a la refrigeración defectuosa de las ampollas de las vacunas inyectables.

Incluso en el mundo desarrollado, la enorme cantidad de inyecciones requeridas para los lactantes y niños hace deseable crear combinaciones múltiples de vacunas. La *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos ha aprobado recientemente una vacuna combinada nueva para pertussis, difteria, tétanos, poliomielitis y *Haemophilus influenza* tipo b (Hib).

(**Fig. C**). En todo el mundo se produjeron 20 millones de casos en 2012, que ocasionaron 320 muertes por día.

**¿Qué sucedería si interrumpimos la vacunación contra el sarampión?**

**5.** Si no hubiera vacunas, habría muchos más casos de sarampión y, junto con esto, más secuelas graves y más muertes. Algunas enfermedades prevenibles por vacunas son todavía bastante prevalentes en otras partes del mundo. Como sucedió en este caso, los viajeros llevaron estas enfermedades a los Estados Unidos sin saberlo, y si la gente no hubiese estado protegida por vacunas, estas enfermedades podrían haberse diseminado con rapidez en toda la población para causar una epidemia.

La *Measles Initiative* es una asociación –encabezada por la Cruz Roja Estadounidense, la Fundación de las Naciones Unidas, UNICEF, los *Centers for Disease Control and Prevention* de los Estados Unidos y la Organización Mundial de la Salud– comprometida a reducir las muertes por sarampión en todo el mundo. La *Measles Initiative* ha apoyado la vacunación de cerca de mil millones de niños en más de 50 países. En 2000, el sarampión causó cerca de 75 000 muertes, sobre todo en niños menores de 5 años. En 2011, las muertes por sarampión se redujeron a 158 000 personas en todo el mundo.

*Fuente*: adaptado de *MMWR* 62(36):741-743. Sep. 13, 2013.

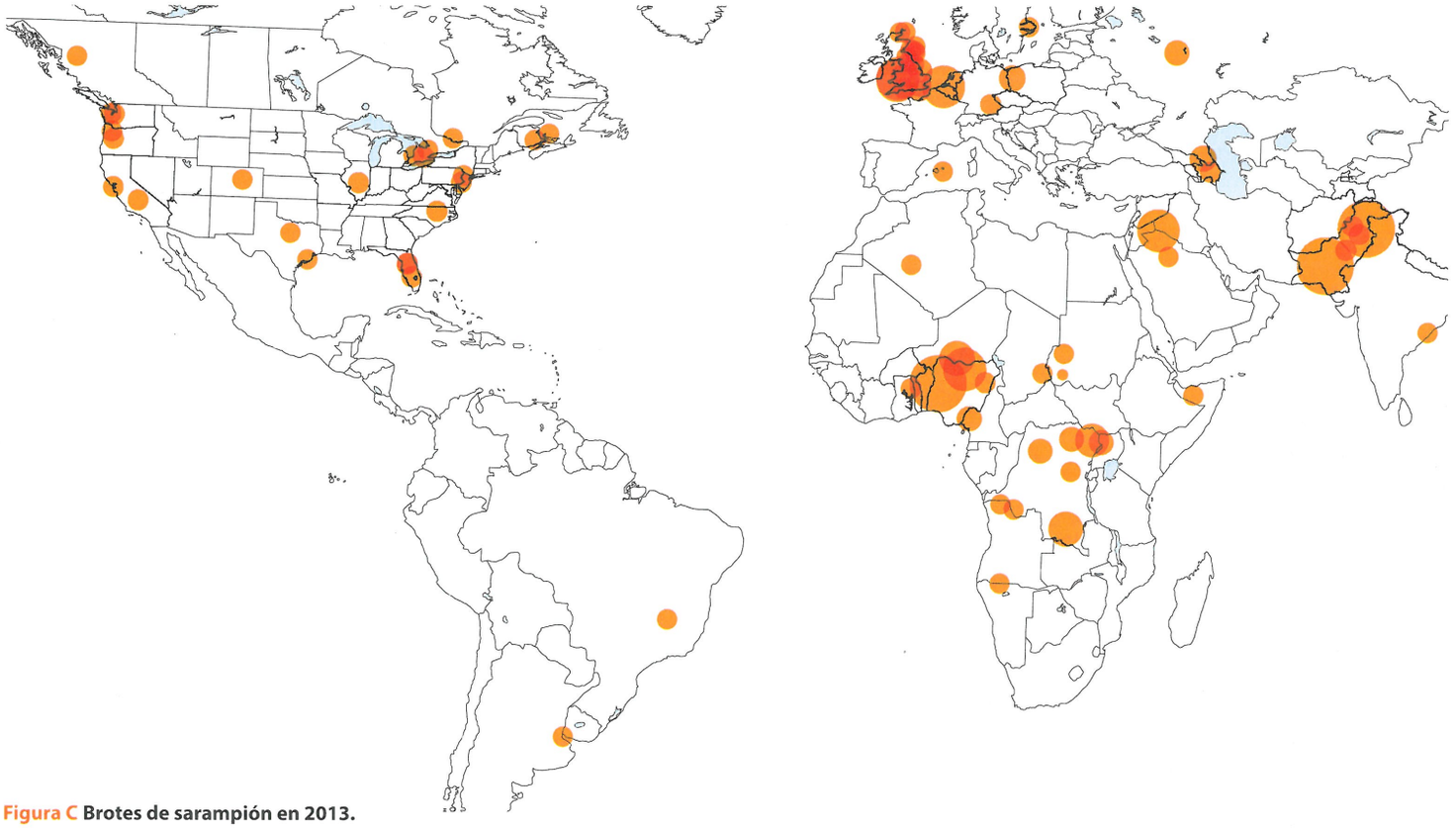


**Figura C Brotes de sarampión en 2013.**

## Adyuvantes

Al inicio de la producción comercial de las vacunas se vieron problemas ocasionales con la contaminación. Inesperadamente, una vez corregida la contaminación se encontró que a menudo las vacunas purificadas eran menos eficaces. Esto condujo a experimentos diseñados para determinar si los aditivos químicos podrían mejorar la eficacia. Para este fin se ha probado una variedad muy grande de sustancias, algunas tan extrañas como la tapioca. Esto llevó al descubrimiento casual de que ciertas sales de aluminio mejoraban la eficacia de la vacuna. En general agrupadas bajo el término de *alumbre*, estas sales de aluminio, denominadas **adyuvantes**, se combinan con muchas vacunas. Hasta ahora, el alumbre es el único adyuvante aprobado para el uso en seres humanos en los Estados Unidos. (La razón es que, según una escuela de pensamiento, se considera a los Estados Unidos "más pleiteador"). Otros adyuvantes, como MF59 (una emulsión oleoacuosa), se utilizan en Europa y otras partes. Algunos adyuvantes están aprobados solo para su uso en animales. No se conoce con exactitud el mecanismo por el que actúan los adyuvantes, pero se sabe que mejoran la respuesta inmunitaria innata, sobre todo la activación de los receptores de tipo Toll.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Qué tipo de vacuna es la formada por virus vivos de sarampión: inactivada, atenuada, recombinante o de DNA? **18-5**
- ✓ ¿Cuál es el valor de un *adyuvante*? **18-6**

## Caso clínico

La vacunación ha sido tan exitosa para reducir las infecciones de la niñez que muchos médicos jóvenes nunca han visto un caso de pertussis. Nueve días después de la exposición inicial a la enfermedad de Esther, el doctor Roscelli presentó rinorrea y 4 días después, tos. Asumió que tenía un resfrío común y se rehusó a la profilaxis recomendada con eritromicina. La investigación ulterior identifica otros siete casos de pertussis entre el personal sanitario (un terapeuta respiratorio, un técnico en radiología y cinco estudiantes de enfermería), quienes trabajan en la sala de guardia, pero no en pediatría.

**¿Cómo contrajeron la infección el doctor Roscelli y las otras siete personas?**

493 497 500 503 508 511

## Seguridad de las vacunas

Hemos visto el modo en que la variolización, el primer intento para proporcionar inmunidad contra la viruela, algunas veces produjo la enfermedad que pretendía prevenir. Sin embargo, en ese momento se consideraba que valía la pena correr el riesgo. Como veremos más adelante en este libro, aun hoy la vacuna oral contra la poliomielitis en raras ocasiones puede causar la enfermedad. En 1999, se retiró del mercado una vacuna para prevenir la diarrea de los lactantes causada por rotavirus porque varios receptores manifestaron una obstrucción intestinal potencialmente mortal. Sin embargo, cambió la reacción pública ante estos riesgos. La mayoría de los padres nunca ha visto un caso de poliomielitis o sarampión y, por consiguiente, tiende a considerar el riesgo de los efectos secundarios de las vacunas como más preocupantes que el riesgo de la enfermedad en sí. Además, a menudo los informes o los rumores de los efectos perjudiciales determinan que las personas eviten ciertas vacunas para sí o para sus niños. En particular, una relación posible entre la vacuna MMR y el autismo ha recibido una amplia publicidad. La revista que publicó primero el estudio que puso de manifiesto esta controversia más tarde la retractó; el científico principal que condujo la investigación más tarde perdió su licencia médica por acusaciones de fraude. Pero dado que el autismo es una enfermedad del desarrollo, mal comprendida, que determina que el niño se encuentre abstraído de la realidad y que suele diagnosticarse a la edad de 18 a 30 meses, cerca del momento en que casi se completan los calendarios de inmunización, algunas personas han intentado establecer una relación causa-efecto. Sin embargo, desde el punto de vista médico, la mayoría de los especialistas concuerda en que el autismo es un cuadro con un componente genético importante y comienza antes del nacimiento. Varios estudios científicos avalan la falta de apoyo a una relación entre las vacunas habituales de la niñez y el autismo o cualquier otra enfermedad. Después de un cálculo de riesgos y beneficios, algunos especialistas aún sostienen que la reintroducción de la vacuna contra rotavirus, que fuera retirada en Estados Unidos, estaría bien justificada en gran parte del mundo subdesarrollado. Ninguna vacuna será totalmente segura o eficaz, como tampoco lo es cualquier antibiótico o la mayoría de otros fármacos en ese aspecto. No obstante, las vacunas aún siguen siendo la manera más segura y eficaz para la prevención de las enfermedades infecciosas en los niños.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Por qué la vacuna oral contra la poliomielitis (Sabin) a veces podría causar la enfermedad, pero la vacuna inyectable (Salk) no? **18-7**

# Diagnóstico inmunológico

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**18-8** Diferenciar sensibilidad de especificidad en una prueba de diagnóstico.
**18-9** Definir *anticuerpos monoclonales* e identificar sus ventajas respecto de la producción convencional de anticuerpos.
**18-10** Explicar cómo se producen las reacciones de precipitación e inmunodifusión.
**18-11** Diferenciar las pruebas de aglutinación directa e indirecta.
**18-12** Diferenciar las pruebas de aglutinación y precipitación.
**18-13** Definir *hemaglutinación*.
**18-14** Explicar cómo se produce una prueba de neutralización.
**18-15** Diferenciar las pruebas de precipitación de las de neutralización.
**18-16** Explicar los fundamentos de la prueba de fijación del complemento.
**18-17** Comparar las pruebas de inmunofluorescencia directa e indirecta.
**18-18** Explicar cómo se producen las pruebas de ELISA directas e indirectas.
**18-19** Explicar cómo funciona la prueba de Western blot (electroinmunotransferencia).
**18-20** Explicar la importancia de los anticuerpos monoclonales.

A lo largo de la mayor parte de la historia, el diagnóstico de una enfermedad dependía en esencia de la observación de los signos y los síntomas de un paciente. Los escritos de los médicos de la antigüedad y medievales dejaron descripciones de muchas enfermedades que son reconocibles aún hoy. Los elementos fundamentales de las pruebas diagnósticas son la sensibilidad y la especificidad. La **sensibilidad** es la probabilidad de que la prueba sea reactiva si la muestra es verdaderamente positiva. La **especificidad** es la probabilidad que una prueba positiva no sea reactiva si una muestra es verdaderamente negativa.

## Pruebas diagnósticas inmunológicas

El conocimiento de la elevada especificidad del sistema inmunitario sugirió que esto podría utilizarse en el diagnóstico de enfermedades. De hecho, fue una observación accidental la que condujo a una de las primeras pruebas diagnósticas para una enfermedad infecciosa. Hace más de 100 años, Robert Koch estaba tratando de desarrollar una vacuna contra la tuberculosis. Observó que cuando inyectaba una suspensión de *Mycobacterium tuberculosis* a cobayos que padecían la enfermedad, el sitio de inyección se tornaba rojo y levemente hinchado uno o dos días más tarde. Esta manifestación puede reconocerse como un resultado positivo para la tan difundida prueba cutánea a la tuberculina (véase **Fig. 24.9**, página 687). Muchos colegas y universidades requieren esta prueba como parte de los procedimientos de ingreso. De hecho, Koch no tenía idea del mecanismo de la inmu-

nidad mediada por células que causaba este fenómeno ni sabía de la existencia de anticuerpos.

La inmunología nos ha proporcionado muchas otras herramientas diagnósticas invalorables, las que en su mayoría se basan en interacciones de anticuerpos humorales con antígenos. Un anticuerpo conocido puede utilizarse para identificar un patógeno (antígeno) *desconocido* mediante su reacción con él. Esta reacción puede invertirse y es posible utilizar un patógeno *conocido*, por ejemplo, para determinar la presencia de un anticuerpo desconocido en la sangre de una persona, lo cual determinaría si presenta inmunidad contra ese patógeno. Un problema que debe superarse en las pruebas diagnósticas basadas en anticuerpos es que estos no pueden verse directamente. Aun con aumentos de más de 100 000, aparecen solo como partículas borrosas y mal definidas (véase **Fig. 17.4c**, página 473). Por consiguiente, su presencia debe establecerse de forma indirecta. Describiremos una cantidad de soluciones ingeniosas para este problema.

También fue necesario vencer otras dificultades, por ejemplo, que los anticuerpos producidos en un animal estaban mezclados con muchos otros anticuerpos producidos en ese animal y las cantidades de un anticuerpo particular eran muy limitadas.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Qué propiedad del sistema inmunitario sugirió su uso como ayuda para el diagnóstico de la enfermedad: especificidad o sensibilidad? **18-8**

## Anticuerpos monoclonales

Tan pronto como se determinó que los anticuerpos eran producidos por células especializadas (linfocitos B), fue posible entender que estas eran una fuente potencial de un tipo único de anticuerpo. Si este linfocito B que producía un tipo único de anticuerpo podía aislarse y cultivarse, sería posible producir el anticuerpo deseado en cantidades casi ilimitadas y sin contaminación por otros anticuerpos. Lamentablemente, un linfocito B se reproduce solo pocas veces en las condiciones de cultivos celulares usuales. Este problema fue resuelto en gran medida al aprovechar los linfocitos B cancerosos productores de anticuerpos.

Los linfocitos B cancerosos, conocidos como *mieloma*, pueden ser aislados y propagados indefinidamente en cultivo celulares. La combinación de un linfocito B canceroso "inmortal" con un linfocito B normal productor de anticuerpos crea un **hibridoma**.

Cuando un hibridoma crece en un cultivo, sus células genéticamente idénticas continúan en forma indefinida con la producción del tipo de anticuerpo característico del linfocito B original, lo que produce cantidades inmensas de moléculas de anticuerpos idénticas. Dado que todas estas moléculas de anticuerpo se producen por un clon de hibridoma único, se denominan **anticuerpos monoclonales, o Mab** (del inglés, *monoclonal antibodies*) (**Fig. 18.2**).

Los anticuerpos monoclonales son uniformes, altamente específicos y pueden producirse con facilidad en grandes cantidades. Debido a estas cualidades, los Mab adquirieron una enorme importancia como herramientas diagnósticas. Por ejemplo, se utilizan en equipos comerciales para identificar diversos patógenos bacterianos y en las pruebas de embarazo de venta libre para indicar la presencia de una hormona en orina excretada solo por una mujer embarazada (véase **Fig. 18.13**, página 510).

Los anticuerpos monoclonales se han convertido en una clase de fármacos clínicamente importantes y utilizados con frecuencia. En la actualidad, se han aprobado más de 25 Mab para el tratamiento humano. Estos incluyen tratamientos para la esclerosis múltiple, la enfermedad de Crohn, la psoriasis, el cáncer, el asma y la artritis. En todo el mundo se han desarrollado muchos Mab para varias enfermedades y cuadros.

Los mecanismos de la acción terapéutica de Mab varían. Ciertas enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide requieren la acción de factor de necrosis tumoral (TNF; véase página 453). Los Mab que neutralizan el TNF bloquean la progresión de la enfermedad, Uno de estos Mab es el infliximab (Remicade®). Otros Mab bloquean un sitio receptor; un ejemplo es omalizumab (Xolair®). Este fármaco se utiliza para tratar el asma alérgica porque impide la unión de la IgE sobre los mastocitos y los basófilos (véase **Fig. 19.1**, página 517). El Mab rituximab (Rituxan®) se emplea para tratar las enfermedades inflamatorias que no se resuelven con el agente que bloquea al TNF. Esta clase de Mab se une a las células que poseen antígenos, lo que disminuye su aporte y, por lo tanto, bloquea la progresión de la enfermedad.

El uso terapéutico de Mab ha sido limitado porque estos anticuerpos eran producidos solo por células murinas (de ratón). Los sistemas inmunitarios de pacientes reaccionaban contra las proteínas extrañas del ratón y conducían a la formación de exantemas, tumefacción y, en ocasiones, insuficiencia renal, sumado a la destrucción de los Mab.

A partir del reconocimiento de este problema, los investigadores están tratando de desarrollar nuevas generaciones de anticuerpos monoclonales con menos probabilidad de causar efectos colaterales debidos a esta propiedad de "extraño". En esencia, cuanto más humano sea el anticuerpo, mayor la probabilidad de que resulte satisfactorio. Las investigaciones en curso exploran diversos enfoques.

Los **anticuerpos monoclonales quiméricos** utilizan ratones genéticamente modificados para formar un híbrido humano-murino. (Una *quimera* es un animal o tejido formado por elementos provenientes de individuos genéticamente distintos. El término deriva del monstruo mitológico que tenía cabeza de león, cuerpo de cabra y cola de serpiente). La parte variable de la molécula del anticuerpo, incluso los sitios de unión al antígeno (véase **Fig. 17.4a**, página 473), es de origen murino. El resto de la molécula del anticuerpo, la región constante, proviene de una fuente humana. Estos Mab son en un 66% de origen humano. Un ejemplo es el rituximab, que se usa para tratar leucemias y otros trastornos autoinmunitarios caracterizados por cantidades excesivas de linfocitos B.

Minimizar el componente murino de los Mab quiméricos disminuye la respuesta inmunitaria contra el Mab en seres humanos. Este es el objetivo de los **anticuerpos humanizados** construidos de modo tal que la porción murina está limitada a los sitios de unión al antígeno; el resto de la molécula (cerca del 90%) proviene de fuentes humanas. Un ejemplo es trastuzumab (Herceptin®), que se utiliza para tratar el cáncer de mama.

Incluso los anticuerpos humanizados pueden causar respuestas inmunitarias no deseadas, lo que alentó la investigación y el desarrollo de **anticuerpos completamente humanos**. Un enfoque es modificar genéticamente a ratones para que contengan genes de anticuerpos humanos. Un Mab completamente humano es el adalimumab (Humira®), utilizado para tratar la artritis reumatoide y la artritis psoriásica.

FIGURA INTEGRADORA 18.2

# Producción de anticuerpos monoclonales

1. Se inyecta un ratón con un antígeno específico que inducirá anticuerpos contra ese antígeno.

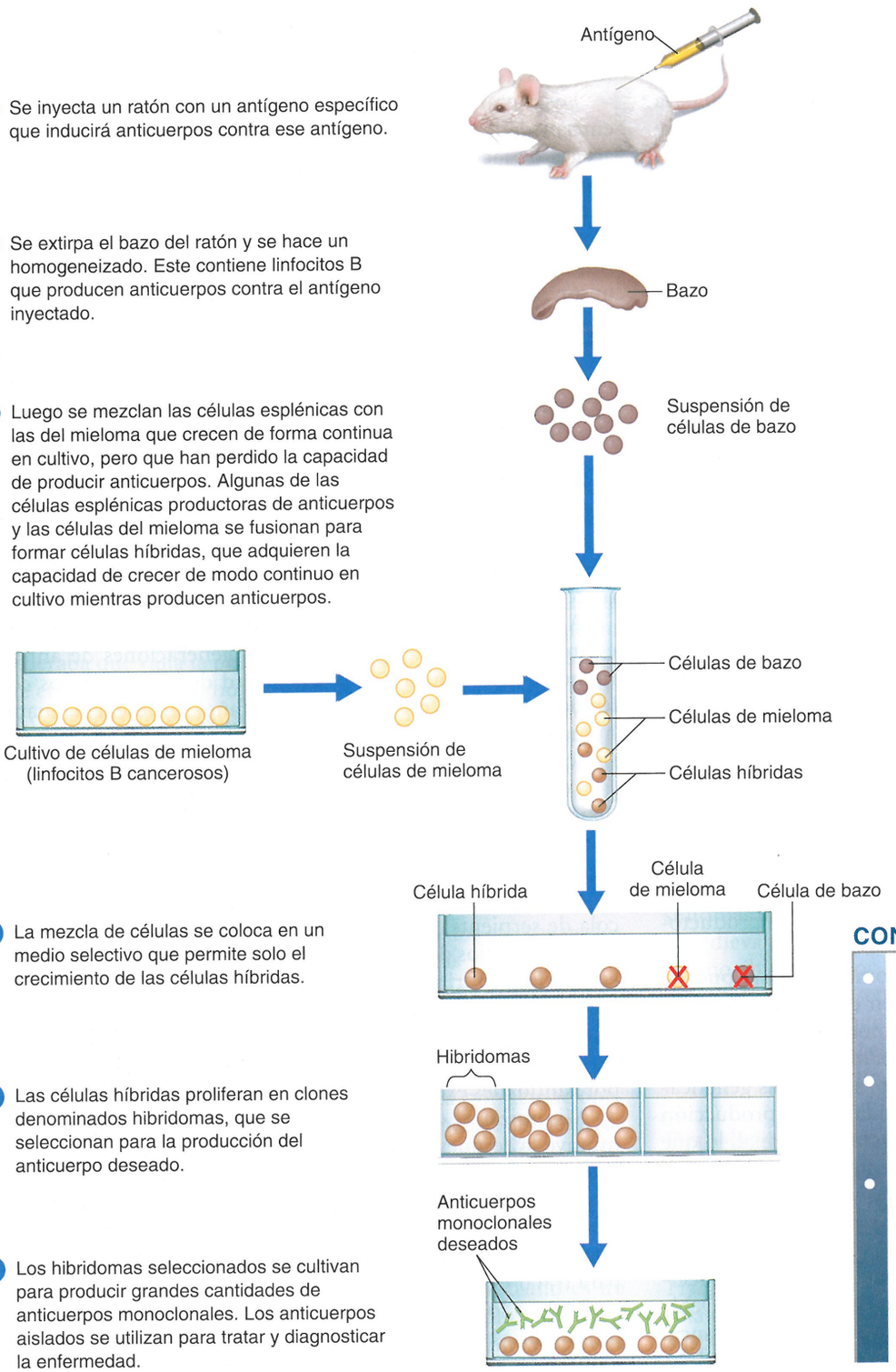
2. Se extirpa el bazo del ratón y se hace un homogeneizado. Este contiene linfocitos B que producen anticuerpos contra el antígeno inyectado.

3. Luego se mezclan las células esplénicas con las del mieloma que crecen de forma continua en cultivo, pero que han perdido la capacidad de producir anticuerpos. Algunas de las células esplénicas productoras de anticuerpos y las células del mieloma se fusionan para formar células híbridas, que adquieren la capacidad de crecer de modo continuo en cultivo mientras producen anticuerpos.

4. La mezcla de células se coloca en un medio selectivo que permite solo el crecimiento de las células híbridas.

5. Las células híbridas proliferan en clones denominados hibridomas, que se seleccionan para la producción del anticuerpo deseado.

6. Los hibridomas seleccionados se cultivan para producir grandes cantidades de anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos aislados se utilizan para tratar y diagnosticar la enfermedad.




## CONCEPTOS CLAVE

- La fusión de las células de mieloma cultivadas (linfocitos B cancerosos) con células de bazo productoras de anticuerpos forma un hibridoma.
- Los hibridomas pueden cultivarse para producir grandes cantidades de anticuerpos idénticos, conocidos como anticuerpos monoclonales.
- La producción de anticuerpos monoclonales es un avance importante en medicina y también es esencial como herramientas comunes diagnósticas y terapéuticas. Un anticuerpo monoclonal puede adherirse a la célula diana que posee un marcador diagnóstico o una toxina anticelular.

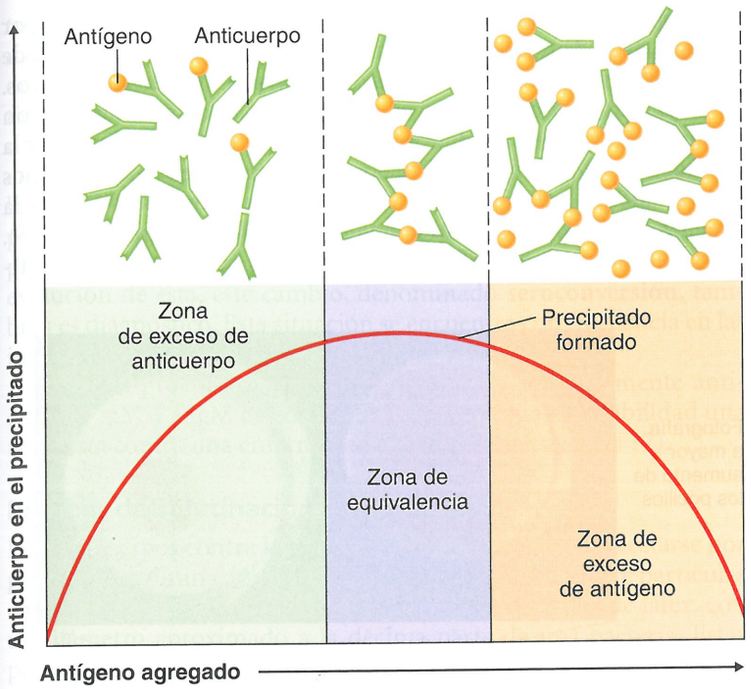



**Figura 18.3 Curva de precipitación.** La curva se basa en la relación de antígeno respecto del anticuerpo. La cantidad máxima de precipitado se forma en la zona de equivalencia, donde la relación es casi equivalente.

? ¿En qué difiere la precipitación de la aglutinación?

La fuente de Mab particulares puede ser reconocida al deletrear las letras finales del nombre: humano (*u*), murino (*o*), quimera (*xi*) o humanizado (*zu*). Por ejemplo, un nombre que termina en *-umab* muestra que el Mab proviene de una fuente humana. Otras terminaciones son *-zumab* (humanizado), *-omab* (murino) y *-ximab* (quimera). La grafía también puede señalar el estado general de la enfermedad o tumores particulares que se tratan con ese Mab. La grafía de biciromab muestra que este Mab proviene de un ratón (*-omab*) y está dirigido al tratamiento de una enfermedad cardiovascular (indicada por las letras *cir*). Los Mab se utilizan en las pruebas diagnósticas descritas a lo largo del resto de este capítulo.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ La sangre de una vaca infectada tendría una cantidad considerable de anticuerpos contra el patógeno infeccioso en su sangre. ¿Cómo sería más útil una cantidad equivalente de anticuerpos monoclonales? **18-9**

## Reacciones de precipitación

Las **reacciones de precipitación** implican la reacción de antígenos solubles con anticuerpos IgG o IgM para formar agregados moleculares grandes entrelazados denominados *reticulados*.

Las reacciones de precipitación suceden en dos etapas separadas. En la primera, los antígenos y los anticuerpos forman con rapidez complejos antígeno-anticuerpo pequeños. Esta interacción sucede en el término de segundos y es seguida por una reacción más lenta, que tarda de minutos a horas, en la cual los complejos antígeno-anticuerpo forman un reticulado que precipita de la solución. Las reacciones de precipitación suelen producirse solo cuando la relación de antígeno a anticuerpo es óptima. La Figura 18.3 muestra que no se forma un precipitado visible cuando hay un exceso de cualquiera de los componentes. La relación óptima se produce cuando las soluciones separadas de antígeno y anticuerpo se colocan adyacentes entre sí y se permite que difundan. En la **prueba de precipitación en anillo** (Fig. 18.4), aparece una línea de precipitación nebulosa (anillo) en la zona en la cual se alcanzó la relación óptima (*zona de equivalencia*).

Las **pruebas de inmunodifusión** son reacciones de precipitación realizadas en un medio de gel de agar sobre una placa de Petri o en un portaobjetos. Se forma una línea visible de precipitado entre los pocillos en el punto donde se alcanza la relación antígeno-anticuerpo óptima.

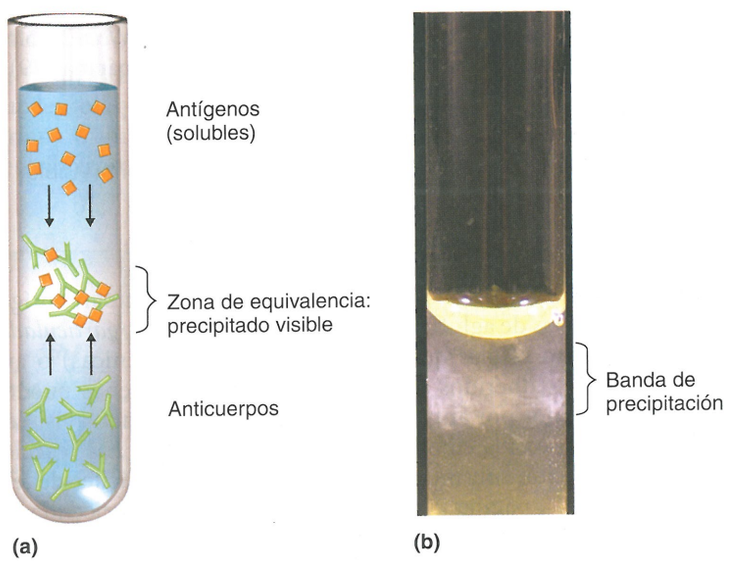



**Figura 18.4 Prueba de precipitación en anillo. (a)** Este dibujo muestra la difusión de antígenos y anticuerpos, unos hacia los otros, en un tubo de ensayo de diámetro pequeño. En el sitio donde alcanzan proporciones iguales, la zona de equivalencia, se forma una línea visible o anillo de precipitado. **(b)** Fotografía de un anillo de precipitado.

? ¿Qué es lo que produce la línea visible?

## Caso clínico

El doctor Roscelli no usó barbijo en ningún momento cuando examinó a Esther; en consecuencia, contrajo pertussis. Debería haberlo usado para evitar la transmisión de las infecciones respiratorias; también debería haber aceptado el tratamiento antibiótico para sus síntomas. El doctor Roscelli pudo haber transmitido la infección a sus colaboradores en la sala de guardia y, a su vez, el personal infectado del hospital pudo haber transmitido pertussis a sus pacientes vulnerables. Al investigar la enfermedad de Esther, el personal sanitario descubrió que ni Esther ni sus hermanos habían sido vacunados. Los Kim estaban temerosos porque habían escuchado que las vacunaciones podían causar efectos colaterales graves, e incluso la muerte.

**¿Los Kim cometieron un error?**

493 497 500 503 508 511

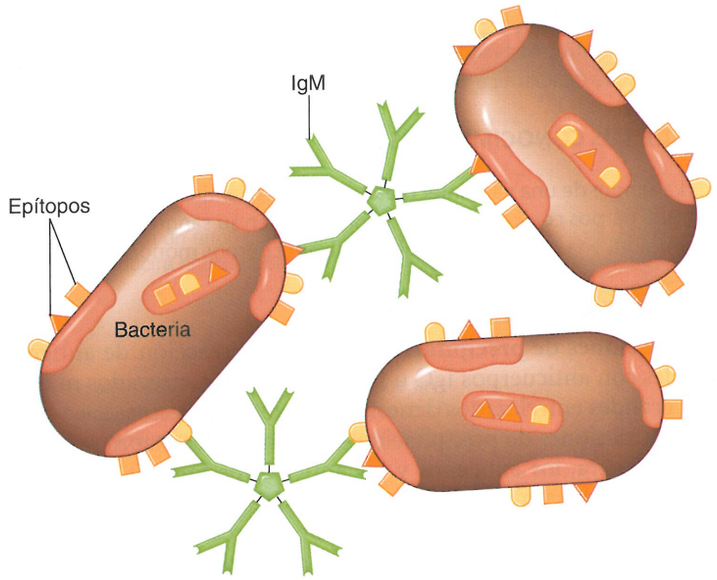



**Figura 18.5 Reacción de aglutinación.** Cuando los anticuerpos reaccionan con los epítopos de los antígenos presentes en células vecinas, como esta bacteria (o eritrocitos), los antígenos particulados (células) se aglutinan. Aquí se muestra la IgM, la inmunoglobulina más eficaz para la aglutinación, pero la IgG también participa en las reacciones de aglutinación.

? Dibujar una reacción de aglutinación en la que participe la IgG.

Otras pruebas emplean la electroforesis para acelerar el movimiento del antígeno y el anticuerpo en el gel, a veces a menos de una hora, con este método. Las técnicas de inmunodifusión y electroforesis pueden combinarse en un procedimiento denominado **inmunoelectroforesis**. Este método se utiliza en investigación para separar proteínas en suero humano y es la base de ciertas pruebas diagnósticas. Constituye una parte esencial de la prueba de inmunoelectrotransferencia (Western blot) utilizada para la comprobación del sida (véase Fig. 10.12, página 279).

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Por qué la reacción de una prueba de precipitación se torna visible solo en un rango estrecho? **18-10**

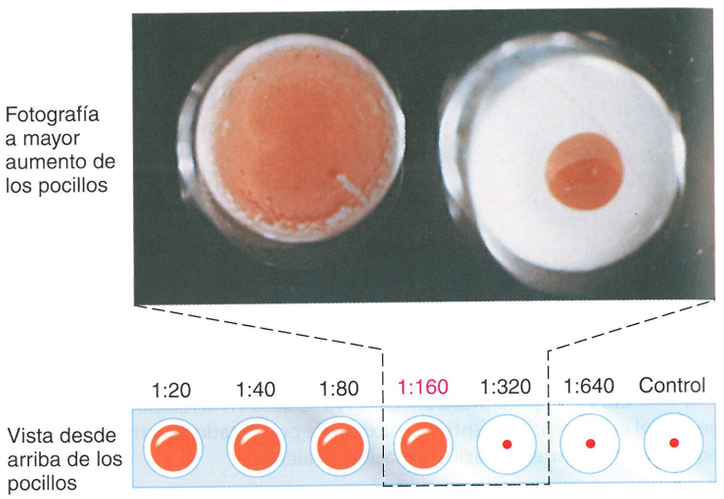
## Reacciones de aglutinación

Mientras que en las reacciones de precipitación participan antígenos *solubles*, en las de aglutinación participan antígenos *particulados* (partículas como células que portan moléculas antigénicas) o antígenos solubles adheridos a las partículas. Estos antígenos pueden mantenerse unidos por anticuerpos para formar agregados visibles, una reacción conocida como **aglutinación** (Fig. 18.5). Las reacciones de aglutinación son muy sensibles, relativamente fáciles de leer (véase Fig. 10.10, página 278) y disponibles en gran variedad. Las pruebas de aglutinación se clasifican como directas o indirectas.

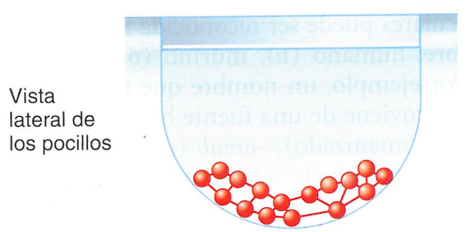
### Pruebas de aglutinación directa

Las **pruebas de aglutinación directa** detectan anticuerpos contra antígenos celulares relativamente grandes, como eritrocitos, bacterias y hongos. Suelen realizarse en *placas de microtitulación* plásticas, con muchos pocillos poco profundos. La cantidad de antígenos particulados en cada pocillo es la misma, pero se diluye el suero que contiene los anticuerpos de modo tal que cada pocillo sucesivo tiene la mitad de los anticuerpos del pocillo anterior. Estas pruebas se utilizan, por ejemplo, para demostrar brucelosis y para separar los aislamientos de *Salmonella* en serovariedades, tipos definidos por métodos serológicos.

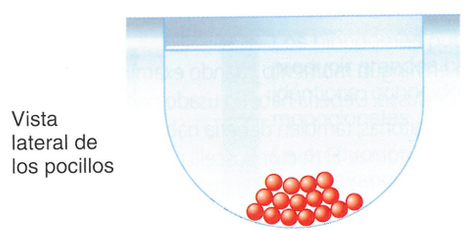
Está claro que cuanto mayor sea la cantidad de anticuerpos con la que comenzamos, más diluciones habrá que hacer para disminuir la cantidad hasta el punto en el cual no existan suficientes anticuerpos para el antígeno como para que se produzca la reacción. Esta es la medida del **título**, o concentración de anticuerpos séricos (Fig. 18.6). Para las enfermedades infecciosas en general, cuanto mayor es el tí-




**(a)** Cada pocillo en esta placa de microtitulación contiene, de izquierda a derecha, solo la mitad de la concentración del suero contenida en el pocillo precedente. Cada pocillo contiene la misma concentración de antígeno particulado, en este caso, eritrocitos.




**(b)** Aglutinado: en una reacción positiva (aglutinación), hay suficientes anticuerpos en el suero para mantener unidos a los antígenos y se forma una red de complejos antígeno-anticuerpo en el fondo del pocillo.




**(c)** No aglutinado: en una reacción negativa (sin aglutinación), no hay suficiente cantidad de anticuerpos para causar la unión de los antígenos. Los antígenos particulados se desplazan por las paredes inclinadas del pocillo y forman un sedimento en el fondo (botón). En este ejemplo, el título de anticuerpos es 160 debido a que el pocillo con una concentración 1:160 es la concentración más diluida que produce una reacción positiva.

**Figura 18.6 Determinación del título de anticuerpos con la prueba de aglutinación directa.**

? ¿Qué significa el término *título de anticuerpos*?

tulo de anticuerpos séricos, mayor es la inmunidad para la enfermedad. Sin embargo, el título solo es de uso limitado en el diagnóstico de una enfermedad existente. No hay manera de conocer si los anticuerpos medidos se generaron en respuesta a la infección reciente o a una enfermedad anterior. A los fines diagnósticos, *una elevación en el título* es significativa; es decir, el título es mayor más tarde en la evolución de la enfermedad que en su comienzo. Asimismo, si se puede demostrar que la sangre de una persona no presenta anticuerpos antes de la enfermedad, pero sí un título significativo durante la evolución de esta, este cambio, denominado **seroconversión**, también es diagnóstico. Esta situación se encuentra con frecuencia en las infecciones por HIV.

Algunas pruebas diagnósticas identifican específicamente anticuerpos IgM. La IgM de corta vida refleja con más probabilidad una respuesta contra una enfermedad actual (véase Capítulo 17).

### Pruebas de aglutinación indirecta (pasiva)

Los anticuerpos contra los antígenos solubles pueden detectarse por pruebas de aglutinación si los antígenos se adsorben sobre partículas como las de bentonita o, más a menudo, microesferas de látex, con un diámetro aproximado a la décima parte de una bacteria. Estas pruebas, conocidas como *pruebas de aglutinación del látex,* se utilizan con frecuencia para la detección rápida de anticuerpos séricos contra muchas enfermedades bacterianas y virales. En estas **pruebas de aglutinación indirecta (pasiva)**, el anticuerpo reacciona con el antígeno soluble adherido a las partículas (Fig. 18.7), las que luego se aglutinan entre sí, del mismo modo que las partículas lo hacen en las pruebas de aglutinación directa. El mismo principio puede aplicarse a la inversa mediante el empleo de partículas recubiertas con anticuerpos para detectar los antígenos contra los cuales ellos son específicos. Este enfoque es especialmente común en las pruebas para el estreptococo que causa angina. El diagnóstico puede completarse en el término de 10 minutos.

### Hemaglutinación

Cuando las reacciones de aglutinación implican la aglutinación de eritrocitos, la reacción se denomina **hemaglutinación**. Estas reacciones, en las que participan los antígenos de superficie de los eritrocitos y sus anticuerpos complementarios, se utilizan de modo sistemático en la determinación del grupo sanguíneo (véase Cuadro 19.2, página 522) y en el diagnóstico de la mononucleosis infecciosa.

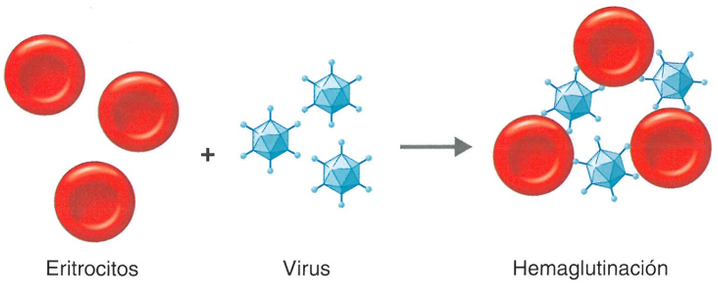



**Figura 18.8 Hemaglutinación viral.** La hemaglutinación viral no es una reacción antígeno-anticuerpo.

? ¿Qué produce la aglutinación en la hemaglutinación viral?

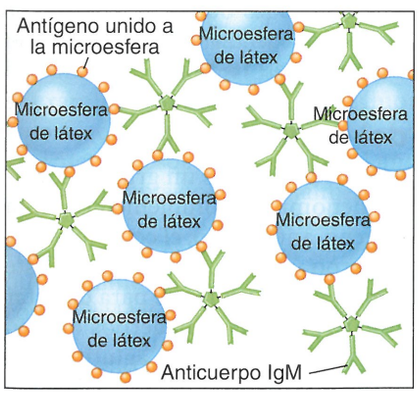
Ciertos virus, como los que causan parotiditis, sarampión e influenza, tienen la capacidad de aglutinar eritrocitos sin una reacción antígeno-anticuerpo; este proceso se denomina **hemaglutinación viral** (Fig. 18.8). Este tipo de hemaglutinación puede inhibirse por anticuerpos que neutralizan el virus aglutinante. Las pruebas diagnósticas basadas en estas reacciones de neutralización se describen en la próxima sección.

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

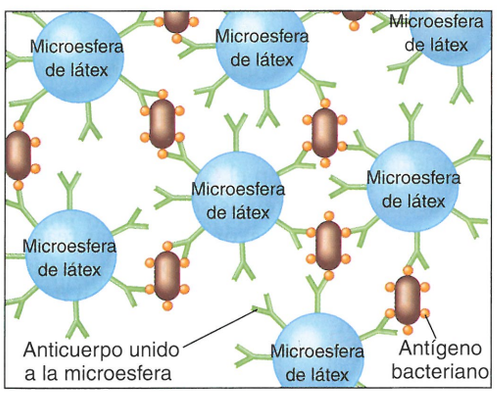
- ✓ ¿Por qué la prueba de aglutinación directa funcionaría muy bien con los virus? **18-11**
- ✓ ¿Qué prueba detecta antígenos solubles: aglutinación o precipitación? **18-12**
- ✓ Ciertas pruebas diagnósticas requieren eritrocitos que se agrupan en forma visible. ¿Cómo se llaman estas pruebas? **18-13**

## Reacciones de neutralización

La **neutralización** es una reacción antígeno-anticuerpo en la cual pueden bloquearse los efectos perjudiciales de una exotoxina bacteriana o un virus por anticuerpos específicos. Estas reacciones se describieron por primera vez en 1890, cuando los investigadores



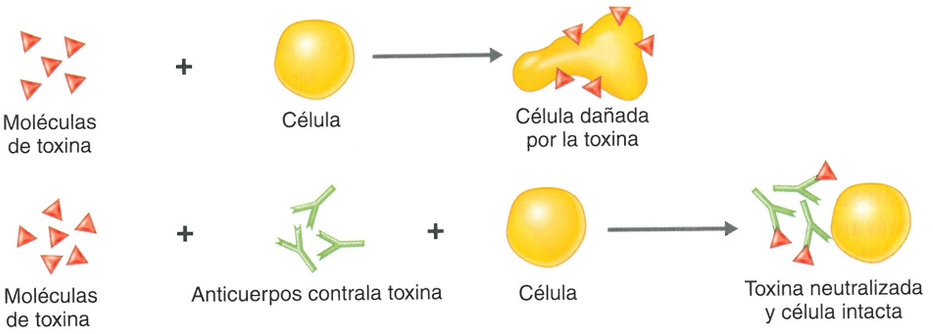

**(a)** Reacción en una prueba indirecta positiva para anticuerpos. Cuando las partículas se recubren con antígenos, la aglutinación indica la presencia de anticuerpos, como la IgM mostrada aquí.



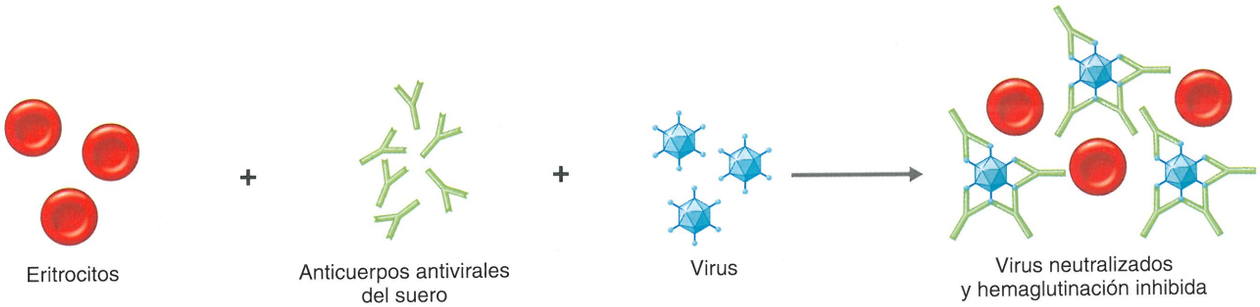

**(b)** Reacción en una prueba indirecta positiva para antígenos. Cuando las partículas se recubren con anticuerpos monoclonales, la aglutinación indica la presencia de antígenos.

**Figura 18.7 Reacciones en las pruebas de aglutinación indirecta.** Estas pruebas se realizan con partículas, como las microesferas de látex, recubiertas con antígenos o anticuerpos.

? Diferenciar las pruebas de aglutinación directa e indirecta.




**(a)** Los efectos de una toxina sobre una célula susceptible y la neutralización de la toxina por la antitoxina.




**(b)** Prueba de hemaglutinación viral para detectar anticuerpos contra un virus. Estos virus normalmente causan hemaglutinación cuando se mezclan con eritrocitos. Si hay anticuerpos contra el virus, como se muestra aquí, neutralizan e inhiben la hemaglutinación.

**Figura 18.9 Reacciones en las pruebas de neutralización.**

? ¿Por qué la hemaglutinación indica que un paciente no tiene una enfermedad específica?

observaron que el suero inmune podía neutralizar las sustancias tóxicas producidas por la bacteria patógena que causa la difteria, *Corynebacterium diphtheriae*. Esta sustancia neutralizante, denominada antitoxina, es un anticuerpo específico producido por un huésped cuando responde contra la exotoxina bacteriana o su toxoide correspondiente (toxina inactivada). La antitoxina se combina con la exotoxina para neutralizarla (Fig. 18.9a). Las antitoxinas producidas en un animal pueden inyectarse en los seres humanos para conferirles inmunidad pasiva contra la toxina. Las antitoxinas provenientes de caballos se utilizan de modo sistemático para prevenir o tratar la difteria y el botulismo; la antitoxina tetánica suele ser de origen humano.

Estas aplicaciones terapéuticas de las reacciones de neutralización condujeron a su empleo como pruebas diagnósticas. Los virus que exhiben sus efectos citopáticos (daño celular) en cultivos celulares o huevos embrionados pueden utilizarse para detectar la presencia de anticuerpos neutralizantes virales (véanse páginas 430-431). Si el suero por ser probado contiene anticuerpos contra el virus particular, los anticuerpos impedirán que el virus infecte las células del cultivo celular o los huevos y no se observarán efectos citopáticos. Estas pruebas, conocidas como pruebas de neutralización in vitro, pueden utilizarse tanto para identificar un virus como para determinar el título de anticuerpos antivirales. Comparativamente, la realización de estas pruebas es compleja y cada vez se utiliza menos en los laboratorios clínicos modernos.

Una prueba de neutralización empleada con frecuencia es la **prueba de inhibición de la hemaglutinación viral**. Ciertos virus, como los que causan influenza, sarampión y parotiditis, tienen proteínas de superficie que ocasionan la aglutinación de eritrocitos. Esta prueba se utiliza con mayor frecuencia para subtipificar los virus de influenza, si bien más laboratorios tienen probabilidades de estar familiarizados con las pruebas de ELISA utilizadas para este fin. Si el suero de una persona contiene anticuerpos contra este virus, esos anticuerpos reaccionarán con el virus y lo neutralizarán (Fig. 18.9b). Por ejemplo, si la hemaglutinación se produce en una mezcla de virus de sarampión y eritrocitos, pero no sucede cuando se agrega suero del paciente a la mezcla, este resultado indica que el suero contiene anticuerpos que se unieron y neutralizaron el virus del sarampión.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿De qué manera se relaciona la hemaglutinación con ciertos virus? **18-14**
- ✓ ¿Cuál de estas pruebas es una reacción antígeno-anticuerpo: precipitación o inhibición de la hemaglutinación viral? **18-15**

## Reacciones de fijación del complemento

En el Capítulo 16 (páginas 456-460) describimos un grupo de proteínas séricas que en conjunto se denominan complemento. En la mayor parte de las reacciones antígeno-anticuerpo, el complemento se fija al complejo antígeno-anticuerpo y se consume o se fija. Este proceso de **fijación del complemento** puede utilizarse para detectar cantidades muy pequeñas de anticuerpos. Los anticuerpos que no producen una reacción visible, como precipitación o aglutinación, pueden demostrarse mediante la fijación del complemento durante la reacción antígeno-anticuerpo. Esta técnica alguna vez se utilizó para el diagnóstico de la sífilis (prueba de Wassermann) y aún se emplea para el diagnóstico de ciertas enfermedades por virus, hongos y rickettsias. La prueba de fijación del complemento requiere gran cuidado y buenos controles, una razón por la cual hay tenden-

cia a sustituirla por pruebas más nuevas y simples. Esta prueba se realiza en dos etapas: fijación del complemento y sistema indicador (Fig. 18.10).

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Por qué el complemento recibe su nombre? **18-16**

## Técnicas de inmunofluorescencia

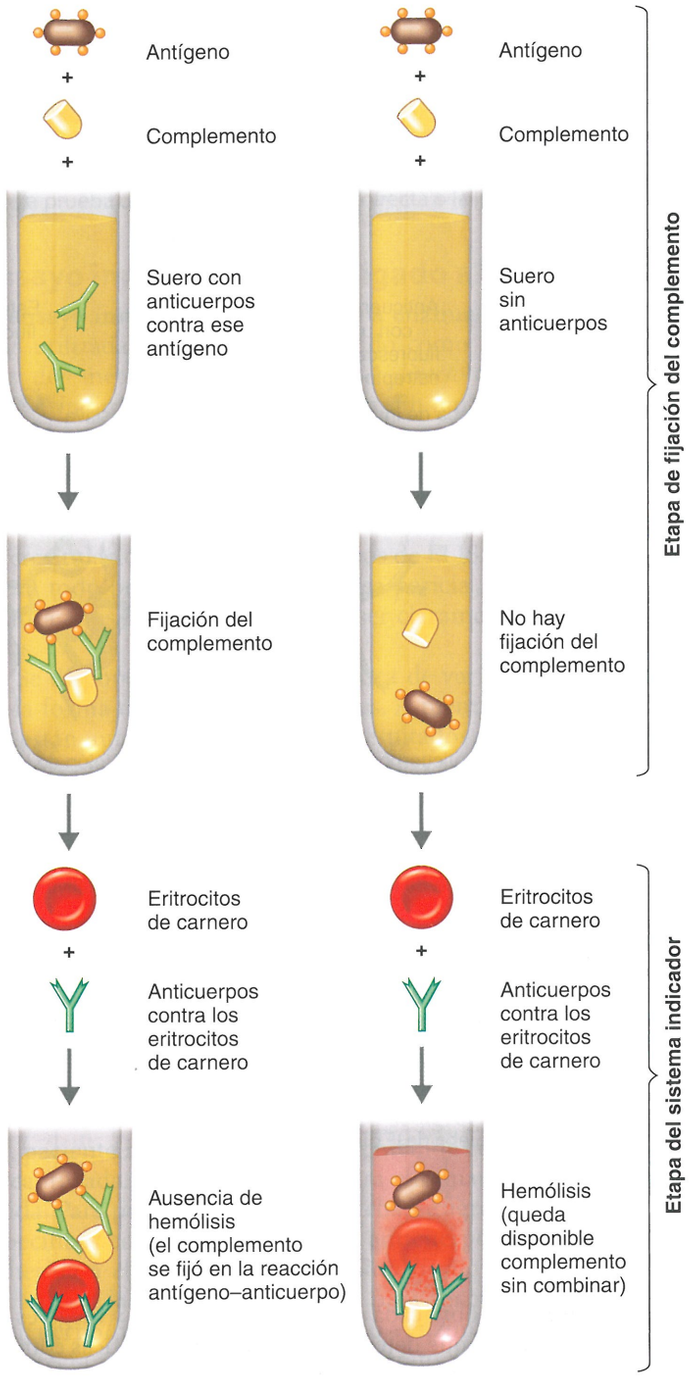
Las **técnicas de inmunofluorescencia** (IF) permiten identificar microorganismos en muestras clínicas y detectar la presencia de un anticuerpo específico en el suero (Fig. 18.11). Estas técnicas combinan colorantes fluorescentes, como isotiocianato de fluoresceína (FITC), con anticuerpos para conferirles fluorescencia cuando se exponen a la luz ultravioleta (véase Fig. 3.6, página 58). Estos procedimientos son rápidos, sensibles y muy específicos; la prueba de IF para la rabia se realiza en horas y tiene una tasa de precisión cercana al 100%.

Las pruebas de inmunofluorescencia son de dos tipos, directa e indirecta. Las **pruebas de IF directa** suelen utilizarse para identificar un microorganismo en una muestra clínica (Fig. 18.11a). Durante este procedimiento, la muestra que contiene el antígeno por identificar se fija sobre un portaobjetos. A continuación, se agregan anticuerpos marcados con fluoresceína y, tras una breve incubación, el portaobjetos se lava para eliminar todo el anticuerpo no unido al antígeno. Luego se examina con un microscopio de fluorescencia a fin de determinar la fluorescencia amarillo verdosa. El anticuerpo residual será visible incluso si el antígeno, como un virus, es de tamaño submicroscópico.

Las **pruebas de inmunofluorescencia indirecta** se utilizan para detectar la presencia de un anticuerpo específico en el suero tras la exposición a un microorganismo (Fig. 18.11b). A menudo son más sensibles que las pruebas directas. Durante este procedimiento, un antígeno conocido se fija sobre un portaobjetos. A continuación se agrega el suero de prueba, y, si está presente el anticuerpo específico para ese microbio, reacciona con el antígeno para formar un complejo. Para que este complejo antígeno-anticuerpo pueda verse, se agrega al portaobjetos una **antiinmunoglobulina sérica humana** (**anti-IgSH**), un anticuerpo que reacciona específicamente con *cualquier* anticuerpo humano. La anti-IgSH estará presente solo si el anticuerpo específico ha reaccionado con su antígeno y, por consiguiente, también está presente. Tras la incubación y el lavado del portaobjetos (para eliminar el anticuerpo no unido), se examina con microscopio de fluorescencia. Si el antígeno conocido fijado al portaobjetos aparece fluorescente, significa que hay anticuerpos específicos contra el antígeno de prueba.

Una adaptación especialmente interesante de los anticuerpos fluorescentes es la **citometría de flujo activada por fluorescencia** (*fluorescencia-activated cell sorter*; **FACS**). En el Capítulo 17 vimos que los linfocitos T poseen receptores antigénicamente específicos como CD4 y CD8 sobre su superficie y son característicos de ciertos grupos de linfocitos T. La depleción de linfocitos T $CD4^+$ se utiliza para seguir la progresión del sida; sus poblaciones pueden determinarse por FACS.

La técnica FACS es una modificación de la *citometría de flujo*, en la cual una suspensión de células sale de una cánula como gotitas que contienen no más de una célula en cada gota (véase página 279). Un

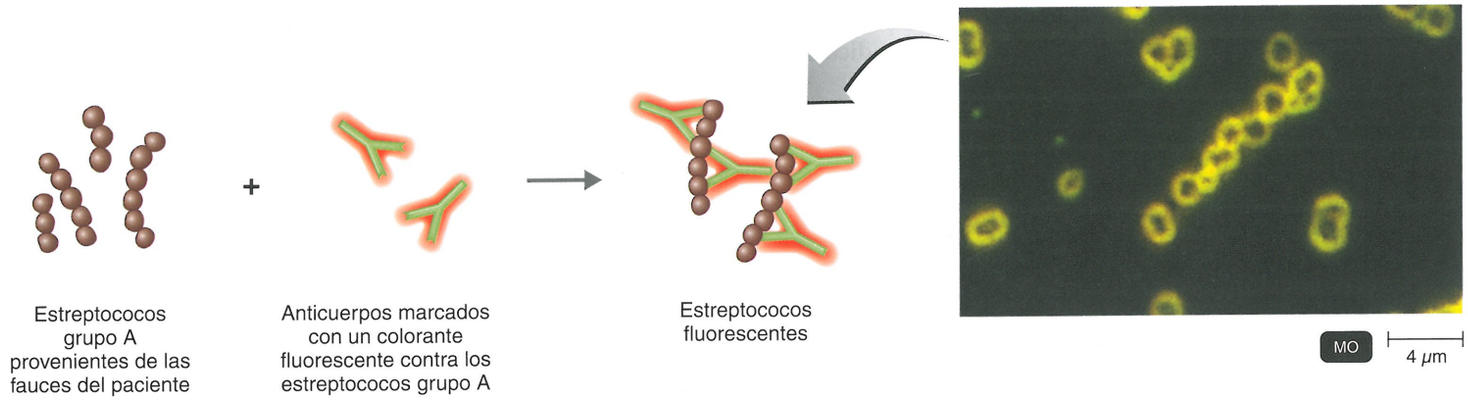



**(a) Prueba positiva.** Todo el complemento disponible se fijó en la reacción antígeno-anticuerpo; se observa la ausencia de hemólisis, de modo que la prueba es positiva por la presencia de anticuerpos.

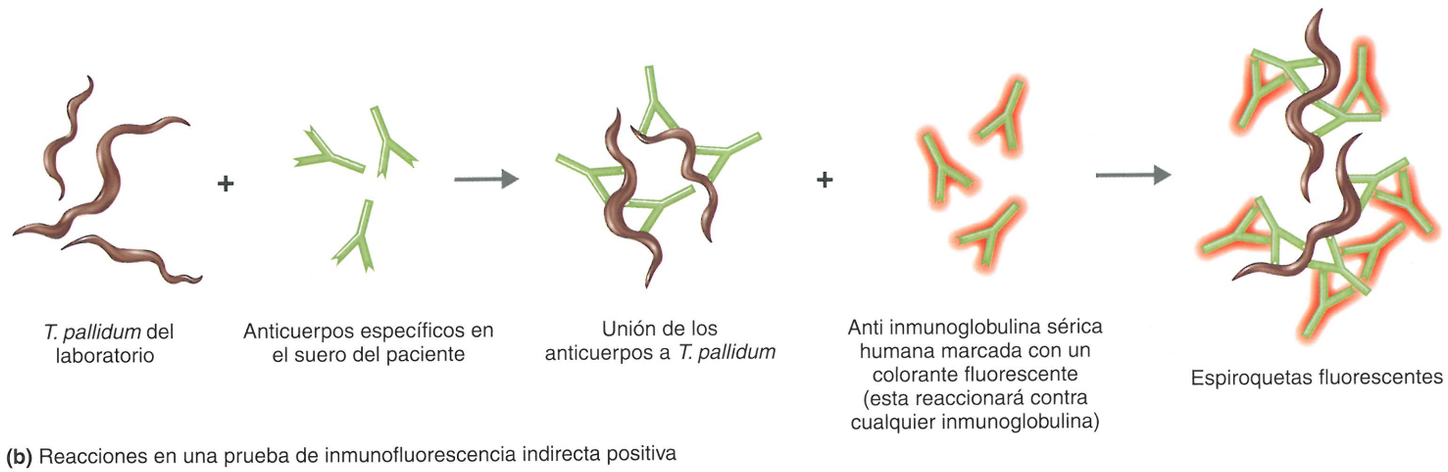
**(b) Prueba negativa.** No se produce la reacción antígeno-anticuerpo. El complemento queda libre y produce la lisis de los eritrocitos en la etapa del sistema indicador, de modo que la prueba es negativa.

**Figura 18.10 Prueba de fijación del complemento.** Esta prueba se utiliza para indicar la presencia de anticuerpos contra un antígeno conocido. El complemento se combinará (se fijará) con el anticuerpo que reacciona con el antígeno. Si todo el complemento se fija en la etapa de fijación del complemento, entonces no estará disponible para causar la hemólisis de los eritrocitos en la etapa del sistema indicador.

**?** ¿Por qué la lisis de los eritrocitos indica que el paciente no tiene una enfermedad específica?




**(a)** Reacciones en una prueba de inmunofluorescencia directa positiva




**(b)** Reacciones en una prueba de inmunofluorescencia indirecta positiva

**Figura 18.11 Técnicas de inmunofluorescencia (IF). (a)** Prueba de IF directa para identificar estreptococos del grupo A. **(b)** En la prueba de IF indirecta como la que se emplea para el diagnóstico de sífilis, el colorante fluorescente se une a la antiinmunoglobulina sérica humana, la cual reacciona con cualquier inmunoglobulina humana (como el anticuerpo específico contra *Treponema pallidum*) que previamente haya reaccionado con el antígeno. La reacción se observa con un microscopio de fluorescencia y el antígeno con el que ha reaccionado el anticuerpo marcado presenta fluorescencia (brilla) cuando se lo ilumina con luz ultravioleta.

? Diferenciar una prueba de IF directa de una indirecta.

haz de láser impacta sobre cada gota (con una célula) y luego es recibido por un detector que determina ciertas características como el tamaño (Fig. 18.12). Si las células poseen marcadores IF para identificarlas como linfocitos T $CD4^+$ o $CD8^+$, el detector puede medir su fluorescencia. Cuando el haz de láser detecta una célula de un tamaño o fluorescencia preseleccionada, le imparte una carga eléctrica, positiva o negativa. Cuando la gota con carga eléctrica cae entre placas que también poseen carga eléctrica, es atraída hacia un tubo receptor o hacia otro, que de manera eficaz permite separar las células de diferentes tipos. Con este proceso, pueden separarse millones de células en una hora en condiciones estériles, lo cual permite utilizarlas en el trabajo experimental.

Una aplicación interesante de la citometría de flujo es la clasificación de los espermatozoides para separar los que poseen el cromosoma masculino (Y) de los que tienen el cromosoma femenino (X). El espermatozoide con el cromosoma X (lo cual significa que cuando fecunde al óvulo dará un embrión femenino) contie-

## Caso clínico

Los datos muestran que cerca de la mitad de los bebés que tenían tos convulsa se contagiaron la enfermedad de sus padres, y un 25 a 35% más se contagió de otro miembro de su hogar. Ni el Sr. ni la Sra. Kim han estado enfermos, pero el cultivo del hisopado de fauces de Mark dio resultado positivo para *B. pertussis*. Como suele ser el caso en niños mayores y adultos, los síntomas de Mark son más leves que los de su hermana más pequeña; los lactantes con tos convulsa pueden enfermar gravemente y fallecer.

**¿Por qué la vacunación contra pertussis es tan importante?**

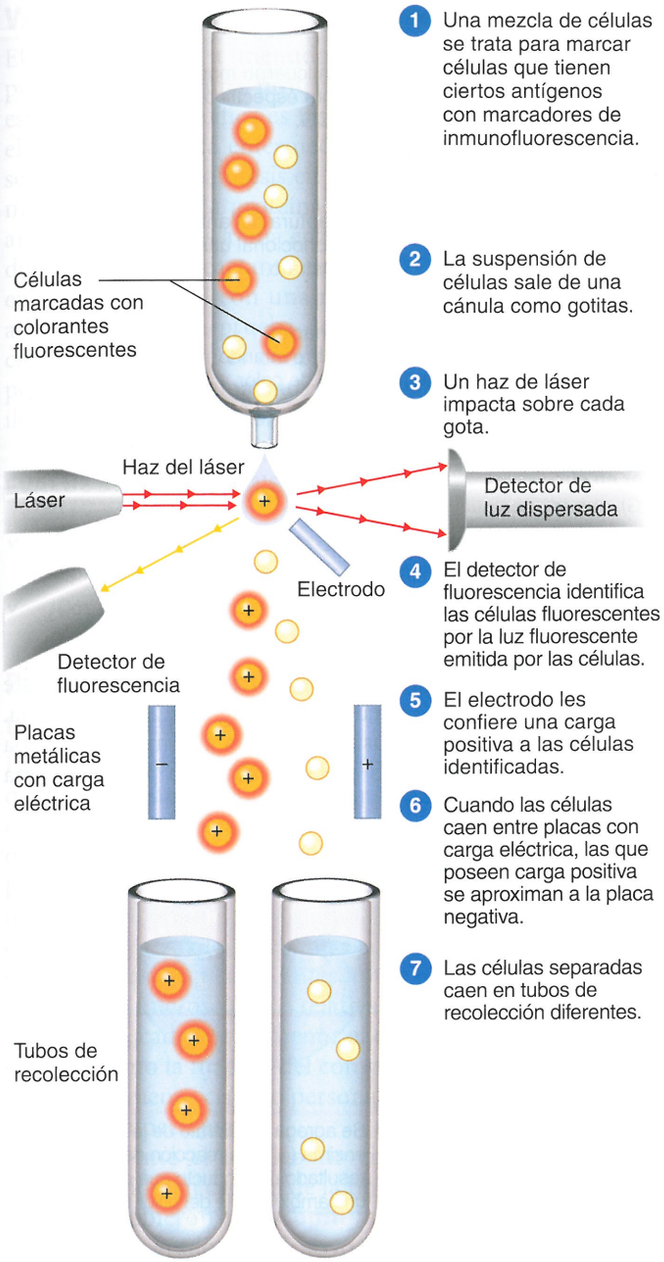



**Figura 18.12 Citometría de flujo activada por fluorescencia (*fluorescence-activated cell sorter*; FACS).** Esta técnica puede utilizarse para separar diferentes clases de linfocitos T. Un anticuerpo marcado para fluorescencia reacciona por ejemplo, con el receptor CD4 presente sobre un linfocito T.

? Proporcionar una aplicación de FACS para seguir el progreso de la infección por HIV.

ne más DNA, 2,8% más en los seres humanos, 4% en los animales. Cuando el espermatozoide se tiñe con un colorante fluorescente específico para el DNA, el que posee el cromosoma X presenta un brillo mayor cuando se lo ilumina por el láser (debido a que tienen mayor cantidad de DNA) y, por consiguiente, puede separarse. Esta técnica se desarrolló para ser aplicada en agricultura. Sin embargo, se aprobó con fines médicos en seres humanos donde las parejas portan genes para enfermedades hereditarias que afectan solo a los varones.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Qué prueba se utiliza para detectar anticuerpos contra un patógeno: la prueba de inmunofluorescencia directa o la indirecta? **18-17**

## Ensayo inmunosorbente ligado a enzima (ELISA)

El **ensayo inmunosorbente ligado a enzima (ELISA)** es la prueba más utilizada de un grupo conocido como *enzimoinmunoensayo*. Hay dos métodos básicos. El *ELISA directo* detecta antígenos y el *ELISA indirecto* detecta anticuerpos. En ambos procedimientos se utiliza una placa de microtitulación con numerosos pocillos poco profundos (véase Fig. 10.11a, página 278). Existen variaciones de la prueba; por ejemplo, los reactivos pueden adsorberse a partículas de látex diminutas en lugar de hacerlo a las superficies de las placas de microtitulación. Los procedimientos de ELISA están generalizados sobre todo porque requieren escasa pericia interpretativa para la lectura y los resultados tienden a ser claramente positivos o negativos.

Se dispone para su uso en clínica de varias pruebas de ELISA en la forma de equipos comerciales. A menudo, los procedimientos están automatizados, con los resultados leídos por un escáner e impresos por un ordenador. Algunas pruebas basadas en este principio también están disponibles para el público en general; un ejemplo es la prueba de embarazo para realizar en el hogar (Fig. 18.13).

### ELISA directo

En la Figura 18.14a se muestra un método de ELISA directo. Un uso frecuente de esta prueba es para detectar la presencia de drogas en orina. Para ello, se adsorben anticuerpos específicos contra la droga a los pocillos de la placa de microtitulación. (La disponibilidad de anticuerpos monoclonales fue esencial para el uso tan difundido de esta prueba). Cuando se agrega la muestra de orina del paciente al pocillo, la droga contenida se une al anticuerpo y es capturada. El pocillo se lava para eliminar el resto de droga no fijada. Para poder visualizar la prueba, se agregan más anticuerpos específicos contra la droga (estos anticuerpos tienen una enzima adherida a ellos; por ello el término *ligado a enzima)* y reaccionarán con la droga ya capturada para formar un "sándwich" de anticuerpo/droga/anticuerpo ligado a enzima. Esta prueba positiva se detecta por el agregado de un sustrato para la enzima ligada; se produce un color visible cuando la enzima reacciona con su sustrato.

### ELISA indirecto

La prueba de ELISA indirecto, ilustrada en la Figura 18.14b, detecta anticuerpos en una muestra del paciente en lugar de detectar un antígeno como una droga. Se utiliza, por ejemplo, para la detección sistemática de anticuerpos sanguíneos contra HIV (véase página 540). Con este propósito, el pocillo de microtitulación contiene un antígeno, como el virus inactivado que cause la enfermedad para la cual está diseñada la prueba diagnóstica. Al pocillo se le agrega sangre del paciente, y si contiene anticuerpos contra el virus, reaccionarán con él. El pocillo se lava para eliminar los anticuerpos

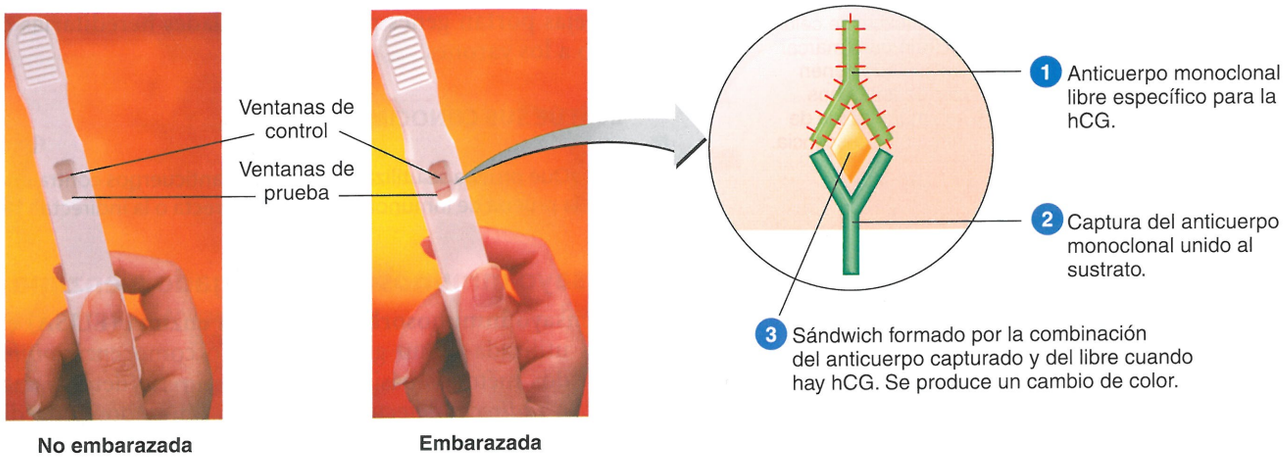
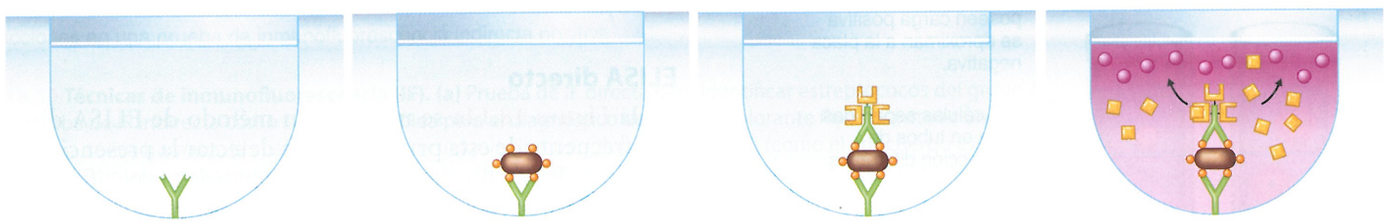


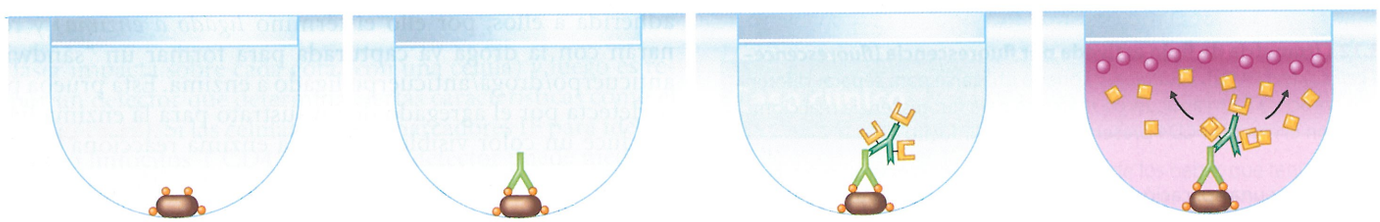

**Figura 18.13 Empleo de anticuerpos monoclonales en una prueba de embarazo para realizar en el hogar.** Estas pruebas detectan una hormona denominada gonadotropina coriónica humana (hCG), que se excreta solo en la orina de una mujer embarazada.

? ¿Cuál es el antígeno en la prueba de embarazo que se realiza en el hogar?

no fijados. Si los anticuerpos en la sangre y el virus en el pocillo se unieron, permanecerán en el pocillo –una prueba positiva–. Para visualizar la prueba positiva, se agrega anti-IgSH (una inmunoglobulina que se unirá a *cualquier* anticuerpo, incluso el del suero del paciente que está unido al virus en el pocillo; véase página 507). La anti-IgSH está ligada a una enzima. Una prueba positiva consiste en un "sándwich" o un virus/anticuerpo/anti-IgSH ligada a enzima. En este momento, se agrega el sustrato para la enzima y la prueba positiva se detecta por el cambio de color causado por la enzima ligada a la anti-IgSH.




**(a)** Prueba positiva de ELISA **directo** para detectar antígenos.




**(b)** Prueba positiva de ELISA **indirecta** para detectar anticuerpos.

**Figura 18.14 Método de ELISA.** Los componentes suelen estar contenidos en pocillos pequeños de una placa de microtitulación. Como ilustración de un técnico que lleva a cabo una prueba de ELISA en una placa de microtitulación y el uso de un ordenador para leer los resultados, véase **Figura 10.11** de la página 278.

? Diferenciar un método de ELISA directo de uno indirecto.

## Western blot (inmunoelectrotransferencia)

El **Western blot,** a menudo llamado *inmunoelectrotransferencia,* puede identificar una proteína específica en una mezcla. Cuando esta proteína específica es un anticuerpo, la técnica es valiosa para el diagnóstico de la enfermedad. Los componentes de la mezcla se separan por electroforesis en un gel y luego se transfieren a una lámina de unión a la proteína (*blotter*). Allí, la lámina se cubre con anticuerpos unidos a una enzima. Puede visualizarse la localización del antígeno y el reactante constituido por el anticuerpo unido a la enzima, en general con una marca que reacciona con color similar a la reacción de la prueba de ELISA (véase **Fig. 18-14**). La aplicación más frecuente es como prueba confirmatoria de la infección por HIV (véase página 540). En la **Figura 10.12** de la página 279 se ilustra el procedimiento.*

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Qué prueba se utiliza para detectar anticuerpos contra un patógeno: la prueba de ELISA directa o indirecta? **18-18**
- ✓ ¿Cómo se detectan los antibióticos en Western blot? **18-19**

## Futuro de la inmunología en el diagnóstico y la terapéutica

La introducción de los anticuerpos monoclonales revolucionó el diagnóstico inmunológico, ya que permitió disponer de grandes cantidades económicas de anticuerpos específicos. Esto condujo al desarrollo de pruebas diagnósticas nuevas que son más sensibles, específicas, rápidas y simples de realizar. Por ejemplo, las pruebas para diagnosticar las infecciones de transmisión sexual por clamidias y ciertas enfermedades intestinales causadas por protozoos son de uso cada vez más frecuente. Antes, estos estudios necesitaban métodos de cultivo o microscópicos relativamente difíciles de realizar. Al mismo tiempo, cada vez es menor el empleo de las pruebas serológicas clásicas, como la fijación del complemento. Las técnicas más nuevas requerirán menos criterio personal para su lectura y menos personal altamente capacitado.

Es creciente el empleo de ciertas pruebas *no inmunológicas,* como reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y sondas de DNA que se describieron en el **Capítulo 10** (página 281). Algunas se automatizarán en grado significativo. Por ejemplo, una muestra de prueba puede exponerse a una micromatriz de DNA (véase **Fig. 10.17,** página 283) que contiene más de 50 000 sondas de DNA para obtener información genética de posibles patógenos. Esta micromatriz se lee por medio de un escáner y sus datos se analizan de forma automática. También se logró mayor automatización en las pruebas de PCR.

Casi todas las pruebas diagnósticas descritas en este capítulo son utilizadas en el mundo desarrollado, donde los presupuestos de laboratorio son abundantes respecto de los de países en vías de desarrollo. En muchos países, el dinero disponible para diagnóstico y tratamiento es de todas formas extremadamente escaso.

*La denominación de Western blot es una suerte de fantasía científica. El procedimiento de Southern blot usado para detectar fragmentos de DNA (página 281), que se llamó así en honor a su inventor Ed Southern, condujo a un procedimiento similar para detectar fragmentos de mRNA que se denominó Northern blot. Este "sistema direccional" se continuó cuando se desarrolló un nuevo procedimiento para identificar proteínas, de allí, Western blot.

### Caso clínico resuelto

De las enfermedades para las que se recomienda la vacunación universal en la niñez en los Estados Unidos, solo pertussis ha aumentado la incidencia en los últimos 20 años. Los adultos y los adolescentes podrían ser el reservorio de *B. pertussis* en la comunidad, dado que la inmunidad lograda por la vacunación en la niñez comienza a disminuir entre 5 y 15 años después de la última dosis de la vacuna antipertussis.

La opinión pública acerca de la importancia de las vacunaciones de la infancia también declinó; por consiguiente, muchos niños no están completamente inmunizados. Ahora, los CDC recomiendan que los adultos vuelvan a vacunarse con una vacuna combinada que previene tétanos, difteria y pertussis.

493 497 500 503 508 **511**

Las enfermedades a las que se dirigen la mayor parte de estos métodos diagnósticos son las que con mayor probabilidad se encuentran en los países desarrollados. En muchas partes del mundo, sobre todo en África tropical y en Asia tropical, hay necesidad urgente de pruebas diagnósticas para las enfermedades endémicas en esas áreas, como paludismo, leishmaniasis, sida, enfermedad de Chagas y tuberculosis. Es necesario que estas pruebas sean económicas y lo suficientemente simples de realizar por personal con capacitación mínima.

Las pruebas descritas en este capítulo se utilizan con más frecuencia para detectar una enfermedad ya existente. Es probable que en el futuro la comprobación diagnóstica se dirija también a la *prevención* de enfermedades. En los Estados Unidos observamos en forma regular brotes de enfermedades transmitidas por alimentos. Los productos frescos no llevan las marcas de identificación que facilitan el rastreo de los productos alimenticios empacados. Por lo tanto, los métodos de muestreo que permitieran completar la identificación (que incluyen serovariedades patógenas específicas) en el transcurso de unas pocas horas, o incluso minutos, ahorrarían un tiempo valioso para rastrear brotes de enfermedades infecciosas transmitidas por frutas y vegetales. Este ahorro de tiempo se traduciría en inmensos ahorros económicos para los cultivadores y los minoristas. Esto también podría conducir a disminuir enfermedades humanas y, tal vez, a salvar vidas.

No todos los temas comentados en este capítulo están necesariamente dirigidos a detectar y prevenir enfermedades. Como se mencionó en la página 501, los Mab también tienen aplicaciones en el tratamiento de enfermedades. Estos ya están en uso para tratar ciertas neoplasias, como el cáncer de mama y el linfoma no Hodgkin, así como enfermedades inflamatorias, como artritis reumatoide. En la actualidad, los Mab se prueban para muchas enfermedades que incluyen asma, sepsis, enfermedad coronaria y varias infecciones virales. También se están estudiando como un modo para tratar la esclerosis múltiple, una enfermedad neurológica causada por mecanismos inmunitarios.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Cómo el desarrollo de los anticuerpos monoclonales revolucionó el diagnóstico inmunológico? **18-20**

# Reseña de estudio

Visite el área de estudio en el sitio web para explorar la microbiología interactiva. Evalúe sus conocimientos con las preguntas de cada capítulo.

## Vacunas (pp. 493–500)

1. Edward Jenner desarrolló la práctica moderna de la vacunación cuando inoculó a personas con virus de la viruela vacuna para protegerlas contra esa enfermedad.

### Principios y efectos de la vacunación (pp. 493-495)

2. La inmunidad colectiva o de grupo resulta cuando la mayor parte de una población es inmune a una enfermedad.

### Tipos de vacunas y sus características (pp. 495-497)

3. Las vacunas con gérmenes vivos atenuados consisten en microorganismos atenuados (debilitados); por lo general, las vacunas con virus atenuados proporcionan inmunidad permanente.
4. Las vacunas inactivadas consisten en bacteria o virus muertos.
5. Las vacunas de subunidades consisten en fragmentos antigénicos de un microorganismo; estas comprenden las vacunas recombinantes y los toxoides.
6. Las vacunas conjugadas combinan el antígeno deseado con una proteína que estimula la respuesta inmunitaria.
7. Las vacunas de ácidos nucleicos (DNA) determinan que el receptor elabore la proteína antigénica.

### Desarrollo de nuevas vacunas (pp. 497-498)

8. Los virus empleados en las vacunas pueden desarrollarse en animales, cultivos celulares o embriones de pollo.
9. Las vacunas recombinantes y las de ácidos nucleicos no necesitan que el antígeno se desarrolle en células o animales.
10. Algún día, las plantas genéticamente modificadas proporcionarán vacunas comestibles.

### Tecnologías de vacunación (pp. 498-499)

11. La combinación de varias vacunas eliminaría la cantidad de inyecciones.
12. Las vacunas administradas como parche cutáneo en formulación seca no necesitan refrigeración.

### Adyuvantes (páginas 499-500)

13. Los adyuvantes mejoran la eficacia de algunos antígenos.

### Seguridad de las vacunas (página 500)

14. Las vacunas constituyen los medios más seguros y eficaces para controlar las enfermedades infecciosas.

## Diagnóstico inmunológico (pp. 500-511)

### Pruebas diagnósticas inmunológicas (pp. 500-501)

1. Muchas pruebas basadas en interacciones de anticuerpos y antígenos se desarrollaron para determinar la presencia de anticuerpos o antígenos en un paciente.
2. La sensibilidad de una prueba diagnóstica está determinada por el porcentaje de muestras positivas que detecta correctamente; su especificidad está determinada por el porcentaje de resultados falsos positivos que da.

### Anticuerpos monoclonales (pp. 501-503)

3. Los hibridomas se producen en el laboratorio mediante la fusión de una célula cancerosa con un plasmocito que secreta anticuerpos.
4. Un cultivo celular del hibridoma produce grandes cantidades de anticuerpos, denominados anticuerpos monoclonales.
5. Los anticuerpos monoclonales se utilizan en las pruebas de identificación serológicas para prevenir rechazos de tejidos y a fin de formar inmunotoxinas para tratar el cáncer.

### Reacciones de precipitación (pp. 503-504)

6. La interacción de antígenos solubles con anticuerpos IgG o IgM conduce a reacciones de precipitación.
7. Las reacciones de precipitación dependen de la formación de reticulados y se producen mejor cuando el antígeno y el anticuerpo están presentes en proporciones óptimas. Los excesos de cualquiera de los componentes disminuyen la formación del reticulado y la consiguiente precipitación.
8. Los procedimientos de inmunodifusión son reacciones de precipitación realizadas en un medio de gel de agar.
9. La inmunoelectroforesis combina la electroforesis con la inmunodifusión para el análisis de proteínas séricas.

### Reacciones de aglutinación (pp. 504-505)

10. La interacción de antígenos particulados (células que portan antígenos) con anticuerpos conduce a reacciones de aglutinación.
11. Las enfermedades pueden diagnosticarse mediante la combinación de suero del paciente con un antígeno conocido.
12. Las enfermedades pueden diagnosticarse por la elevación del título de anticuerpos o la seroconversión (de la ausencia a la presencia de anticuerpos).
13. Las reacciones de aglutinación directa pueden utilizarse para determinar el título de anticuerpos.
14. Los anticuerpos causan la aglutinación visible de antígenos solubles fijos a microesferas de látex en las pruebas de aglutinación indirecta o pasiva.
15. Las reacciones de hemaglutinación implican reacciones de aglutinación que utilizan eritrocitos. Se emplean para la determinación del grupo sanguíneo, el diagnóstico de ciertas enfermedades y la identificación de virus.

### Reacciones de neutralización (pp. 505-506)

16. En las reacciones de neutralización, se eliminan los efectos perjudiciales de una exotoxina bacteriana o de un virus mediante un anticuerpo específico.
17. Una antitoxina es un anticuerpo producido en respuesta a una exotoxina bacteriana o un toxoide que neutraliza la exotoxina.
18. En una prueba de neutralización viral, la presencia de anticuerpos contra un virus puede detectarse por la capacidad de los anticuerpos de evitar los efectos citopáticos de los virus en cultivos celulares.
19. Los anticuerpos contra ciertos virus pueden detectarse por su capacidad de interferir con la hemaglutinación viral en las pruebas de inhibición de la hemaglutinación viral.

### Reacciones de fijación del complemento (pp. 506-507)

20. Las reacciones de fijación del complemento son pruebas serológicas basadas en la disminución de una cantidad fija de complemento en presencia de una reacción antígeno-anticuerpo.

### Técnicas de inmunofluorescencia (pp. 507-509)

21. Las técnicas de anticuerpos fluorescentes utilizan anticuerpos marcados con colorantes fluorescentes.

22. Las pruebas de inmunofluorescencia directa se emplean para identificar microorganismos específicos.
23. Las pruebas de inmunofluorescencia indirecta se utilizan para demostrar la presencia de anticuerpos en suero.
24. La citometría de flujo activada por fluorescencia (FACS) puede usarse para detectar y contar células marcadas con anticuerpos fluorescentes.

### Ensayo inmunosorbente ligado a enzima (ELISA) (pp. 509-510)

25. Las técnicas de ELISA usan anticuerpos ligados a una enzima.
26. Las reacciones antígeno-anticuerpo se detectan por la actividad enzimática. Si la enzima indicadora está presente en el pocillo de prueba, se produjo una reacción antígeno-anticuerpo.
27. El ELISA directo se utiliza para detectar antígenos contra un anticuerpo específico unido en un pocillo de prueba.
28. El ELISA indirecto se emplea para detectar anticuerpos contra un antígeno unido en un pocillo de prueba.

### Western blot (inmunoelectrotransferencia) (p. 511)

29. Los anticuerpos séricos separados por electroforesis se identifican con un anticuerpo ligado a una enzima.

### Futuro de la inmunología en el diagnóstico y la terapéutica (p. 511)

30. El empleo de anticuerpos monoclonales posibilitará el desarrollo de nuevas pruebas diagnósticas.

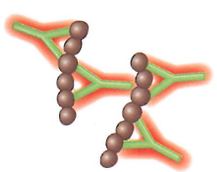
# Cuestionario de estudio

Al final del libro pueden consultarse las respuestas de las Preguntas de revisión, opciones múltiples, de razonamiento y de aplicación clínica.

## Conocimientos y comprensión

### Preguntas de revisión

1. Clasifique las siguientes vacunas por tipo. ¿Cuál podría causar la enfermedad que se supone debiera prevenir?
   - **a.** virus de sarampión atenuados
   - **b.** *Rickettsia prowazekii* muertas
   - **c.** toxoide de *Vibrio cholerae*
   - **d.** antígeno de hepatitis B producido en levaduras
   - **e.** polisacáridos purificado de *Streptococcus pyogenes*
   - **f.** polisacárido de *Haemophilus influenzae* unido a toxoide diftérico
   - **g.** un plásmido que contiene genes para la proteína de influenza A
2. Defina los siguientes términos y mencione un ejemplo de cómo se utiliza cada reacción para el diagnóstico:
   - **a.** hemaglutinación viral
   - **b.** inhibición de la hemaglutinación
   - **c.** aglutinación pasiva
3. DIBÚJELO Marque los componentes de las pruebas de IF directa e indirecta en las siguientes situaciones. ¿Cuál de las pruebas es directa? ¿Cuál de ellas proporciona prueba definitiva de enfermedad?

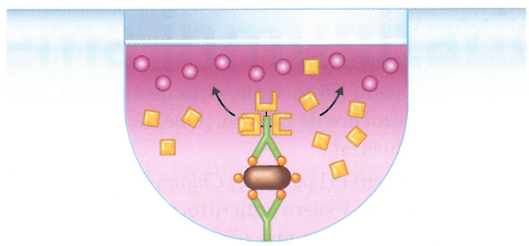


**(a)** La rabia puede diagnosticarse en autopsias mediante la mezcla de anticuerpos marcados con fluoresceína con tejido cerebral.

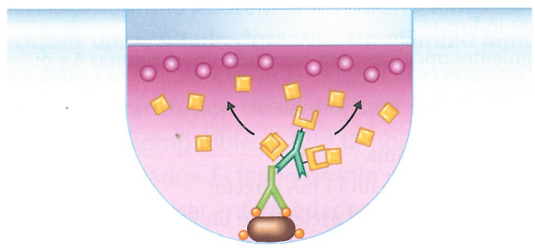


**(b)** La sífilis puede diagnosticarse mediante el agregado de suero del paciente a un portaobjetos que tiene fijado *Treponema pallidum*. Se agrega una antiinmunoglobulina sérica humana marcada con un colorante fluorescente.

4. ¿Cómo se producen los anticuerpos monoclonales? ¿Cuáles son las ventajas con respecto al suero de caballos?
5. Explique los efectos de exceso de antígeno y de anticuerpo en la reacción de precipitación. ¿En qué difiere la prueba de precipitación en anillo de una prueba de inmunodifusión?
6. DIBÚJELO Marque los componentes de las pruebas de ELISA directo e indirecto en las siguientes situaciones. ¿Cuál de las pruebas es directa? ¿Cuál de ellas proporciona prueba definitiva de enfermedad?



**(a)** Secreciones respiratorias para detectar virus respiratorio sincitial



**(b)** Sangre para detectar anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana

7. ¿Cuál es la diferencia del antígeno en una reacción de aglutinación con respecto al de la reacción de precipitación?
8. Compare las siguientes pruebas serológicas con las descripciones.

| Columna A | Columna B |
|---|---|
| ___ a. Precipitación | 1. Se produce con antígenos particulados |
| ___ b. Inmunoelectroforesis | 2. Utiliza una enzima como indicador |
| ___ c. Aglutinación | 3. Utiliza eritrocitos como indicador |
| ___ d. Fijación del complemento | 4. Utiliza antiinmunoglobulina sérica humana |
| ___ e. Neutralización | 5. Se produce con un antígeno soluble |
| ___ f. ELISA | 6. Utilizada para determinar la presencia de antitoxina |

9. Compare cada una de las siguientes pruebas con su reacción positiva.

| Columna A | Columna B |
|---|---|
| ___ a. Aglutinación | 1. Actividad de peroxidasa |
| ___ b. Fijación del complemento | 2. Efectos perjudiciales de agentes no observados |
| ___ c. ELISA | 3. Ausencia de hemólisis |
| ___ d. Prueba de IF | 4. Línea blanca nebulosa |
| ___ e. Neutralización | 5. Agrupación de células |
| ___ f. Precipitación | 6. Fluorescencia |

10. NÓMBRELO Una proteína purificada de *Mycobacterium tuberculosis* se inyecta en la piel de una persona. Se desarrolla una zona endurecida y roja alrededor del sitio de inyección en el término de 3 días.

## Preguntas de opciones múltiples

Utilice las siguientes opciones para responder las preguntas 1 y 2:

**a.** hemólisis
**b.** hemaglutinación
**c.** inhibición de la hemaglutinación
**d.** ausencia de hemólisis
**e.** forma anillos de precipitación

1. En un tubo se mezcla suero del paciente, virus de influenza, eritrocitos de carnero y suero antieritrocitos de carnero. ¿Qué sucede si el paciente tiene anticuerpos contra influenza?
2. En un tubo se mezcla suero del paciente, *Chlamydia,* complemento de cobayo, eritrocitos de carnero y suero antieritrocitos de carnero. ¿Qué sucede si el paciente tiene anticuerpos contra *Chlamydia?*
3. Los ejemplos de las preguntas 1 y 2 son
   **a.** pruebas directas.
   **b.** pruebas indirectas.

Utilice las siguientes opciones para responder las preguntas 4 y 5:

**a.** anti-*Brucella.*
**b.** *Brucella*
**c.** sustrato para la enzima

4. ¿Cuál es el tercer paso en un ELISA directo?
5. ¿Cuál elemento proviene del paciente en un ELISA indirecto?
6. En una prueba de inmunodifusión se coloca una tira de papel de filtro que contiene antitoxina diftérica sobre un medio de cultivo sólido. Las bacterias se siembran en una estría perpendicular al papel de filtro. Si las bacterias son toxigénicas,
   **a.** el papel de filtro se torna rojo.
   **b.** se formará una línea de precipitación de antígeno-anticuerpo.
   **c.** las células se lisarán.
   **d.** las células fluorescerán.
   **e.** Ninguna de las anteriores.

Utilice las siguientes opciones para responder las preguntas 7-9.

**a.** inmunofluorescencia directa
**b.** inmunofluorescencia indirecta
**c.** inmunoglobulina antirrábica
**d.** virus de rabia muertos
**e.** ninguna de las anteriores

7. Tratamiento dado a una persona mordida por un murciélago.
8. Prueba utilizada para identificar virus de la rabia en el cerebro de un perro.
9. Prueba utilizada para detectar la presencia de anticuerpos en el suero de un paciente.
10. En una prueba de aglutinación se realizaron ocho diluciones seriadas para determinar el título de anticuerpos: el tubo 1 contiene una dilución 1:2; el tubo 2, 1:4 y así sucesivamente. Si el tubo 5 es el último que muestra aglutinación, ¿cuál es el título de anticuerpos?
    **a.** 5 **b.** 1:5 **c.** 32 **d.** 1:32

## Preguntas de razonamiento

1. ¿Qué problemas se asocian con el uso de vacunas con gérmenes vivos atenuados?
2. Muchas de las pruebas serológicas requieren un aporte de anticuerpos contra patógenos. Por ejemplo, en la prueba para *Salmonella,* se mezclan anticuerpos anti-*Salmonella* con la bacteria desconocida. ¿Cómo se obtienen estos anticuerpos?
3. Una prueba para detectar anticuerpos contra *Treponema pallidum* utiliza un antígeno denominado cardiolipina y suero del paciente (en el que se sospecha la presencia de anticuerpos). ¿Por qué los anticuerpos reaccionan con la cardiolipina? ¿Cuál es la enfermedad?

## Preguntas de aplicación clínica

1. ¿Cuál de lo siguiente es una prueba de enfermedad? ¿Por qué la otra situación no confirma un estado de enfermedad¿ ¿Cuál es la enfermedad?
   **a.** Se aísla *Mycobacterium tuberculosis* de un paciente.
   **b.** En el paciente se encuentran anticuerpos contra *M. tuberculosis.*
2. En la prueba de Dick se inyecta toxina eritrogénica estreptocócica en la piel de una persona. ¿Qué resultados se esperan si la persona tiene anticuerpos contra esta toxina? ¿Qué tipo de reacción inmunológica es esta? ¿Cuál es la enfermedad?
3. En una prueba de IF para anticuerpos contra *Legionella* se obtuvieron los siguientes datos en cuatro personas. ¿A qué conclusiones puede arribar? ¿Cuál es la enfermedad?

| | Título de anticuerpos | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Día 1** | **Día 7** | **Día 14** | **Día 21** |
| Paciente A | 128 | 256 | 512 | 1024 |
| Paciente B | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Paciente C | 256 | 256 | 256 | 256 |
| Paciente D | 0 | 0 | 128 | 512 |

4. María no estuvo a favor de la vacuna contra la relativamente nueva viruela de las aves y utilizó el método de sus padres: quiso que sus niños contrajeran la viruela de las aves para desarrollar inmunidad natural. Sus dos niños contrajeron la enfermedad. Su hijo presentó prurito y vesículas cutáneas, pero su hija debió ser internada durante meses por celulitis estreptocócica y sufrió varios injertos de piel antes de su recuperación. La empleada del hogar de María contrajo la enfermedad al contagiarse de los niños y falleció. Casi la mitad de las muertes debidas a viruela de las aves suceden en adultos.
   **a.** ¿Qué responsabilidades tienen los padres en la salud de sus hijos?
   **b.** ¿Qué derechos tienen los individuos? ¿La vacunación debiera exigirse por ley?
   **c.** ¿Qué responsabilidades tienen los individuos (p. ej., los padres) en la salud de la sociedad?
   **d.** En las vacunas administradas a las personas sanas, ¿cuáles son los riesgos aceptables?



## Desde la clínica

Como enfermera especializada en sida, usted analiza el estado de HIV de un recién nacido con Jessica, su madre HIV positiva. Las pruebas de ELISA y Western blot del lactante fueron positivas, pero la prueba de PCR fue negativa para HIV. **¿Tiene el lactante infección por HIV? ¿Cómo le explica usted los resultados de las pruebas, en apariencia contradictorios, a Jessica? ¿Qué consejo le da usted a Jessica para prevenir la transmisión del HIV a su bebé?**

*Pista: lea acerca de los métodos diagnósticos para HIV (páginas 540-541).*

W Nota: las respuestas de **Desde la clínica** se encuentran en el sitio web de este libro.

# 19 Trastornos asociados con el sistema inmunitario

Normalmente, las células del sistema inmunitario eliminan o neutralizan a los agentes nocivos, como los dos linfocitos que atacan una célula cancerosa en la fotografía. Sin embargo, en este capítulo podremos ver que no todas las respuestas del sistema inmunitario producen un resultado deseable. Un ejemplo familiar es la fiebre del heno, que se produce como consecuencia de la exposición repetida al polen de las plantas. También sabemos que la transfusión de sangre será rechazada si la sangre del donante y la del receptor no son compatibles y que también el rechazo es un problema posible con los órganos trasplantados. El tejido propio puede ser atacado de modo erróneo por el sistema inmunitario y causar enfermedades que clasificamos como autoinmunitarias. Ciertos antígenos, denominados superantígenos, activan de modo indiscriminado varios receptores de linfocitos T a la vez y producen una tormenta de citocinas que da por resultado el daño a los tejidos.

Algunas personas nacen con un sistema inmunitario defectuoso (véase **Caso clínico** en este capítulo) y en todas la eficacia de nuestro sistema inmunitario disminuye con la edad. Nuestros sistemas inmunitarios pueden ser suprimidos de modo deliberado (*inmunosuprimidos*) para evitar el rechazo de los órganos trasplantados. Asimismo, ciertas enfermedades pueden afectar el sistema inmunitario, en especial la infección por HIV, un virus que ataca de modo específico el sistema inmunitario.

**Dos linfocitos (amarillo) que atacan una célula cancerosa.**

# Hipersensibilidad

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

- **19-1** Definir *hipersensibilidad*.
- **19-2** Describir el mecanismo de la anafilaxia.
- **19-3** Comparar la anafilaxia sistémica y la localizada.
- **19-4** Explicar el fundamento de las pruebas cutáneas.
- **19-5** Definir *desensibilización* y *anticuerpo bloqueante*.
- **19-6** Describir el mecanismo de las reacciones citotóxicas y el modo en que pueden ser inducidas por los fármacos.
- **19-7** Describir los fundamentos de los sistemas de grupo sanguíneos ABO y Rh.
- **19-8** Explicar la relación entre grupos sanguíneos, transfusiones sanguíneas y enfermedad hemolítica del recién nacido.
- **19-9** Describir el mecanismo de las reacciones por inmunocomplejos.
- **19-10** Describir el mecanismo de las reacciones retardadas mediadas por células y mencionar dos ejemplos.

El término **hipersensibilidad** se refiere a una respuesta antigénica más allá de la que se considera normal; las alergias son un ejemplo familiar. Las respuestas de hipersensibilidad suceden en individuos que han sido *sensibilizados* por la exposición previa a un antígeno, que en este contexto suele denominarse **alérgeno**. Cuando un individuo sensibilizado previamente se expone de nuevo al mismo antígeno, su sistema inmunitario reacciona de una manera perjudicial. Los cuatro tipos principales de reacciones de hipersensibilidad, resumidos en el Cuadro 19.1, son anafilaxia, citotóxica, por inmunocomplejos y mediada por células (o de tipo retardado).

## Alergias y microbioma

La incidencia de las alergias alimentarias y ambientales es creciente en los países desarrollados. La *hipótesis de la higiene* sugiere que limitar la exposición en la niñez a las bacterias y los parásitos puede disminuir la tolerancia inmunitaria y la capacidad del cuerpo para hacer frente a los antígenos inofensivos, como los alimentos o el polen. Se estudia la microbiota (o microflora) residente del interior del cuerpo humano como factor en ciertas enfermedades autoinmunitarias. Para más información, véase **Ilustraciones destacadas** sobre microbioma humano en las páginas 518 y 519.

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

✓ ¿Son beneficiosas todas las respuestas inmunitarias? **19-1**

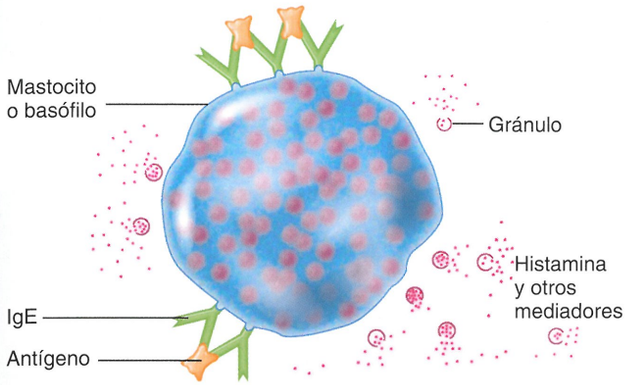
## Reacciones de tipo I (anafilácticas)

Las reacciones de tipo I, o anafilácticas, a menudo suceden en el término de 2 a 30 minutos después de que una persona sensibilizada a un antígeno se expone de nuevo a ese antígeno. La anafilaxia significa "lo opuesto de protegido", del prefijo *ana-*, que significa contra, y del griego *phylaxis*, que significa protección. La **anafilaxia** es un término global para las reacciones causadas cuando ciertos antígenos se combinan con anticuerpos IgE. Las respuestas anafilácticas pueden ser *reacciones sistémicas*, que producen shock y dificultades en la respiración y en oportunidades la muerte, o *reacciones localizadas*, que incluyen los trastornos alérgicos comunes, como la fiebre del heno, el asma y las urticarias (áreas eritematosa de la piel, algo sobreelevadas y a menudo pruriginosas).

Los anticuerpos IgE producidos en respuesta a un antígeno, como el veneno de insecto o el polen de las plantas, se unen a las superficies de células, como mastocitos y basófilos. Estos dos tipos celulares son similares respecto de la morfología y de su contribución en las reacciones alérgicas. Los **mastocitos** son más abundantes en el tejido conectivo de la piel y el aparato respiratorio, y en los vasos sanguíneos circundantes. El nombre proviene de la palabra alemana *mastzellen*, que significa "bien alimentada"; las células presentan en su interior gránulos que en el pasado se creía que habían sido ingeridos (Fig. 19.1a). Los **basófilos** reclutados en el sitio de una infección circulan en el torrente sanguíneo, donde constituyen menos del 1% de los leucocitos. Ambos tipos celulares están repletos de gránulos que contienen una diversidad de sustancias químicas denominadas *mediadores*.

CUADRO **19.1** **Tipos de hipersensibilidad**

| Tipo de reacción | Tiempo antes de la aparición de signos clínicos | Características | Ejemplos |
|---|---|---|---|
| **Tipo I (anafilaxia)** | < 30 minutos | La IgE se une a los mastocitos o a los basófilos; causa la desgranulación de los mastocitos o de los basófilos que liberan sustancias reactivas, como histamina | Shock anafiláctico por fármacos inyectables y veneno de insectos; cuadros alérgicos comunes, como fiebre del heno, asma |
| **Tipo II (citotóxica)** | 5-12 horas | El antígeno causa la formación de anticuerpos IgM y IgG que se unen a la célula diana; cuando se combinan con el complemento, destruyen la célula diana. | Reacciones por transfusión, incompatibilidad Rh |
| **Tipo III (inmunocomplejos)** | 3-8 horas | Los anticuerpos y los antígenos forman complejos que causan daño con inflamación. | Reacciones de Arthus, enfermedad del suero |
| **Tipo IV (retardada mediada por células o hipersensibilidad retardada)** | 24-48 horas | Los antígenos activan los $T_c$ que destruyen las células diana. | Rechazo de tejidos trasplantados; dermatitis por contacto, como hiedras venenosas; ciertas enfermedades crónicas, como tuberculosis |




**(a)** Los anticuerpos IgE, producidos en respuesta a un antígeno, recubren los mastocitos y los basófilos. Cuando el antígeno forma un puente entre dos moléculas de anticuerpos adyacentes de la misma especificidad, la célula sufre desgranulación y libera histamina y otros mediadores.




**(b)** Mastocito desgranulado que ha reaccionado con un antígeno y liberó gránulos de histamina y otros mediadores reactivos.

**Figura 19.1 Mecanismo de la anafilaxia.**

? ¿A qué tipo de células se unen los anticuerpos IgE?

Los mastocitos y los basófilos pueden tener cerca de 500 000 sitios para la unión de la IgE. La región Fc (tallo) de un anticuerpo IgE (véase Fig. 17.4, página 473) puede unirse a uno de estos sitios que actúan como receptores específicos sobre la célula, lo que deja dos sitios de unión al antígeno libre. De hecho, los monómeros de IgE unidos no serán específicos para el mismo antígeno. Pero cuando un antígeno como el polen de las plantas encuentra dos anticuerpos adyacentes de la misma especificidad, puede unirse al sitio de unión al antígeno de cada anticuerpo, y formar un puente entre ellos. Este puente activa al mastocito o al basófilo para que sufra la **desgranulación**, con la liberación de los gránulos que están en su interior así como de los mediadores que ellos contienen (Fig. 19.1b).

Estos mediadores son los que determinan los efectos desagradables de la reacción alérgica, de los cuales el mejor conocido es la **histamina**. La liberación de histamina aumenta la permeabilidad y la distensión de los capilares sanguíneos que producen edema (tumefacción) y eritema (enrojecimiento). Otros efectos son aumento de la secreción mucosa (p. ej., secreción nasal) y contracción del músculo liso, que en los bronquios respiratorios producen dificultad en la respiración.

Otros mediadores son los **leucotrienos** de diversos tipos y las **prostaglandinas**. Estos mediadores no se forman y almacenan en los gránulos, sino que se sintetizan por la célula activada por el antígeno. Dado que los leucotrienos tienden a causar contracciones prolongadas de ciertos músculos lisos, su acción contribuye a los espasmos bronquiales que aparecen durante los ataques de asma. Las prostaglandinas afectan el músculo liso del sistema respiratorio y causan el aumento de la secreción de moco.

En conjunto, todos estos mediadores actúan como agentes quimiotácticos que, en pocas horas, atraen neutrófilos y eosinófilos al sitio de la célula desgranulada.

## Anafilaxia sistémica

A comienzos del siglo XX, dos biólogos franceses estudiaron las respuestas de perros al veneno de la medusa. Las dosis elevadas del veneno solían producir la muerte de los perros, pero en ciertas oportunidades algunos sobrevivían a las inyecciones. Estos perros supervivientes se emplearon para repetir experimentos con el veneno; los resultados fueron sorprendentes. Incluso una dosis muy pequeña de veneno, la que hubiese sido casi inocua, produjo la muerte de los animales. Sufrieron dificultad en la respiración, colapso cardiovascular, shock y murieron rápidamente. Este fenómeno se denominó *shock anafiláctico.*

La **anafilaxia sistémica** (o *shock anafiláctico)* puede suceder cuando un individuo sensibilizado a un antígeno se expone de nuevo al mismo antígeno. Incluso una dosis pequeña del antígeno en cuestión puede causar una reacción sistémica en alguien sensibilizado a él. Es más probable que los antígenos inyectados causen una

## Caso clínico: ¿quién es usted?

Malik, un recién nacido de 10 días, fue llevado a su hogar desde la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) después de una cirugía para reparar un defecto cardíaco. Cuando su madre cambia su pañal, nota un exantema en sus nalgas. Al suponer que se trata de una dermatitis del pañal, la mamá de Malik trata la zona con una pomada para ese cuadro y no piensa más en ese problema. A medida que pasan las horas, el exantema se extiende a la cara y adopta el aspecto como de bofetada. En el momento en que los padres lo llevan a la sala de guardia, el exantema es de color rojo langosta y está diseminado en todo el cuerpo.

**¿Qué causa el exantema de Malik? Siga leyendo para descubrirlo.**

517 521 531 534 544

Ilustraciones destacadas

# Microbioma humano y enfermedad inflamatoria intestinal

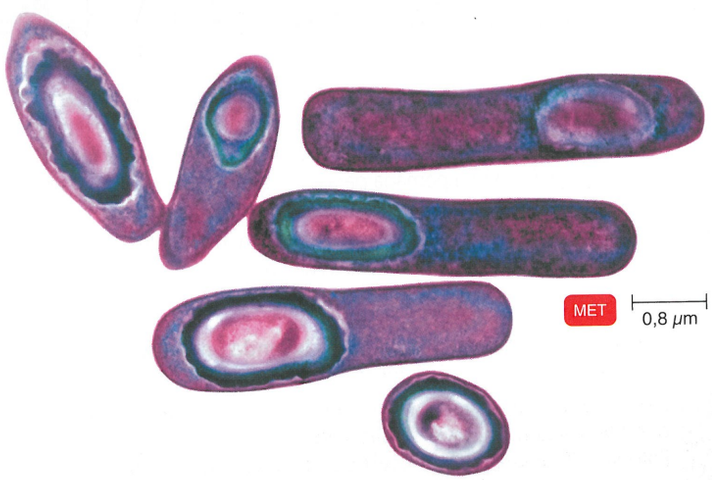
## *El Proyecto Microbioma Humano usa la secuenciación génica para estudiar correlaciones entre cambios en el microbioma y la enfermedad inflamatoria intestinal.*

Nuestros cuerpos son conjuntos complejos de ecosistemas, con segmentos que entran en contacto con el mundo externo y en el que cada uno tiene su propia población microbiana. Nuestra relación con la microflora (microbiota) intestinal suele ser de comensalismo o de mutualismo. Sin embargo, un cambio en la microflora puede causar disbiosis (o disbacteriosis), un desequilibrio que produce efectos adversos en el ser humano. Por ejemplo, *Clostridium difficile* suele ser un componente menor de la microflora intestinal normal. Pero cuando la antibioticoterapia mata la microflora normal, *C. difficile* prolifera y produce dos toxinas que causan inflamación importante y producción de gas en los intestinos.

### ¿Puede la disbiosis ser la causa de la enfermedad inflamatoria intestinal?

La disbiosis se estudia ahora en profundidad como posible causa de las enfermedades inflamatorias intestinales como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Los fundamentos de esta hipótesis se desprenden del hecho de que algunos productos metabólicos de la microflora normal, como butiratos, ejercen un efecto antiinflamatorio en el cuerpo.

La enfermedad de Crohn, cuyos síntomas incluyen edema del tracto gastrointestinal, a menudo se caracteriza por las cantidades excesivas de las citocinas factor de necrosis tumoral alfa (TNF-$\alpha$) e interleucina 12 (IL-12). Los investigadores postularon que este exceso podría ser la consecuencia de una alteración del equilibrio de la microflora normal que en general ayudaría a mantener las citocinas inflamatorias bajo control. Otro elemento que se investiga respecto de la relación entre la enfermedad inflamatoria intestinal y la microflora es que estas enfermedades son más comunes en países desarrollados que en los menos desarrollados. El uso de antibióticos tiende a ser mayor en los primeros. Los estudios demostraron que el microbioma puede no recuperar su diversidad completa después del tratamiento antibiótico, que puede conducir a la pérdida de organismos que mantendrían la inflamación bajo control.



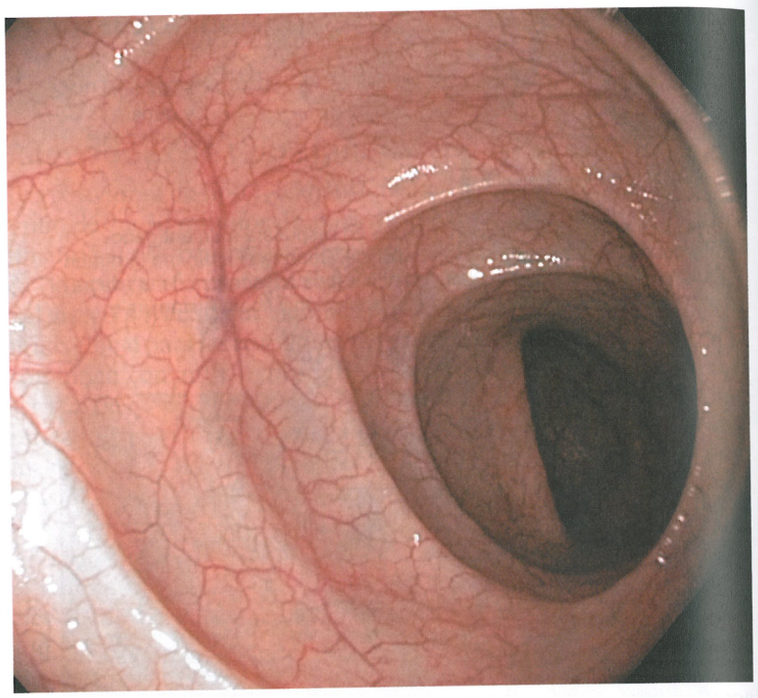



**Imagen endoscópica del colon sano.**

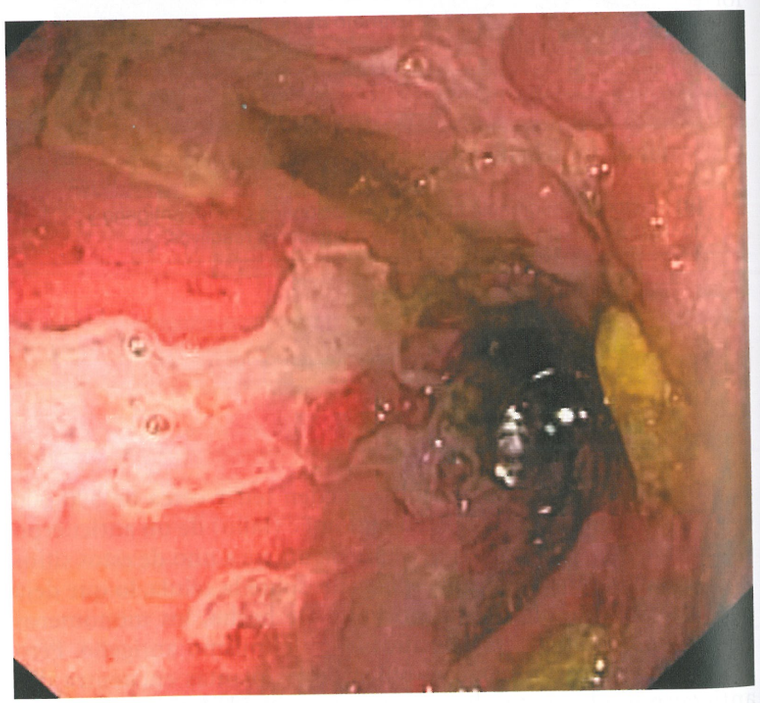
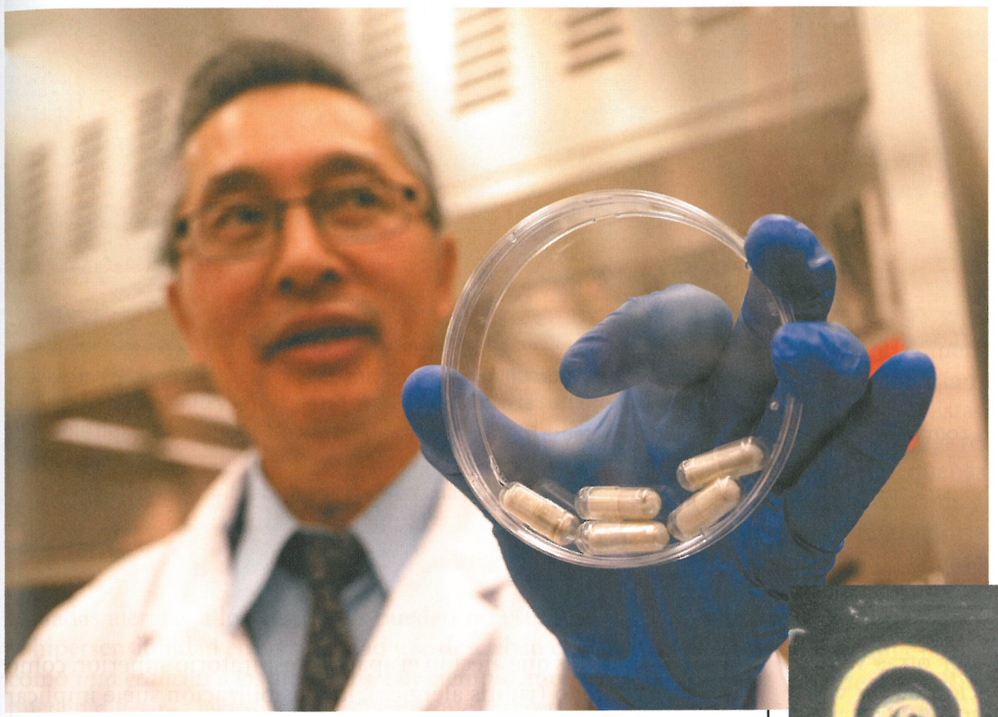


**Imagen endoscópica de un colon inflamado y ulcerado de un paciente con enfermedad de Crohn.**

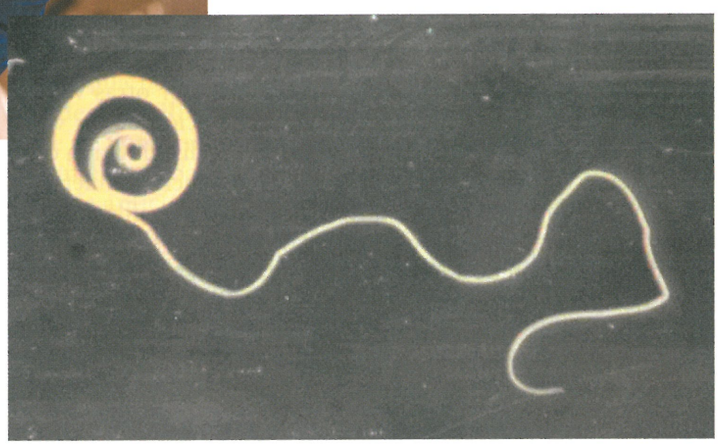
**Izquierda: *Clostridium difficile*, o C-diff, puede proliferar cuando el antibiótico mata la microflora normal, lo que conduce a la inflamación de los intestinos.**

# *Utilización de microbios para luchar contra las enfermedades inflamatorias intestinales*



**El doctor Thomas Louie, de la *University of Calgary*, sostiene una placa de Petri con cápsulas de bacterias fecales (*poop pills*) utilizadas para el trasplante fecal. Foto: Associated Press.**

**Abajo, *Trichuris suis*, el tricocéfalo del cerdo cuyos huevos se utilizan para tratar la enfermedad de Crohn.**



MO 0,5 mm

## Los trasplantes fecales muestran cómo tratar de manera exitosa las infecciones por *Clostridium difficile*

Los científicos lograron tratar de manera exitosa las infecciones por *C. difficile* y algunas enfermedades inflamatorias intestinales con trasplantes de microflora fecal. Los trasplantes fecales implican tomar la microflora fecal de un individuo sano (en general, un miembro de la familia) y luego trasplantarla a un paciente por medio de una enema, gastroscopia o sonda nasoyeyunal, que se coloca a través de la nariz y se desplaza hasta el intestino delgado. Como esta técnica fue mucho más eficaz que la antibioticoterapia, la FDA recientemente disminuyó las restricciones que había establecido para este procedimiento.

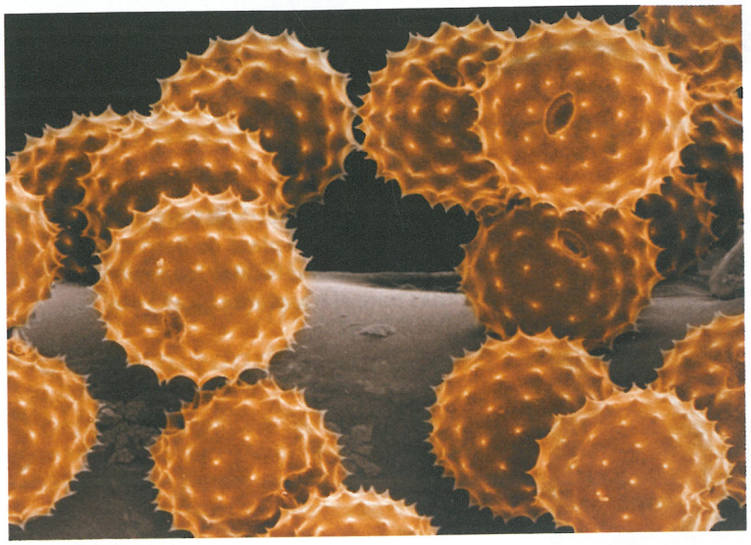
Los investigadores tratan de encontrar maneras de trasplantar la microflora de un modo más agradable. El doctor Thomas Louie, un especialista en enfermedades infecciosas en la *University of Calgary*, desarrolló un método para proporcionar la microflora en cápsulas rodeadas por una triple capa de gel para evitar la degradación en el estómago. Estas "cápsulas fecales" fueron exitosas para tratar a sus pacientes con *C. difficile* y es de esperar que también puedan usarse para la enfermedad inflamatoria intestinal.

## Tratamiento de la enfermedad de Crohn con helmintos

La hipótesis del modo en que la microflora normal puede ayudar a nuestro sistema inmunitario llevó a algunos tratamientos inusuales. En un estudio clínico de la *University of Iowa* en el que los pacientes con enfermedad de Crohn se trataron con huevos del tricocéfalo del cerdo, se encontró una tasa de remisión del 73%. Los helmintos, como el tricocéfalo, suprimen ciertas vías del linfocito T helper –las vías exactas que son hiperactivas en la enfermedad de Crohn–. Dado que los gusanos no colonizan a los seres humanos, el tratamiento debe repetirse en forma periódica para mantener el efecto.

### CONCEPTOS CLAVE

- La microflora normal es importante para mantener un sistema inmunitario saludable. **(Véase Capítulo 14 "Relaciones entre microflora normal y el huésped", páginas 391-393).**
- El Proyecto Microbioma Humano está secuenciando los genes para el RNA ribosómico 16S a fin de ayudar a los científicos a catalogar los miembros de la microflora normal que son difíciles de cultivar e identificar en el laboratorio. **(Véase Capítulo 9 "Proyecto Genoma", página 252).**
- *Trichuris suis* es un nematodo relacionado con *T. trichiura*. **(Véase Capítulo 12 "Nematodos", página 349).**
- Las enfermedades inflamatorias se caracterizan por las cantidades aumentadas de citocinas producidas por los linfocitos T *helper*, como factor de necrosis tumoral alfa e interleucinas. **(Véase Capítulo 16 "Inflamación", páginas 452-455).**



(a) Microfotografía de granos de polen MEB 40 μm



(b) Microfotografía de un ácaro sobre una tela MEB 55 μm

**Figura 19.2 Anafilaxia localizada.** Los antígenos inhalados, como los que se muestran aquí, son una causa frecuente de anafilaxia localizada.

? Comparar las anafilaxias localizada y sistémica.

respuesta más espectacular que los introducidos por otras vías de entrada. La liberación de mediadores causa dilatación de los vasos sanguíneos de todo el cuerpo, lo que produce una disminución de la presión arterial (shock). Esta reacción puede producir la muerte en el término de minutos. Una vez que se establece la anafilaxia sistémica, hay poco tiempo para intervenir. El tratamiento suele implicar la autoadministración de adrenalina con una jeringa prellenada, un fármaco que causa vasoconstricción y eleva la presión arterial. En Estados Unidos, cada año fallecen 50 a 60 personas por shock anafiláctico causado por picaduras de insectos.

Usted puede conocer a alguien que reacciona a la penicilina de esta manera. En estos individuos, la penicilina, que es un hapteno (no puede inducir por sí solo la formación de anticuerpos; véase Capítulo 17), se combina con una proteína transportadora del suero; solo entonces es inmunógena. Es probable que la alergia a la penicilina suceda en alrededor del 2% de la población estadounidense. Se dispone de pruebas cutáneas para evaluar la sensibilidad a la penicilina. Los pacientes que tienen una prueba cutánea positiva pueden desensibilizarse (véase página 521) por una serie de dosis crecientes de penicilina V administrada por vía oral. El intervalo entre dosis es solo de 15 minutos y se completa en 4 horas. La desensibilización solo es válida para una serie ininterrumpida de penicilina que sigue al procedimiento. La alergia a la penicilina también incluye el riesgo de la exposición a algunos fármacos relacionados, como los carbapenémicos (página 558).

## Anafilaxia localizada

Mientras que la sensibilización a los antígenos inyectados es una causa frecuente de anafilaxia sistémica, la **anafilaxia localizada** suele asociarse con antígenos que son ingeridos (alimentos) o inhalados (polen) (Fig. 19.2a). Los síntomas dependen sobre todo de la vía de ingreso del antígeno en el cuerpo.

En las alergias que afectan el aparato respiratorio superior, como la fiebre del heno (rinitis alérgica), la sensibilización suele implicar a los mastocitos de las mucosas de esta localización. El antígeno transmitido por el aire podría ser un material ambiental común, como el polen de las plantas, las esporas de los hongos, las heces de los ácaros del polvo del hogar (Fig. 19.2b) o caspa de animales.* Los síntomas típicos son prurito, ojos llorosos, congestión nasal, tos y estornudos. Para contrarrestar estos síntomas suelen utilizarse antihistamínicos, que compiten con la histamina por los sitios receptores.

El asma es una reacción alérgica que afecta sobre todo al aparato respiratorio inferior. Los síntomas, como sibilancias y disnea, se producen por la contracción del músculo liso de los bronquios.

Por razones desconocidas, el asma se está convirtiendo casi en una epidemia que afecta alrededor del 10% de los niños en la sociedad occidental, aunque hay brotes estacionales. La *hipótesis de la higiene,* descrita antes, puede ser un factor en el aumento de la incidencia del asma. El estrés psíquico o emocional también puede ser un factor contribuyente en la precipitación de la crisis. Los síntomas del asma suelen controlarse mediante aerosoles inhalantes. El Xolair® (omalizumab) es un fármaco nuevo para el asma alérgico grave, pero su tratamiento es muy costoso; bloquea la IgE.

Los antígenos que ingresan en el cuerpo por el aparato digestivo también pueden sensibilizar al individuo. Con frecuencia, las deno-

**Caspa* es un término general para designar partículas microscópicas provenientes del pelaje o la piel de animales. Un gato, por ejemplo, posee cerca de 100 mg de caspa en su cubierta y disemina casi 0,1 mg por día. Esta se acumula en el tapizado y las alfombras. Las personas con alergias a los ratones, los gerbos y los animales pequeños similares son los que con más probabilidad presentan manifestaciones alérgicas a los componentes de la orina que se acumulan en las jaulas.

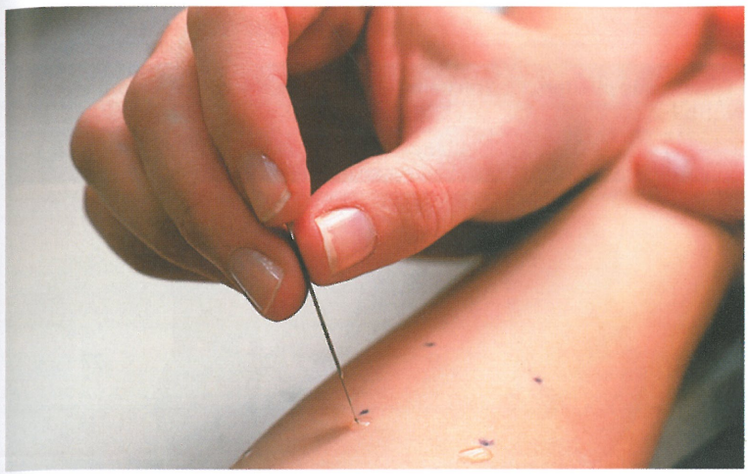


**Figura 19.3 Prueba cutánea para identificar alérgenos.** Se colocan sobre la piel gotas de líquidos que contienen sustancias de prueba. Con la aguja, se realiza una leve escarificación para permitir que las sustancias penetren en la piel. El enrojecimiento y la roncha en el sitio identifican la sustancia como causa probable de una reacción alérgica.

? ¿Qué es la escarificación en la piel en una prueba cutánea?

minadas alergias a los alimentos pueden no estar relacionadas con la hipersensibilidad en su totalidad y se describen con más precisión como *intolerancias a los alimentos*. Por ejemplo, muchas personas no pueden digerir la lactosa de la leche porque carecen de la enzima que degrada este azúcar disacárido de la leche. La lactosa ingresa en el intestino, donde retiene líquido por ósmosis y causa diarrea.

El malestar gastrointestinal es un síntoma frecuente en las alergias a los alimentos, pero también puede ser la consecuencia de muchos otros factores. Las urticarias son más características de una verdadera alergia a los alimentos y la ingestión del antígeno puede producir una anafilaxia sistémica. Puede producirse la muerte incluso cuando una persona sensible al pescado come papas fritas preparadas en aceite que con anterioridad se utilizó para freír pescado. Las pruebas cutáneas no son indicadores fiables para el diagnóstico de las alergias relacionadas con alimentos, y las pruebas completamente controladas para poner de manifiesto la hipersensibilidad a alimentos ingeridos son muy difíciles de realizar. Solo ocho alimentos determinan el 97% de las alergias relacionadas con los alimentos: huevos, maníes, árboles de frutos secos, leche, soja, pescado, trigo y guisantes. La mayoría de los niños que exhiben alergias a la leche, al huevo, al trigo y a la soja desarrolla tolerancia con la edad, pero las reacciones a los maníes, los frutos secos y los mariscos tienden a persistir.

Se estima que 1,5 millones de estadounidenses son alérgicos a los maníes y se producen 100 muertes por año. Por consiguiente, se está llevando a cabo una considerable investigación sobre este problema, que varía desde los fármacos y las vacunas hasta el desarrollo de maníes menos alergénicos. Es interesante que en China exista una incidencia relativamente baja de alergia a los maníes, a pesar de su uso muy frecuente en los alimentos chinos. Esto puede deberse a que la cocina china emplea la ebullición y las frituras a temperaturas más bajas, mientras que el tostado seco de los maníes concentra las propiedades alérgicas. Los niños que tienen una concentración relativamente baja de IgE específica para los cacahuates (maníes) algunas veces pueden perder su alergia a estos.

Un problema frecuente lo plantean los sulfitos a los cuales muchas personas presentan alergia. Su uso es muy amplio en los alimentos y las bebidas, y aunque los rótulos de los alimentos deben indicar su presencia, estos alimentos pueden ser difíciles de evitar en la práctica. Un alimento terminado puede haber tomado contacto con el alérgeno a través de la maquinaria o los utensilios de cocina utilizados durante su procesamiento y que se habían empleado con anterioridad para otros alimentos. En un informe de la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos, el 25% de los productos de panadería, cremas heladas y golosinas tenía pruebas positivas para alérgenos de maníes aun cuando los maníes no estaban listados en los rótulos requeridos del producto. En Estados Unidos se estima que 200 personas al año fallecen por reacciones alérgicas graves a los alimentos.

## Prevención de las reacciones anafilácticas

Algunos individuos experimentan una reacción alérgica después de comer un surtido de alimentos y pueden no conocer con exactitud a qué alimento en particular son sensibles. En algunas circunstancias, podrían utilizarse pruebas cutáneas para el diagnóstico (Fig. 19.3). Estas pruebas, que también se emplean para alergias distintas de las relacionadas con los alimentos, implican la inoculación de pequeñas cantidades del antígeno sospechoso justo debajo de la epidermis. La sensibilidad al antígeno se indica por una reacción inflamatoria rápida que produce eritema, edema y prurito en el sitio de la inoculación. Esta pequeña área afectada se denomina *roncha*.

Una vez identificado el antígeno que determina la reacción, la persona puede tratar de evitar el contacto con él o someterse a la **desensibilización**. Este procedimiento suele consistir en una serie de dosis crecientes graduales del antígeno inyectado cuidadosamente debajo de la piel. El objetivo es estimular la producción de anticuerpos IgG en lugar de IgE con la esperanza de que los anticuerpos IgG circulantes puedan actuar como anticuerpos bloqueadores para interceptar y neutralizar los antígenos antes de que puedan reaccionar con la IgE unida a la célula. La desensibilización no es siempre un procedimiento exitoso, pero es eficaz en el 65 al 75% de los individuos cuyas alergias son inducidas por antígenos inhalados y en el 97% de los alérgicos a venenos de insectos.

### Caso clínico

El médico de la sala de guardia descarta con rapidez el eritema infeccioso (quinta enfermedad) porque el exantema no comenzó en la cara. (La quinta enfermedad es un cuadro viral y uno de los primeros síntomas es el exantema facial). Malik no tiene otros síntomas (p. ej., disnea, hipotensión) que indicarían una reacción anafiláctica. Al hablar con los padres, el médico se entera de que a Malik se le realizaron recientemente una cirugía para reparar un defecto cardíaco y una transfusión de sangre de rutina. Durante la cirugía se descubrió que Malik no tenía timo.

**¿Cuál es la función del timo? (Pista: véase Capítulo 17).**

CUADRO **19.2** Sistema del grupo sanguíneo AB0

| Grupo sanguíneo | Antígenos de eritrocitos | Ilustración | Anticuerpos plasmáticos | Células que pueden recibirse | Frecuencia (% de la población estadounidense) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Blanca | Negra | Asiática |
| A | A y B |  | Anti-B | A, 0 | 41 | 27 | 28 |
| B | B |  | Anti-A | B, 0 | 9 | 20 | 27 |
| AB | A |  | Ni anticuerpos anti-A ni anti-B | A, B, AB, 0 | 3 | 4 | 5 |
| 0 | No A no B |  | Anti-A y anti-B | 0 | 47 | 49 | 40 |

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

- ✓ ¿En qué tejidos encontramos los mastocitos que son los contribuyentes principales de las reacciones alérgicas, como la fiebre del heno? **19-2**
- ✓ ¿Cuál es la anafilaxia más peligrosa para la vida: la sistémica o la localizada? **19-3**
- ✓ ¿Cómo podemos decir si una persona es sensible a un alérgeno determinado, como el polen de árbol? **19-4**
- ✓ ¿Qué tipos de anticuerpos necesitan ser bloqueados para desensibilizar a una persona a las alergias? **19-5**

## Reacciones de tipo II (citotóxicas)

Las reacciones de tipo II (citotóxicas) suelen implicar la activación del complemento por la combinación de anticuerpos IgG o IgM con una célula antigénica. Esta activación estimula la lisis por complemento de la célula afectada, que podría ser una célula extraña o una célula del huésped que porta un determinante antigénico extraño (como un fármaco) sobre su superficie. En el transcurso de 5 a 8 horas, se produce un daño celular adicional por la acción de macrófagos y otras células que atacan a las recubiertas por anticuerpos.

Las reacciones de hipersensibilidad citotóxica más familiares son las *reacciones transfusionales*, en las que se destruyen los eritrocitos como consecuencia de la reacción con anticuerpos circulantes. Comprenden los sistemas de los grupos sanguíneos que incluyen los antígenos AB0 y Rh.

### Grupo sanguíneo AB0

En 1901, Karl Landsteiner descubrió que la sangre humana podía agruparse en cuatro tipos principales, designados A, B, AB y 0. Este método de clasificación se denomina **sistema del grupo sanguíneo AB0**. Desde entonces se han descubierto otros sistemas de grupos sanguíneos, como el de Lewis y el MN, si bien nos limitaremos a los dos mejor conocidos: AB0 y Rh. En el **Cuadro 19.2** se resumen las características principales del grupo sanguíneo AB0.

El tipo de sangre AB0 de una persona depende de la presencia o la ausencia de los antígenos glucídicos ubicados en las membranas celulares de los eritrocitos o glóbulos rojos. Las células de la sangre del grupo 0 carecen de los antígenos A y B. En el **Cuadro 19.2** se muestra que el plasma de los individuos con un grupo sanguíneo dado, como A, tiene anticuerpos contra el grupo sanguíneo alternativo, anticuerpos anti-B. Se presume que estos anticuerpos surgen en respuesta a microorganismos y productos comestibles ingeridos que tienen determinantes antigénicos muy similares a los antígenos del grupo sanguíneo. Los individuos con células del grupo AB no tienen en su plasma anticuerpos contra los antígenos A ni B. Los individuos del grupo 0 tienen anticuerpos contra los antígenos A y B. (Los bancos de sangre se describen en **Aplicaciones de la microbiología** del **Capítulo 25**, página 730).

Cuando una transfusión es incompatible, como sucede cuando sangre del grupo B se transfunde a una persona con el grupo sanguíneo A, los antígenos sobre los eritrocitos del grupo B reaccionarán con los anticuerpos anti-B presentes en el suero del receptor. Esta reacción antígeno-anticuerpo activa el complemento, que a su vez causa la lisis de los eritrocitos del donante cuando ingresan en el sistema del receptor.

Se ha observado una relación entre los grupos sanguíneos y ciertas enfermedades que puede vincularse con el sesgo de grupos de sangre en la población de ciertas áreas geográficas. Por ejemplo, los individuos con sangre del grupo 0 son más susceptibles a la incidencia y gravedad de cólera y otras diarreas, mientras que los individuos con sangre del grupo B son mucho menos afectados. Esta tendencia parece estar reflejada en los grupos de sangre en el subcontinente de la India, donde el grupo B es frecuente y el grupo 0 es menor. Islandia tiene un porcentaje relativamente bajo de sangre de los grupos A y AB, posiblemente causada por la mayor susceptibilidad de estos grupos de sangre a una sucesión de epidemias de viruela dentro de

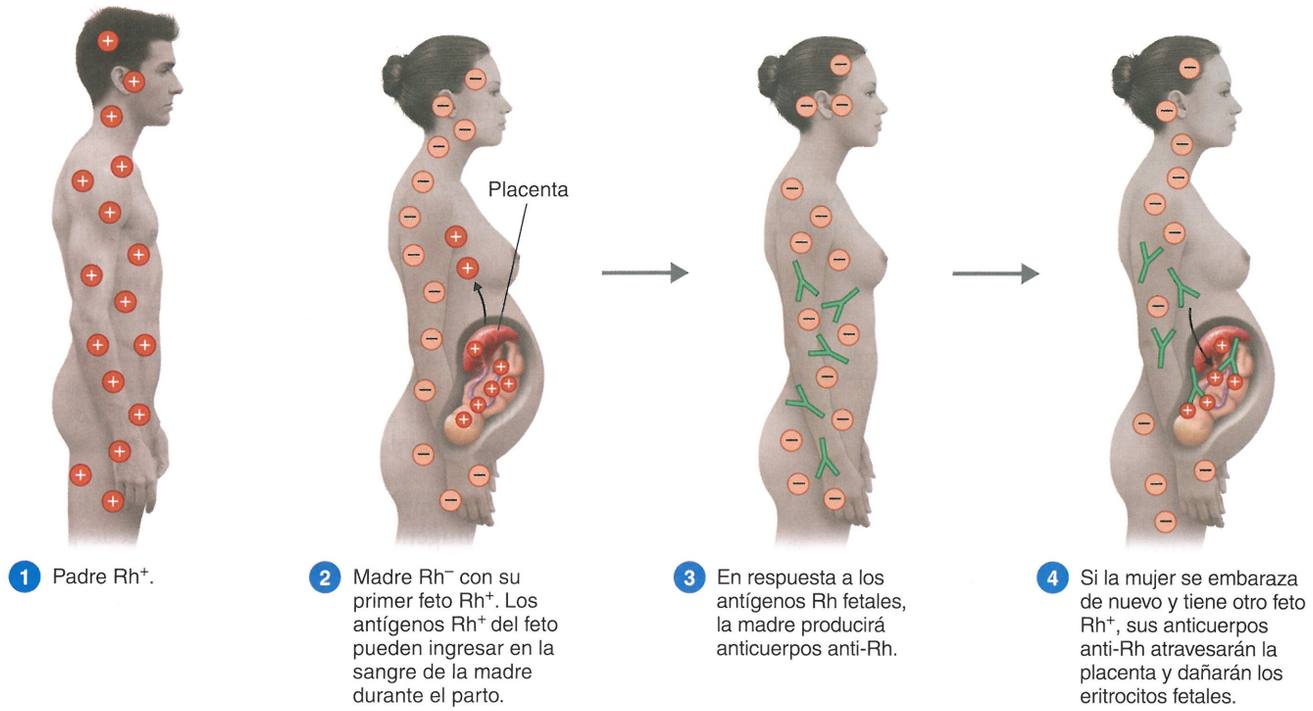



**Figura 19.4 Enfermedad hemolítica del recién nacido.**

? ¿Qué tipo de anticuerpos atraviesan la placenta?

esta población restringida desde el punto de vista geográfico. Más de la mitad de la población de África tropical es del grupo 0, que tiende a ser afectada en forma menos grave por el paludismo.

## Sistema del grupo sanguíneo Rh

En la década de 1930, los investigadores descubrieron la presencia de un antígeno de superficie diferente en los eritrocitos humanos. Enseguida después de que inocularon conejos con eritrocitos de monos *rhesus*, el suero de conejo contenía anticuerpos dirigidos contra los eritrocitos del mono, pero que podía también aglutinar algunos eritrocitos humanos. Este hallazgo indicó que había un antígeno común en los eritrocitos humanos y de monos. El antígeno se denominó **factor Rh** (Rh por el mono *rhesus*). Alrededor del 85% de la población cuyas células poseen este antígeno se denomina $Rh^+$; los que carecen de este antígeno de los eritrocitos (cerca del 15%) son $Rh^-$. Los anticuerpos que reaccionan con el antígeno Rh no aparecen de modo natural en el suero de los individuos $Rh^-$, pero la exposición a este antígeno puede sensibilizar sus sistemas inmunitarios para producir anticuerpos anti-Rh.

**Transfusiones de sangre e incompatibilidad Rh** Si la sangre de un donante $Rh^+$ se da a un receptor $Rh^-$, los eritrocitos del donante estimulan la producción de anticuerpos anti-Rh en el receptor. Si el receptor recibe eritrocitos $Rh^+$ en una transfusión posterior, se desencadenará una reacción hemolítica rápida y grave.

**Enfermedad hemolítica del recién nacido** Las transfusiones de sangre no constituyen la única manera por la cual una persona $Rh^-$ puede sensibilizarse con la sangre $Rh^+$. Cuando una mujer $Rh^-$ y un hombre $Rh^+$ conciben un niño, existe una posibilidad del 50% de que ese niño sea $Rh^-$ (Fig. 19.4). Si el niño es $Rh^+$, la madre $Rh^-$ puede sensibilizarse a ese antígeno durante el parto cuando se rompen las membranas placentarias y los eritrocitos fetales $Rh^+$ ingresan en la circulación materna, lo que determina que el cuerpo de la madre produzca anticuerpos anti-Rh del tipo IgG. Si en un embarazo posterior el feto es $Rh^+$, sus anticuerpos anti-Rh atravesarán la placenta y destruirán los eritrocitos fetales. El cuerpo fetal responde al ataque inmunitario mediante la producción de grandes cantidades de eritrocitos inmaduros denominados eritroblastos. De allí el término de *eritroblastosis fetal* utilizado durante bastante tiempo para describir lo que en la actualidad se denomina **enfermedad hemolítica del recién nacido**. Antes del nacimiento de un feto con esta enfermedad, la circulación materna elimina la mayor parte de los derivados tóxicos de la desintegración de los eritrocitos fetales. Sin embargo, después del nacimiento la madre ya no purifica más la sangre fetal y el recién nacido sufre ictericia y anemia grave.

En la actualidad, la enfermedad hemolítica del recién nacido suele prevenirse mediante la inmunización pasiva de la madre $Rh^-$ en el momento del parto de todo recién nacido $Rh^+$ con anticuerpos anti-Rh disponibles en el comercio (RhoGAM®). Estos anticuerpos anti-Rh se combinan con los eritrocitos fetales $Rh^+$ que hayan ingresado en la circulación materna, de modo que es mucho menos probable que la madre se sensibilice al antígeno Rh. Si la enfermedad no se evita, la sangre $Rh^+$ del recién nacido, contaminada con los anticuerpos maternos, debe reemplazarse mediante la transfusión de sangre no contaminada.

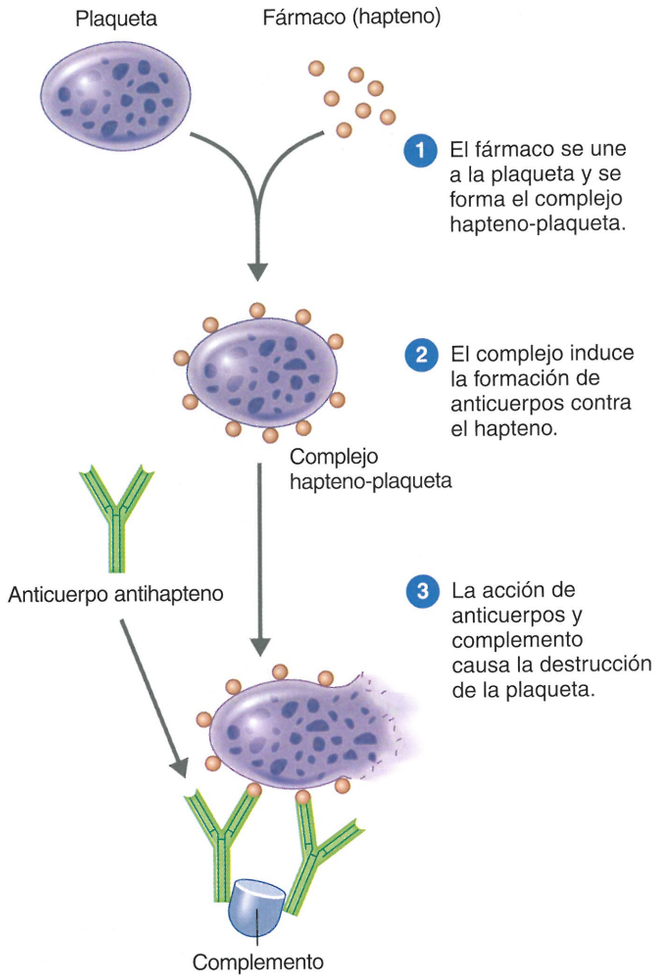



**Figura 19.5 Púrpura trombocitopénica inducida por fármacos.** Las moléculas de un fármaco, como la quinina, se acumulan en la superficie de una plaqueta y estimulan una respuesta inmunitaria que destruye la plaqueta.

? En la púrpura trombocitopénica, ¿qué es lo que realmente destruye las plaquetas?

### Reacciones citotóxicas inducidas por fármacos

Las plaquetas (trombocitos) son células sanguíneas diminutas que pueden destruirse por reacciones citotóxicas inducidas por fármacos en la enfermedad denominada **púrpura trombocitopénica**. Las moléculas de fármacos suelen ser haptenos, ya que son demasiado pequeñas para ser antigénicas por sí; pero en la situación ilustrada en la Figura 19.5, una plaqueta se recubre con moléculas de un fármaco (la quinina es un ejemplo familiar), y la combinación es antigénica. Para la lisis de la plaqueta se precisan anticuerpos y complemento. Como las plaquetas son necesarias para la coagulación sanguínea, su pérdida produce hemorragias que aparecen en la piel como manchas violáceas (púrpura).

Los fármacos pueden unirse de forma similar a los leucocitos o a los eritrocitos, y causar hemorragias locales con síntomas descritos como piel moteada en "pastel de arándano". La destrucción de los glóbulos blancos granulocíticos causada por mecanismos inmunitarios se denomina **agranulocitosis** y afecta las defensas fagocíticas del cuerpo. Cuando los eritrocitos se destruyen de la misma manera, la enfermedad se denomina **anemia hemolítica**.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Qué se requiere, además de un alérgeno y un anticuerpo, para precipitar una reacción citotóxica? 19-6
- ✓ ¿Qué son los antígenos localizados sobre las membranas de la sangre de tipo 0? 19-7
- ✓ Si un feto que es $Rh^+$ puede ser dañado por anticuerpos anti-Rh de la madre, ¿por qué este daño nunca sucede durante el primer embarazo? 19-8

## Reacciones de tipo III (inmunocomplejos)

Las reacciones de tipo III implican a los anticuerpos contra antígenos solubles circulantes en el suero. (Por el contrario, las reacciones inmunitarias de tipo II están dirigidas contra antígenos ubicados sobre las células o las superficies de los tejidos). Los complejos antígeno-anticuerpo se depositan en órganos y causan daño inflamatorio.

Los **inmunocomplejos** se forman solo cuando existen ciertas relaciones de antígeno y anticuerpo. Los anticuerpos que participan suelen ser IgG. Un exceso importante de anticuerpos conduce a la formación de complejos que fijan el complemento; estos son eliminados del cuerpo con rapidez por el proceso de fagocitosis. Cuando hay un exceso significativo de antígeno, se forman complejos solubles que no fijan complemento y no producen inflamación. Sin embargo, cuando existe una relación determinada de antígeno-anticuerpo, por lo general con un leve exceso de antígeno, los complejos solubles que se forman son pequeños y escapan a la fagocitosis.

En la Figura 19.6 se ilustran las consecuencias. Estos complejos circulan en la sangre, pasan entre las células endoteliales de los vasos sanguíneos y quedan atrapados en la membrana basal por debajo de las células. En esta ubicación pueden activar el complemento y

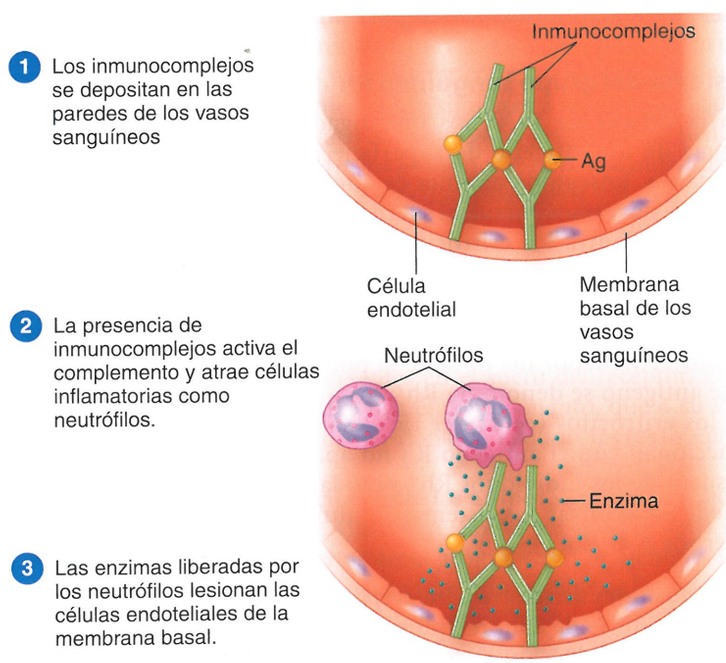



**Figura 19.6 Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos.**

? Mencionar una enfermedad por inmunocomplejos.

causar una reacción inflamatoria transitoria: atraen los neutrófilos que liberan enzimas. La introducción repetida del mismo antígeno puede conducir a reacciones inflamatorias graves, que causan daño a las células endoteliales de la membrana basal en el transcurso de 2 a 8 horas.

La **glomerulonefritis** es una enfermedad producida por inmunocomplejos, por lo general como consecuencia de una infección, que causa daño inflamatorio de los glomérulos renales, sitios de filtración de la sangre.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Los antígenos que causan reacciones por inmunocomplejos son solubles o insolubles? **19-9**

## Reacciones de tipo IV (retardada mediada por células)

Hasta este momento hemos descrito las respuestas inmunitarias humorales que implican a los anticuerpos IgE, IgG o IgM. Las reacciones de tipo IV comprenden las respuestas inmunitarias mediadas por células y son causadas sobre todo por los linfocitos T. En lugar de producirse minutos u horas después de que un individuo sensibilizado se expone de nuevo a un antígeno, estas **reacciones retardadas de inmunidad celular** (o **hipersensibilidad retardada**) no se evidencian hasta un día o más. Un factor importante para el retraso es el tiempo necesario para que los linfocitos T y los macrófagos participantes migren hacia los antígenos extraños y se acumulen cerca de ellos. El rechazo del trasplante está mediado con más frecuencia por los linfocitos T citotóxicos (LTC), pero pueden participar otros mecanismos como la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) o la lisis mediada por complemento (página 490). Otro ejemplo se describe en Enfoque clínico, página 527.

### Causas de reacciones retardadas mediadas por células

La sensibilización en las reacciones de hipersensibilidad retardada sucede cuando ciertos antígenos extraños, en particular los que se unen a células tisulares, son fagocitados por los macrófagos y luego se presentan a los receptores en la superficie de los linfocitos T. El contacto entre los determinantes antigénicos y el linfocito T adecuado estimula la proliferación celular para producir linfocitos T diferenciados maduros y células de memoria.

Cuando una persona sensibilizada de este modo se expone de nuevo al mismo antígeno, puede producirse una reacción de hipersensibilidad retardada. Las células de memoria de la exposición inicial activan los linfocitos T, los cuales liberan citocinas destructoras en su interacción con el antígeno diana. Además, algunas citocinas contribuyen a la reacción inflamatoria contra el antígeno extraño mediante la atracción de los macrófagos al sitio y su activación.

### Reacciones cutáneas de hipersensibilidad mediada por células

Una reacción de hipersensibilidad retardada que afecta la piel es la conocida prueba cutánea para la tuberculosis. Dado que *Mycobacterium tuberculosis* a menudo se ubica dentro de los macrófagos, este microorganismo puede estimular una respuesta inmunitaria retardada mediada por células. Como prueba de detección sistemática, los componentes proteicos de la bacteria se inyectan en la piel. Si el receptor tiene (o ha tenido) una infección previa por la bacteria que produce la tuberculosis, aparecerá una reacción inflamatoria frente a la inyección de estos antígenos en la piel en 1 a 2 días (véase Fig. 24.9, página 687); este intervalo es típico de las reacciones de hipersensibilidad retardada.

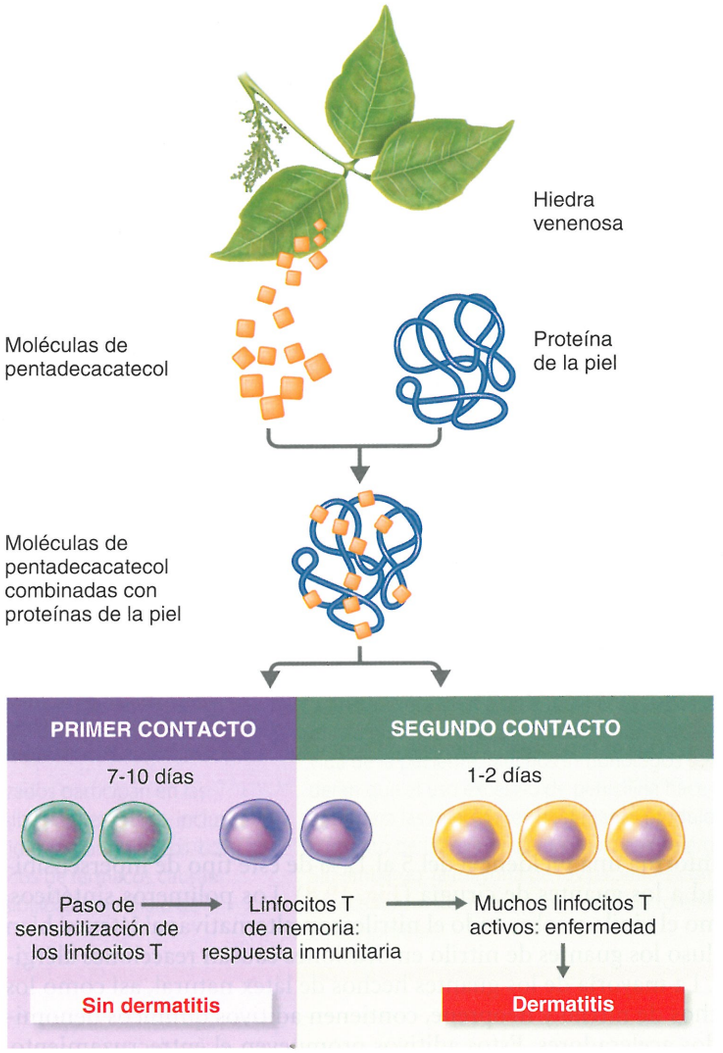



**Figura 19.7 Desarrollo de una alergia (dermatitis alérgica por contacto) a los catecoles de la hiedra venenosa.** El pentadecacatecol es una mezcla de catecoles, que son aceites secretados por la planta que disuelven con facilidad los aceites de la piel y la penetra. En la piel, los catecoles actúan como haptenos, es decir, se combinan con las proteínas cutáneas para convertirse en antigénicos y provocar una respuesta inmunitaria. El primer contacto con la hiedra venenosa sensibiliza a la persona susceptible y la exposición ulterior produce la dermatitis por contacto.

? ¿Cómo hace un hapteno para causar una reacción alérgica?

La **dermatitis alérgica por contacto**, otra manifestación frecuente de la hipersensibilidad mediada por células, suele ser causada por haptenos que se combinan con proteínas (en particular el aminoácido lisina) de la piel de algunas personas para producir una respuesta inmunitaria. Las reacciones a la hiedra venenosa (Fig. 19.7), los cosméticos y los metales de los artículos de fantasía (en especial el níquel) son ejemplos familiares de estas alergias.

La exposición cada vez mayor al látex presente en los condones, en ciertos catéteres y en los guantes utilizados por el personal del cuidado de la salud condujo a un conocimiento mayor de la hipersensibilidad al látex. También puede suceder la muerte por shock anafiláctico. En la actualidad, varios hospitales limitan incluso la introducción de balones de látex. Entre los médicos y las enfermeras,



**Figura 19.8 Dermatitis alérgica de contacto.** La mano de esta persona muestra un caso grave de dermatitis de contacto debida al uso de guantes quirúrgicos de látex.

? ¿Qué es la dermatitis alérgica de contacto?

se informa una incidencia del 5 al 12% de este tipo de hipersensibilidad a los guantes de cirugía (Fig. 19.8). Los polímeros sintéticos, como el vinilo y sobre todo el nitrilo, son alternativas al látex, si bien incluso los guantes de nitrilo en ocasiones causan reacciones alérgicas. La mayoría de los guantes hechos de látex natural, así como los hechos de nitrilo y neoprene, contienen aditivos químicos denominados aceleradores. Estos aditivos promueven el entrecruzamiento, que agrega resistencia y elasticidad, pero que han sido implicados en reacciones alérgicas. Se ha desarrollado un tipo de guantes de nitrilo que no contiene aceleradores y que fue aceptado en el registro de la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos como dispositivo médico de Clase II que puede rotularse como no alérgico. Recientemente, se aprobó otra alternativa de guantes; consiste en un producto del arbusto guayule, nativo de las zonas áridas del sudoeste de los Estados Unidos, que no contiene los alérgenos del látex.

Muchas personas que desarrollan alergia al látex por alguna razón también presentan evidencias de alergias a ciertas frutas, con más frecuencia aguacate, castaña, banana y kiwi. Sin embargo, la pintura de látex no plantea una amenaza para las reacciones de hipersensibilidad. A pesar de su nombre, las pinturas de látex no contienen látex natural, sino solo polímeros químicos sintéticos que no son alergénicos.

La identidad del factor ambiental que causa la dermatitis suele determinarse por medio de una *prueba del parche.* Las muestras de los materiales sospechosos se colocan sobre la piel y después de 48 horas se observa el área para determinar la aparición de inflamación.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Cuál es la razón principal del retraso en la reacción de inmunidad retardada, mediada por células? **19-10**

# Enfermedades autoinmunitarias

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**19-11** Describir un mecanismo para la autotolerancia.
**19-12** Dar un ejemplo de enfermedades por inmunocomplejos, citotóxicas y autoinmunitaria mediada por células.

Cuando la acción del sistema inmunitario es en respuesta a antígenos propios y causa daño a los órganos propios, el resultado es una **enfermedad autoinmunitaria**. Se han identificado más de 40 enfermedades autoinmunitarias. Aunque son relativamente raras, en general afectan al 5% de la población en los países desarrollados.

Cerca del 75% de las enfermedades autoinmunitarias afecta de modo selectivo a las mujeres. Aún se investigan las razones de esto, pero los linfocitos B productores de autoanticuerpos son más abundantes en los ratones hembras que en los machos. Además, el número de células aumenta con la edad de los ratones hembras, si bien permanece en niveles constantes en los machos. Los investigadores también hallaron que estas células se activan por la vía del receptor del tipo Toll codificado por el cromosoma X. Dado que la mujer tiene dos cromosomas X (aunque uno suele estar silenciado), esto podría conducir a que las mujeres expresen concentraciones más altas de algunos genes del cromosoma X en comparación con los varones, que tienen uno solo. Los tratamientos de las enfermedades autoinmunitarias mejoran a medida que progresa el conocimiento de los mecanismos de control de las reacciones inmunitarias.

Las enfermedades autoinmunitarias se producen cuando hay una pérdida de la **autotolerancia**, la capacidad del sistema inmunitario para discriminar entre lo propio y lo no propio. En el modelo generalmente aceptado por el cual los linfocitos T se tornan capaces de distinguir lo propio de lo no propio, las células adquieren esta capacidad durante su pasaje a través del timo. Todos los linfocitos T que se dirigen a las células del huésped serán eliminados por *selección tímica* durante este período (Capítulo 17, página 479). Este requisito hace improbable que el linfocito T ataque a sus propias células tisulares.

En las enfermedades autoinmunitarias, la pérdida de la autotolerancia conduce a la producción de anticuerpos o a la respuesta por linfocitos T sensibilizados contra los antígenos tisulares propios de la persona. Las reacciones autoinmunitarias y las enfermedades que causan pueden ser de naturaleza citotóxica, por inmunocomplejos o mediadas por células.

## Reacciones autoinmunitarias citotóxicas

En la **enfermedad de Graves,** la glándula tiroides es estimulada para producir cantidades aumentadas de hormonas tiroideas. Normalmente, la hipófisis en el cerebro libera una hormona llamada tirotropina (TSH). Sin embargo, en la enfermedad de Graves hay un mal funcionamiento del sistema inmunitario y se liberan anticuerpos anormales que simulan la TSH. Estos anticuerpos anormales determinan que la tiroides produzca cantidades excesivas de hormonas que causan latidos fuertes del corazón, temblores y sudoración. Los signos más llamativos de la enfermedad son el bocio (una tumefacción que cambia el aspecto de la glándula en el cuello) y los ojos con mirada fija y marcadamente saltones.

La **miastenia grave** es una enfermedad en la cual los músculos presentan una debilidad progresiva. Se produce por anticuerpos que

ENFOQUE CLÍNICO

# Exantema retardado

A medida que lea este recuadro, encontrará una serie de interrogantes que los profesionales de la atención sanitaria se preguntan mientras determinan la causa de los síntomas de un paciente. Intente responder cada pregunta antes de continuar con la siguiente.

1. Una mujer de 65 años con artroplastias de cadera y hombro hizo una consulta odontológica de rutina. Ella preguntó por su indicación usual de cefalotina. El enfermero practicante le indicó penicilina y le comentó que era menos costosa. Dado sus implantes de cadera y hombro, los antibióticos se indican por 2 días después de cualquier intervención odontológica.

**¿Por qué los pacientes con implantes son más susceptibles a la infección por las intervenciones odontológicas?**

2. Las bacterias orales introducidas en el torrente sanguíneo durante una intervención odontológica pueden colonizar los implantes. La biopelícula resultante puede ser la fuente de una infección sistémica grave. La limpieza dental anduvo bien. Siete días después, la mujer presentó un exantema maculopapular sobre las piernas y el torso (véase la fotografía).

**¿Cuáles son las causas más probables del exantema, en ausencia de fiebre u otros signos de infección?**

3. Es probable que un exantema se deba a una reacción alérgica.

**¿Qué preguntas le haría a la paciente?**

4. La paciente no utilizó ningún agente de limpieza, ropa ni alimento nuevo. Comentó que el único elemento diferente es que en los últimos 10 días había tomado penicilina. El enfermero practicante dijo que la penicilina no podía ser la causa porque las respuestas a ese antibiótico se producen de minutos a horas después de la exposición.

**¿Estaba en lo cierto el enfermero?**

5. Las reacciones inmediatas que se producen en el transcurso de minutos a horas sugiere una alergia mediada por anticuerpos. Las reacciones retardadas, como la de esta paciente, que se producen después de días a semanas sugieren una reacción mediada por células de tipo IV.

**¿Qué células determinan la hipersensibilidad de tipo IV? ¿Qué anticuerpos intervienen en la hipersensibilidad de tipo I?**

6. Los linfocitos T sensibilizados participan en las reacciones de hipersensibilidad retardada, incluso en los exantemas inducidos por antibióticos. Los anticuerpos IgE específicos de fármacos causan reacciones de hipersensibilidad inmediata de tipo I.



**¿Qué debería haber preguntado el enfermero practicante?**

7. El enfermero practicante debería haber preguntado si la paciente tenía alergia a algún fármaco. Sin embargo, en este caso la paciente nunca había tenido alergia inducida por fármacos.

**¿Fue esta la primera exposición de la paciente a la penicilina?**

8. Las reacciones alérgicas no se producen con la primera exposición a un antígeno. La exposición previa pudo haberse producido alguna vez en la vida de la paciente. Muchos inmunólogos consideran que el uso excesivo de penicilina hace 40 años para las infecciones bacterianas produjo un aumento de la frecuencia de reacciones alérgicas. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con antecedentes de alergia a la penicilina tolerará las cefalosporinas.

recubren los receptores de acetilcolina en las uniones en las cuales los impulsos nerviosos alcanzan los músculos. Por último, los músculos que controlan el diafragma y la parrilla costal no reciben las señales nerviosas necesarias y se produce el paro respiratorio y la muerte.

Ambas enfermedades implican reacciones de anticuerpos contra antígenos de la superficie celular, aunque no hay destrucción citotóxica de las células.

## Reacciones autoinmunitarias por inmunocomplejos

El **lupus eritematoso sistémico** es una enfermedad autoinmunitaria sistémica que implica reacciones por inmunocomplejos y afecta sobre todo a mujeres. No se comprende en su totalidad la etiología de la enfermedad, si bien los individuos afectados producen anticuerpos dirigidos a componentes de sus propias células, como el DNA, que es probable que se liberen durante la desintegración normal de los tejidos, en especial la piel. Los efectos más perjudiciales de la enfermedad son la consecuencia de los depósitos de inmunocomplejos en los glomérulos renales.

La **artritis reumatoide** incapacitante es una enfermedad en la cual los inmunocomplejos de IgM, IgG y complemento se depositan en las articulaciones. De hecho, los inmunocomplejos denominados *factores reumatoideos* pueden ser formados por unión de la IgM a la región Fc de la lgG normal. Estos factores se encuentran en el 70% de los individuos que sufren artritis reumatoide. La inflamación crónica causada por este depósito conduce por último al daño grave del cartílago y el hueso de la articulación.

## Reacciones autoinmunitarias mediadas por células

La **esclerosis múltiple** es una de las enfermedades autoinmunitarias más frecuentes, que afecta sobre todo a los adultos más jóvenes. Casi todos los individuos con esclerosis múltiple son de raza blanca que viven en las regiones más septentrionales; las mujeres tienen una incidencia del doble de padecer la enfermedad. Es una enfermedad neurológica en la cual los linfocitos T y los macrófagos atacan la vaina de mielina de los nervios. Los síntomas varían desde el cansancio y la debilidad hasta, en algunos casos, la grave parálisis final. La progresión de la enfermedad es lenta y puede perdurar varios años. A menudo, los ataques nuevos que empeoran la enfermedad están separados por períodos de remisión prolongados. Hay evidencia considerable acerca de la susceptibilidad genética, tal vez no por un único gen sino por varios genes que interactúan. Se desconoce la etiología de la esclerosis múltiple, si bien la evidencia epidemiológica indica que es probable la participación de algún agente infeccioso adquirido durante la adolescencia temprana; con frecuencia, se menciona el virus de Epstein-Barr (página 381) como principal sospechoso. No existe curación para esta enfermedad, pero los tratamientos con interferones y diversos fármacos que interfieren con los procesos inmunitarios pueden retrasar de manera significativa la progresión de los síntomas.

CUADRO **19.3** **Enfermedades relacionadas con los antígenos leucocitarios humanos (HLA) específicos**

| Enfermedad | Aumento del riesgo de incidencia con HLA específico* | Descripción |
|---|---|---|
| **Enfermedades inflamatorias** | | |
| Esclerosis múltiple | 5 veces | Enfermedad inflamatoria progresiva que afecta el sistema nervioso |
| Fiebre reumática | 4-5 veces | Reacción cruzada con anticuerpos dirigidos contra los antígenos estreptocócicos |
| **Enfermedades endocrinas** | | |
| Enfermedad de Addison | 4-10 veces | Deficiencia en la producción de hormonas por la glándula suprarrenal |
| Enfermedad de Graves | 10-12 veces | Los anticuerpos unidos a ciertos receptores en la glándula tiroides causan un aumento de tamaño y la producción excesiva de hormonas |
| **Enfermedades malignas** | | |
| Enfermedad de Hodgkin | 1,4-1,8 veces | Cáncer de los ganglios linfáticos |

*Comparado con la población general.

La **diabetes mellitus insulinodependiente** es una enfermedad familiar causada por la destrucción inmunitaria de las células pancreáticas que segregan insulina. Sin dudas, los linfocitos T están implicados en esta enfermedad; los animales genéticamente predispuestos a desarrollar diabetes no lo hacen cuando se extirpa su timo durante la lactancia.

La enfermedad de la piel bastante frecuente, **psoriasis,** es un trastorno autoinmunitario que se caracteriza por prurito y parches rojos de piel espesada. El 25% de los pacientes presenta **artritis psoriásica**. Se cuenta con diferentes tratamientos tópicos y sistémicos, como corticosteroides y metotrexato, para ayudar a controlar la psoriasis de la piel. Se considera que es una enfermedad $T_H1$ y puede tratarse de manera eficaz con inmunosupresores que se dirigen a los linfocitos T, y especialmente la citocina, TNF-α (véase página 453), un factor importante en la inflamación. Para la artritis psoriásica, así como para la artritis reumatoide, los tratamientos más eficaces son las inyecciones de anticuerpos monoclonales que inhiben el TNF-α. Véase **Aplicaciones de la microbiología** del **Capítulo 17** (página 471) para otro tratamiento nuevo.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Cuál es la importancia de la deleción clonal en el timo? **19-11**
- ✓ ¿Cuál es el órgano afectado en la enfermedad de Graves? **19-12**

## Reacciones relacionadas con el complejo de antígenos leucocitarios humano (HLA)

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**19-13** Definir *complejo HLA* y explicar su importancia en la susceptibilidad a la enfermedad y en los trasplantes de tejidos.
**19-14** Explicar cómo se produce el rechazo de un trasplante.
**19-15** Definir *sitio privilegiado*.
**19-16** Describir la función de las células madre en el trasplante.
**19-17** Definir *autoinjerto, isoinjerto, aloinjerto* y *xenotrasplante*.
**19-18** Explicar cómo sucede la enfermedad de injerto contra huésped.
**19-19** Explicar cómo se previene el rechazo de un trasplante

Las características genéticas hereditarias de los individuos se expresan no solo en el color de sus ojos y el rizado de su cabello, sino también en la composición de las moléculas propias en su superficie celular. Algunas de estas se denominan **antígenos de histocompatibilidad**. Los genes que controlan la producción de las más importantes de estas moléculas propias se conocen como **complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)**. En los seres humanos, estos genes se denominan **complejo de antígenos leucocitarios humano (HLA)**. Estas moléculas propias se mencionaron en el **Capítulo 17** (página 475), donde observamos que la mayoría de los antígenos pueden estimular una reacción inmunitaria solo si se asocian con una molécula del CMH.

Para identificar y comparar los HLA se utiliza un proceso conocido como *tipificación del HLA*. Ciertos HLA se relacionan con una mayor susceptibilidad a enfermedades específicas; una aplicación médica de la tipificación del HLA es para identificar esta susceptibilidad. En el **Cuadro 19.3** se resumen algunas de estas relaciones.

Otra aplicación médica importante de esta tipificación es en la cirugía para trasplantes, en la cual deben realizarse las pruebas de compatibilidad entre el donante y el receptor por medio de la *tipificación de los tejidos*. La técnica serológica mostrada en la **Figura 19.9** es la que se emplea con más frecuencia. En esta técnica, el laboratorio emplea antisueros o anticuerpos monoclonales estandarizados específicos para HLA particulares.

Una técnica nueva y más promisoria para el análisis del HLA es la *reacción en cadena de la polimerasa* (PCR) para amplificar el DNA de la célula (véase **Fig. 9.4**, página 244). Si esto se realiza tanto para el donante como para el receptor, puede llevarse a cabo la compatibilidad entre el DNA del donante y el DNA del receptor. El hecho de disponer de la compatibilidad del DNA y la del grupo sanguíneo AB0 entre el donante y el receptor se traduce en una tasa de éxito mucho mayor en la cirugía del trasplante.

Sin embargo, también están implicados otros factores en el éxito del trasplante. Según una hipótesis, la reacción del cuerpo frente a

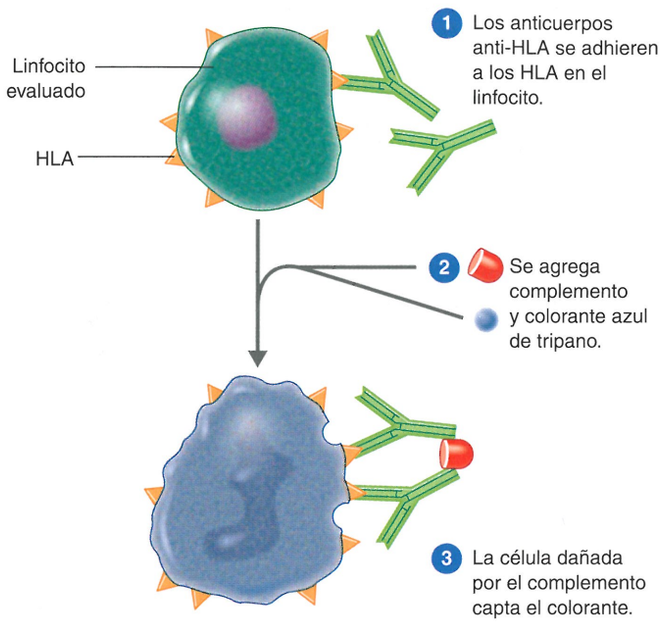



**Figura 19.9 Tipificación del tejido, un método serológico.** Los linfocitos de la persona en estudio se incuban con anticuerpos específicos anti-HLA conocidos del laboratorio para un HLA particular. Si los anticuerpos reaccionan con los antígenos sobre un linfocito, entonces el complemento lesiona al linfocito y el colorante puede ingresar en la célula. Este resultado positivo de la prueba indica que la persona tiene el HLA particular probado.

? ¿Por qué se realiza la tipificación del tejido?

un tejido trasplantado extraño puede ser una respuesta a las células dañadas en la cirugía. En otras palabras, el rechazo de injertos puede ser la consecuencia de una reacción especializada contra la señal de peligro representada por las células dañadas, en lugar de una reacción especializada contra lo no propio.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Cuál es la relación entre el complejo mayor de histocompatibilidad en los seres humanos y el complejo de antígenos leucocitarios humano? **19-13**

## Reacciones frente al trasplante

En Italia, en el siglo XVI, los delitos solían castigarse cortando la nariz del delincuente. Un cirujano de esa época, en sus intentos por reparar esta mutilación, observó que si se tomaba piel del paciente curaba de manera adecuada, pero si se tomaba de otra persona, la curación no sucedía. A esta manifestación la denominó "la fuerza y el poder de la individualidad".

Ahora conocemos los principios que subyacen a este fenómeno. Los trasplantes no reconocidos como propios se rechazan, es decir, son atacados por los linfocitos T, que directamente destruyen las células injertadas, por los macrófagos activados por los linfocitos T y, en ciertos casos, por anticuerpos que activan el sistema del complemento y lesionan los vasos sanguíneos que irrigan el tejido trasplantado. Sin embargo, los trasplantes que no se rechazan pueden brindar años saludables a la vida de una persona.

Desde el primer trasplante renal realizado en 1954, este tipo particular de trasplante se ha convertido en un procedimiento casi sistemático en medicina. También son posibles otros tipos de trasplantes, como médula ósea, pulmones, corazón, hígado y córnea. Los tejidos y los órganos para trasplante suelen obtenerse de individuos recién fallecidos, aunque los órganos dobles, como riñones, en ocasiones provienen de un donante vivo.

### Sitios y tejidos privilegiados

Algunos trasplantes o injertos no estimulan una respuesta inmunitaria. Por ejemplo, un trasplante de córnea rara vez es rechazado, sobre todo porque, al ser un tejido avascular, los anticuerpos no circulan en esa porción del ojo; por consiguiente, se considera un **sitio privilegiado** desde el punto de vista inmunológico. (Sin embargo, existen rechazos, en especial cuando en la córnea se forman muchos vasos sanguíneos por infecciones o lesiones). El cerebro también es un sitio privilegiado, tal vez porque no posee vasos linfáticos y porque las paredes de los vasos sanguíneos del cerebro son diferentes de las de los vasos sanguíneos del resto del cuerpo (la barrera hematoencefálica se describe en el Capítulo 22). Algún día será posible incluso el injerto de nervios extraños para reemplazar nervios dañados en el cerebro y la médula espinal.

Es posible trasplantar **tejido privilegiado**, que no estimula un rechazo inmunitario. Un ejemplo es el reemplazo de una válvula cardíaca dañada de una persona con una válvula proveniente de corazón porcino. Sin embargo, los sitios y los tejidos privilegiados son más una excepción que una regla.

El tejido privilegiado trasplantado proveniente de un cerdo exige que el tejido porcino sea modificado por descelularización, lo que significa que se retiren los elementos celulares antigénicos del tejido, sea en forma física o química.

Solo existe una comprensión parcial de por qué los animales toleran el embarazo sin rechazar al feto. Durante el embarazo se ponen en contacto directo los tejidos de dos individuos genéticamente distintos. Un factor importante parece ser que las moléculas de clase I y II del CMH en las células que forman la capa externa de la placenta (y entran en contacto con el tejido materno) no son los tipos específicos que estimulan una respuesta inmunitaria celular. El feto también está protegido por ciertas proteínas que él sintetiza, que tienen propiedades inmunosupresoras. Pero no hay una explicación única y simple.

### Células madre

Un hecho que promete transformar la medicina del trasplante es el empleo de **células madre** (véase Fig. 17.1, página 470), células principales capaces de generar más de 200 tipos celulares, como piel, hueso o sangre, que forman el cuerpo. En términos generales, hay **células madre embrionarias** que pueden cosecharse a partir de los blastocistos (Fig. 19.10) y **células madre adultas**, que se encuentran en diferentes tejidos. En la comunidad científica y médica, hay gran interés por utilizar terapéuticamente células madre embrionarias. En teoría, estas células podrían usarse para regenerar tejido cardíaco o células que fallan en producir insulina en el páncreas, lo que conduce a la diabetes. Podría reemplazarse

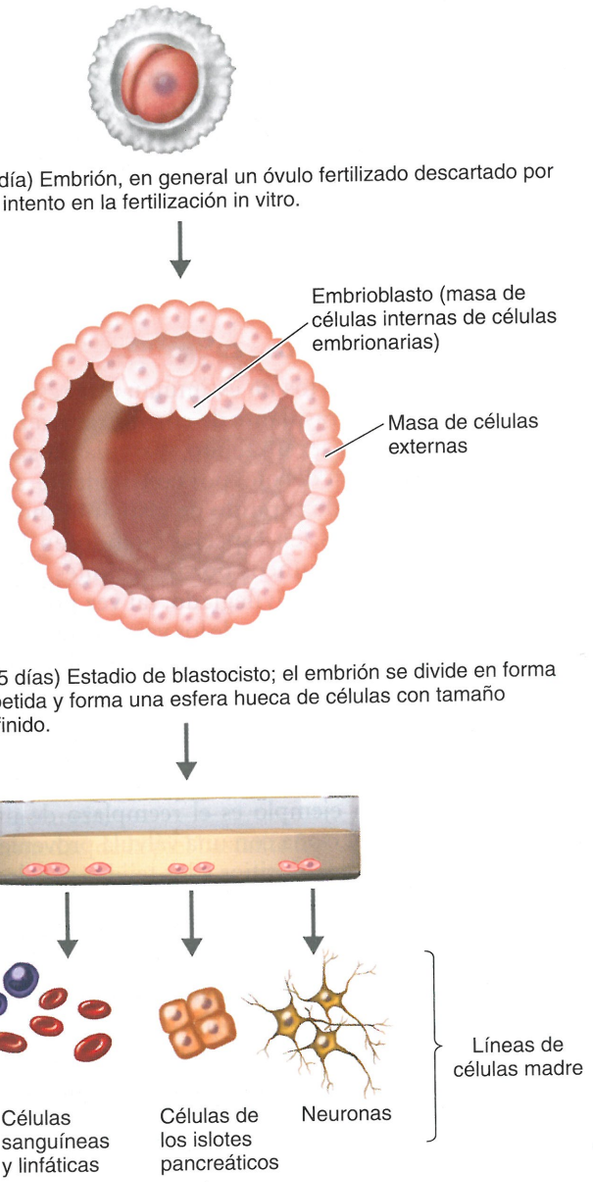



**Figura 19.10 Origen de las células madre embrionarias.**

? ¿Qué significa *pluripotente*?

el cartílago dañado en las articulaciones de pacientes con artritis reumatoide. Incluso, existe la posibilidad de que crezcan órganos nuevos completos.

La nomenclatura empleada refleja el potencial de diferentes células madre. Si una célula madre es capaz de generar varios tipos distintos de células tisulares, se denomina *pluripotente*. Estas células aparecen naturalmente en los mamíferos solo muy temprano en el desarrollo embrionario, de allí su otro nombre de *células madre embrionarias*. Ahora es posible crear **células madre pluripotentes inducidas** en el laboratorio. Estas se forman al introducir genes reguladores por transducción o por el agregado de proteínas reguladoras a los medios de cultivo. Cuando estas células se aíslan y crecen en cultivos, dan origen a las células madre embrionarias.

Más tarde en el desarrollo embrionario, las células madre se especializan y dan origen solo a familias específicas de tipos celulares, como sangre, piel o músculo. Estas células se denominan *multipotentes*. Después del nacimiento, estas células madre multipotentes se denominan *células madre adultas*. Ellas reponen células, según sea necesario, para diferentes órganos del cuerpo. Por ejemplo, las células madre de la piel continúan su crecimiento a piel y pelo.

## Injertos

Cuando un tejido propio se injerta en otra parte del cuerpo, como se realiza en el tratamiento de quemaduras o en la cirugía plástica, el injerto no se rechaza. La tecnología reciente hizo posible emplear escasas células de la piel no lesionada del paciente quemado para cultivar láminas extensas de piel nueva; esto es un ejemplo de un **autoinjerto**. Los gemelos idénticos tienen la misma composición genética; por consiguiente, la piel o los órganos como los riñones pueden trasplantarse entre ellos sin provocar una respuesta inmunitaria. Este tipo de trasplante se denomina **isoinjerto**.

Sin embargo, la mayoría de los trasplantes se lleva a cabo entre personas que no son gemelos idénticos, y estos trasplantes activan una respuesta inmunitaria. Se intenta compatibilizar los HLA del donante y del receptor tanto como sea posible de modo que se reduzcan las probabilidades del rechazo. Dado que es probable que los HLA de parientes cercanos sean más compatibles, se prefiere como dadores a los consanguíneos, en especial a los hermanos. Los injertos entre personas que no son gemelos idénticos se denominan **aloinjertos**.

Dada la escasez de órganos disponibles, los investigadores médicos esperan aumentar el éxito de los **productos de xenotrasplantes** (antes denominados **xenoinjertos**), que son tejidos u órganos que han sido trasplantados de animales. Sin embargo, el cuerpo tiende a montar un ataque inmunitario especialmente grave en estos trasplantes. Se hicieron intentos poco satisfactorios de emplear órganos de babuinos y otros primates no humanos. En el ámbito de la investigación hay gran interés en los cerdos modificados genéticamente –un animal que abunda en la naturaleza, es del tamaño correcto y genera relativamente poca compasión– para convertirlos en donantes de órganos aceptables. La principal preocupación acerca de los xenotrasplantes es la posibilidad de transferencia de virus animales perjudiciales.

Se están realizando investigaciones preliminares que puedan finalmente permitir el crecimiento de algunos huesos y órganos a partir de las células tisulares del propio huésped.

Para ser exitoso, el xenotrasplante debe vencer el **rechazo hiperagudo**, causado por el desarrollo en la infancia temprana de anticuerpos contra todos los animales separados en la escala zoológica, como los cerdos. En presencia de complemento, estos anticuerpos atacan el tejido animal trasplantado y lo destruyen en el término de una hora. El rechazo hiperagudo aparece en trasplantes entre seres humanos solo cuando los anticuerpos se formaron por transfusiones, trasplantes o embarazos anteriores. El trasplante de hígado en los seres humanos es inusual en un

aspecto; este órgano suele resistir el rechazo hiperagudo, y la tipificación HLA no es tan importante como en otros tipos de tejidos.

### Trasplantes de médula ósea

Los trasplantes de médula ósea, ahora a menudo conocidos como *trasplantes de células madre hematopoyéticas*, con frecuencia se encuentran en las noticias. Los receptores suelen ser individuos que carecen de la capacidad de producir linfocitos B y linfocitos T vitales para la inmunidad o que sufren de leucemia. Las células madre de la médula ósea dan origen a los eritrocitos y a los linfocitos del sistema inmunitario (véase Capítulo 17). El objetivo de los trasplantes de médula ósea es posibilitar que el receptor produzca estas células vitales. Sin embargo, estos trasplantes pueden dar por resultado la **enfermedad de injerto contra huésped**. La médula ósea trasplantada contiene células inmunocompetentes que montan sobre todo una respuesta inmunitaria mediada por células contra el tejido en el cual han sido trasplantadas. Como los receptores carecen de una inmunidad eficaz, la enfermedad de injerto contra huésped es una complicación grave e incluso puede ser letal.

Una técnica extremadamente promisoria para evitar este problema es el empleo de *sangre del cordón umbilical* en lugar de médula ósea. Esta sangre se cosecha a partir de la placenta y de los cordones umbilicales de los recién nacidos, material que de otro modo sería desechado. Presenta un alto contenido de células madre encontradas en la médula ósea. No solo proliferan estas células en la variedad de células requeridas por el receptor, sino también, debido a que las células madre provenientes de esta fuente son más jóvenes y menos maduras, los requisitos de "compatibilizar" son menos rigurosos que con la médula ósea. Como consecuencia, es menos probable que suceda la enfermedad de injerto contra huésped.

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Qué células del sistema inmunitario están implicadas en el rechazo de trasplantes no propios? **19-14**
- ✓ ¿Por qué la córnea trasplantada en general no se rechaza como tejido no propio? **19-15**
- ✓ Diferencie una célula madre embrionaria de una célula madre adulta. **19-16**
- ✓ ¿Qué tipo de trasplante sufre más un rechazo hiperagudo? **19-17**
- ✓ Cuando se trasplanta médula ósea roja se incluyen muchas células inmunocompetentes, ¿de qué modo esto podría ser perjudicial? **19-18**

## Inmunosupresión

Para considerar el problema de rechazo del trasplante en perspectiva, es útil recordar que el sistema inmunitario simplemente está cumpliendo su función y no hay modo de reconocer que este ataque contra el trasplante es inútil. Para tratar de evitar el rechazo, el receptor de un aloinjerto suele recibir tratamiento tendiente a suprimir esta respuesta inmunitaria normal contra el injerto.

En la cirugía del trasplante se desea suprimir la inmunidad mediada por células, el factor más importante en el rechazo del trasplante. Si no se suprime la inmunidad humoral (mediada por anticuerpos), permanecerá gran parte de la capacidad de resistir a la infección microbiana. En 1976 se aisló el fármaco *ciclosporina* a partir de un hongo filamentoso. Los trasplantes exitosos de órganos, como corazón e hígado se remontan a la época del descubrimiento de la ciclosporina. Este fármaco suprime la secreción de interleucina-2 (IL-2) y altera la inmunidad mediada por células por los linfocitos T citotóxicos. Tras el éxito de este fármaco, enseguida se introdujeron otros inmunosupresores. El *tacrolimús* (FKSO6) tiene un mecanismo similar a la ciclosporina y es un fármaco alternativo frecuente, aunque ambos tienen muchos efectos colaterales graves. Ni la ciclosporina ni el tacrolimús tienen mucho efecto sobre la producción de anticuerpos por el sistema inmunitario humoral. Ambos fármacos siguen siendo el pilar de la mayoría de los regímenes para prevenir el rechazo de trasplantes. Algunos fármacos más nuevos, como el *sirolimús* (Rapamune®), están entre los que inhiben la inmunidad mediada por células y la humoral. Esto puede ser una ventaja si se considera el rechazo crónico o hiperagudo. Sirolimús se conoce mejor por su empleo en endoprótesis (*stents*), mallas cilíndricas destinadas a mantener los vasos sanguíneos permeables después de la eliminación de bloqueos. Fármacos, como el micofenolato inhiben la proliferación de los linfocitos T y B. Algunos agentes biológicos, como los anticuerpos monoclonales quiméricos (página 501) *basiliximab* (Simulect®) también bloquean la IL-2 y son inmunosupresores indicados con frecuencia. Por lo general, los agentes inmunosupresores se administran en combinaciones.

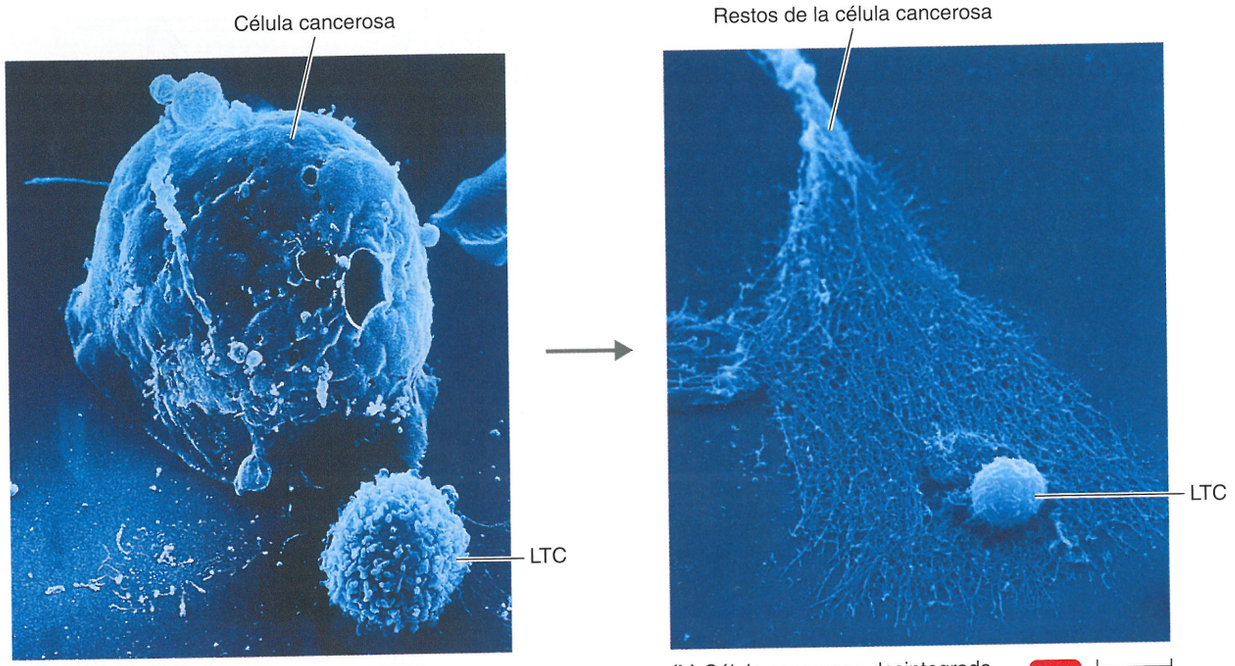
En ocasiones, un receptor de trasplante interrumpe el uso de inmunosupresores pero, de manera sorprendente, no rechaza el trasplante. La investigación proporcionó el conocimiento íntimo de un posible procedimiento para reproducir esto de manera deliberada. En estos estudios, el sistema inmunitario de un paciente se trató antes de la cirugía de trasplante renal para eliminar los linfocitos T del sistema inmunitario, que normalmente vigilan a los invasores extraños de su ataque. El tejido trasplantado fue luego implantado en forma quirúrgica, junto con células de la médula ósea que habían sido cosechadas y almacenadas antes de haber deplecionado los linfocitos T del paciente. Los resultados posteriores fueron inesperados: el sistema inmunitario se reconstruyó como una quimera, una mezcla híbrida de las células del riñón donado y las células propias del paciente. En consecuencia, el órgano donado fue aceptado como propio y no se rechazó. A menudo, esta reconversión del sistema inmunitario le permite al paciente interrumpir la toma de fármacos dirigidos contra el rechazo en menos de un año después de la cirugía. Un aspecto desconcertante es que

### Caso clínico

Los linfocitos se originan a partir de las células madre en la médula ósea roja. Desde aquí migran al timo, donde maduran a linfocitos T. A Malik se le diagnosticó un síndrome de DiGeorge: una deleción en el cromosoma 22 que da por resultado el desarrollo insuficiente o la ausencia completa del timo. Sin un timo eficaz, Malik no puede formar linfocitos T.

**¿Qué causa los síntomas de Malik?**

517 521 **531** 534 544




**(a)** El LTC pequeño ya ha hecho una perforación en la célula cancerosa. MEB 5 μm

**(b)** Célula cancerosa desintegrada. MEB 5 μm

**Figura 19.11 Interacción entre un linfocito T citotóxico (LTC) y una célula cancerosa.**

? Los LTC pueden lisar las células cancerosas. ¿Cómo lo hacen? (Pista: véase **Fig. 17.14**).

el estado quimérico no es permanente y el sistema inmunitario del paciente finalmente retorna a su estado original, pero aún sin rechazar el tejido trasplantado. Llevado a un extremo razonable, esto sugiere la posibilidad de usar órganos no humanos como trasplantes.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Qué citocina suele ser el sitio de acción específico de los fármacos inmunosupresores tendientes a bloquear el rechazo del trasplante? **19-19**

## Sistema inmunitario y cáncer

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**19-20** Describir la respuesta inmunitaria contra el cáncer y el modo en que las células evaden la respuesta inmunitaria.
**19-21** Dar dos ejemplos de inmunoterapia.

Similar a lo que sucede en una enfermedad infecciosa, el cáncer representa una falla de las defensas del cuerpo que comprende el sistema inmunitario. Algunas de las vías más promisorias para el tratamiento eficaz del cáncer emplean las técnicas inmunológicas.

Desde hace mucho se ha reconocido que las células cancerosas se originan en el cuerpo y son eliminadas por el sistema inmunitario con mucha más probabilidad que otras células invasoras –el concepto de **vigilancia inmunitaria**–. Se ha postulado que el sistema inmunitario mediado por células tal vez se originó para combatir las células cancerosas y que la aparición de un crecimiento canceroso representa una falla del sistema inmunitario. Este concepto se vio avalado por la observación de que los cánceres afectan con más frecuencia a los adultos mayores, cuyos sistemas inmunitarios son menos eficaces, o en los muy jóvenes, cuyos sistemas inmunitarios no se han desarrollado por completo o de la manera adecuada. Asimismo, los individuos inmunosuprimidos, ya sea de forma natural o artificial, son más susceptibles a ciertos cánceres.

Una célula se convierte en cancerosa cuando sufre transformación y comienza a proliferar sin control (véase **Capítulo 15**, página 431). Las superficies de las células tumorales adquieren antígenos asociados al tumor que las marcan como extrañas para el sistema inmunitario. En la **Figura 19.11** se ilustra el ataque a una célula cancerosa por los linfocitos $T_C$ activados (linfocitos T citotóxicos o LTC). Los macrófagos activados también pueden destruir las células cancerosas. A pesar de que un sistema inmunitario sano sirve para prevenir la mayoría de los cánceres, tiene sus limitaciones. En algunos casos, no hay epítopos antigénicos a los cuales pueda dirigirse el sistema inmunitario. Las células tumorales pueden reproducirse con tanta rapidez que exceden la capacidad del sistema inmunitario para combatirlas. Por último, si las células tumorales comienzan a reproducirse con rapidez y se vascularizan (conectadas con la circulación sanguínea del cuerpo), suelen convertirse en invisibles para el sistema inmunitario.

### Inmunoterapia para el cáncer

La hipótesis de que el cáncer representa una falla del sistema inmunitario condujo a la suposición de que el sistema inmunitario podría utilizarse para prevenir o curar el cáncer; es decir, la **inmunoterapia**.

A comienzos del siglo XX, William B. Coley, un médico del hospital de Nueva York, observó que si los pacientes con cáncer contraían fiebre tifoidea, sus cánceres a menudo sufrían reducciones marcadas. Con este ejemplo, Coley realizó mezclas de estreptococos (cocos grampositivos) muertos y *Serratia marcescens* (bacterias gramnegativas). Denominadas como toxinas de Coley, se inyectaron en pacientes con cáncer para estimular una infección bacteriana. Parte de este trabajo fue muy promisorio, pero sus resultados fueron contradictorios y los adelantos en los tratamientos quirúrgicos y la radioterapia determinaron que casi pasaran al olvido. En la actualidad, se sabe que las endotoxinas de estas bacterias son estimulantes poderosos para la producción del factor de necrosis tumoral (TNF-α) por los macrófagos. El TNF-α es una proteína pequeña que interfiere con la irrigación de los cánceres en los animales.

Otra investigación determinó hace muchos años que los animales inyectados con células tumorales muertas, similar a una vacuna, no desarrollaban tumores cuando se inyectaban con células vivas de estos tumores. De manera similar, en oportunidades los cánceres sufren remisión espontánea relacionada con la respuesta del sistema inmunitario. El tratamiento o la prevención del cáncer por medios inmunológicos es un enfoque que con probabilidad adquiera cada vez mayor importancia. Un aspecto atractivo de este enfoque es que evita el daño de las células sanas causado por la quimioterapia y la radioterapia. Ya resultó exitosa una vacuna para la enfermedad de Marek, un cáncer de los pollos. También se vio que las vacunas para proteger a los gatos de la leucemia felina proporciona una protección considerable.

Las vacunas contra el cáncer podrían ser *terapéuticas* (utilizadas para tratar cánceres existentes) o *profilácticas* (para prevenir el desarrollo del cáncer). En realidad, indirectamente las vacunas profilácticas ya existen. El virus de la hepatitis B es una causa común de cáncer de hígado y existe un uso difundido de la vacuna contra la infección por este virus. Asimismo, una vacuna recomendada para varones y mujeres de 11-12 años de edad, Gardasil®, minimiza la posibilidad de desarrollar más tarde cáncer de cuello uterino causado por cepas de un virus que también produce verrugas genitales.

La primera vacuna terapéutica contra el cáncer fue aprobada por la FDA en 2010. Utilizada para tratar a los hombres con cáncer de próstata avanzado, permite extender la vida solo algunos meses, casi igual que la quimioterapia. Sin embargo, tienen menos efectos colaterales desagradables y se considera que representan un estudio demostrativo preliminar.

Los anticuerpos monoclonales constituyen una herramienta promisoria para proporcionar un tratamiento contra el cáncer. Se está empleando un anticuerpo monoclonal humanizado, *Herceptin*® (véase Capítulo 18, página 501), para tratar una forma de cáncer de mama. Herceptin® neutraliza de manera específica un factor de crecimiento determinado genéticamente, el HER2, que estimula la proliferación de las células cancerosas. Se expresa en cantidades relativamente elevadas, cerca del 25 al 30%, en los pacientes con cáncer de mama. Otro enfoque que utiliza anticuerpos monoclonales es combinar un anticuerpo monoclonal con un agente tóxico para formar una **inmunotoxina**. En teoría, una inmunotoxina podría estar dirigida contra las células de un tumor y destruirlas, con poco daño a las células sanas. La FDA aprobó recientemente el fármaco Adcetris® para tratar el linfoma de Hodgkin. Este fármaco es un conjugado del anticuerpo monoclonal brentuximab unido con un fármaco citotóxico (Vedotin®).




**Figura 19.12 Ratón atímico (en inglés *nude*, sin pelo) infectado por *Mycobacterium leprae* en la pata posterior.** Este ratón no tiene timo y, por consiguiente, carece de inmunidad mediada por células. La respuesta inmunitaria a la infección por *M. leprae* (bacteria que produce la lepra) depende de la inmunidad mediada por células, de modo que estos animales desempeñan un papel importante en la investigación de la lepra.

**?** ¿Cuál es la función del timo en la inmunidad?

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Cuál es la función de los antígenos asociados al tumor en el desarrollo del cáncer? **19-20**
- ✓ Dé un ejemplo de una vacuna profiláctica contra el cáncer que sea de uso actual. **19-21**

# Inmunodeficiencias

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**19-22** Comparar las inmunodeficiencias congénita y adquirida.

La ausencia de una respuesta inmunitaria suficiente se denomina **inmunodeficiencia**, que puede ser congénita o adquirida.

## Inmunodeficiencias congénitas

Algunas personas nacen con sistema inmunitario deficiente. Los defectos en el número o la ausencia de genes heredados pueden producir **inmunodeficiencias congénitas**. Por ejemplo, los individuos con un rasgo recesivo determinado, el síndrome de DiGeorge, no tienen timo y, por consiguiente, carecen de la inmunidad mediada por células. Un animal equivalente, de extremo valor para la investigación en la ciencia del trasplante, es el ratón atímico (en inglés *nude*, sin pelo) (Fig. 19.12). Estos ratones no poseen timo (la falta coincidente de pelo está controlada por el mismo gen) y, por ende, no producen linfocitos T y no rechazan el tejido trasplantado. Incluso la piel de pollo, completa con plumas, es fácilmente aceptada como injerto.

## Inmunodeficiencias adquiridas

Una diversidad de fármacos, cánceres o agentes infecciosos pueden producir **inmunodeficiencias adquiridas**. Por ejemplo, la enfermedad de Hodgkin (un tipo de cáncer) disminuye la respuesta mediada

CUADRO **19.4** Inmunodeficiencias

| Enfermedad | Células afectadas | Comentarios |
|---|---|---|
| Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) | El virus destruye los linfocitos T $CD4^+$ | Causa cáncer y enfermedades bacterianas, virales, micóticas y por protozoos; causada por infección por HIV |
| Inmunodeficiencia selectiva de IgA | Linfocitos B y T | Afecta cerca de 1 cada 700, que causa infecciones frecuentes de mucosas; causa específica incierta |
| Hipogammaglobulinemia común variable | Linfocitos B y T (disminución de inmunoglobulinas) | Infecciones virales y bacterianas frecuentes; constituye la segunda inmunodeficiencia más frecuente, afecta cerca de 1 cada 70 000; congénita |
| Disgenesia reticular | Linfocitos B y T y células madre (una inmunodeficiencia combinada; deficiencias de linfocitos B y T y neutrófilos) | Por lo general, mortal en la infancia temprana; muy rara; congénita; un tratamiento posible es el trasplante de médula ósea |
| Inmunodeficiencia combinada grave | Linfocitos B y T y células madre (deficiencia de linfocitos B y T) | Afecta cerca de 1 cada 100 000; causa infecciones graves; congénita; tratado con trasplantes de médula ósea, o de timo fetal; es promisoria la terapia génica |
| Aplasia tímica (síndrome de DiGeorge) | Linfocitos T (el timo defectuoso causa deficiencia de linfocitos T) | Ausencia de inmunidad mediada por células; por lo general, causa la muerte en la infancia por neumonía por *Pneumocystis* o infecciones virales o micóticas; debida al fracaso de desarrollo del embrión |
| Síndrome de Wiskott-Aldrich | Linfocitos B y T (escasas plaquetas en sangre, linfocitos T anormales) | Infecciones frecuentes por virus, hongos, protozoos; eccema, trastornos en la coagulación de la sangre; suele causar la muerte en la niñez; se hereda por el cromosoma X |
| Agammaglobulinemia infantil ligada al cromosoma X (de Bruton) | Linfocitos B (disminución de inmunoglobulinas) | Infecciones extracelulares bacterianas frecuentes; afecta a cerca de 1 cada 200 000; la primera inmunodeficiencia reconocida (1952); se hereda por el cromosoma X |

por células. Varios virus pueden infectar y destruir los linfocitos, que disminuyen la respuesta inmunitaria. La extirpación del bazo disminuye la inmunidad humoral. En el Cuadro 19.4 se resumen varias de las inmunodeficiencias mejor conocidas, incluso el sida.

## Caso clínico

Sin linfocitos T, Malik carece de un sistema inmunitario eficaz. La sangre transfundida contenía linfocitos inmunológicamente competentes, incluso linfocitos T. Un sistema inmunitario normal habría neutralizado estas células. En el caso de Malik, los linfocitos transfundidos lo consideraron como no propio y atacaron sus células, lo que significa que él ha desarrollado una enfermedad de injerto contra huésped. En este cuadro, los linfocitos T transfundidos reconocen y atacan las células no propias en el nuevo huésped. Este reconocimiento requiere que los linfocitos T se unan a un receptor de linfocito T y a un correceptor, como CD23. Cuando el linfocito T se une al complejo receptor CD3, es estimulado para proliferar y ataca el antígeno. A menudo se utiliza un anticuerpo monoclonal, muromonab-CD3 (Mab-CD3), para tratar el rechazo inmunológico del tejido.

**¿Qué función cumple el anticuerpo monoclonal en la recuperación de Malik? (Pista: véase Capítulo 18).**



### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

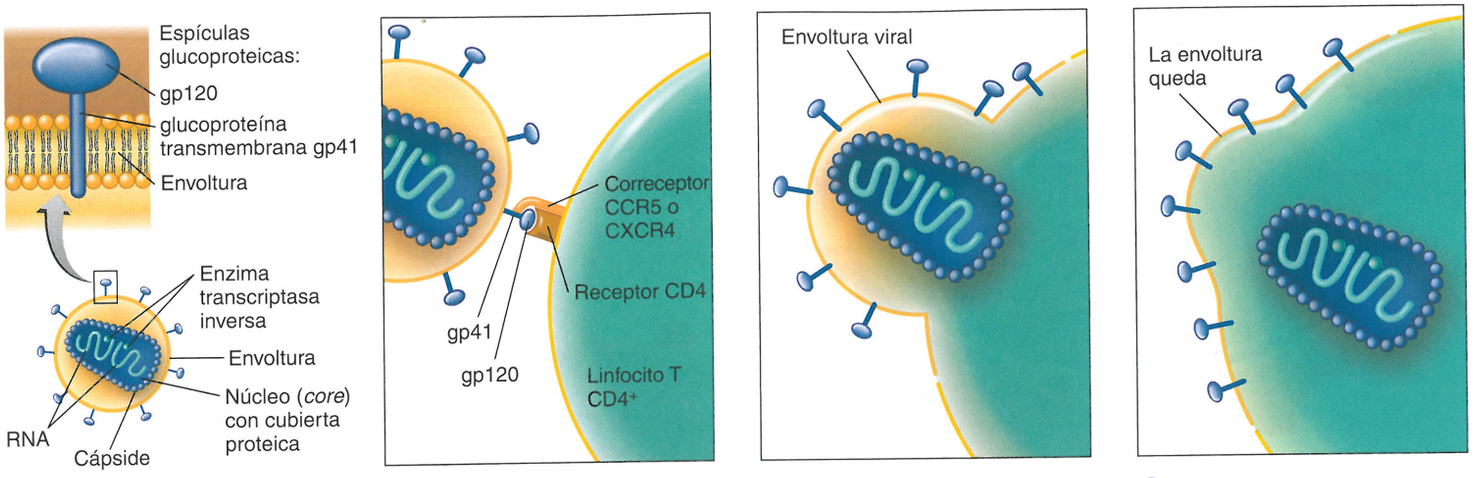
✓ ¿El sida es una inmunodeficiencia congénita o adquirida? **19-22**

# Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**19-23** Dar dos ejemplos del modo en que surgen las enfermedades infecciosas emergentes.
**19-24** Explicar la unión del HIV a una célula huésped.
**19-25** Mencionar dos maneras por las cuales el HIV evita los anticuerpos del huésped.
**19-26** Describir los estadios de la infección por HIV.
**19-27** Describir los efectos de la infección por HIV sobre el sistema inmunitario.
**19-28** Describir cómo se diagnostica la infección por HIV.
**19-29** Mencionar las vías de transmisión del HIV.
**19-30** Identificar los patrones geográficos de transmisión del HIV.
**19-31** Mencionar los métodos actuales para prevenir y tratar la infección por HIV.

En 1981 aparecieron en la región de Los Ángeles varios casos de neumonía por *Pneumocystis*. Enseguida, los investigadores correlacionaron la aparición de esta enfermedad con una incidencia inusual de una forma rara de cáncer de piel y vasos sanguíneos denominado sarcoma de Kaposi. Las personas afectadas eran hombres jóvenes homosexuales y todos mostraron una pérdida de la función inmunitaria. Alrededor de 1983 se identificó el patógeno que causaba esta pérdida




**Estructura del HIV e infección de linfocito T CD4+ T.** La glucoproteína gp120 de la espícula del HIV se adhiere al receptor sobre la célula CD4+. La glucoproteína transmembrana gp41 probablemente facilita la fusión mediante la unión a un receptor de fusión sobre la célula CD4+.

1 **Adherencia.** La gp120 de la espícula se adhiere a un receptor y a un correceptor CCR5 o CXCR4 sobre la célula.

2 **Fusión.** La gp41 participa en la fusión del HIV con la célula.

3 **Entrada.** Tras la fusión con la célula se crea un poro de entrada. Tras el ingreso, la envoltura viral queda detrás y el HIV sin cubierta, lo que libera el núcleo de RNA para dirigir la síntesis de nuevos virus.

**Figura 19.13 Estructura del HIV y adherencia a los receptores ubicados sobre el linfocito T diana.**

? ¿Por qué el HIV infecta preferentemente a los linfocitos CD4+?

de la función inmunitaria como un virus que de manera selectiva infecta los linfocitos T helper. Ahora se lo conoce como virus de la inmunodeficiencia humana o HIV (véase **Figura 1.1e**, página 5).

## Origen del sida

En la actualidad, se considera que el HIV se originó por la mutación de un virus que ha sido endémico en la vida silvestre en ciertas regiones de África central. Los estudios genéticos del virus condujeron a la conclusión de que el HIV-2 (un tipo de HIV que es débilmente contagioso y suele encontrarse en las afueras de África occidental) es una mutación de un virus de la inmunodeficiencia simiana (SIV). En África occidental, los monos *mangabey* están infectados con este SIV de modo natural y sin causar daño. En los últimos tiempos, los estudios mostraron que el HIV-1 (el principal HIV encontrado en todo el mundo en los seres humanos) está genéticamente relacionado con otro SIV que se encuentra en los chimpancés de África central.

Sin embargo, es probable que HIV-1 se haya propagado en la población humana del oeste y centro de África mucho antes de que el **sida** (el estadio final de una infección por HIV) se identificara como enfermedad. En apariencia, las infecciones por SIV se entrecruzaron en la población humana, conocida por comer carne de animales silvestres (*bushmeat*). En la actualidad, se considera probable que esta transferencia desde los chimpancés a los seres humanos haya ocurrido alrededor de 1908. La enfermedad puede haber existido con poco conocimiento mientras la transmisión estaba limitada a pequeñas aldeas donde las tasas de promiscuidad sexual eran bajas. El virus pudo no haber matado o incapacitado a sus huéspedes con rapidez; de otro modo, podría no haberse mantenido en la población de la aldea. Con el final súbito del colonialismo europeo, se alteró la estructura social de África subsahariana. La población se urbanizó, un cambio que se asoció con el aumento de la promiscuidad sexual, en especial un aumento de la prostitución, y el crecimiento de las vías de comunicación. El primer caso de sida documentado proviene de un paciente en Leopoldville, Congo Belga (ahora Kinshasa, capital de la República Democrática del Congo). Este hombre falleció en 1959; las muestras conservadas de su sangre contienen anticuerpos contra el HIV. En el mundo occidental, el primer caso de sida confirmado fue el fallecimiento de un navegante noruego en 1976, quien es probable que se haya infectado en 1961 o 1962 por contactos en África occidental.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿En qué continente surgió el virus HIV-1? **19-23**

## Infección por HIV

### Estructura del HIV

El HIV, del género *Lentivirus*, es un retrovirus (véase **Fig. 13.19**, página 379). Tiene dos cadenas idénticas de RNA, la enzima transcriptasa inversa y una envoltura fosfolipídica (**Fig. 19.13**). La envoltura posee espículas glucoproteicas denominadas **gp120** (la notación para una glucoproteína con un peso molecular de 120 000).

### Infectividad y patogenicidad del HIV

Hay una asociación firme entre infección por HIV y el sistema inmunitario. El HIV a menudo se disemina por las células dendríticas, que toman el virus y lo transportan a los órganos linfoides. Allí, el virus establece contacto con las células del sistema inmunitario, sobre todo linfocitos T activados, y estimula una fuerte respuesta inmunitaria inicial.

Para ser infeccioso, el HIV debe seguir los pasos de adherencia, fusión y entrada de una manera similar a la mostrada en la **Figura 19.13**.

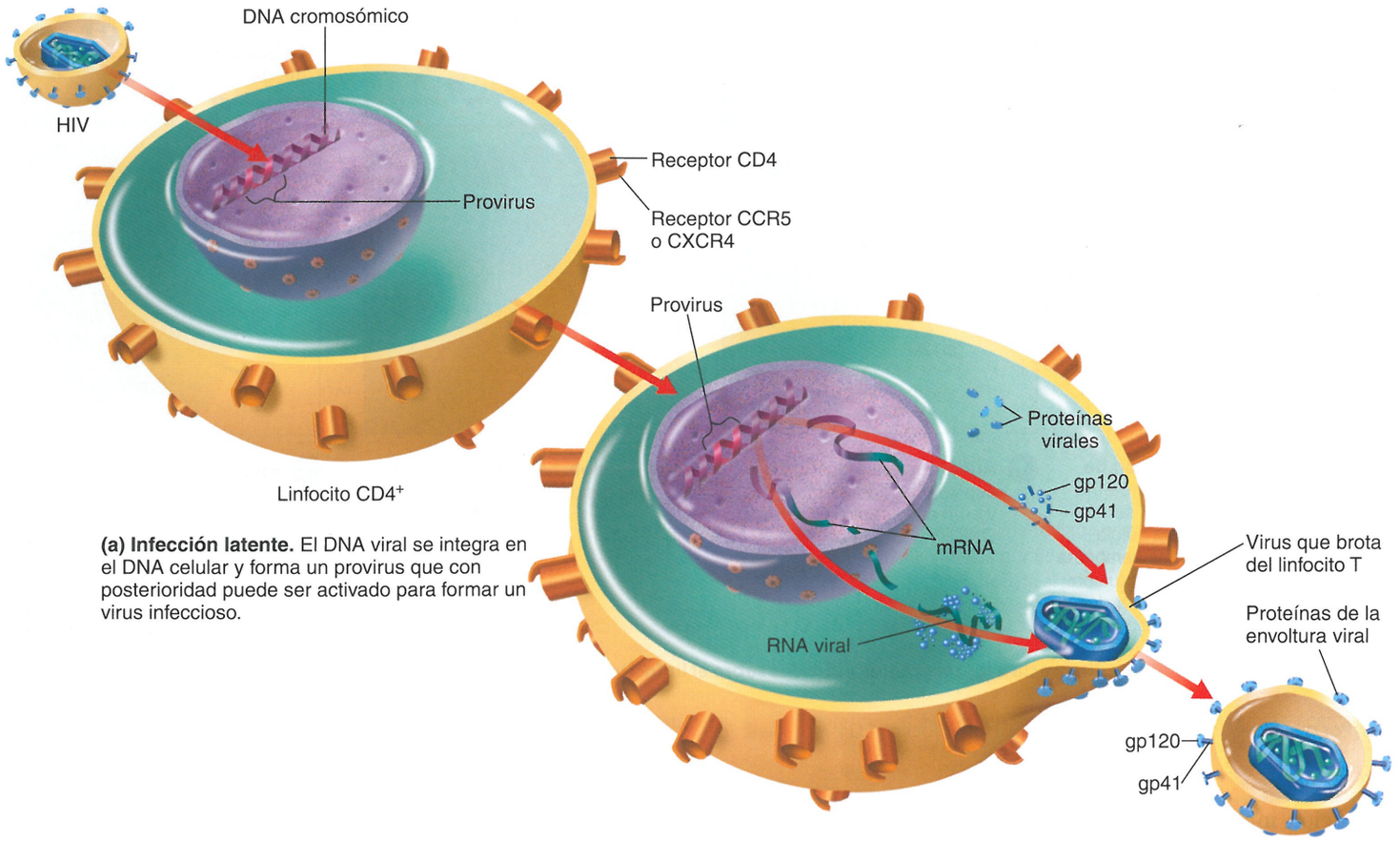



**Figura 19.14 Infección por HIV, latente y activa, en linfocitos T CD4⁺.**

? ¿Qué es una infección latente?

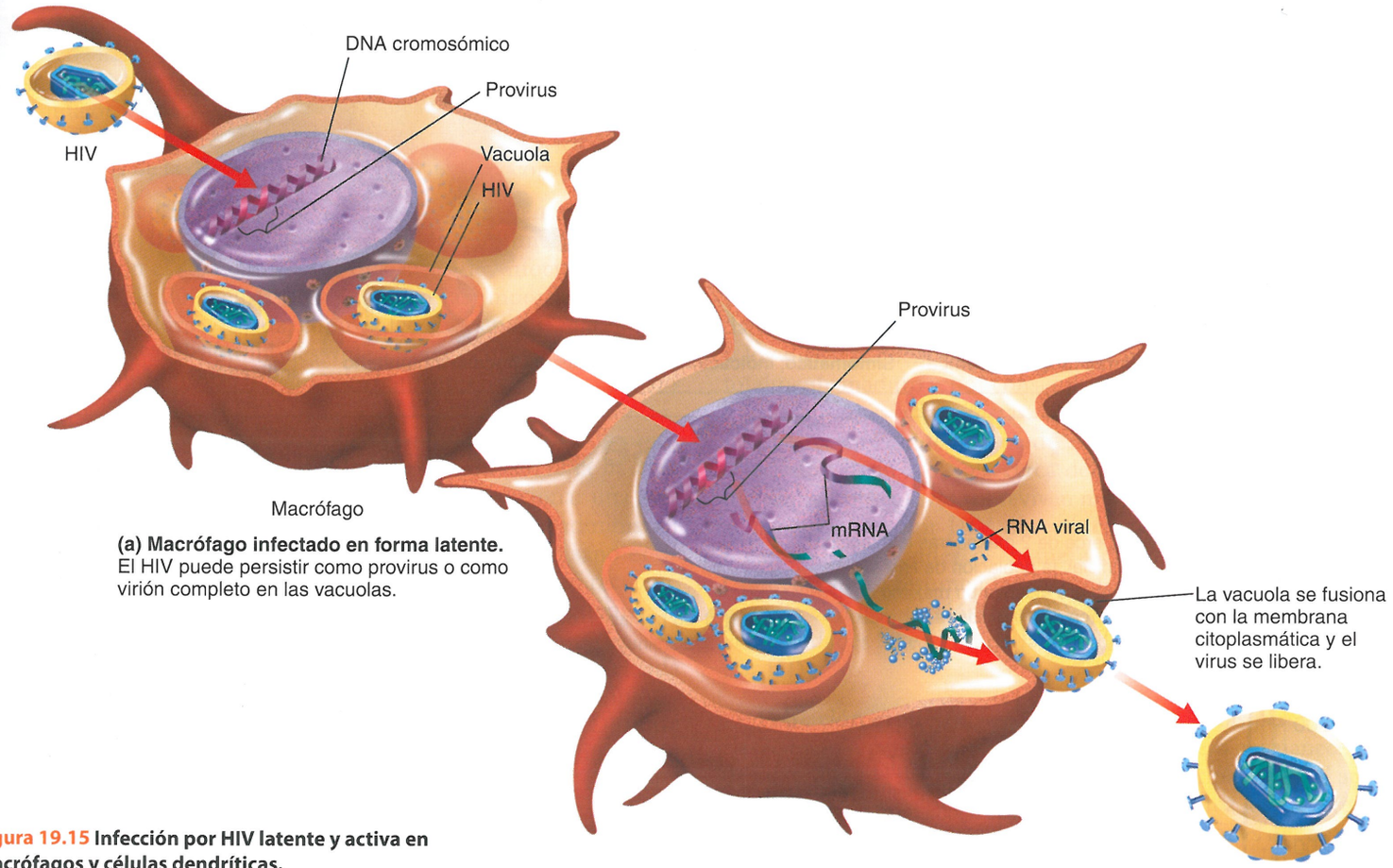
La adherencia a la célula diana depende de la glucoproteína (gp120) de la espícula que se combina con el receptor CD4⁺. Cerca de 65 000 de estos receptores se encuentran en cada linfocito T helper CD4⁺, que es la célula diana principal de infección por HIV. También se precisan otros correceptores, entre los cuales las dos quimiocinas mejor conocidas se denominan CCR5 y CXCR4.* Los macrófagos y las células dendríticas también poseen moléculas CD4. (Muchas células que no expresan la molécula CD4 también puede infectarse, un indicio de que otros receptores también pueden actuar en la infección por HIV).

En la célula huésped se libera el RNA viral y se transcribe en DNA por la enzima transcriptasa inversa. Con posterioridad, este DNA viral se integra en el DNA cromosómico de la célula huésped. El DNA puede controlar la producción de una infección activa en la que el nuevo virus sale por brotación de la célula huésped, como se muestra en la Figura 19.14b.

De manera alternativa, este DNA integrado puede no producir HIV, sino que permanece oculto en el cromosoma de la célula huésped como un *provirus* (Figs. 19.14a y 19.15a). El HIV producido por una célula huésped no necesariamente se libera de la célula, sino que puede permanecer como *viriones latentes* en vacuolas dentro de esta (Fig. 19.15b). De hecho, un subconjunto de células infectadas por HIV, en lugar de ser destruidas, se convierten en linfocitos T de memoria de larga vida en las cuales el reservorio del HIV latente puede persistir durante décadas. Esta capacidad del virus de permanecer como provirus o virus latente dentro de células del huésped le permite protegerse del sistema inmunitario. Otra manera por la cual el HIV evade el sistema inmunitario es por la *fusión célula-célula,* mediante la cual el virus se transfiere de una célula infectada a una célula adyacente no infectada.

Otro modo por el cual el virus también evade las defensas inmunitarias es al sufrir cambios antigénicos rápidos. Los retrovirus, con el paso de la enzima transcriptasa inversa, tienen una tasa elevada de mutación cuando se los compara con los virus con DNA. También carecen de la capacidad de corrección durante la "lectura" que poseen los virus con DNA. Como consecuencia, es probable que se introduzca una mutación en cualquier posición en el genoma del HIV

*Esta nomenclatura se basa en el aminoácido que comienza la secuencia en estas proteínas. El término CCR5 indica que el comienzo de la secuencia consta de cisteínas, por eso CC. La letra R es una convención que representa el equilibrio de la molécula de proteína, y el número es para la identificación. Si algún otro aminoácido se ubica entre las dos primeras cisteínas, esto se muestra en la denominación, por ejemplo, de CXCR4.




**(a) Macrófago infectado en forma latente.** El HIV puede persistir como provirus o como virión completo en las vacuolas.

**(b) Macrófago activado.** Los virus nuevos se producen a partir de los provirus. Los viriones completos se liberan o persisten en el macrófago dentro de las vacuolas.

**Figura 19.15 Infección por HIV latente y activa en macrófagos y células dendríticas.**

? ¿En qué difiere una infección activa de una infección latente?

muchas veces por día en una persona infectada. Esto puede ascender a una acumulación de 1 millón de variantes del virus en una persona asintomática y 100 millones de variantes durante los estadios finales de la infección. Estas cifras espectaculares ilustran los problemas potenciales de la resistencia a los fármacos y los obstáculos para el desarrollo de vacunas y pruebas diagnósticas.

## Subtipos de HIV

En el mundo, el genoma muy variable del HIV se ha separado en grupos distintos. Hay dos tipos principales, HIV-1 y HIV-2. El más patógeno es el HIV-1, que determina cerca del 99% de los casos. Se relaciona con los virus encontrados en África occidental que infectan a primates, como chimpancés y gorilas. Los virus HIV-1 se subdividen aún más en subgrupos a los que les asignan combinaciones de letras. El grupo M (por "mayoría) determina cerca del 90% de los casos. Las convenciones de denominación se complicaron por el agregado de subtipos con letras. Por ejemplo, HIV-1 grupo M, subtipo B es la principal variedad de HIV encontrado en Europa, Australia, Japón y el Continente Americano.

HIV-2 se relaciona con un virus endémico en una especie de monos, *mangabey* tiznado (*Cercocebus atys*), que se encuentra en África occidental. Esta especie no suele encontrarse fuera de África. Es menos patógeno que HIV-1 y las personas que contraen esta infección a menudo viven en forma asintomática por períodos muy prolongados.

## Estadios de la infección por HIV

El progreso de la infección por HIV en los adultos puede dividirse en tres fases clínicas (Fig. 19.16):

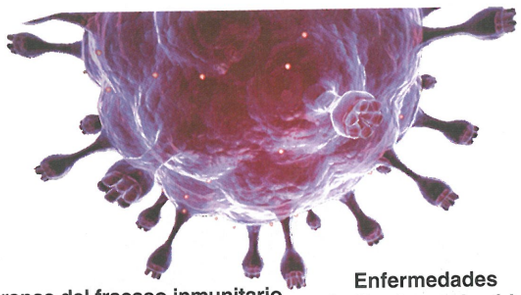
**Fase 1** El número de moléculas de RNA viral por mililitro plasma puede alcanzar más de 10 millones en la primera semana aproximadamente. Miles de millones de linfocitos T $CD4^+$ pueden estar infectados en un par de semanas. Las respuestas inmunitarias y la menor cantidad de células no infectadas para atacar disminuyen de manera abrupta las cantidades virales en el plasma en unas pocas semanas. La infección puede ser asintomática o causar *adenopatías* (tumefacción de los ganglios linfáticos).

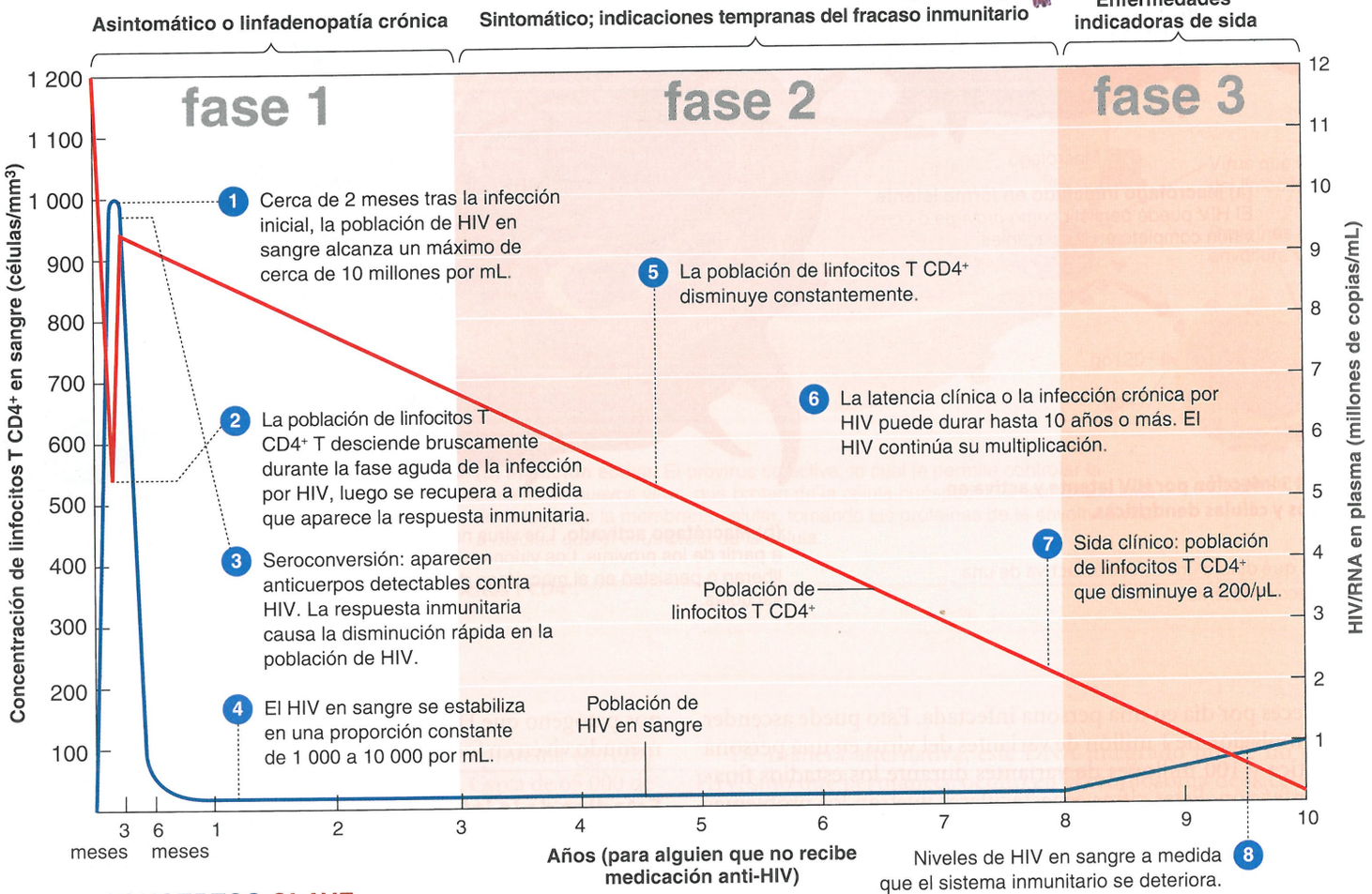
**Fase 2** Las cantidades de linfocitos T $CD4^+$ disminuyen en forma constante. La replicación de HIV continúa, pero en un nivel relativamente bajo, tal vez controlado por los linfocitos T $CD8^+$ (véase página 483 del Capítulo 17) y se sucede sobre todo en el tejido linfático. Solo una relativamente escasa cantidad de células infectadas libera HIV, aunque muchas contienen virus en la forma latente o proviral. Hay pocos síntomas serios de la enfermedad, pero puede

FIGURA INTEGRADORA 19.16

# Progresión de la infección por HIV

La comprensión de cómo progresa la infección por HIV en un huésped es esencial para entender el diagnóstico, la transmisión y la prevención de esta pandemia. Si bien no hay curación, véase la información que figura a continuación sobre los tratamientos con fármacos.






## CONCEPTOS CLAVE

- El HIV progresa a medida que destruye los linfocitos T CD4+ T esenciales para las defensas del cuerpo contra la enfermedad infecciosa y el cáncer.
- El sida es el estadio final en esta infección progresiva.

Aunque no hay curación para el HIV, se recomiendan las combinaciones de medicaciones anti-HIV (tratamiento antirretroviral). Los individuos que reciben tratamiento todavía pueden transmitir la enfermedad. Las medicaciones actúan de varias maneras: por inutilización o cesación de las proteínas que hacen más copias de HIV, por alteración de los bloques estructurales necesarios para la replicación viral o por el bloqueo de la entrada de los virus a las células.

evidenciarse la disminución de la respuesta inmunitaria por la aparición de infecciones persistentes por la levadura *Candida albicans*, que puede manifestarse en la boca, las fauces o la vagina. Otras manifestaciones son la fiebre y la diarrea persistente. Puede haber leucoplaquia oral (placas blanquecinas en la mucosa oral), secundaria a la reactivación de los virus de Epstein-Barr latentes, así como de otros indicios de la disminución de la inmunidad, como culebrilla.

**Fase 3.** Uno de los conceptos erróneos más frecuentes es que la infección por HIV es sinónimo de sida. Este último solo indica la fase final. En el sida clínico, los recuentos de linfocitos T $CD4^+$ son menores de 200 células/μL. Aparecen las importantes enfermedades indicadoras de sida, como infecciones por *C. albicans* de bronquios, tráquea o pulmones; infecciones oculares por citomegalovirus; neumonía por *Pneumocystis*; toxoplasmosis de cerebro y sarcoma de Kaposi.

Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) también clasifican el progreso de las infecciones por HIV sobre la base de las poblaciones de linfocitos T. El objetivo es proporcionar una guía para el tratamiento, como el momento adecuado para administrar ciertos fármacos. La población normal de un individuo sano es de 800 a 1 000 linfocitos T $CD4^+$/μL. En Estados Unidos, un recuento menor de 350 células/μL es un indicador para iniciar el tratamiento con fármacos antirretrovirales.

La progresión desde la infección inicial por HIV hasta el sida tarda alrededor de 10 años en los adultos en los países industrializados; en África, a menudo suele ser de la mitad. Durante este tiempo, se produce una guerra celular en una escala inmensa. Cada día se generan alrededor de 100 mil millones de HIV, cada uno con una semivida notoriamente breve, de cerca de 6 horas. Estos virus deben ser eliminados por las defensas del cuerpo, que incluyen los anticuerpos, los LTC y los macrófagos. Casi todos los HIV, al menos el 99%, son producidos por los linfocitos T $CD4^+$ infectados, que sobreviven solo cerca de 2 días (los linfocitos T suelen vivir varios años). Para compensar las pérdidas, por día se produce un promedio de 2 mil millones de linfocitos T $CD4^+$. Sin embargo, con el tiempo hay una pérdida neta diaria de al menos 20 millones de linfocitos T $CD4^+$, uno de los marcadores principales para la progresión de la infección por HIV. Los estudios más recientes muestran que la disminución de los linfocitos T $CD4^+$ no se debe en su totalidad a la destrucción viral directa de las células; en cambio, es causada por el acortamiento de la vida de las células y la imposibilidad del cuerpo de compensarlo mediante el aumento de la producción de linfocitos T para su reemplazo.

## Resistencia a la infección por HIV

Una característica de la infección por HIV es que el virus prolifera a pesar de todos los esfuerzos del sistema inmunitario humoral y celular. La infección por HIV estimula una respuesta inmunitaria inicial fuerte y bastante eficaz en la primera y la segunda fase de la infección. Algunos meses después de la infección, los niveles de virus disminuyen en gran medida. El factor más importante en esto es tal vez la presencia de los LTC (linfocitos T $CD8^+$). Los anticuerpos neutralizantes no aparecen hasta que la viremia haya pasado su máximo y los cambios genéticos rápidos en el virus disminuyan la eficacia de los anticuerpos, pero los LTC continúan hasta suprimir las cantidades virales. Sin embargo, una vez que el HIV establece una dotación de linfocitos T $CD4^+$ infectados de modo latente, casi ningún paciente elimina por completo la infección. Este reservorio no es erradicado incluso cuando el tratamiento antiviral reduce la viremia hasta niveles indetectables (menos de 50 virus por mililitro). El establecimiento de una infección latente contrasta con casi todas las otras infecciones virales y es un desafío para cualquier vacuna.

## Impacto de la edad sobre la supervivencia con la infección por HIV

La edad de la persona infectada también puede ser un factor importante en la supervivencia. Los adultos mayores tienen menor capacidad de sustituir las poblaciones de linfocitos T $CD4^+$. Los lactantes y los niños pequeños poseen un sistema inmunitario que no está totalmente maduro y, por consiguiente, son mucho más susceptibles a las infecciones oportunistas.

Los recién nacidos de madres HIV positivas no siempre están infectados; de hecho, solo cerca del 20% lo está. Los lactantes con infecciones más graves sobreviven menos de 18 meses.

La infección por HIV devasta el sistema inmunitario, que es incapaz de responder de manera eficaz a los patógenos. En el **Cuadro 19.5** se resumen las enfermedades asociadas con más frecuencia con la infección por HIV y sida. El éxito para tratar estas enfermedades ha extendido la vida de muchas personas infectadas por HIV.

**Población expuesta, pero no infectada** Ciertas personas de alto riesgo están repetidamente expuestas al HIV, pero permanecen libres de infección. El HIV ingresa en las células principalmente al adherirse primero al receptor CD4 y luego por la unión a los correceptores, como CCR5. Alrededor del 1-3% de las poblaciones del mundo occidental no tiene un gen para CCR5 y, por consiguiente, las personas son muy resistentes a las infecciones por HIV.

La función de CCR5 en la resistencia natural llevó a investigar los fármacos que bloquean el receptor.

Se están realizando experimentos para el uso de la terapia génica para tratar el Sida mediante la sustitución de la población de linfocitos T del paciente con linfocitos T no susceptibles a la infección. El paso inicial es eliminar algunos linfocitos T provenientes de pacientes y modificarlos mediante la deleción de su CCR5. Luego, estas poblaciones de células modificadas se replican y se infunden de nuevo a los pacientes. En el pequeño número de pacientes en el que se probó esto, hay datos alentadores acerca de que las cantidades de estas células modificadas crecen lentamente en el torrente sanguíneo.

**Supervivientes a largo plazo.** En ocasiones, ciertos individuos no tratados que han sido infectados por HIV más de 10 años antes no han progresado al sida. Estas personas se denominan *pacientes sin progresión a largo plazo (long-term nonprogressors)*. Otros individuos que se infectan de modo repetido por el virus nunca progresan a sida y tienen un número escaso o nulo de virus en su sangre. Son las llamadas *personas que controlan la infección (elite controllers)*

Ahora se estableció que estos individuos tienen LTC con poderes especiales que son capaces de destruir los virus que mutan con rapidez, como el HIV. Estos supervivientes a largo plazo son de gran interés porque podrían proporcionar conocimiento respecto de los tratamientos para todas las personas infectadas por HIV.

CUADRO **19.5** **Algunas enfermedades frecuentes asociadas con el sida**

| Patógeno o enfermedad | Descripción de la enfermedad |
|---|---|
| **PROTOZOOS** | |
| *Cryptosporidium hominis* | Diarrea persistente |
| *Toxoplasma gondii* | Encefalitis |
| *Isospora belli* | Gastroenteritis |
| **VIRUS** | |
| Citomegalovirus | Fiebre, encefalitis, ceguera |
| Virus herpes simple | Vesículas de la piel y mucosas |
| Virus varicela-zóster | Culebrilla |
| **BACTERIAS** | |
| *Mycobacterium tuberculosis* | Tuberculosis |
| *M. avium-intracellulare* | Puede infectar varios órganos; gastroenteritis y otros síntomas altamente variables |
| **HONGOS** | |
| *Pneumocystis jirovecii* | Neumonía potencialmente mortal |
| *Histoplasma capsulatum* | Infección diseminada |
| *Cryptococcus neoformans* | Diseminada, pero en especial meningitis |
| *Candida albicans* | Crecimiento excesivo en las mucosas oral y vaginal (estadio fase 2 de la infección por HIV) |
| *C. albicans* | Crecimiento excesivo en esófago, pulmones (estadio fase 3 de la infección por HIV) |
| **CÁNCERES O ENFERMEDADES PRECANCEROSAS** | |
| Sarcoma de Kaposi | Cáncer de piel y vasos sanguíneos (causado por herpesvirus humano 8) |
| Leucoplaquia vellosa | Placas blanquecinas en las mucosas; considerada con frecuencia como lesión precancerosa |
| Displasia cervical | Crecimiento anormal del cuello uterino |

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Cuál es el principal receptor sobre las células huésped a las que se adhiere el HIV? **19-24**
- ✓ ¿Podría un anticuerpo contra la cubierta del HIV reaccionar con un provirus? **19-25**
- ✓ ¿Un recuento de linfocitos T $CD4^+$ de 300/μL sería diagnóstico de sida? **19-26**
- ✓ ¿Qué células del sistema inmunitario son el objetivo principal de una infección por HIV? **19-27**

## Métodos diagnósticos

Los CDC recomiendan ahora la detección sistemática de infecciones por HIV en varias circunstancias, sobre todo en pacientes que comienzan tratamiento para tuberculosis y en los que buscan tratamiento para las infecciones de transmisión sexual. El procedimiento usual para detectar anticuerpos contra HIV ha sido la prueba de ELISA (véase **Fig. 18.14**, página 510). En la actualidad, hay varias pruebas rápidas, relativamente económicas para la detección sistemática de HIV que son especialmente útiles en las clínicas de atención de urgencias y en las salas de guardia, así como en países con escasos recursos o en vías de desarrollo. Las pruebas usan orina o cantidades de sangre como las obtenidas por punción digital, y la prueba OraQuick puede incluso usar un hisopado oral de la saliva para comprobar anticuerpos contra HIV. Los resultados se obtienen en 10 a 20 minutos y algunas pruebas pueden realizarse en el hogar. Un estimado del 25% de los estadounidenses HIV positivos no sabe que están infectados. Esta falta de conocimiento favorece la diseminación de la enfermedad. Por ello, las pruebas de detección sistemática económicas y rápidas serían valiosas para modificar este hecho.

Las pruebas de detección sistemática para anticuerpos deben ser confirmadas por otras pruebas, en general con la prueba de Western blot (véase **Fig. 10.12**, página 279).

Un problema con la comprobación de anticuerpos es la ventana de tiempo transcurrido entre la infección y la aparición de anticuerpos detectables, o **seroconversión**. Este intervalo, que puede ser de hasta 3 meses, se ilustra en la **Figura 19.16**, donde la seroconversión sigue a la cantidad máxima de virus en circulación. Debido a este retraso, el receptor de un trasplante de órgano o una transfusión sanguínea puede infectarse con HIV aun cuando las pruebas de anticuerpos no hayan revelado la presencia del virus en el donante. Las mejoras en las pruebas han acortado el período de ventana a 21 a 25 días.

Una alternativa a la prueba confirmatoria de Western blot recibió la aprobación de la FDA. En lugar de anticuerpos, el ensayo APTIMA detecta RNA del virus HIV-1 que utiliza PCR en tiempo real, y es más fácil de leer que el Western blot. Esta prueba también puede utilizarse para detectar infecciones tempranas por HIV, antes de la aparición de anticuerpos. Su sensibilidad es comparable con las pruebas utilizadas para medir la **carga viral plasmática** en la sangre de pacientes para controlar el tratamiento y la progresión del sida. Las pruebas convencionales de carga viral plasmática que detectan RNA viral utilizan métodos como PCR o hibridación de ácidos nucleicos, son costosas y necesitan 2 o 3 días para completarse. El RNA viral puede detectarse en 7 a 10 días y, con menor fiabilidad, en 2 a 4 días. Para

garantizar la seguridad de la provisión de sangre tanto como sea posible, la Cruz Roja Estadounidense introdujo la comprobación para anticuerpos contra HIV y por hibridación de ácido nucleico para HIV viral (véase **Aplicaciones de la microbiología**, página 730).

Las pruebas que detectan el RNA viral son la única opción durante la infección primaria, antes de que aparezcan los anticuerpos, y en lactantes de madres infectadas por HIV que tienen anticuerpos circulantes maternos que interfieren con las pruebas convencionales para detectar anticuerpos.

Es necesario tener presente una advertencia en la comprobación del HIV, y es que las pruebas actuales pueden no detectar de manera fiable la totalidad de la miríada de variantes con tasas elevadas de mutación rápida del HIV, en especial los subtipos que normalmente no están presentes en una población. Además, las pruebas de carga viral plasmática solo determinan los viriones presentes en la circulación sanguínea, que es muy baja cuando se compara a los varios cientos de miles de millones de células infectadas por HIV.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Qué forma de ácido nucleico se detecta en una prueba de carga viral plasmática para HIV? **19-28**

## Transmisión del HIV

La transmisión del HIV requiere la transferencia o el contacto directo con líquidos corporales infectados. El más importante de estos es la sangre, que contiene 1 000 a 100 000 virus infecciosos por mililitro, y el semen, que contiene cerca de 10 a 50 virus por mililitro. Los virus suelen localizarse dentro de las células en estos líquidos, en especial en los macrófagos. El HIV puede sobrevivir más de 1,5 días dentro de una célula, pero solo cerca de 6 horas fuera de esta. La saliva suele contener menos de un virus por mililitro y no hay informes por transmisión mediante el beso. En países desarrollados, la transmisión por transfusión es improbable porque la sangre se prueba para el virus o para anticuerpos contra el HIV.

Las vías de transmisión del HIV abarcan el contacto sexual íntimo, la leche materna, la infección transplacentaria de un feto, las agujas contaminadas con sangre, los trasplantes de órganos, la inseminación artificial y la transfusión sanguínea. El riesgo de infección por la pinchadura con una aguja es del 0,3%. Evitar la exposición es la primera línea de defensa contra el HIV para el personal sanitario. Los CDC desarrollaron la estrategia de cumplir las *precauciones universales* en *todos* los ámbitos de la atención sanitaria.

Tal vez la forma más peligrosa de contacto sexual es para el receptor de una relación sexual anal. Estos tejidos son mucho más vulnerables para la transmisión de los agentes de la enfermedad. El coito vaginal es mucho más probable para transmitir HIV de un hombre a una mujer que a la inversa y la transmisión por cualquiera de las vías es mucho mayor cuando existen lesiones genitales. Aunque raro, puede suceder la transmisión por contacto oral-genital.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Cuál se considera la forma más peligrosa de contacto sexual para la transmisión del HIV? **19-29**

## Sida en el mundo

Alrededor de 35 millones de personas están infectadas y viven con HIV en la actualidad (Fig. 19.17). Se estima que el 70% de ellas se encuentra en África subsahariana, que comprende cerca del 90% de los niños infectados por HIV en el mundo. Las regiones del sur y sudeste asiático, con sus densas poblaciones, también tiene alto número de casos, un estimado de 3,5 millones. Cuando la enfermedad se establezca en las poblaciones inmensas de China e India, la incidencia de HIV podría exceder el millón de casos nuevos por año. Europa oriental, Rusia y Asia central también son regiones en las que se informan elevaciones marcadas en las infecciones por HIV. En Europa occidental y Estados Unidos, la mortalidad por sida disminuyó debido a la disponibilidad de fármacos antivirales eficaces (véase Fig. 14.4, página 396).

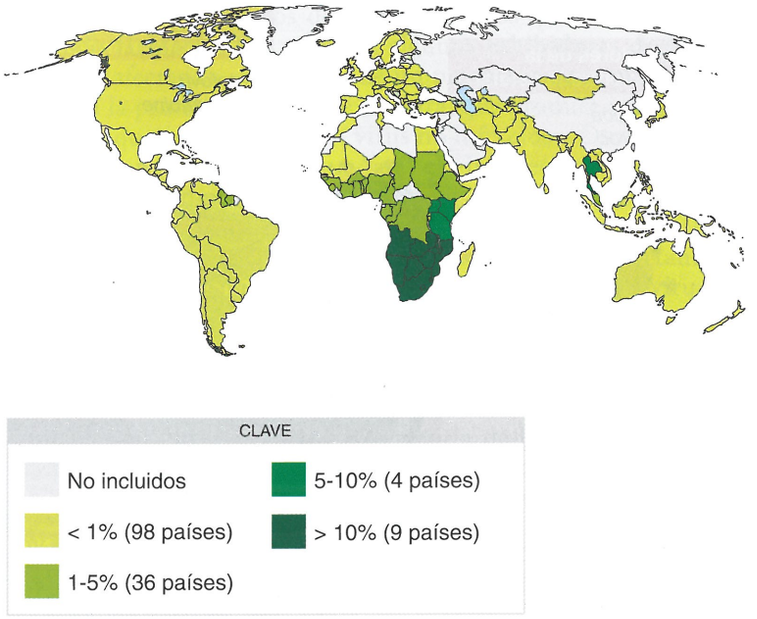



**Figura 19.17 Distribución de la infección por HIV y sida en las regiones del mundo.** Se muestran los porcentajes de adultos (15-49) que viven con infección por HIV o sida.

? Según su opinión, ¿en qué lugar estarían disponibles las cifras más precisas?

En los inicios de la pandemia de HIV/sida, la transmisión en los Estados Unidos y Europa fue más frecuente por la actividad homosexual masculina y el uso de drogas inyectables. Estos factores aún son muy importantes en el mundo occidental, sobre todo en América del Norte y del Sur y Europa. En la actualidad, un tercio de todas las infecciones por HIV en Europa oriental y Asia central y el sudeste asiático son por el uso de drogas inyectables. Estas infecciones también son importantes como puente que conduce a otras formas de transmisión. A nivel mundial, predomina la transmisión heterosexual (cerca del 85%), en especial en las partes menos desarrolladas del mundo, como el centro de la pandemia en África subsahariana. Una característica de la pandemia en época reciente ha sido el porcentaje creciente de mujeres infectadas (cerca del 42% en todo el mundo, la mayoría vive en África subsahariana), con la transmisión madre a hijo asociada. Casi todos estos casos son mujeres jóvenes infectadas por hombres mayores.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Cuál es el modo más común, a nivel mundial, por el que se transmite el HIV? **19-30**

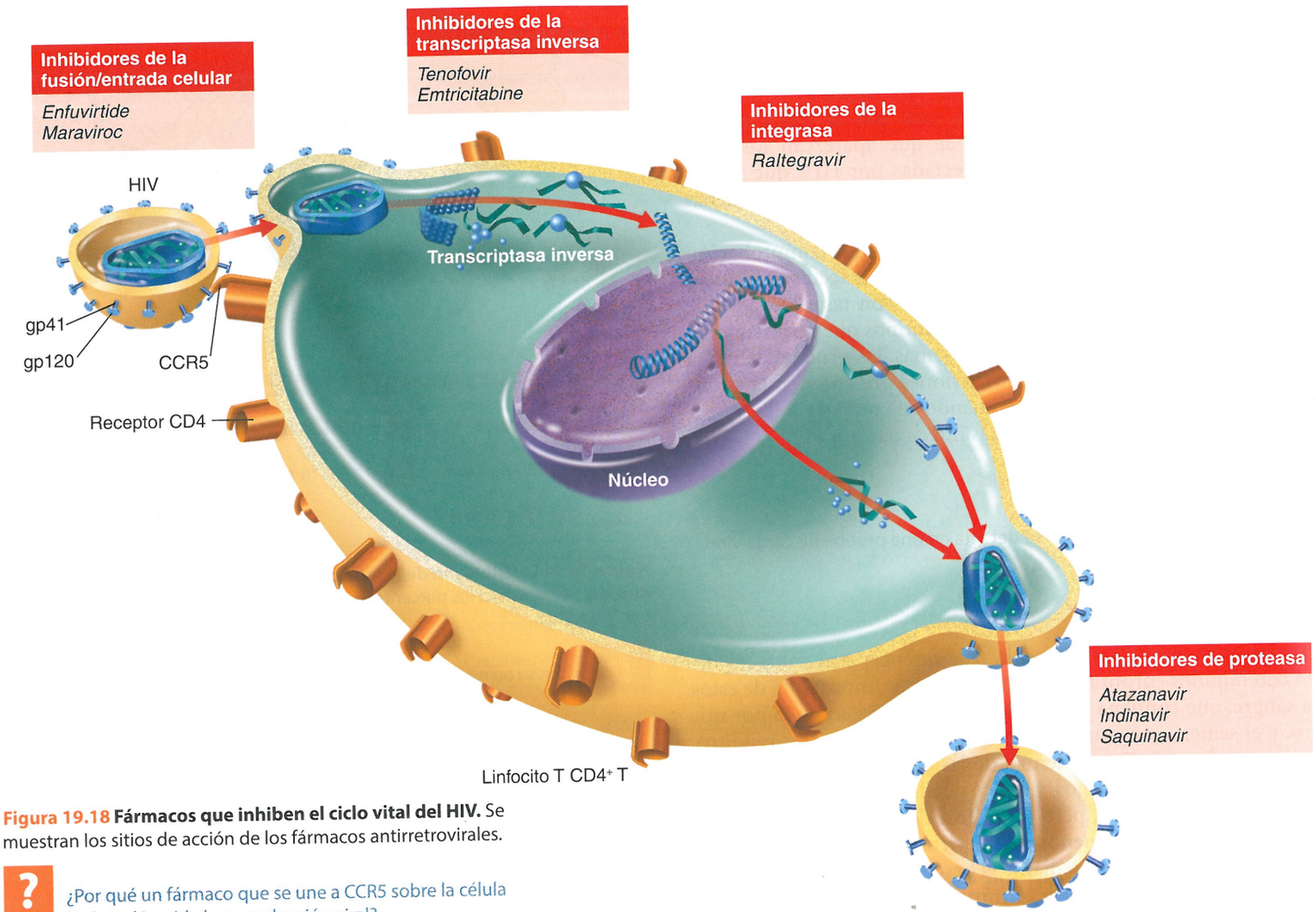



**Figura 19.18 Fármacos que inhiben el ciclo vital del HIV.** Se muestran los sitios de acción de los fármacos antirretrovirales.

? ¿Por qué un fármaco que se une a CCR5 sobre la célula huésped impide la reproducción viral?

## Prevención y tratamiento del sida

Hasta el momento y para la mayor parte del mundo, los únicos medios prácticos de control consisten en disminuir la transmisión. Esto requiere programas de educación para estimular el uso de condones, así como desalentar la promiscuidad sexual. En ciertas culturas, sobre todo en África subsahariana, las mujeres con frecuencia están sexualmente expuestas al HIV y tienen controles muy limitados. Es de esperar que se cuente en el mundo con un gel vaginal que contenga un microbicida eficaz (inhibidores de la entrada celular).

En los países subdesarrollados, la sangre contaminada es una fuente común de infección y se necesitan programas para alentar el uso solo de agujas estériles. Los drogadictos por vía intravenosa tienden a tener tasas altas de infecciones por HIV. Los hospitales en los países subdesarrollados deben reusar las agujas por razones económicas y la reesterilización es difícil.

En los países con ingresos elevados, la disponibilidad de medicaciones determinó que la infección por HIV cambiara de una enfermedad casi con certeza mortal a una enfermedad crónica. Pero las farmacoterapias no son una curación. Asimismo, estas mejorías en el manejo de la infección por HIV lamentablemente llevaron a una actitud relajada hacia las prácticas de sexo seguro, que se contrapone en cierta medida con el valor de los tratamientos.

### Quimioterapéutica

Dada la cantidad cada vez mayor de fármacos que controla al menos en forma transitoria la reproducción del virus, la infección por HIV puede considerarse ahora como una enfermedad crónica tratable en el mundo desarrollado. (La accesibilidad y la asequibilidad de los tratamientos para HIV sigue siendo un desafío en los países desarrollados). Los principales obstáculos para tratar el HIV, como sucede con el desarrollo de una vacuna, son la alta tasa de mutación que con rapidez conduce a cepas resistentes y la persistencia de reservorios virales latentes. Si los fármacos eficaces se suspenden en forma transitoria o definitiva, el virus reaparece con rapidez. La investigación en los mecanismos reproductivos del HIV aumentó el número de dianas potenciales para la intervención química. En la Figura 19.18 se muestran los principales tipos de fármacos disponibles.

**Inhibidores de la fusión/entrada celular** Un sitio de acción evidente contra el HIV es la entrada del virus a la célula. Para que la

infección tenga lugar, el virus debe adherirse a los receptores CD4 de la célula y debe producirse una interacción entre la espícula con gp120 sobre el virus y el correceptor (como CCR5); por último, debe producirse la *fusión* con la célula para permitir la entrada viral. Los fármacos que bloquean estos pasos se agrupan como *inhibidores de la entrada viral*; algunos de los fármacos más nuevos de este grupo se dirigen a la región gp41de la envoltura viral, la que facilita la fusión. Un ejemplo es el *enfuvirtide*, que es costoso y requiere inyecciones diarias. Otro inhibidor de la entrada viral es el *maraviroc,* que bloquea el receptor quimiocina CCR5 al que debe unirse el HIV.

**Inhibidores de la transcriptasa inversa** El primer objetivo de los fármacos anti-HIV fue la enzima transcriptasa inversa, una enzima ausente en las células humanas. De hecho, en la actualidad el término **antirretroviral** implica que un fármaco es usado para tratar infecciones por HIV. Estos *inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI)* son análogos de nucleósidos y causan la terminación de la síntesis del DNA viral por inhibición competitiva. Hay otros fármacos que inhiben la transcripción inversa, pero no son análogos de los ácidos nucleicos; son los conocidos como *inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa* (*INNTI*). La tasa de reproducción rápida y la aparición frecuente de mutaciones resistentes a los fármacos exige que deban emplearse múltiples fármacos, administrados de forma simultánea. El tratamiento actual se denomina **terapia antirretroviral de gran actividad** (**TARGA**). Este tratamiento consiste en la administración de combinaciones de fármacos. A menudo, los pacientes precisan tomar 40 comprimidos por día con un calendario complejo. Aun así, es probable la aparición de cepas resistentes al virus. La mayoría de los pacientes con sida en los Estados Unidos recibe tratamiento con múltiples fármacos para minimizar la supervivencia de cepas resistentes. Con frecuencia, los fármacos se combinan en una única cápsula para simplificar la administración. Ejemplos son Truvada®, una combinación de *tenofovir* y *emtricitabina* (ambos INTI), y Atripla®, una combinación de estos dos fármacos más *efavirenz* (un INNTI). La experiencia también mostró que la eliminación de todos los virus en la forma latente en el tejido linfoide es muy difícil. Con frecuencia, el número de HIV en circulación se reduce a menos de lo que puede detectarse, pero esto no equivale a la erradicación.

**Inhibidores de la integrasa** Una vez completada la fusión, la transcripción inversa del genoma RNA produce una versión del HIV con cDNA bicatenario que ingresa en el núcleo. En su interior, el complejo que contiene el cDNA debe integrarse en el cromosoma del huésped para formar el provirus del HIV. Este paso precisa una enzima, la HIV integrasa, sobre la cual actúan los fármacos conocidos como *inhibidores de la integrasa.* Un ejemplo es *raltegravir.*

**Inhibidores de la proteasa** Un segundo objetivo enzimático del HIV es la proteasa. Las proteasas realizan el proceso esencial de escisión de la longitud de las proteínas precursoras virales en proteínas estructurales maduras más pequeñas (como las proteínas de la cápside) y proteínas funcionales (como enzimas esenciales). La mayor parte se produce cuando el virus brota de la membrana celular y poco después. Los fármacos denominados *inhibidores de proteasa* como *atazanavir, indinavir* y *saquinavir* probaron ser especialmente eficaces cuando se combinan con inhibidores de la transcriptasa inversa.

Hay otros varios sitios de acción para los que se están desarrollando fármacos. Por ejemplo, algunos **inhibidores de la maduración** afectan la conversión de un precursor de la proteína de cápside a la proteína de cápside madura, que produce una cápside aberrante que se traduce en un virus no infeccioso. Otros posibles fármacos son las **teterinas**, que "ata" el virus recién formado a la célula, lo que impide su liberación y diseminación. Es probable que la investigación revele nuevos sitios de acción de agentes quimioterapéuticos que los afectan. Es especialmente importante la necesidad de encontrar fármacos que puedan erradicar el virus en sus reservorios latentes. Una aplicación claramente satisfactoria de la quimioterapia ha sido reducir la posibilidad de transmisión del HIV desde una madre infectada a su recién nacido. La administración de incluso un solo fármaco ITIN reduce en gran medida la incidencia. Otra aplicación promisoria de la quimioterapia es el ensayo africano actual de un gel vaginal que contiene tenofovir, que disminuyó de manera significativa las tasas de infección. Si se produce la transmisión, cualquier programa de tratamiento necesitaría centrarse en la erradicación del virus durante la ventana de 5 a 10 días de la fase de eclipse, antes del establecimiento de la latencia.

## El desafío de las vacunas contra HIV en desarrollo

Entre los millones de infecciones por HIV en todo el mundo, no ha habido un solo caso en el que el sistema inmunitario haya erradicado al virus. Y aunque los fármacos han prolongado la vida de millones de personas, tienen escaso efecto en las pandemias globales. Para vencer al sida, puede necesitarse una vacuna, algo que hasta ahora los investigadores no han logrado.

Los obstáculos surgidos para el desarrollo de una vacuna contra el HIV son formidables y el panorama está cubierto por ensayos infructuosos por décadas con las vacunas. Un desafío es que no hay ningún modelo de inmunidad natural para imitar, y el uso de virus atenuados es una opción demasiado peligrosa. Además, la falta de un animal experimental pequeño y accesible dificulta la investigación. Es probable que se necesite un enfoque fundamentalmente distinto para el desarrollo de la vacuna.

Los investigadores también concluyeron que tal vez se necesite conocer más acerca de los mecanismos básicos por el que el cuerpo reconoce a los retrovirus antes de que pueda desarrollarse una vacuna exitosa. Los retrovirus se integran con rapidez en el DNA de la célula del huésped y permanece latente y prácticamente invisible para el sistema inmunitario. Estos virus también tienen una tasa de mutación alta, incluso durante el curso de una infección, de modo que se originan numerosas variantes mutacionales del virus. Además, el virus ha desarrollado clados que presentan diferencias sustanciales de una región geográfica a otra y cada uno podría precisar una vacuna adecuada.

Se encuentra en la etapa de desarrollo una vacuna experimental dirigida a un objetivo diferente de los anticuerpos. El objetivo sería formar linfocitos T similares a los encontrados en las *personas que controlan la infección (elite controllers)*, quienes eluden la infección cuando se exponen al HIV.

De manera ideal, una vacuna debiera producir anticuerpos para prevenir la infección. En las infecciones por HIV naturales, los anticuerpos neutralizantes se desarrollan con lentitud y aparecen alrededor de 2 meses después de la transmisión. Al tiempo que el sistema inmunitario produce cantidades eficaces de estos anticuerpos, la

proteína de la envoltura del HIV a la que están dirigidos ya ha mutado y evade la neutralización. Una vacuna satisfactoria debería inducir inmunidad antes de que se establezcan reservorios de virus latente (véase Fig. 19.15), que puede suceder en el transcurso de 5 a 10 días de la infección. De hecho, un objetivo probable sería prevenir o regular la latencia. También debería estimular la producción de LTC de modo más eficaz que la obtenida en respuesta a una infección natural. Por último, una vacuna debería estar al alcance en regiones del mundo donde la subsistencia económica a menudo es marginal. Todos estos factores determinan que el desarrollo de una vacuna contra HIV sea una tarea en extremo difícil.

## Epidemia de sida e importancia de la investigación científica

La epidemia de sida ofrece una evidencia clara del valor de la investigación científica básica. Sin los adelantos en la biología molecular del siglo pasado, no hubiésemos podido identificar el agente causal del sida. Tampoco hubiésemos podido desarrollar las pruebas para la detección sistemática de la sangre de donantes, identificar los puntos en el ciclo de vida viral hacia los cuales se dirigen de modo selectivo ciertos fármacos o incluso controlar la evolución de la infección. En la vida de la mayoría de nosotros tendremos la oportunidad de presenciar en la historia médica la lucha que continúa con este virus mortal y esquivo.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿La circuncisión hecha a un varón determina que adquiera con más o menos probabilidad la infección por HIV? **19-31**

### Caso clínico resuelto

Una vez reconocida la enfermedad por rechazo autoinmunitario, Malik es tratado de manera exitosa con Mab-CD3. Este se une al complejo receptor de linfocito T-CD3 sobre la superficie de los linfocitos T circulantes. Esto evita que los linfocitos T ataquen a las células huésped. Malik también recibe ciclosporina, que suprime las secreciones de IL-2, un mensajero químico esencial para discriminar entre lo propio y lo no propio. Si a Malik se le hubiera diagnosticado síndrome de DiGeorge antes de su transfusión, la sangre podría haberse irradiado para destruir los leucocitos. Malik se recupera de la enfermedad injerto contra huésped, pero necesitará finalmente el trasplante de timo.

517 521 531 534 544

# Reseña de estudio

Visite el área de estudio en el sitio web para explorar la microbiología interactiva. Evalúe sus conocimientos con las preguntas de cada capítulo.

### Introducción (p. 515)

1. La fiebre del heno, el rechazo de trasplante y la autoinmunidad son ejemplos de reacciones inmunitarias perjudiciales.
2. La inmunosupresión es la inhibición del sistema inmunitario.
3. Los superantígenos activan muchos receptores del linfocito T que pueden causar respuestas adversas del huésped.

### Hipersensibilidad (pp. 516-526)

1. Las reacciones de hipersensibilidad representan respuestas inmunitarias contra un antígeno (alérgeno) que conduce al daño tisular en lugar de inmunidad.
2. Las reacciones de hipersensibilidad suceden cuando una persona ha sido sensibilizada a un antígeno.
3. Las reacciones de hipersensibilidad se dividen en cuatro clases: los tipos I, II y III son reacciones inmediatas basadas en la inmunidad humoral, y el tipo IV es una reacción retardada basada en la inmunidad mediada por células.

### Alergias y el microbioma (p. 516)

4. La exposición en la niñez a microbios puede disminuir el desarrollo de alergias.

### Reacciones de tipo I (anafilácticas) (pp. 516-522)

5. Las reacciones anafilácticas implican la producción de anticuerpos IgE que se unen a los mastocitos y los basófilos para sensibilizar al huésped.
6. La unión de dos anticuerpos IgE adyacentes a un antígeno determina que la célula diana libere mediadores químicos, como histamina, leucotrienos y prostaglandinas, que producen las reacciones alérgicas observadas.
7. La anafilaxia sistémica puede manifestarse en minutos tras la inyección o la ingestión del antígeno; esto puede dar por resultado colapso circulatorio y muerte.
8. Ejemplos de la anafilaxia localizada son las urticarias, la fiebre del heno y el asma.
9. Las pruebas cutáneas son útiles para determinar la sensibilidad a un antígeno.
10. La desensibilización hacia un antígeno puede lograrse mediante inyecciones repetidas del antígeno, lo cual conduce a la formación de anticuerpos bloqueantes (IgG).

### Reacciones de tipo II (citotóxicas) (pp. 522-524)

11. Las reacciones de tipo II están mediadas por anticuerpos IgG o IgM y complemento.
12. Los anticuerpos están dirigidos hacia células extrañas o hacia células del huésped. La fijación del complemento puede producir la lisis celular. Los macrófagos y otras células también pueden dañar las células recubiertas por anticuerpo.
13. La sangre humana puede agruparse en cuatro tipos principales, designados como A, B, AB y 0.
14. La presencia o la ausencia de dos antígenos glucídicos designados como A y B en la superficie de los eritrocitos determina el grupo sanguíneo de una persona.

15. En el suero, hay presencia de anticuerpos que aparecen naturalmente contra el antígeno AB opuesto.
16. Las transfusiones de sangre incompatibles conducen a la lisis de los eritrocitos donantes mediada por complemento.
17. La ausencia de este antígeno en ciertos individuos ($Rh^-$) puede conducir a la sensibilización cuando se exponen a él.
18. Una persona $Rh^+$ puede recibir transfusiones de sangre $Rh^+$ o $Rh^-$.
19. Cuando una persona $Rh^-$ recibe sangre $Rh^+$, producirá anticuerpos anti-Rh. La exposición ulterior a células $Rh^+$ producirá una reacción hemolítica rápida y grave.
20. Una madre $Rh^-$ con un feto $Rh^+$ producirá anticuerpos anti-Rh. Los embarazos ulteriores que impliquen incompatibilidad Rh pueden producir enfermedad hemolítica del recién nacido.
21. La enfermedad hemolítica del recién nacido puede prevenirse por inmunización pasiva de la madre con anticuerpos anti-Rh.
22. En la enfermedad púrpura trombocitopénica, los anticuerpos y el complemento destruyen las plaquetas.
23. La agranulocitosis y la anemia hemolítica son el resultado de anticuerpos contra las células sanguíneas propias recubiertas con moléculas de fármacos.

### Reacciones de tipo III (inmunocomplejos) (pp. 524-525)

24. Las enfermedades por inmunocomplejos se producen cuando los anticuerpos IgG y los antígenos solubles forman pequeños complejos que se alojan en las membranas basales de las células.
25. La fijación posterior del complemento produce inflamación.
26. La glomerulonefritis es una enfermedad por inmunocomplejos.

### Reacciones de tipo IV (retardada mediada por células) (pp. 525-526)

27. Las reacciones de hipersensibilidad retardada mediada por células se deben sobre todo a la proliferación de los linfocitos T.
28. Los linfocitos T sensibilizados secretan citocinas en respuesta al antígeno adecuado.
29. Las citocinas atraen y activan a los macrófagos e inician el daño tisular.
30. La prueba cutánea a la tuberculina y la dermatitis alérgica por contacto son ejemplos de hipersensibilidad retardada.

## Enfermedades autoinmunitarias (pp. 526-528)

1. La autoinmunidad se produce por la pérdida de la autotolerancia.
2. La autotolerancia sucede durante el desarrollo fetal; los linfocitos T que se dirigirán a las células diana del huésped sufren la eliminación (deleción clonal) o la inactivación.
3. La autoinmunidad puede deberse a la presencia de anticuerpos contra agentes infecciosos.
4. La enfermedad de Graves y la miastenia grave son reacciones autoinmunitarias citotóxicas en las cuales los anticuerpos reaccionan con los antígenos de la superficie celular.
5. El lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide son reacciones autoinmunitarias por inmunocomplejos en las cuales su depósito produce daño tisular.
6. La esclerosis múltiple, la diabetes mellitus insulinodependiente y la psoriasis son reacciones autoinmunitarias mediadas por células en la que participan los linfocitos T.

## Reacciones relacionadas con el complejo de antígenos leucocitarios humano (HLA) (pp. 528-532)

1. Las moléculas propias del CMH ubicadas sobre las superficies celulares expresan diferencias genéticas entre individuos; estos antígenos se denominan HLA en los seres humanos.
2. Para prevenir el rechazo de trasplantes, el HLA y los antígenos del grupo sanguíneo AB0 del donante y del receptor deben ser lo más compatibles posible.
3. Los trasplantes reconocidos como antígenos extraños pueden ser destruidos por los linfocitos T y atacados por los macrófagos y los anticuerpos fijadores del complemento.
4. El trasplante a un sitio privilegiado (como la córnea) o de un tejido privilegiado (como las válvulas cardíacas porcinas) no causa una respuesta inmunitaria.
5. Las células madre pluripotentes se diferencian en una diversidad de tejidos que pueden proporcionar tejidos para el trasplante.
6. Sobre la base de las relaciones genéticas entre el donante y el receptor, se definieron cuatro tipos de trasplantes: autoinjertos, isoinjertos, aloinjertos y xenotrasplantes.
7. La médula ósea (con células inmunocompetentes) puede causar la enfermedad injerto contra huésped.
8. Para que la cirugía del trasplante resulte satisfactoria, a menudo se precisa de los fármacos inmunosupresores para prevenir una respuesta inmunitaria hacia el tejido trasplantado.

## Sistema inmunitario y cáncer (pp. 532-533)

1. Las células cancerosas son células normales que han sufrido transformación, se dividieron de manera descontrolada y poseen antígenos asociados con el tumor.
2. La respuesta del sistema inmunitario contra el cáncer se denomina vigilancia inmunitaria.
3. Los linfocitos $T_C$ reconocen y lisan las células cancerosas.
4. Las células cancerosas pueden escapar a la detección y la destrucción por el sistema inmunitario.
5. Las células cancerosas pueden crecer con más rapidez de lo que puede responder el sistema inmunitario.

### Inmunoterapia para el cáncer (pp. 532-533)

6. Se cuenta con vacunas contra el cáncer de hígado y de cuello uterino; se aprobó una vacuna terapéutica contra el cáncer de próstata.
7. Herceptin® está constituido por anticuerpos monoclonales contra el factor de crecimiento para el cáncer de mama.
8. Las inmunotoxinas son venenos químicos unidos a un anticuerpo monoclonal; el anticuerpo se ubica selectivamente sobre la célula cancerosa para liberar el veneno.

## Inmunodeficiencias (pp. 533-534)

1. Las inmunodeficiencias pueden ser congénitas o adquiridas.
2. Las inmunodeficiencias congénitas se deben a genes defectuosos o ausentes.
3. Varios fármacos, cánceres y enfermedades infecciosas pueden causar inmunodeficiencias adquiridas.

## Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) (pp. 534-544)

### Origen del sida (p. 535)

1. Se considera que el HIV se originó en África y se introdujo en otros países por los medios de transporte modernos y las prácticas sexuales no protegidas.

### Infección por HIV (pp. 535-540)

2. El sida es el estadio final de la infección por HIV.
3. El HIV es un retrovirus con RNA monocatenario, transcriptasa inversa y una envoltura fosfolipídica con espículas gp120.

4. Las espículas del HIV se adhieren al $CD4^+$ y a los correceptores sobre las células del huésped; el receptor $CD4^+$ se encuentra en los linfocitos T helper, los macrófagos y las células dendríticas.
5. El RNA viral se transcribe a DNA por la transcriptasa inversa. El DNA viral se integra en el cromosoma de la célula huésped para la síntesis directa de nuevos virus o para permanecer latente como provirus.
6. El HIV evade el sistema inmunitario en estado de latencia, en las vacuolas, por la fusión entre células y por cambios antigénicos.
7. El HIV-1 determina la mayoría de las infecciones por HIV. El subtipo B del HIV-1 es el tipo más común en los Estados Unidos.
8. La infección por HIV se clasifica por los síntomas: fase 1 (asintomática), fase 2 (infecciones oportunistas indicadoras) y fase 3 linfocitos T $CD4^+$ menor de 200 células/μL).
9. La progresión de infección por HIV a sida tarda alrededor de 10 años.
10. La vida del paciente con sida puede prolongarse por el tratamiento adecuado de las infecciones oportunistas.
11. Las personas que carecen de CCR5 son resistentes a la infección por HIV.
12. Los *elite controllers* son supervivientes que controlan la infección a largo plazo que pueden mantener el tratamiento de HIV.

### Métodos diagnósticos (pp. 540-541)

13. Los anticuerpos contra HIV se detectan por ELISA y Western blot.
14. Las pruebas de carga viral plasmática detectan el ácido nucleico viral y se emplean para cuantificar el HIV en sangre.

### Transmisión del HIV (p. 541)

15. El HIV se transmite por contacto sexual, leche materna, agujas contaminadas, infección transplacentaria, inseminación artificial y transfusión sanguínea.
16. En países desarrollados, las transfusiones de sangre no constituyen una fuente probable de infección dado que a la sangre se le realiza la determinación de anticuerpos contra el HIV.

### Sida en el mundo (pp. 541-542)

17. Las relaciones heterosexuales es el método principal de transmisión de HIV.

### Prevención y tratamiento del sida (pp. 542-544)

18. Desalentar la promiscuidad sexual y el uso de condones y agujas estériles previenen la transmisión del HIV.
19. El desarrollo de vacunas es difícil porque el virus permanece dentro de las células de huésped y no hay ningún modelo que permita simular la inmunidad natural.
20. Los agentes quimioterapéuticos actuales se dirigen a las enzimas del virus, como la transcriptasa inversa, la integrasa y la proteasa. Otros inhibidores incluyen los inhibidores de la entrada celular, los inhibidores de la maduración y las teterinas.

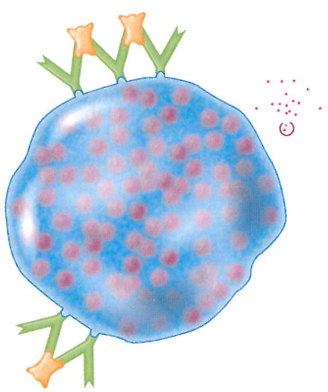
# Cuestionario de estudio

Al final del libro pueden consultarse las respuestas de las Preguntas de revisión, opciones múltiples, de razonamiento y de aplicación clínica.

## Conocimientos y comprensión

### Preguntas de revisión

1. DIBÚJELO Marque IgE, antígeno y mastocito y agregue un antihistamínico en la figura siguiente. ¿Qué tipo de célula es esta? Singulair detiene la inflamación mediante el bloqueo de los receptores de leucotrienos. Agregue esta acción a la figura.



2. En el laboratorio, la sangre se agrupa por hemaglutinación. Por ejemplo, los anticuerpos anti-A y los eritrocitos del tipo A se agrupan. En una persona del grupo A, los anticuerpos anti-A causarán hemólisis. ¿Por qué?
3. Describa la función de los anticuerpos y los antígenos en un trasplante de tejido incompatible.
4. Explique qué sucede cuando una persona desarrolla sensibilidad por contacto con el roble venenoso.
   a. ¿Qué produce los síntomas observados?
   b. ¿Cómo se desarrolló la sensibilidad?
   c. ¿Cómo podría desensibilizarse a esta persona del roble venenoso?
5. ¿Por qué una prueba de ANA (anticuerpos antinucleares) diagnostica lupus?
6. Diferencie entre los tres tipos de enfermedades autoinmunitarias. Mencione un ejemplo de cada tipo.
7. Resuma las causas de inmunodeficiencias. ¿Cuál es el efecto de una inmunodeficiencia?
8. Desde el punto de vista antigénico, ¿en qué difieren las células tumorales de las normales? Explique cómo las células tumorales pueden ser destruidas por el sistema inmunitario.
9. Si las células tumorales pueden ser destruidas por el sistema inmunitario, ¿cómo se desarrolla el cáncer? ¿Qué implica la inmunoterapia?
10. NÓMBRELO La región Fc de esta proteína causa desgranulación cuando se une a los basófilos.

### Preguntas de opciones múltiples

1. La desensibilización para prevenir una respuesta alérgica puede lograrse mediante la inyección de dosis pequeñas y repetidas de
   a. anticuerpos IgE.
   b. antígeno (alérgeno).
   c. histamina.
   d. anticuerpos IgG.
   e. antihistamínicos.
2. ¿Qué significa *pluripotente*?
   a. Capacidad de una única célula de desarrollar en una célula madre embrionaria o del adulto.
   b. Capacidad de una célula madre de desarrollar en tipos celulares muy diferentes.
   c. Una célula sin antígenos CMH I y CMH II.

**d.** Capacidad de una única célula madre de curar diferentes tipos de enfermedades.
**e.** Capacidad de una célula adulta de convertirse en una célula madre.

3. La autoinmunidad citotóxica difiere de la autoinmunidad por inmunocomplejos en que las reacciones citotóxicas
**a.** implican a los anticuerpos.
**b.** no implican complemento.
**c.** son causadas por linfocitos T.
**d.** no implican a los anticuerpos IgE.
**e.** Ninguna de las anteriores.
4. Los anticuerpos contra HIV son ineficaces por todas las siguientes razones *excepto*
**a.** el hecho de que los anticuerpos no están formados contra HIV.
**b.** transmisión mediante la fusión célula-célula.
**c.** cambios antigénicos.
**d.** latencia.
**e.** persistencia de partículas de virus en las vacuolas.
5. ¿Cuál de las siguientes *no* es la causa de una inmunodeficiencia natural?
**a.** Un gen recesivo que da por resultado la falta del timo.
**b.** Un gen recesivo que da por resultado escasos linfocitos B.
**c.** Infección por HIV.
**d.** Fármacos inmunosupresores.
**e.** Ninguna de las anteriores.
6. ¿Qué anticuerpos se encontrarán naturalmente en el suero de una persona con sangre del grupo A, $Rh^+$?
**a.** anti-A, anti-B, anti-Rh
**b.** anti-A, anti-Rh
**c.** anti-A
**d.** anti-B, anti-Rh
**e.** anti-B

Utilizar las siguientes opciones para comparar el tipo de hipersensibilidad en los ejemplos de las preguntas 7 a 10.
**a.** hipersensibilidad de tipo I
**b.** hipersensibilidad de tipo II
**c.** hipersensibilidad de tipo III
**d.** hipersensibilidad de tipo IV
**e.** todas las anteriores

7. Anafilaxia localizada.
8. Dermatitis alérgica por contacto.
9. Debida a inmunocomplejos.
10. Reacción a una transfusión de sangre incompatible.

## Preguntas de razonamiento

1. ¿Cuándo y cómo nuestro sistema inmunitario discrimina entre los antígenos propios y los no propios?
2. Las primeras preparaciones utilizadas para la inmunidad pasiva adquirida artificialmente fueron anticuerpos producidos en caballos. Una complicación del uso terapéutico del suero equino fue la enfermedad por inmunocomplejos. ¿Por qué sucedió?
3. ¿Las personas con sida forman anticuerpos? Si es así, ¿por qué se dice que tienen inmunodeficiencia?
4. ¿Cuáles son los métodos de acción de los fármacos contra el sida?

## Preguntas de aplicación clínica

1. Las infecciones micóticas, como el pie de atleta son crónicas. Estos hongos degradan la queratina de la piel, pero no son invasivos y no producen toxinas. ¿Por qué supone que muchos de los síntomas de una infección micótica se deben a la hipersensibilidad contra el hongo?
2. Después de trabajar durante varios meses en una granja con cultivos de champiñón, un operario manifestó estos síntomas: urticarias, edema y aumento de tamaño de los ganglios linfáticos.
**a.** ¿Qué indican estos síntomas?
**b.** ¿Qué mediadores causan estos síntomas?
**c.** ¿Cómo puede determinarse la sensibilidad a un antígeno particular?
**d.** Otros empleados no parecen tener ninguna reacción inmunitaria. ¿Cómo podría explicar esto?
(Ayuda: el alérgeno está constituido por las conidiosporas de los hongos que crecen en la granja).
3. Se instruye a los médicos que aplican vacunas con virus vivos atenuados contra la parotiditis y el sarampión preparadas en embriones de pollo para que tengan disponible adrenalina. Este fármaco no trata estas infecciones virales. ¿Cuál es el objetivo de tener este fármaco a mano?
4. Una mujer con sangre del grupo A+ alguna vez recibió una transfusión de sangre AB+. Cuando quedó embarazada, el feto tenía sangre del grupo B+ y desarrolló la enfermedad hemolítica del recién nacido. Explicar por qué este feto manifestó la enfermedad cuando otro feto de grupo B+ de una madre diferente de grupo A+ fue normal.



## Desde la clínica

Su familia sabe que usted es enfermera y siempre le pide asesoramiento. Su hermano le pregunta acerca de su tos, que comenzó hace dos semanas. Ahora, él tose y expectora moco, por lo que está seguro de que es bronquitis. Le pregunta a usted si debe utilizar la amoxicilina que guardó de una prescripción que recibió cuando tuvo bronquitis el invierno pasado. **¿Qué le diría a su hermano?**

*Pista: lea acerca de la prevención de la resistencia microbiana en la página 572.*

W Nota: las respuestas de **Desde la clínica** se encuentran en el sitio web de este libro.

# 20 Fármacos antimicrobianos

Cuando las defensas normales del cuerpo no pueden prevenir o vencer una enfermedad, esta suele tratarse con fármacos antimicrobianos. Al igual que los desinfectantes descritos en el **Capítulo 7**, los fármacos antimicrobianos actúan mediante la muerte de los microorganismos o al interferir con su crecimiento. Sin embargo, a diferencia de los desinfectantes, deben actuar *dentro* del huésped sin dañarlo. Este es el principio de toxicidad selectiva.

Los antibióticos constituyeron uno de los descubrimientos más importantes de la medicina moderna. Muchas personas recordarán la época cuando poco podía hacerse para tratar muchas enfermedades infecciosas mortales. La introducción de penicilina, sulfanilamida y otros antimicrobianos para tratar cuadros como la perforación apendicular o el denominado "envenenamiento sanguíneo" (sepsis) produjeron curaciones que parecerían casi milagrosas.

En la actualidad, consideramos que estos adelantos están amenazados por el desarrollo de resistencia de los microbios contra estos fármacos milagrosos. Por ejemplo, hay informes frecuentes de estafilococos patógenos que son resistentes a prácticamente todos los antibióticos disponibles. Ciertas poblaciones de los que causan tuberculosis son ahora resistentes a casi todos los antibióticos que alguna vez fueron eficaces. **El Caso clínico** de este capítulo describe una infección causada por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a los antibióticos mostrada en la fotografía. En algunos casos, la medicina tiene ahora unas pocas armas más para tratar las enfermedades causadas por estos patógenos de las que estaban disponibles hace un siglo.

***Pseudomonas aeruginosa* (azul) son resistentes a muchos antibióticos.**

# Historia de la farmacoterapia

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

**20-1** Identificar las contribuciones de Paul Ehrlich y Alexander Fleming a la farmacoterapia.

**20-2** Mencionar los microbios que producen la mayoría de los antibióticos.

El nacimiento de la farmacoterapia moderna se atribuye a los esfuerzos de Paul Ehrlich en Alemania durante el comienzo del siglo XX. Mientras intentaba teñir bacterias sin colorear el tejido que las rodeaba, especulaba acerca de alguna "bala mágica" que fuera capaz de encontrar y destruir de forma selectiva los patógenos sin dañar al huésped. Esta idea proporcionó las bases de la **toxicidad selectiva** y **farmacoterapia**, término que él acuñó.

En 1928, Alexander Fleming observó que el crecimiento de la bacteria *Staphylococcus aureus* era inhibido en la zona que rodeaba la colonia de un hongo filamentoso que había contaminado una placa de Petri (Fig. 1.5, página 11). Se identificó al hongo como *Penicillium notatum*, y su componente activo, aislado poco tiempo después, se denominó penicilina. En microbiología se observan con frecuencia reacciones de inhibición similares entre las colonias en medios sólidos, y el mecanismo de inhibición se conoce como *antibiosis* (Fig. 20.1). De esta palabra deriva el término **antibiótico**, una sustancia producida por microorganismos y que en pequeñas cantidades inhibe a otro microorganismo. Por consiguiente, las sulfamidas completamente sintéticas son, desde el punto de vista técnico, **fármacos antimicrobianos**, no antibióticos, una distinción a menudo ignorada en la práctica. El descubrimiento de las sulfas se originó por un estudio sistemático de sustancias químicas por científicos de la industria alemana que comenzó en 1927. En 1932 se encontró que un compuesto denominado *Prontosil Red*, un colorante que contenía sulfanilamida, controlaba las infecciones estreptocócicas en ratones. Durante la Segunda Guerra Mundial, los ejércitos aliados hicieron un amplio uso de este compuesto de sulfanilamida. El descubrimiento y el uso de sulfas pusieron de manifiesto que los antimicrobianos podrían ser eficaces contra las infecciones bacterianas sistémicas y reapareció el interés en los informes tempranos de la penicilina.

En 1940 se llevaron a cabo los primeros ensayos clínicos de la penicilina. En época de guerras en el Reino Unido no fue posible realizar investigaciones en el desarrollo y la producción en gran escala de la penicilina, y este trabajo se transfirió a Estados Unidos. El cultivo original de *P. notatum* no era un productor muy eficaz del antibiótico; enseguida se reemplazó por una cepa más prolífica. Este valioso organismo (una cepa de *Penicillium chrysogenum*) se aisló por primera vez de un tipo de melón ("cantalupo") mohoso comprado en un mercado de Peoria, Illinois.

## Uso y descubrimiento actuales de antibióticos

En realidad, los antibióticos resultan bastante fáciles de descubrir, si bien pocos son de valor médico o comercial. Algunos se utilizan con fines comerciales distintos del tratamiento de enfermedades, por ejemplo, como suplemento en alimentos para animales (véase Enfoque clínico, página 573). Hay cada vez más urgencia de encontrar respuesta al problema creciente de la **resistencia antibiótica,** un fenómeno en el que las medicaciones antes eficaces tienen menos y menos impacto sobre las bacterias.



**Figura 20.1 Observación en el laboratorio de la antibiosis.** Cualquiera que siembre en placas microbios de los ambientes naturales, sobre todo el suelo, con frecuencia verá ejemplos de inhibición bacteriana por antibióticos producidos por bacterias, con mayor frecuencia especies de *Streptomyces*.

**?** ¿Tendría alguna ventaja para un microbio del suelo producir un antibiótico?

Más de la mitad de nuestros antibióticos están producidos por especies de *Streptomyces*, bacterias filamentosas que con frecuencia habitan en el suelo. Algunos pocos antibióticos son producidos

## Caso clínico: aspecto oculto

La cirujana oftalmológica, doctora Vanessa Singh, ha realizado cientos de trasplantes de córnea sin inconvenientes. Ella está comprensiblemente preocupada porque a una mujer de 76 años a quien había operado ayer le apareció una infección de córnea. La doctora Singh le había dado a su paciente la profilaxis adecuada mediante una inyección subconjuntival de gentamicina tras el trasplante, de modo que está desconcertada por la presencia de infección. Se recomienda la gentamicina posoperatoria para el trasplante de córnea porque *Staphylococcus epidermidis* y *S. aureus* son los microorganismos que con mayor frecuencia causan infecciones oculares posoperatorias.

La doctora Singh toma una muestra para cultivo del ojo de la paciente y lo envía al laboratorio para su análisis. El cultivo resulta positivo y revela la presencia de *Pseudomonas aeruginosa*. La doctora Singh revisa los datos del banco de ojos y descubre que un hombre de 30 años que había recibido la otra córnea del donante también presentó una infección por *P. aeruginosa* en las primeras 24 horas de la cirugía. Este paciente también había recibido gentamicina para prevenir la infección.

**¿Qué necesita saber la doctora Singh? Siga leyendo para descubrirlo.**

549 560 569 571 574 575

CUADRO **20.1** **Fuentes representativas de antibióticos**

| Microorganismos | Antibiótico |
|---|---|
| **BACILOS GRAMPOSITIVOS** | |
| *Bacillus subtilis* | Bacitracina |
| *Paenibacillus polymixa* | Polimixina |
| **ACTINOMICETOS** | |
| *Streptomyces nodosus* | Anfotericina B |
| *Streptomyces venezuelae* | Cloranfenicol |
| *Streptomyces aureofaciens* | Cloranfenicol y tetraciclina |
| *Saccharopolyspora erythraea* | Eritromicina |
| *Streptomyces fradiae* | Neomicina |
| *Streptomyces griseus* | Estreptomicina |
| *Micromonospora purpurea* | Gentamicina |
| **HONGOS** | |
| Especies de *Cephalosporium* | Cefalotina |
| *Penicillium griseofulvum* | Griseofulvina |
| *Penicillium chrysogenum* | Penicilina |

por bacterias formadoras de esporas del género *Bacillus* y otros, por hongos filamentosos, sobre todo de los géneros *Penicillium y Cephalosporium*. En el Cuadro 20.1 figuran las fuentes de muchos de los antibióticos utilizados en la actualidad, un grupo sorprendentemente limitado de organismos. Un estudio examinó 400 000 cultivos microbianos que solo produjeron tres fármacos útiles. Es de especial interés destacar que prácticamente todos los microbios productores de antibióticos tiene alguna clase de proceso de esporulación.

Casi todos los antibióticos de uso actual se descubrieron por métodos que requerían la identificación y el crecimiento de colonias de organismos productores de antibióticos, en su mayoría por el cribado de muestras de suelo. Es bastante sencillo identificar en estas muestras microbios con actividad antimicrobiana; sin embargo, muchos son tóxicos o no resultan útiles desde una perspectiva comercial. Asimismo, en algunos casos mostraron ser beneficiosos al inicio y la investigación continua determinó el descubrimiento de los mismos antibióticos. Por ejemplo, cerca de 1 cada 100 actinomicetos en el suelo produce estreptomicina y 1 cada 250 produce tetraciclina. Hallar un antibiótico que es producido por solo un microbio del suelo o del mar en 10 millones es una tarea de dimensiones enormes. Incluso los modernos *métodos de alto rendimiento*, que en forma rápida evalúan cantidades muy grandes de microorganismos en la búsqueda de nuevos antibióticos, han fracasado para rendir muchos nuevos descubrimientos. De hecho, en los últimos 40 años la investigación que utilizó métodos establecidos condujo al uso clínico de solo un par de tipos estructurales nuevos de inhibidores microbianos.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Quién acuñó el término *farmacoterapia*? **20-1**
- ✓ Más de la mitad de nuestros antibióticos es producida por un cierto género de bacterias. ¿Cuál es? **20-2**

## Espectro de actividad antimicrobiana

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**20-3** Describir los problemas de la farmacoterapia contra infecciones virales, micóticas, por protozoos y por helmintos.

**20-4** Definir los siguientes términos: *espectro de actividad, antibiótico de amplio espectro, sobreinfección*.

Es comparativamente fácil encontrar o desarrollar fármacos eficaces contra células procariontes y que no afecten las células eucariontes humanas. Estos dos tipos celulares presentan diferencias sustanciales en varios aspectos, como ser la presencia o la ausencia de paredes celulares, la estructura precisa de sus ribosomas y los detalles de su metabolismo. Por esto, la toxicidad selectiva encuentra numerosos blancos. El problema resulta más difícil cuando el patógeno es una célula eucarionte, como la de un hongo, protozoo o helminto. Al nivel celular, estos organismos se asemejan a las células humanas mucho más que a las de las bacterias. Así, un fármaco que se dirige a estos patógenos daña también las células del huésped. El arsenal disponible contra estos tipos de patógenos es mucho más limitado que el de los fármacos antibacterianos. Las infecciones virales son particularmente difíciles de tratar porque el patógeno está dentro de las células del huésped y la información genética del virus dirige la maquinaria de la célula humana para que forme virus en lugar de sintetizar los materiales celulares normales.

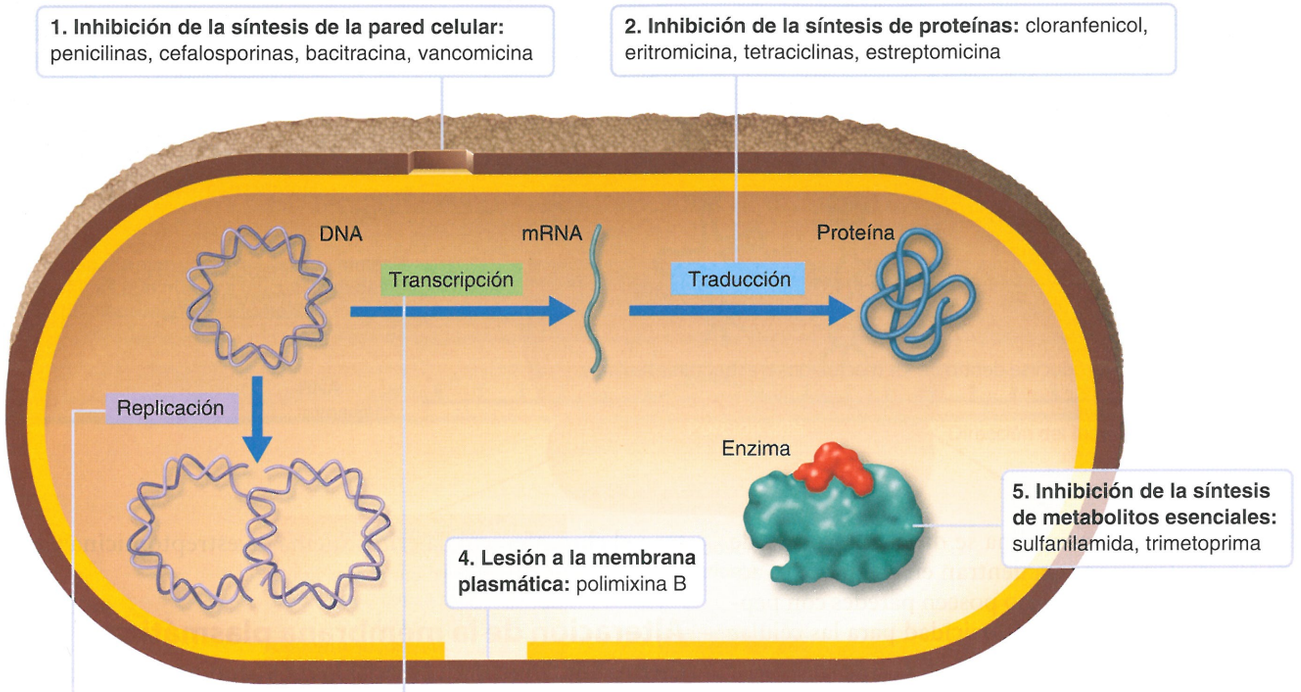
Algunos fármacos tienen un **espectro reducido de actividad microbiana**, o sea, los tipos microbianos que afectan. Por ejemplo, la penicilina G afecta a las bacterias grampositivas, pero a muy escasas bacterias gramnegativas. En consecuencia, los antibióticos que actúan sobre una amplia variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas se denominan **antibióticos de amplio espectro**.

Un factor fundamental implicado en la toxicidad selectiva de la acción antibacteriana se basa en la cubierta externa de lipopolisacáridos de las bacterias gramnegativas y las porinas que forman los canales repletos de agua que atraviesan esta capa (véase Fig. 4.13c, página 82). Los fármacos que atraviesan los canales de porinas deben ser relativamente pequeños y de preferencia, hidrófilos. Los fármacos lipófilos (con afinidad por los lípidos) o los que son muy grandes no ingresan con facilidad en las bacterias gramnegativas.

En el Cuadro 20.2 se resume el espectro de actividad de varios antimicrobianos. Dado que no siempre se conoce de inmediato la identidad del patógeno, el fármaco de amplio espectro pareciera ser una ventaja en el tratamiento de una enfermedad para ahorrar un tiempo valioso. La desventaja es que con estos fármacos se destruye gran parte de la microflora normal del huésped. La microflora normal suele competir con los patógenos o con otros microbios y controla su crecimiento. Si el antibiótico no destruye ciertos microorganismos de la flora normal pero sí a sus competidores, los sobrevivientes pueden prosperar y convertirse en patógenos oportunistas. Un ejemplo es el crecimiento excesivo de la levadura *Candida albicans*, que no es sensible a los antibióticos antibacterianos. Esta proliferación se conoce como **sobreinfección**, término que también se aplica al crecimiento de un patógeno que ha desarrolla-

FIGURA INTEGRADORA 20.2

# Principales mecanismos de acción de los fármacos antimicrobianos




**CONCEPTOS CLAVE**

- Los fármacos antimicrobianos se dirigen a ciertas funciones esenciales del microbio. Los mecanismos de acción incluyen la inhibición de la síntesis de la pared celular, de la síntesis de proteínas, de la síntesis de ácidos nucleicos, la lesión de la membrana plasmática o la inhibición de la síntesis de metabolitos esenciales.
- El fármaco antimicrobiano no debe interferir con las funciones esenciales del huésped del microbio.

do resistencia al antibiótico. En esta situación, esta cepa resistente al antibiótico reemplaza a la cepa original sensible y la infección continúa.

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

- ✓ Identifique al menos una razón por la cual es tan difícil tratar un virus patógeno sin dañar las células del huésped. **20-3**
- ✓ ¿Por qué los antibióticos de muy amplio espectro no son tan eficaces como podría suponerse? **20-4**

## Mecanismos de acción de los fármacos antimicrobianos

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**20-5** Identificar cinco mecanismos de acción de los antimicrobianos.

Los fármacos antimicrobianos son **bactericidas** (directamente matan a las bacterias) o **bacteriostáticos** (impiden su crecimiento). En el caso de la *bacteriostasis,* son las propias defensas del huésped, como la fagocitosis y la producción de anticuerpos, las que suelen destruir a los microorganismos. En la Figura 20.2 se resumen los principales mecanismos de acción.

### Inhibición de la síntesis de la pared celular

La penicilina, el primer antibiótico descubierto y usado si no se consideran también las sulfas, es un ejemplo de un inhibidor de la síntesis de la pared celular.

La pared celular de una bacteria consiste en una red macromolecular denominada peptidoglucano. Se recordará del Capítulo 4 que el peptidoglucano se encuentra solo en las paredes celulares bacterianas. La penicilina y otros antibióticos impiden la síntesis de peptidoglucano intacto; la pared celular queda muy debilitada y la

## CUADRO 20.2 Espectro de actividad de los antibióticos y otros fármacos antimicrobianos

| Procariontes | | | | Eucariontes | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Micobacterias* | Bacterias gramnegativas | Bacterias grampositivas | Clamidias, rickettsias† | Hongos | Protozoos | Helmintos | Virus |
| Isoniazida | | Penicilina G | | Ketoconazol | | Niclosamida (tenias) | |
| Estreptomicina | | | | | Mefloquina (paludismo) | | Aciclovir |
| Tetraciclina | | | | | | Praziquantel (trematodos) | |

*El crecimiento de estas bacterias suele producirse dentro de los macrófagos o estructuras tisulares.
†Bacterias intracelulares obligadas.

célula se lisa (Fig. 20.3). Como la penicilina se dirige al proceso de síntesis, solo afecta las células que se encuentran en crecimiento activo. Además, como las células humanas no poseen paredes con peptidoglucano, la penicilina tiene muy poca toxicidad para las células del huésped.

## Inhibición de la síntesis de proteínas

Como la síntesis de proteínas es una característica común de todas las células, tanto procariontes como eucariontes, podría parecer un blanco inadecuado para la toxicidad selectiva. Sin embargo, una diferencia notable entre procariontes y eucariontes es la estructura de sus ribosomas. Las células eucariontes tienen ribosomas 80S mientras que en las procariontes son 70S (Capítulo 4, página 91). La diferencia en la estructura de los ribosomas es el determinante de la toxicidad selectiva de los antibióticos que afectan la síntesis de proteínas. Sin embargo, hay que recordar que las mitocondrias, orgánulos importantes de las células eucariontes, también contienen ribosomas 70S similares a los de las bacterias. Por lo tanto, los antibióticos que se dirigen al ribosoma 70S pueden tener efectos adversos sobre las células del huésped. Entre los antibióticos que interfieren con la síntesis de proteínas se encuentran el cloranfenicol, la eritromicina, la estreptomicina y las tetraciclinas (Fig. 20.4).

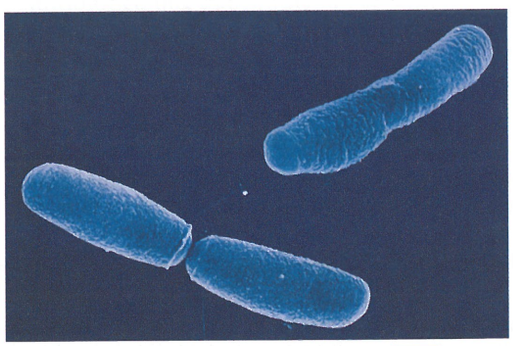
## Alteración de la membrana plasmática

Ciertos antibióticos, en especial los polipeptídicos, provocan cambios en la permeabilidad de la membrana plasmática que conducen a la pérdida de metabolitos importantes por parte de la célula microbiana.

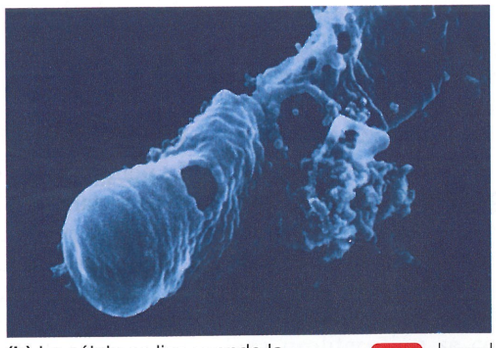
Algunos fármacos antimicóticos, como anfotericina B, miconazol y ketoconazol, son eficaces contra una diversidad considerable de enfermedades micóticas. Estos fármacos se combinan con esteroles de la membrana plasmática del hongo para alterarla (Fig. 20.5). Dado que las membranas plasmáticas bacterianas suelen carecer de esteroles, estos antibióticos no actúan contra las bacterias.

## Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos

Varios antibióticos interfieren con los procesos de replicación y transcripción del DNA en los microorganismos. Algunos fármacos con este mecanismo de acción poseen una utilidad extremadamente limitada porque interfieren también con el DNA y el RNA de las células de los mamíferos.



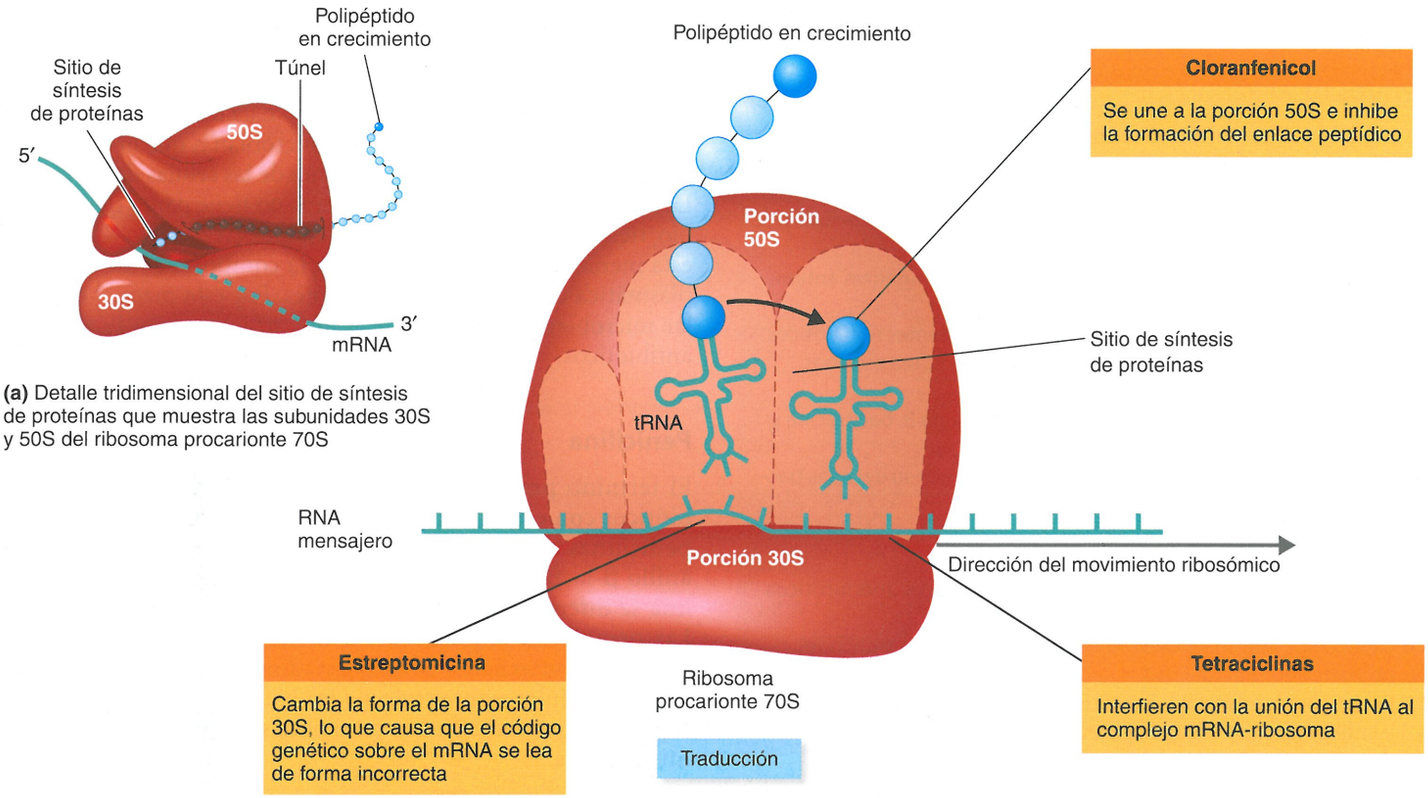

**(a)** Bacteria con forma bacilar antes de la penicilina




**(b)** La célula se lisa cuando la penicilina debilita la pared celular

**Figura 20.3 Inhibición de la síntesis de la célula bacteriana por la penicilina.**

? ¿Por qué las penicilinas no afectan las células humanas?




**(a)** Detalle tridimensional del sitio de síntesis de proteínas que muestra las subunidades 30S y 50S del ribosoma procarionte 70S

**(b)** En el diagrama, las flechas negras indican los diferentes puntos en los cuales el cloranfenicol, las tetraciclinas y la estreptomicina ejercen sus actividades

**Figura 20.4 Inhibición de la síntesis de proteínas por los antibióticos. (a)** El recuadro muestra cómo el ribosoma 70S procarionte se forma por dos subunidades, 30S y 50S. Nótese el modo en que la cadena peptídica en crecimiento atraviesa un túnel en la subunidad 50S desde el sitio de síntesis de proteínas. **(b)** El diagrama muestra los diferentes puntos en los cuales ejercen sus actividades el cloranfenicol, las tetraciclinas y la estreptomicina.

**?** ¿Por qué los antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas afectan las bacterias y las células no humanas?

## Inhibición de la síntesis de metabolitos esenciales

Una actividad enzimática particular de un microorganismo puede ser *inhibida de manera competitiva* por una sustancia (*antimetabolito*) que presenta una semejanza notable con el sustrato normal de la enzima (véase Fig. 5.7, página 116). Un ejemplo de inhibición competitiva es la relación entre el antimetabolito sulfanilamida (una sulfamida) y el ácido ***para*-aminobenzoico (PABA)**. En muchos microorganismos, el PABA es el sustrato de una reacción enzimática que conduce a la síntesis de ácido fólico, una vitamina que funciona como coenzima en la síntesis de las bases púricas y pirimídicas de los ácidos nucleicos.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Qué función celular es inhibida por las tetraciclinas? **20-5**




**Figura 20.5 Alteración de la membrana plasmática de una levadura causada por un fármaco antimicótico.** La célula libera sus contenidos citoplasmáticos cuando la membrana se altera por el antimicótico miconazol.

**?** Muchos fármacos antimicóticos se combinan con esteroles en la membrana citoplasmática. ¿Por qué no se combinan con los esteroles de las membranas de las células humanas?

# Fármacos antimicrobianos usuales

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

- **20-6** Explicar por qué los fármacos descritos en esta sección son específicos para las bacterias.
- **20-7** Mencionar las ventajas de cada uno de los siguientes antibióticos respecto de la penicilina: penicilinas semisintéticas, cefalosporinas y vancomicina.
- **20-8** Explicar por qué la isoniazida y el etambutol son agentes antimicobacterianos.
- **20-9** Describir el modo en que cada uno de los siguientes antibióticos inhibe la síntesis de proteínas: aminoglucósidos, tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos.
- **20-10** Comparar el mecanismo de acción de polimixina B, bacitracina y neomicina.
- **20-11** Describir cómo las rifamicinas y las quinolonas destruyen las bacterias.
- **20-12** Describir el mecanismo por el cual las sulfas inhiben el crecimiento microbiano.
- **20-13** Explicar los mecanismos de acción de los fármacos antimicóticos utilizados en la actualidad.
- **20-14** Explicar los mecanismos de acción de los fármacos antivirales utilizados en la actualidad.
- **20-15** Explicar los mecanismos de acción de los fármacos antiprotozoos y antihelmínticos utilizados en la actualidad.

En el **Cuadro 20.3** se resumen los fármacos antimicrobianos utilizados con mayor frecuencia y en el **Cuadro 20.4** se resumen las cefalosporinas, un grupo de fármacos antibacterianos. En el **Cuadro 20.5** se resumen los fármacos usados con frecuencia contra hongos, virus, protozoos y helmintos.

## Antibióticos antibacterianos: inhibidores de la síntesis de la pared celular

Para que los antibióticos actúen como "bala mágica", en general deben dirigirse a estructuras o funciones microbianas que no son compartidas con las estructuras o las funciones de las células de los mamíferos. La célula eucarionte de los mamíferos no tiene pared celular; en cambio, tiene solo una membrana plasmática (véase **Capítulo 4**). Incluso esta membrana difiere en cuanto a la composición de la membrana plasmática de las células procariontes. Por esta razón, la pared celular microbiana es un sitio de acción atractivo para la acción de los antibióticos.

### Penicilina

El término **penicilina** se refiere a un grupo de más de 50 antibióticos con estructura química relacionada (**Fig. 20.6**). Todas las penicilinas tienen una estructura central común que contiene un anillo β-lactámico denominado núcleo. Las moléculas de penicilina se diferencian por las cadenas laterales unidas a sus núcleos. Las penicilinas impiden el entrecruzamiento de los peptidoglucanos, que interfieren con los estadios finales de la formación de la pared celular, sobre todo de las bacterias grampositivas (véase **Fig. 4.13a**, página 82). Las penicilinas pueden ser naturales o semisintéticas.

**Penicilinas naturales** La penicilina extraída de los cultivos del hongo *Penicillium* existe en formas estrechamente relacionadas denominadas **penicilinas naturales** (**Fig. 20.6a**). El compuesto prototipo de todas las penicilinas es la *penicilina G*. Posee un espectro

CUADRO **20.3** **Fármacos antibacterianos**

| Fármacos según el mecanismo de acción | Comentarios |
|---|---|
| **INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR** | |
| **Penicilinas naturales** | |
| Penicilina G | Contra bacterias grampositivas, inyectable |
| Penicilina V | Contra bacterias grampositivas, administración oral |
| **Penicilinas semisintéticas** | |
| Oxacilina | Resistente a la penicilinasa |
| Ampicilina | Amplio espectro |
| Amoxicilina | Amplio espectro; combinado con inhibidor de la penicilinasa |
| Aztreonam | Monobactámico; eficaz para bacterias gramnegativas, como especies de *Pseudomonas* |
| Imipenem | Carbapenémico; muy amplio espectro |
| **Cefalosporinas** | |
| Cefalotina | Cefalosporina de primera generación; actividad similar a la penicilina; inyectable |
| Cefixima | Cefalosporina de tercera generación; administración oral |
| **Antibióticos polipeptídicos** | |
| Bacitracina | Contra bacterias grampositivas; aplicación tópica |
| Vancomicina | Un tipo glucopeptídico; resistente a la penicilinasa; contra bacterias grampositivas |
| **Antibióticos antimicobacterianos** | |
| Isoniacida | Inhibe la síntesis del componente ácido micólico de la pared celular de las especies de *Mycobacterium* |
| Etambutol | Inhibe la incorporación de ácido micólico en la pared celular de las especies de *Mycobacterium* |

CUADRO **20.3** *(continuación)*

| Fármacos según el mecanismo de acción | Comentarios |
|---|---|
| **INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS** | |
| Cloranfenicol | Amplio espectro, potencialmente tóxico |
| **Aminoglucósidos** | |
| Estreptomicina | Amplio espectro, incluso para micobacterias |
| Neomicina | Uso tópico, amplio espectro |
| Gentamicina | Amplio espectro, incluso especies de *Pseudomonas* |
| **Pleuromutilinas** | |
| Mutilina, retpamulina | Inhibe bacterias grampositivas |
| **Tetraciclinas** | |
| Tetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina | Amplio espectro, incluso clamidias y rickettsias; aditivos de alimentos para animales |
| **Macrólidos** | |
| Eritromicina | Alternativa para la penicilina |
| Azitromicina, claritromicina | Semisintética; espectro más amplio y mejor penetración del tejido que la eritromicina |
| Telitromicina (Ketek®) | Nueva generación de macrólidos semisintéticos; utilizado para hacer frente a la resistencia con otros macrólidos |
| **Estreptograminas** | |
| Quinupristina y dalfopristina (Synercid®) | Alternativa para tratar las bacterias grampositivas resistentes a la vancomicina |
| **Oxazolidinonas** | |
| Linezolid (Zyvox®) | Útil sobre todo contra bacterias grampositivas resistentes a la penicilina |
| **Glicilciclinas** | |
| Tigeciclina | Amplio espectro, sobre todo SARM y *Acinetobacter* |
| **ALTERACIÓN DE LA MEMBRANA PLASMÁTICA** | |
| Polimixina B | Uso tópico, bacterias gramnegativas, incluye especies de *Pseudomonas* |
| **Lipopéptidos** | |
| Daptomicina | Para tratar infecciones por SARM |
| **INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE ÁCIDOS NUCLEICOS** | |
| **Rifamicinas** | |
| Rifampicina | Inhibe la síntesis de mRNA; tratamiento de la tuberculosis |
| **Quinolonas y fluoroquinolonas** | |
| Ácido nalidíxico, norfloxacina, ciprofloxacina | Inhibe la síntesis de DNA; amplio espectro; infecciones urinarias |
| Gatifloxacina | Quinolona de última generación; mayor potencia contra bacterias grampositivas |
| **INHIBIDORES COMPETITIVOS DE LA SÍNTESIS DE METABOLITOS ESENCIALES** | |
| **Sulfonamidas** | |
| Trimetoprima-sulfametoxazol | Amplio espectro; combinación muy utilizada |

CUADRO **20.4** **Agrupación diferencial de cefalosporinas**

| Generación | Descripción | Ejemplo |
|---|---|---|
| Primera | Nivel relativamente estrecho de actividad, principalmente contra bacterias gramnegativas | Cefalotina |
| Segunda | Espectro de gramnegativas más amplio | Cefamdole (IV)<br>Cefaclor (oral) |
| Tercera | Más activo contra bacterias gramnegativas, incluye algunas *Pseudomonas*; se debe inyectar | Ceftazidima |
| Cuarta | Requiere inyecciones; espectro de actividad más amplio | Cefepime |

## CUADRO 20.5 Fármacos antimicóticos, antivirales, antiprotozoos y antihelmínticos

| | Modo de acción | Comentarios |
|---|---|---|
| **FÁRMACOS ANTIMICÓTICOS** | | |
| **Agentes que afectan los esteroles de los hongos (membrana plasmática)** | | |
| **Polienos** | | |
| Anfotericina B | Alteración de la membrana plasmática | Infecciones micóticas sistémicas; fungicida |
| **Azoles** | | |
| Clotrimazol, miconazol | Inhiben la síntesis de la membrana plasmática | Uso tópico |
| Ketoconazol | Inhibe la síntesis de la membrana plasmática | Puede administrarse por vía oral en las infecciones micóticas sistémicas |
| **Alilaminas** | | |
| Terbinafina, naftifina | Inhibe la síntesis de la membrana plasmática | Tratamiento de enfermedades resistentes a los azoles |
| **Agentes que afectan las paredes celulares de los hongos** | | |
| **Equinocandinas** | | |
| Caspofungina (Cancidas) | Inhibe la síntesis de la pared celular | Solo uso intravenoso |
| **Agentes que inhiben los ácidos nucleicos** | | |
| Flucitosina | Inhibe la síntesis de RNA | En general, en combinación con otros antimicóticos |
| **Otros antimicóticos** | | |
| Griseofulvina | Inhibición de los microtúbulos mitóticos | Infecciones micóticas de la piel |
| Tolnaftato | Desconocido | Pie de atleta |
| **FÁRMACOS ANTIVIRALES** | | |
| **Inhibidores de la entrada y la fusión** | | |
| Maraviroc | Se une a CCR5 | Tratamiento de HIV |
| Zanamivir, osetamivir | Inhibe la neuraminidasa del virus de influenza | Tratamiento de la influenza |
| **Inhibidores de la descapsidación** | | |
| Amantadina, zimantadina | Inhibe la descapsidación | Tratamiento de la influenza |
| **Inhibidores de la síntesis de ácido nucleico y la integración del genoma** | | |
| Zidovudina (AZT) | Inhibe la síntesis de DNA o RNA | Usado sobre todo contra HIV |
| Aciclovir, ganciclovir, ribavirina, lamivudina | Inhiben la síntesis de DNA o RNA | Utilizados sobre todo contra el herpesvirus |
| Cidofovir | Inhibe la síntesis de DNA o RNA | Infecciones por citomegalovirus; tal vez eficaz contra viruela |
| Adefovir dipivoxil (Hepsera®) | Inhibidor competitivo para la transcriptasa inversa del HBV | En casos de resistencia alamivudina |
| **Inhibidores del ensamblado y la salida** | | |
| Saquinavir | Inhibidor de proteasa | Tratamiento de influenza |
| Baceprevit | Inhibidor de proteasa | Tratamiento de hepatitis C |
| Zanamivir, oseltamivir | Inhibidor de neuraminidasa | Tratamiento de influenza |
| **Interferones** | | |
| Alfa-interferón | Inhibe la diseminación del virus a células nuevas | Hepatitis viral |
| **FÁRMACOS ANTIPROTOZOOS** | | |
| Cloroquinaxi | Interfiere con la síntesis de DNA | Paludismo; eficaz solo contra el estadio eritrocítico |
| Diyodohidroxiquinoleína | Desconocido | Infecciones amebianas; amebicida |
| Metronidazol, tinidazol | Interfiere con los metabolismos anaerobios | Giardiasis, amebiasis, tricomoniasis |

CUADRO **20.5** *(continuación)*

| | Modo de acción | Comentarios |
|---|---|---|
| **FÁRMACOS ANTIHELMÍNTICOS** | | |
| Niclosamida | Impide la generación de ATP en las mitocondrias | Infecciones por tenias; mata a los cestodos |
| Praziquantel | Altera la permeabilidad de las membranas citoplasmáticas | Infecciones por tenias y trematodos; mata a los cestodos |
| Pamoato de pirantelo | Bloqueo neuromuscular | Nematodos intestinales; mata a los nematodos |
| Mebendazol, albendazol | Inhibe la absorción de nutrientes | Nematodos intestinales |
| Ivermectina | Paraliza al parásito | Sobre todo nematodos intestinales; uso ocasional para el ácaro de la sarna y los piojos |

de actividad reducido pero útil, y a menudo es el fármaco de elección contra la mayor parte de los estafilococos, los estreptococos y varias espiroquetas. Cuando se inyecta por vía intramuscular, la penicilina G se excreta rápidamente del cuerpo en 3 a 6 horas (Fig. 20.7). Cuando se administra por vía oral, la acidez del jugo gástrico disminuye su concentración. La *penicilina procaínica*, una combinación de los fármacos procaína y penicilina G, retiene concentraciones detectables hasta 24 horas; la concentración alcanza un máximo en casi 4 horas. Tiempos de retención aún más prolongados pueden lograrse con la *penicilina benzatínica*, una combinación de benzatina y penicilina G. Si bien pueden obtenerse tiempos de retención de 4 meses, la concentración del fármaco es tan baja que los microorganismos deben ser muy sensibles a él. La penicilina V, que es estable en los ácidos del estómago y puede administrarse por vía oral, y la penicilina G son las penicilinas naturales utilizadas con mayor frecuencia.

Las penicilinas naturales tienen ciertas desventajas. Entre ellas figuran su espectro reducido de actividad y su sensibilidad a las penicilinasas. Las *penicilinasas* son enzimas producidas por muchas bacterias, en especial por especies de *Staphylococcus*, que escinden el anillo β-lactámico de la molécula de penicilina (Fig. 20.8). Por esta característica, las penicilinasas a veces se denominan β-*lactamasas*.

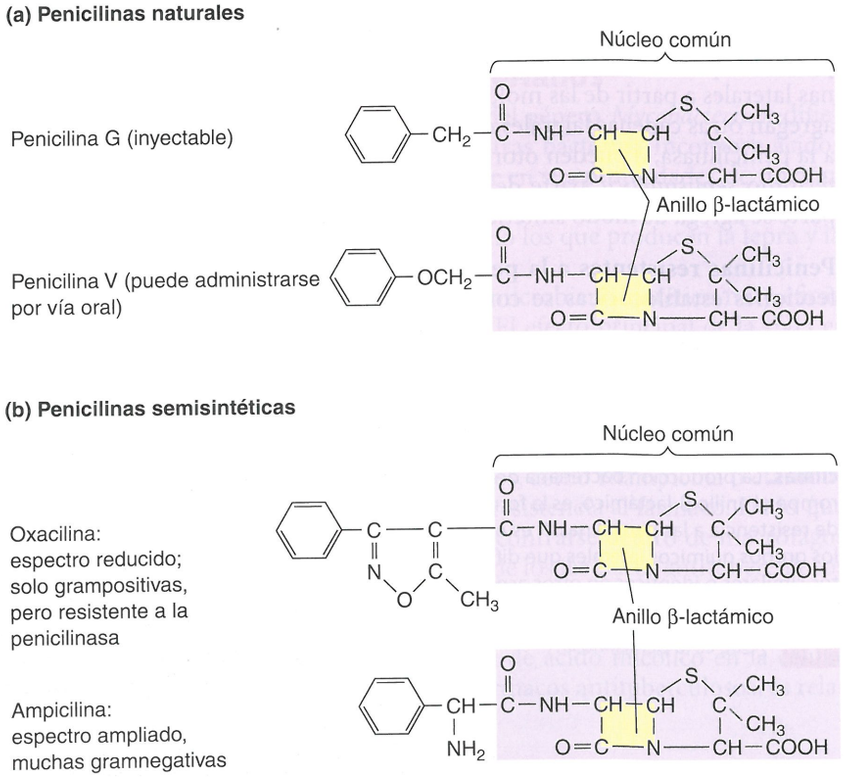



**Figura 20.6 Estructura de los antibióticos antibacterianos penicilinas.** La porción común de todas las penicilinas, que contiene el anillo β-lactámico, está sombreada de violeta. Las porciones no sombreadas representan las cadenas laterales que distinguen las penicilinas entre sí.

? ¿Qué significa *semisintética*?

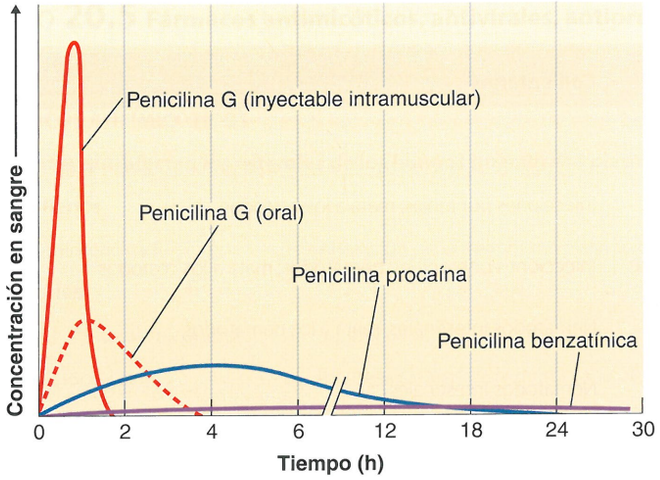



**Figura 20.7 Retención de penicilina G.** La penicilina G suele ser inyectada (línea sólida roja); cuando se administra por esta vía, el fármaco está presente en concentraciones elevadas en la sangre, pero desaparece con rapidez. Cuando se administra por vía oral (línea punteada roja), los ácidos del estómago la destruyen y no es muy eficaz. Es posible mejorar la retención de la penicilina G mediante la combinación con compuestos, como procaína y benzatina (líneas azul y negra). Sin embargo, la concentración sanguínea alcanzada es baja y la bacteria debe ser extremadamente sensible al antibiótico para que resulte eficaz.

? ¿Cómo seleccionan la concentración baja de penicilina G las bacterias resistentes a la penicilina?

**Penicilinas semisintéticas** Con la intención de vencer las desventajas de las penicilinas naturales, se desarrollaron varias penicilinas semisintéticas (véase la Fig. 20.6b). Los científicos las desarrollaron de dos maneras. En primer lugar, pueden interrumpir la síntesis de la molécula por *Penicillium* y obtienen solo el núcleo común de la penicilina para su uso. En segundo lugar, pueden eliminar las cadenas laterales a partir de las moléculas naturales completas y luego se agregan otras cadenas laterales que las convierten en más resistentes a la penicilinasa, o pueden otorgarle un espectro amplio. Por ello el término *semisintética*: parte de la penicilina la produce el hongo y parte se agrega de modo sintético.

**Penicilinas resistentes a la penicilinasa** La resistencia de las infecciones estafilocócicas se convirtió enseguida en un problema debido a un gen que transporta un plásmido para la β-lactamasa. La primera penicilina semisintética destinada a evadir la acción de las penicilinasas fue la meticilina, pero con rapidez aparecieron muchas cepas de ***Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM)** (véase Enfoque clínico del Capítulo 14, página 411). La resistencia se tornó tan importante que en los Estados Unidos se suspendió la administración de meticilina. El término se aplicó a cepas que han desarrollado resistencia a un amplio rango de penicilinas y cefalosporinas. Esto incluye otros resistentes a la penicilinasa, como *oxacilina* y los combinados con inhibidores de β-lactamasa. Véase la descripción sobre resistencia a los antibióticos de la página 569.

**Penicilinas de espectro ampliado** Para superar el problema del espectro de actividad reducido de las penicilinas naturales, se desarrollaron otras penicilinas semisintéticas de espectro más amplio. Estas nuevas penicilinas son eficaces contra muchas bacterias gramnegativas así como contra las grampositivas, aunque no son resistentes a las penicilinasas.

Las primeras de estas penicilinas fueron las aminopenicilinas, como *ampicilina* y *amoxicilina*.

Cuando la resistencia bacteriana a estas se hizo más frecuente, aparecieron las carboxipenicilinas. Los miembros de este grupo, como *carbenicilina* y *ticarcilina*, tienen una actividad mayor contra las bacterias gramnegativas y una ventaja especial de actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*.

Los agregados más recientes a la familia de la penicilina son las ureidopenicilinas, como *mezlocilina* y *azlocilina*. Estas penicilinas de espectro más amplio son modificaciones de la estructura de la ampicilina; aún continúan las investigaciones sobre modificaciones más eficaces de la penicilina.

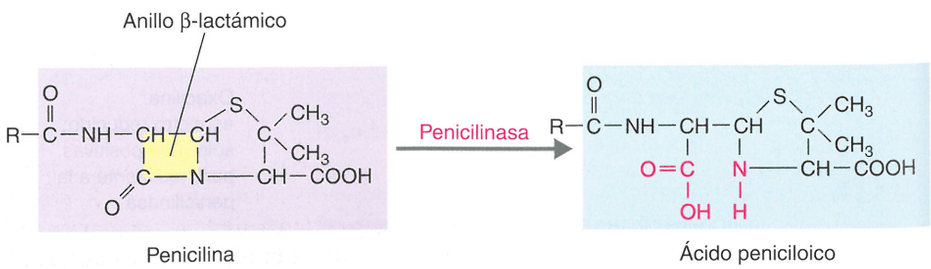
**Penicilinas más inhibidores de la β-lactamasa** Un enfoque diferente para la proliferación de penicilinasa es combinar penicilinas con *clavulanato de potasio (ácido clavulánico)*, un producto de un estreptomiceto. El clavulanato de potasio es un inhibidor no competitivo de la penicilinasa sin actividad antimicrobiana por sí. Se combinó con algunas penicilinas de espectro más amplio, como la *amoxicilina* (la combinación se conoce mejor por su nombre comercial Augmentin®).

## Carbapenémicos

Los **carbapenémicos** son una clase de antibióticos β-lactámicos en los que se sustituye un átomo de azufre por uno de carbono y se

**Figura 20.8 Efecto de la penicilinasa sobre las penicilinas.** La producción bacteriana de esta enzima, que rompe el anillo β-lactámico, es la forma más frecuente de resistencia a las penicilinas. R es una abreviatura para los grupos químicos laterales que diferencian compuestos similares o idénticos en otros aspectos.

? ¿Qué es la penicilinasa?



agrega un doble enlace al núcleo de penicilina. Estos antibióticos inhiben la síntesis de la pared celular y tienen un espectro de actividad extremadamente amplio. Representativo de este grupo es Primaxin®, una combinación de *imipenem* y *cilastina*. La cilastina no tiene actividad antimicrobiana, pero evita que se degrade la combinación en los riñones. Las pruebas demostraron que Primaxin es activo contra el 98% de todos los organismos aislados de pacientes internados. Uno de los pocos antibióticos introducidos en los últimos años (2007) es *doripenem*, un carbapenémico. Es especialmente útil contra infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*.

### Monobactámicos

Otro método de evitar los efectos de la penicilinasa es la del *aztreonam*, que es el primer miembro de una nueva clase de antibióticos. Es un antibiótico sintético que tiene solo un único anillo en lugar del anillo β-lactámico doble convencional y, por consiguiente, se lo conoce como **monobactámico**. El espectro de actividad del aztreonam es notable para un compuesto relacionado con la penicilina; este antibiótico, que tiene una toxicidad baja inusual, afecta solo ciertas bacterias gramnegativas, como *Pseudomonas* y *E. coli*.

### Cefalosporinas

En cuanto a la estructura, los núcleos de las **cefalosporinas** se asemejan a los de la penicilina (**Fig. 20.9**). Las cefalosporinas inhiben la síntesis de la pared celular por el mismo mecanismo que las penicilinas. Son utilizados mucho más que cualquier otro antibiótico β-lactámico. Su anillo β-lactámico difiere levemente del de la penicilina, si bien las bacterias han desarrollado β-lactamasas que lo inactivan.

Con frecuencia, las cefalosporinas se han agrupado en sus generaciones, lo que refleja su continuo desarrollo, como se muestra en el **Cuadro 20.4**.

### Antibióticos polipeptídicos

**Bacitracina** La *bacitracina* (el nombre proviene de su fuente, un miembro del género *Bacillus* aislado de una herida de una joven llamada *Tracy*) es un antibiótico polipeptídico eficaz sobre todo contra bacterias grampositivas, como estafilococos y estreptococos. La bacitracina inhibe la síntesis de las paredes celulares en una etapa más anterior que las penicilinas y las cefalosporinas. Interfiere con la síntesis de las cadenas lineales de peptidoglucanos (véase **Figura 4.13a**). Su uso está limitado a la aplicación tópica para las infecciones superficiales.

**Vancomicina** La *vancomicina* (denominada así en forma optimista a partir de la palabra *vanquish*, que significa vencer) es una de un grupo reducido de antibióticos glucopeptídicos proveniente de una especie de *Streptomyces* encontrada en las junglas de Borneo. En un comienzo, la toxicidad de la vancomicina fue un problema serio, pero las mejoras en los procedimientos de purificación durante su elaboración permitieron corregir en gran medida este problema. Aunque tiene un espectro de actividad muy reducido, basado en la inhibición de la síntesis de la pared celular, la vancomicina ha sido muy importante para tratar el problema de los SARM (véase página 411). La vancomicina se considera la última línea de defensa antibiótica en el tratamiento de las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistentes a otros antibióticos. Su uso tan difundido para tratar SARM condujo a la selección **de enterococos resistentes a la vancomicina (ERV)**. Estos son patógenos oportunistas grampositivos particularmente problemáticos en el ámbito hospitalario (véase en el **Capítulo 14** la sección sobre infecciones asociadas con la atención sanitaria de la página 402 y **Enfoque clínico**, página 573). Esta aparición de patógenos resistentes a la vancomicina, que conduce casi a la falta de una alternativa eficaz, se considera una emergencia médica. La telavancina, un derivado semisintético de la vancomicina, fue introducido y aprobado para un espectro limitado de usos.

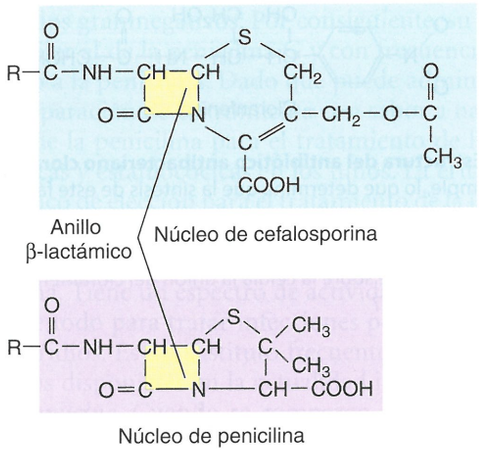



**Figura 20.9 Comparación entre los núcleos de cefalosporina y penicilina.**

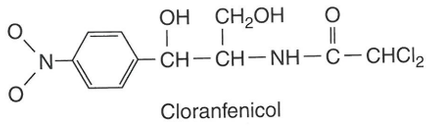
? ¿Una β-lactamasa eficaz contra penicilina G afectaría a las cefalosporinas?

## Antibióticos antimicobacterianos

La pared celular de los miembros del género *Mycobacterium* difiere de la de la mayor parte de las otras bacterias. Incorpora ácidos micólicos que constituyen un factor en sus propiedades de tinción, y los convierte en ácido-alcohol resistentes (página 83). El género incluye patógenos importantes, como los que producen la lepra y la tuberculosis.

La **isoniacida** (INH) es un antimicrobiano sintético muy eficaz contra *Mycobacterium tuberculosis*. El efecto principal de la INH es inhibir la síntesis de los ácido micólicos, componentes de las paredes celulares exclusivos de las micobacterias. Posee un escaso efecto sobre los microorganismos que no pertenecen a este grupo. Cuando se emplea para tratar la tuberculosis, la INH suele administrarse de modo simultáneo con otros fármacos, como rifampicina o etambutol. Esto minimiza el desarrollo de resistencia al fármaco. Dado que el bacilo de la tuberculosis suele encontrarse dentro de macrófagos o separados en el tejido, cualquiera de los fármacos antituberculosos debe poder penetrar en estos sitios.

El **etambutol** es eficaz tan solo contra micobacterias. Se cree que el fármaco inhibe la incorporación de ácido micólico en la célula. Cuando se lo compara con otros fármacos antituberculosos, es rela-




Cloranfenicol

**Figura 20.10 Estructura del antibiótico antibacteriano cloranfenicol.** Nótese la estructura simple, lo que determina que la síntesis de este fármaco sea menos costosa que su aislamiento de *Streptomyces*.

? ¿Qué efecto tiene sobre la célula la unión del cloranfenicol a la porción 50S del ribosoma?

tivamente más débil; su uso principal es como fármaco secundario para evitar los problemas de resistencia.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ Uno de los grupos más exitosos de antibióticos está dirigido a la síntesis de las paredes celulares bacterianas; ¿por qué el antibiótico no afecta las células de los mamíferos? **20-6**
- ✓ ¿Qué fenómeno dio lugar al desarrollo de los primeros antibióticos semisintéticos, como la meticilina? **20-7**
- ✓ ¿Qué género de bacterias tiene ácidos micólicos en la pared celular? **20-8**

## Inhibidores de la síntesis de proteínas

### Cloranfenicol

El *cloranfenicol* inhibe la formación de enlaces peptídicos en la cadena polipeptídica en formación al reaccionar con la porción 50S del ribosoma procarionte 70S. Debido a su estructura relativamente simple (Fig. 20.10), a la industria farmacéutica le resulta menos costoso sintetizarlo por métodos químicos que aislarlo a partir del *Streptomyces*. Como es relativamente económico y tiene amplio espectro, el cloranfenicol se emplea cuando es esencial el bajo costo. Su tamaño molecular bastante pequeño favorece su difusión en áreas del cuerpo que suelen ser inaccesibles para otros fármacos. Sin embargo, el cloranfenicol presenta efectos colaterales graves; el más importante es la supresión de la actividad de la médula ósea. Esta supresión afecta la formación de células sanguíneas. Se aconseja a los médicos no emplear este fármaco para enfermedades triviales o para las que existan alternativas adecuadas.

Otros antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas por la unión al mismo sitio ribosómico que el cloranfenicol son *clindamicina* y *metronidazol* (véase página 567). Estos tres fármacos no están relacionados desde el punto de vista estructural, pero tienen actividad potente en los anaerobios. La clindamicina tienen una marcada asociación con la diarrea relacionada con *Clostridium difficile* (véase página 724). Su eficacia contra los anaerobios llevó a que fuera utilizado en el tratamiento del acné.

### Aminoglucósidos

Los **aminoglucósidos** constituyen un grupo de antibióticos en los que los aminoazúcares están unidos por enlaces glucosídicos. Interfieren con los pasos iniciales de la síntesis de proteínas al cambiar la forma de la porción 30S del ribosoma procarionte 70S. Esta interferencia determina que se lea de manera incorrecta el código genético del mRNA. Figuran entre los primeros antibióticos con actividad importante contra bacterias gramnegativas. Tal vez el mejor conocido de este grupo es la *estreptomicina*, descubierta en 1944. La estreptomicina aún se utiliza como fármaco alternativo en el tratamiento de la tuberculosis, pero la rápida adquisición de resistencia y los efectos tóxicos disminuyeron su empleo.

Los aminoglucósidos pueden afectar la audición al causar un daño permanente del nervio auditivo y, además, también se informó daño renal, razones por las cuales su uso es cada vez menor. La *neomicina* está presente en muchas preparaciones tópicas de venta libre. La *gentamicina*, proveniente de la bacteria filamentosa *Micromonospora*, es especialmente útil contra infecciones por *Pseudomonas*. Estos microorganismos representan un problema importante para las personas que sufren fibrosis quística. El aminoglucósido *tobramicina* se administra en un aerosol para ayudar a controlar las infecciones que afectan a los pacientes con fibrosis quística.

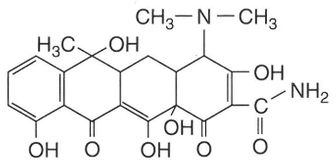
### Tetraciclinas

Las **tetraciclinas** constituyen un grupo de antibióticos de amplio espectro estrechamente relacionados y producidos por especies de *Streptomyces*. Interfieren con la unión del tRNA que transporta los aminoácidos hacia el ribosoma en la porción 30S del ribosoma 70S, lo que impide el agregado de aminoácidos a la cadena polipeptídica en crecimiento. Las tetraciclinas no interfieren con los ribosomas de mamíferos porque no penetran con facilidad en las células de mamífero intactas. Sin embargo, al menos pequeñas cantidades pueden ingresar en la célula huésped, como se deduce del hecho de que los patógenos intracelulares rickettsias y clamidias son sensibles a las tetraciclinas. En estos casos, la toxicidad selectiva del fármaco se debe a una mayor sensibilidad de la bacteria al nivel ribosómico. Las tetraciclinas no solo son eficaces contra bacterias grampositivas y gramnegativas, sino que también penetran los tejidos corporales y tienen un valor especial contra las rickettsias y las clamidias intracelulares. Las tres tetraciclinas utilizadas con mayor frecuencia son *oxitetraciclina* (Terramycin®),

### Caso clínico

La doctora Singh solicita al banco de ojos más información acerca del donante. Encuentra que la córnea provenía de una víctima de un accidente de motocicleta de 30 años, antes sano, que estuvo con asistencia respiratoria durante 4 días antes de fallecer. Las córneas del donante se recogieron 3 días antes de que tuvieran lugar los trasplantes y se habían conservado en un medio amortiguado que contenía 100 µg/mL de gentamicina a 4 °C.

**¿Cómo determinaría usted la sensibilidad de esta *P. aeruginosa* a la gentamicina?**




Tetraciclina

**Figura 20.11 Estructura del antibiótico antibacteriano tetraciclina.** Otros antibióticos del tipo de la tetraciclina comparten la estructura de cuatro anillos cíclicos de la tetraciclina y se asemejan mucho a ella.

? ¿Cómo afectan las tetraciclinas a las bacterias?

*clortetraciclina* (Aureomycin®) y la tetraciclina propiamente dicha (Fig. 20.11).

También se dispone de algunas tetraciclinas semisintéticas, como *doxiciclina* y *minociclina*. Tienen la ventaja de su retención más prolongada en el cuerpo.

Las tetraciclinas se utilizan para tratar muchas de las infecciones urinarias, neumonía por *Mycoplasma* e infecciones por clamidias y rickettsias. También se emplean con frecuencia como fármacos alternativos para enfermedades como la sífilis y la gonorrea. Las tetraciclinas suelen suprimir la microflora intestinal normal debido a su amplio espectro, lo que causa alteraciones gastrointestinales y a menudo conducen a sobreinfecciones, en particular por el hongo *Candida albicans*. No se aconsejan en los niños, quienes pueden experimentar una coloración castaña en los dientes, ni en las mujeres embarazadas, en quienes pueden causar daño hepático. Las tetraciclinas son los antibióticos que con más frecuencia se agregan a los alimentos para animales, donde su uso produce un aumento de peso significativo más rápido; sin embargo, también ocasiona algunos problemas de salud en los seres humanos (véase **Enfoque clínico**, página 573).

## Glicilciclinas

Las glicilciclinas son una clase más nueva de antibióticos descubiertos desde 2000. Desde el punto de vista estructural, son similares a las tetraciclinas. El ejemplo mejor conocido es la *tigeciclina* (Tygacil®), un antibiótico bacteriostático de amplio espectro que se une a la subunidad ribosómica 30S y bloquea la síntesis de proteínas. Una ventaja importante es que inhibe los efectos del eflujo rápido, un mecanismo importante para la resistencia bacteriana a los antibióticos (véase página 571). Entre las desventajas figura el hecho de que debe administrarse por infusión intravenosa lenta. Es especialmente útil contra SARM y cepas de *Acinetobacter baumanii* resistentes a múltiples fármacos.

## Macrólidos

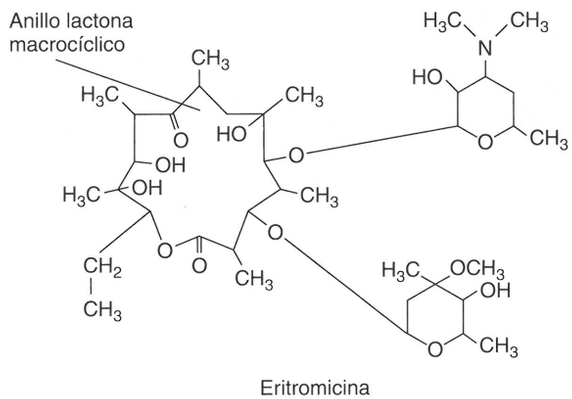
Los **macrólidos** constituyen un grupo de antibióticos denominado así por la presencia de un anillo macrocíclico de lactona. El macrólido mejor conocido es la *eritromicina* (Fig. 20.12). Su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de proteínas, en apariencia al bloquear el túnel mostrado en la Figura 20.4a. Sin embargo, la eritromicina no puede penetrar las paredes celulares de la mayor parte de los bacilos gramnegativos. Por consiguiente, su espectro de actividad es similar al de la penicilina G y con frecuencia es un fármaco alternativo a la penicilina. Dado que puede administrarse por vía oral, una preparación de eritromicina con sabor a naranja es un sustituto usual de la penicilina para el tratamiento de las infecciones estreptocócicas y estafilocócicas en los niños. La eritromicina es también el fármaco de elección para el tratamiento de la legionelosis, la neumonía por micoplasmas y varias otras infecciones.

Un miembro de una clase nueva de antibióticos macrocíclicos es la fidaxomicina. Tiene un espectro de actividad bastante estrecho y se utiliza sobre todo para tratar infecciones por *Clostridium difficile* y otros clostridios. Es un sustituto frecuente de la vancomicina. Otros macrólidos disponibles en la actualidad incluyen la *azitromicina* y la *claritromicina*. Cuando se comparan con la eritromicina, tienen un espectro antimicrobiano más amplio y penetran mejor en los tejidos. Esto es de especial importancia en el tratamiento de enfermedades causadas por bacterias intracelulares como *Chlamydia*, una causa frecuente de infección transmitida por vía sexual.

Se está desarrollando una generación nueva de macrólidos semisintéticos, los **cetólidos**, para afrontar el problema de la resistencia cada vez mayor a otros macrólidos. El prototipo de esta generación es la *telitromicina* (Ketek®). Sin embargo; tiene importantes limitaciones relacionadas con la toxicidad.

## Estreptograminas

Ya mencionamos que la aparición de patógenos resistentes a la vancomicina constituye un problema médico serio. Una respuesta podría ser un grupo de antibióticos singulares, las **estreptograminas**. El primero de estos fármacos conocido, Synercid®, es una combinación de dos péptidos cíclicos, *quinupristina* y *dalfopristina*, que tienen una relación distante con los macrólidos. Bloquean la síntesis de proteínas al unirse a la porción 50S del ribosoma, similar al cloranfenicol. Sin embargo, Synercid® actúa en puntos diferentes sobre el ribosoma. Dalfopristina bloquea un paso temprano de la síntesis de proteínas y quinupristina bloquea un paso posterior. La combinación produce la liberación de cadenas incompletas de proteínas,




Eritromicina

**Figura 20.12 Estructura del antibiótico antibacteriano eritromicina, un macrólido representativo.** Todos los macrólidos tienen el anillo lactona macrocíclico que se muestra aquí.

? ¿Cómo afectan los macrólidos a las bacterias?

y ambos componentes ejercen una acción sinérgica (véase página 574). Es eficaz contra una variedad amplia de bacterias grampositivas resistentes a otros antibióticos, lo que lo convierte en especialmente valioso, aun cuando es costoso y tiene una incidencia elevada de efectos adversos.

### Oxazolidinonas

Las oxazolidinonas constituyen otra clase de nuevos antibióticos desarrollados en respuesta a la resistencia a la vancomicina. Cuando la FDA aprobó esta clase de antibióticos en 2001, representó la primera clase de antibióticos nuevos aprobados en 25 años. Como varios otros antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas, estos actúan sobre el ribosoma (véase Fig. 20.4). Sin embargo, son exclusivos en lo que respecta a su sitio de acción, ya que se unen a la subunidad ribosómica 50S, próximo al punto donde esta subunidad se enfrenta con la subunidad 30S. Estos fármacos son totalmente sintéticos, lo cual determina que la resistencia sea más lenta. Un miembro de este grupo es el linezolid (Zyvox®), utilizado sobre todo para combatir a SARM.

### Pleuromutilinas

Los derivados de la pleuromutilina y las oxazolidinonas representan dos de las nuevas clases de antibióticos desarrolladas desde 2000 (véase también el comentario siguiente sobre lipopéptidos). Tienen un modo de acción singular que interfiere con la síntesis de proteínas. El primer antibiótico de esta clase aprobado para el uso humano es la retapamulina. Sin embargo, está limitado solo a uso tópico. Son eficaces contra bacterias grampositivas. Si bien en un inicio provenían del hongo filamentoso *Pleurotis mutilus*, ahora son en su mayoría derivados semisintéticos.

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Por qué la eritromicina, un antibiótico macrólido, tiene actividad limitada en gran medida a bacterias grampositivas aun cuando su mecanismo de acción es similar al de las tetraciclinas de amplio espectro? **20-9**

## Alteración de la membrana plasmática

La síntesis de las membranas plasmáticas bacterianas exige la síntesis de ácidos grasos como elementos fundamentales. En la búsqueda de un sitio de acción atractivo para nuevos antibióticos, los investigadores centraron su atención en este paso metabólico, que es diferente de la biosíntesis de ácidos grasos en los seres humanos. La interferencia con este proceso es la base de varios antibióticos y antimicrobianos. Sin embargo, un punto débil en este enfoque es que muchos patógenos bacterianos pueden captar ácidos grasos del suero. En el ambiente del suelo del que se aislaron los estreptomicetos productores de antibióticos, no hay disponibles ácidos grasos. Ejemplos de antimicrobianos exitosos que se dirigen a la síntesis de ácidos grasos son el fármaco antituberculoso *isoniacida* (página 559) y el antibacteriano para el hogar *triclosán* (página 188).

### Lipopéptidos

Un antibiótico **lipopéptido** eficaz solo contra bacterias grampositivas es la daptomicina (Cubicin®), producido por un estreptomiceto. Su uso está aprobado para ciertas infecciones cutáneas. El mecanismo de acción evidente es atacar la membrana de la célula bacteriana; la resistencia es infrecuente. Este mecanismo es tan diferente que el antibiótico a menudo se usa cuando la infección es causada por bacterias resistentes a numerosos antibióticos.

La *polimixina B* es un antibiótico bactericida eficaz contra bacterias gramnegativas. Durante muchos años, fue parte de un pequeño grupo de fármacos utilizados contra infecciones por los microorganismos gramnegativos *Pseudomonas*. En la actualidad solo se emplea en contadas oportunidades, salvo en el tratamiento tópico de infecciones superficiales; está disponible en la forma de pomadas antisépticas de venta libre.

Tanto la *bacitracina* como la *polimixina B* están disponibles como cremas antisépticas de venta libre, en las cuales suelen combinarse con *neomicina*, un aminoglucósido de amplio espectro. En una rara excepción a la regla, estos antibióticos no requieren receta.

Varios de los péptidos antimicrobianos descritos en la página 575 se dirigen a la síntesis de la membrana plasmática.

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ De los tres fármacos a menudo encontrados como cremas antisépticas de venta libre –polimixina B, bacitracina y neomicina–, ¿cuál tiene un mecanismo de acción más similar al de la penicilina? **20-10**

## Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos

### Rifamicinas

El derivado mejor conocido de la familia de las **rifamicinas** es *rifampicina*. Estos fármacos están relacionados estructuralmente con los macrólidos e inhiben la síntesis de mRNA. Sin dudas, su uso más importante es contra las micobacterias en el tratamiento de la tuberculosis y la lepra. Una propiedad útil de la rifampicina es su capacidad para penetrar en los tejidos y alcanzar concentraciones terapéuticas en líquido cefalorraquídeo y abscesos. Probablemente esta característica sea un factor importante en su actividad antituberculosa porque el patógeno causal suele localizarse en el interior de los tejidos o de los macrófagos. Un efecto colateral poco habitual es el aspecto rojo-anaranjado que confiere a la orina, las heces, la saliva, el sudor e incluso a las lágrimas.

### Quinolonas y fluoroquinolonas

A comienzos de la década de 1960 se descubrió el fármaco sintético *ácido nalidíxico*, el primero del grupo de antimicrobianos **quinolonas**. Ejercía un efecto bactericida singular al inhibir de modo selectivo una enzima (DNA girasa) necesaria para la replicación del DNA. Aunque el ácido nalidíxico tuvo solo un uso limitado (su única aplicación fue para las infecciones urinarias), condujo al descubrimiento en la década de 1980 de un grupo prolífico de quinolonas sintéticas, las **fluoroquinolonas**.

Las fluoroquinolonas se dividen en grupos, cada uno de los cuales tiene un espectro de actividad progresivamente más amplio. Las primeras generaciones incluyen las muy difundidas *norfloxacina* y *ciprofloxacina*. Esta última se conoce más por su nombre comercial de Cipr® y obtuvo gran publicidad para su uso contra el carbunco. Un grupo más nuevo de fluoroquinolonas comprenden la *gemifloxa-*

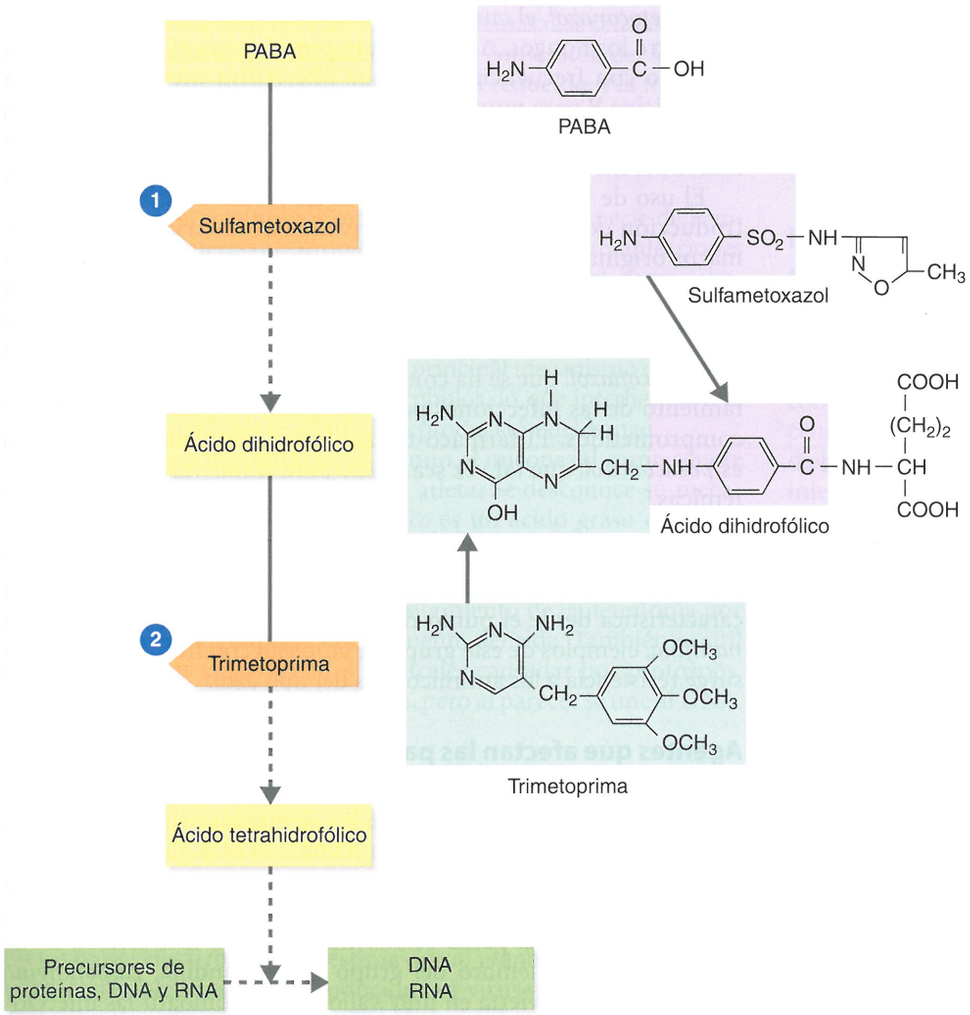



**Figura 20.13 Acciones de los antibacterianos sintéticos trimetoprima y sulfametoxazol.** TMP-SMX actúa por inhibición de diferentes etapas de la síntesis de precursores de DNA, RNA y proteínas. Juntos, estos fármacos son sinérgicos.

1 El sulfametoxazol, una sulfonamida que es un análogo estructural del PABA, inhibe competitivamente la síntesis del ácido dihidrofólico a partir del PABA.

2 La trimetoprima, un análogo estructural de una porción del ácido dihidrofólico, inhibe competitivamente la síntesis del ácido tetrahidrofólico.

? Definir *sinergismo*.

*cina* y la *moxifloxacina*. Estos antibióticos, salvo la *moxifloxacina*, a menudo son los fármacos de elección para las infecciones urinarias y ciertos tipos de neumonías. Como grupo, las fluoroquinolonas son relativamente no tóxicas. La resistencia puede aparecer con rapidez, incluso durante un ciclo de tratamiento.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Qué grupo de antibióticos interfiere con la enzima DNA girasa en la replicación del DNA? **20-11**

## Inhibidores competitivos de la síntesis de metabolitos esenciales

Otro mecanismo de acción de los fármacos es inhibir la capacidad de la célula para sintetizar metabolitos esenciales.

### Sulfonamidas

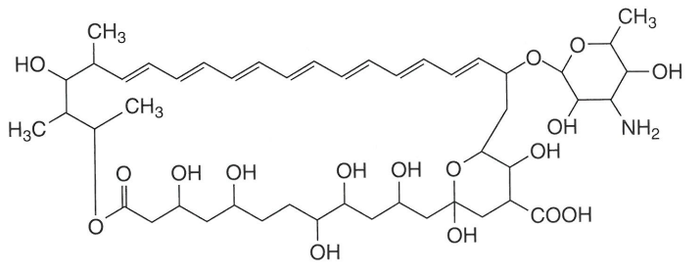
Como se mencionó antes, las **sulfonamidas**, o **sulfas**, están entre los primeros fármacos antimicrobianos utilizados para tratar las enfermedades microbianas. El ácido fólico es una importante coenzima, necesaria para la síntesis de proteínas, DNA y RNA. Las sulfas son similares desde el punto de vista estructural al precursor del ácido fólico denominado ácido *para*-aminobenzoico (PABA), lo que les permite unirse de manera competitiva con la enzima necesaria para el PABA y, por lo tanto, bloquear la producción de ácido fólico. Los fármacos son bacteriostáticos y no dañan las células humanas porque los seres humanos captan el ácido fólico de la dieta más que sintetizarlo.

Una combinación de *trimetoprima* y *sulfametoxazol* (TMP-SMX) aún es muy utilizada en la actualidad. En la Figura 20.13 se muestra su mecanismo de acción. Esta combinación es un ejemplo excelente de la **sinergismo** entre fármacos. Cuando se emplean en combinación, solo se necesita el 10% de la concentración, comparado con cada fármaco utilizado por separado. La combinación también tiene un espectro de acción más amplio y reduce en gran medida la aparición de cepas resistentes.

Los antibióticos han disminuido la importancia de las sulfas en la farmacoterapia, pero su empleo continuó en el tratamiento de ciertas infecciones urinarias y otros usos especializados, como en la combinación de fármaco *sulfadiazina argéntica*, utilizada para controlar las infecciones en pacientes quemados.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Tanto los seres humanos como las bacterias necesitan PABA para formar ácido fólico. ¿Por qué las sulfas impactan de manera adversa solo a las células bacterianas? **20-12**



Anfotericina B

**Figura 20.14 Estructura del fármaco antimicótico anfotericina B, representativo de los polienos.**

? ¿Por qué los polienos alteran las membranas plasmáticas de los hongos y no las de las bacterias?

## Fármacos antimicóticos

Los eucariontes, como los hongos, utilizan los mismos mecanismos para sintetizar las proteínas y los ácidos nucleicos que los animales superiores. Por consiguiente, es más difícil encontrar un punto de toxicidad selectiva en los eucariontes que en los procariontes. Además, las infecciones micóticas cada vez son más frecuentes como infecciones oportunistas en individuos inmunosuprimidos, en especial en los que padecen sida.

### Agentes que afectan los esteroles de los hongos

Varios fármacos antimicóticos actúan sobre los esteroles de la membrana plasmática. En las membranas de los hongos, el esterol principal es el ergosterol; en las membranas animales, es el colesterol. Cuando se interrumpe la biosíntesis de ergosterol en una membrana del hongo, esta se torna excesivamente permeable y mata la célula. La inhibición de la biosíntesis de ergosterol es la base de la toxicidad selectiva de varios antimicóticos, que abarca miembros de los grupos polienos, azoles y alilaminas.

**Polienos** La *anfotericina B* es el miembro de los **antibióticos poliénicos** con actividad antimicótica utilizado con más frecuencia (Fig. 20.14). Durante muchos años la anfotericina B, producida por bacterias del suelo pertenecientes a especies de *Streptomyces*, ha sido el pilar del tratamiento clínico para las micosis sistémicas, como histoplasmosis, coccidioidomicosis y blastomicosis. La toxicidad del fármaco, en particular para los riñones, es un factor limitante de gran importancia en estos usos. La administración del fármaco encapsulado en lípidos (*liposomas*) parece minimizar la toxicidad.

**Azoles** Algunos de los fármacos antimicóticos más utilizados pertenecen a los **azoles**. Antes de su aparición, los únicos fármacos disponibles para las micosis sistémicas eran la anfotericina B y la flucitosina (descrita más adelante). Los primeros azoles fueron **imidazoles**, como *clotrimazol* y *miconazol* (Fig. 20.15), que en la actualidad son de venta libre para su aplicación tópica para el tratamiento de micosis cutáneas, como pie de atleta e infecciones vaginales por levaduras. Un agregado importante para este grupo fue el *ketoconazol*, el cual tiene un espectro excepcionalmente amplio entre los hongos. Administrado por vía oral, el ketoconazol es utilizado con frecuencia como una alternativa menos tóxica a la anfotericina B para muchas micosis sistémicas. La forma en cremas de aplicación tópica con ketoconazol se emplea para tratar las dermatomicosis.

El uso de ketoconazol disminuyó de forma abrupta con la introducción de los antibióticos derivados de los **triazoles**. Los fármacos originales de este grupo fueron *fluconazol* e *itraconazol*. Son mucho más hidrosolubles, lo que determina que su administración para las infecciones sistémicas sea más fácil y eficaz. El grupo de los triazoles se ha ampliado recientemente desde la introducción del *vorticonazol*, que se ha convertido en el nuevo estándar del tratamiento de las infecciones por *Aspergillus* en pacientes inmunocomprometidos. El fármaco triazol más recientemente aprobado es *posaconazol*, que tal vez sea usado para tratar varias micosis sistémicas.

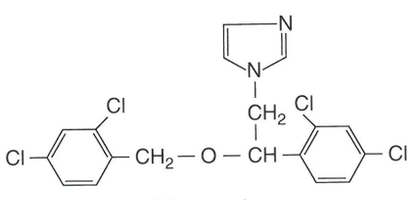
**Alilaminas** Las **alilaminas** representan una clase de antimicóticos nuevos que inhiben la biosíntesis de ergosteroles de una manera característica desde el punto de vista funcional. La *terbinafina* y la *naftifina*, ejemplos de este grupo, se emplean con frecuencia cuando surge resistencia a los antimicóticos del tipo azol.

### Agentes que afectan las paredes celulares de los hongos

La pared celular de los hongos contiene compuestos que son exclusivos para estos organismos. Uno de los elementos principales para la toxicidad selectiva entre estos compuestos es el β-glucano. Los primeros de una clase nueva de fármacos antimicóticos (en 40 años) son las **equinocandinas**, que inhiben la biosíntesis de los glucanos, lo cual produce una pared celular incompleta y lisis celular. Es de esperar que un miembro del grupo equinocandina, *caspofungina (Cancidas®)* se convierta en muy valioso para combatir las infecciones sistémicas por *Aspergillus* en personas cuyos sistemas inmunitarios estén afectados. También es eficaz contra hongos importantes, como especies de *Candida*.

### Agentes que inhiben los ácidos nucleicos

La *flucitosina*, un análogo de la pirimidina citosina, interfiere con la biosíntesis del RNA y, por consiguiente, con la síntesis de proteínas. La toxicidad selectiva se basa en la capacidad de la célula micótica para convertir la flucitosina en 5-fluorouracilo, que se incorpora en



Miconazol

**Figura 20.15 Estructura del fármaco antimicótico miconazol, representativo de los imidazoles.**

? ¿Cómo afectan los azoles a los hongos?

el RNA y por último altera la síntesis de proteínas. Las células de mamíferos carecen de la enzima que permite la conversión del fármaco. La flucitosina tiene un espectro de actividad reducido, y la toxicidad a los riñones y la médula ósea limita aún más su uso.

### Otros fármacos antimicóticos

La *griseofulvina* es un antibiótico producido por una especie de *Penicillium*. Tiene la interesante propiedad de ser activo contra infecciones micóticas dermatofíticas superficiales del pelo (tiña del cuero cabelludo) y de las uñas, aun cuando su vía de administración es oral. En apariencia, el fármaco se une de modo selectivo a la queratina de la piel, los folículos pilosos y las uñas. Su principal mecanismo de acción es bloquear el ensamble de los microtúbulos, lo que interfiere con la mitosis y, por consiguiente, inhibe la reproducción del hongo.

El *tolnaftato* es una alternativa común al miconazol como agente tópico para el tratamiento del pie de atleta. Se desconoce su mecanismo de acción. El *ácido undecilénico* es un ácido graso con actividad antimicótica contra el pie de atleta, aunque no es tan eficaz como el tolnaftato o los imidazoles.

La *pentamidina* se emplea en el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis*, una complicación frecuente del sida. También es útil para tratar varias enfermedades tropicales causadas por protozoos. Se desconoce su mecanismo de acción, pero al parecer se une al DNA.

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Qué esterol en la membrana celular de los hongos es el sitio de acción antimicótica más común? **20-13**

## Fármacos antivirales

En los países desarrollados se estima que al menos el 60% de las enfermedades infecciosas está producido por virus y cerca del 15%, por bacterias. Por año, al menos el 90% de la población estadounidense sufre de una enfermedad viral. Aun así, comparado con el número de antibióticos disponibles para tratar las infecciones bacterianas, hay relativamente pocos fármacos antivirales. Varios de los fármacos antivirales recién descubiertos están dirigidos contra el HIV, el patógeno causal de la pandemia de sida. Por consiguiente, a menudo un modo práctico de describir los antivirales es separarlos en agentes dirigidos al tratamiento del HIV (véase páginas 566-567 y 542-543) y en aquellos que tienen aplicaciones para otras infecciones, como influenza, herpes y hepatitis (véase **Cuadro 20.5**).

Debido a que los virus se replican dentro de las células y con frecuencia utilizan los mecanismos genéticos y metabólicos de las propias células del huésped, es relativamente difícil encontrar un fármaco que se dirija al virus sin dañar la maquinaria celular del huésped. Varios de los antivirales empleados en la actualidad son análogos de componentes del DNA o del RNA viral. Sin embargo, cuanto más se conoce acerca de la reproducción de los virus, más puntos nuevos para la acción antiviral surgen.

### Inhibidores de la entrada y la fusión

Los fármacos que bloquean los pasos iniciales de la infección viral (absorción y penetración) son los inhibidores de la entrada. Varios de ellos están aprobados para tratar el HIV. Los inhibidores de la entrada se dirigen a los receptores que utiliza el HIV para unirse a la célula antes de la entrada, como CCR5 (véase **Fig. 19.13**, página 535). El primero de esta clase de fármacos que se dirige a este paso de la infección por HIV es *maraviroc*. La entrada del HIV al interior de la célula también puede ser bloqueada por inhibidores de la fusión, como *enfuvirtide*. Este es un péptido sintético que bloquea la fusión del virus y la célula al simular una región de la gp41 de la envoltura del HIV-1 (de nuevo, véase **Fig. 19.13**).

### Inhibidores de la descapsidación, integración del genoma y síntesis del ácido nucleico

Previo al comienzo de la replicación viral, los ácidos nucleicos virales se liberan de su cubierta proteica. Los fármacos que impiden la descapsidación incluyen aquellos que actúan contra la influenza A, como *amantadina* y *rimantadina*. Una vez que el virus ingresó en la célula y perdió su cápside, los ácidos nucleicos están libres dentro de la célula huésped. Con el objeto de replicarse, el DNA viral debe integrarse al genoma de la célula huésped. Acá es necesaria la enzima integrasa. Los fármacos *naltegravir* y *elvitegravir* son inhibidores competitivos de la integrasa.

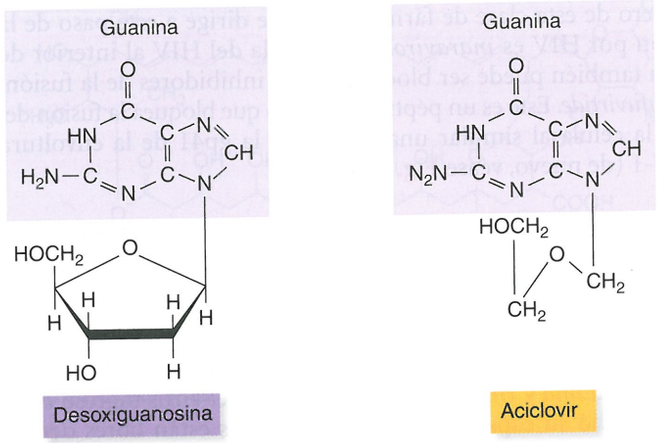
La síntesis de ácidos nucleicos es un sitio de acción importante para los antivirales, sobre todo para el tratamiento de las infecciones por HIV y herpes. Muchos de estos fármacos son análogos de los ácidos nucleicos (página 45), que inhiben la síntesis de RNA o DNA una vez incorporado el análogo. Otros son péptidos no nucleósidos que se unen a la enzima viral, lo que produce la inhibición alostérica. Un punto de acción evidente para la inhibición del ácido nucleico es la enzima transcriptasa inversa, usada por el HIV y el virus de la hepatitis B durante la síntesis del DNA, porque este paso no se utiliza en la síntesis del DNA humano (página 247 y **Fig. 9.9**). Un análogo de nucleósido, *aciclovir*, se utiliza para tratar las infecciones por herpesvirus, sobre todo el herpes genital. Es de especial utilidad en los individuos inmunosuprimidos. El aciclovir es empleado selectivamente por la enzima viral timidina cinasa (**Fig. 20-16**). Los fármacos antivirales *famciclovir* y *ganciclovir* son derivados del aciclovir y tienen un mecanismo de acción similar. La *ribavirina* se asemeja al nucleósido guanina y acelera la ya elevada tasa de mutación de los virus con RNA hasta que la acumulación de errores alcanza un nivel crítico y destruye el virus. En los últimos tiempos, se ha introducido el análogo de nucleótido *adefovir dipivoxil* (Hepsera®) para pacientes que presentan resistencia al nucleósido lamivudina. El análogo de nucleósido, *cidofovir*, se utiliza ahora para el tratamiento de infecciones oculares por citomegalovirus.

### Interferencia con el ensamblado y la liberación de partículas virales

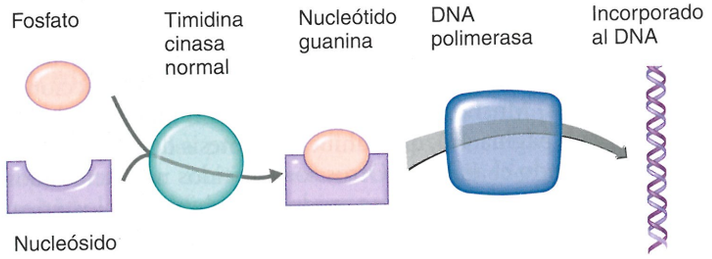
La producción de partículas virales infecciosas precisa un grupo importante de enzimas llamadas proteasas. La replicación viral requiere la escisión enzimática de precursores de proteínas. Algunos fármacos, llamados **inhibidores de proteasa**, bloquean este paso. Ejemplos son *saquinavir* para el HIV, y *boceprevir* y *telaprevir* para las infecciones por el virus hepatitis C.

### Inhibidores de la salida

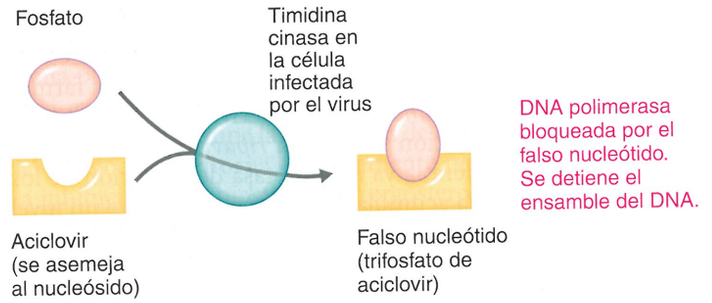
Para que un virus pueda reproducirse debe salir de la célula huésped. En el caso de los virus de influenza se necesita la enzima neuraminidasa (página 695). En la actualidad hay dos fármacos que son inhibidores competitivos de esta enzima, o que les permite bloquear la liberación de las partículas virales. Estos son *zanamivir* (Relenza®)




**(a)** El aciclovir tiene una estructura similar al nucleósido desoxiguanosina.




**(b)** La enzima timidina cinasa combina fosfatos con nucleósidos para formar nucleótidos, que luego son incorporados al DNA.




**(c)** El aciclovir no tiene efecto en una célula no infectada por un virus, es decir, con timidina cinasa normal. En una célula infectada por un virus se altera la timidina cinasa y convierte el aciclovir (que se asemeja al nucleósido desoxiguanosina) en un falso nucleótido, el cual bloquea la síntesis de DNA por la DNA polimerasa DNA.

**Figura 20.16 Estructura y función del fármaco antiviral aciclovir.**

**?** ¿Por qué las infecciones virales suelen ser difíciles de tratar con los agentes antimicrobianos?

que se administra por vía inhalatoria, y *osetamivir* (Tamiflu®) que se administra por vía oral.

## Interferones

A menudo, las células infectadas por un virus producen interferón, que inhibe la ulterior diseminación de la infección. Los interferones se clasifican como citocinas, descritas en el Capítulo 17. El *alfa-interferón* (véase Capítulo 16, página 460) se considera en la actualidad un fármaco de elección para la hepatitis viral. El *imiquimod*, un fármaco antiviral recientemente introducido, estimula la producción de interferones. Este fármaco suele indicarse para tratar las verrugas genitales.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Uno de los antivirales más utilizados, el aciclovir, inhibe la síntesis de DNA. Los seres humanos también sintetizan DNA. ¿Por qué este fármaco es útil para tratar las infecciones virales? **20-14**

## Antivirales para tratar HIV/sida

El interés en los tratamientos para la pandemia de las infecciones por HIV exige un análisis separado de muchos fármacos antivirales desarrollados para esto. El HIV es un virus con RNA y su reproducción depende de la enzima transcriptasa inversa, que controla la síntesis de RNA a partir del DNA (véase página 378). De hecho, el término **antirretroviral** implica que se refiere a un fármaco utilizado para el tratamiento de la infección por HIV (véase la descripción de TARGA en página 543). Un ejemplo bien conocido de un **análogo de *nucleósido*** es la *zidovudina*. Un ejemplo de **análogo de *nucleótido*** es *tenofovir*. Al considerar el gran número de fármacos necesarios para tratar al HIV, sobre todo para minimizar la aparición de cepas resistentes, se han desarrollado combinaciones de fármacos. Un ejemplo es Atripla®, que combina *tenofovir, emtricitabina* y *efavirenz*.

No todos los fármacos que inhiben la transcriptasa inversa son análogos de nucleósidos o de nucleótidos. Por ejemplo, diversos agentes **inhibidores no nucleósidos**, como *nevirapina*, bloquean la síntesis del RNA por otros mecanismos.

A medida que la reproducción del HIV se comprendió mejor, aparecieron otros enfoques para su control. Cuando la célula del huésped (bajo la dirección del HIV infectante) forma un virus nuevo, debe comenzar por escindir las proteínas grandes con enzimas proteasas. Los fragmentos resultantes se utilizan para ensamblar nuevos virus. Los análogos de las secuencias de aminoácidos en las proteínas de gran tamaño pueden actuar como inhibidores de estas proteasas al interferir de modo competitivo con su actividad. Se comprobó que los inhibidores de proteasa *atazanavir, indinavir* y *saquinavir* son muy eficaces cuando se los combina con inhibidores de la transcriptasa inversa.

Se consideran fármacos que utilizan nuevos sitios de acción en la reproducción del HIV y varios de ellos están en la etapa de pruebas clínicas. Entre ellos están los inhibidores de la integrasa que inhiben la enzima que integra el DNA viral en el DNA de la célula infectada. El primero de esta clase nueva de antivirales contra HIV en ser aprobado fue el *raltegravir*.

La infección viral requiere la entrada a la célula. Los inhibidores de la entrada incluyen antivirales que se dirigen a los receptores que el HIV usa para unirse a la célula antes de la entrada, como CCR5 (véase Fig. 19.13, página 535). El primero de esta clase de fármacos que se dirige a este paso de la infección por HIV es *maraviroc*. La entrada del HIV al interior de la célula también puede ser bloqueada por inhibidores de la fusión, como *enfuvirtide*. Este es un péptido sintético que bloquea la fusión del virus y la célula al simular una región de la gp41 de la envoltura del HIV-1 (de nuevo, véase

Fig. 19.13). Sin embargo, desalienta su coste tan elevado y debe ser inyectado dos veces al día.

## Fármacos antiprotozoos y antihelmínticos

Durante cientos de años, la quinina proveniente del árbol de la quina *Peruvian cinchona* era el único fármaco conocido eficaz para el tratamiento de una infección parasitaria (el paludismo). Los nativos del Perú habían observado que la quinina, que es un excelente relajante muscular, controlaba los síntomas de escalofríos de la fiebre del paludismo. En realidad, esta característica no está relacionada con la toxicidad de la quinina para el protozoo que causa el paludismo. Se introdujo en Europa a comienzos de la década de 1600 y se lo conoció como "polvo de los jesuitas". En la actualidad, hay muchos fármacos antiprotozoos y antihelmínticos, aunque varios se consideran experimentales. Sin embargo, esto no impide su uso por médicos calificados. Si no están disponibles en el comercio, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) los proveen por pedido.

### Fármacos antiprotozoos

La *quinina* aún se utiliza para el tratamiento del paludismo, pero ha sido reemplazada en gran medida por los derivados sintéticos, como la *cloroquina*. Para prevenir el paludismo en regiones donde la enfermedad ha desarrollado resistencia a la cloroquina, se recomienda un fármaco nuevo, la *mefloquina* (Larian®), aunque se informaron efectos colaterales psiquiátricos graves.

Cuando la resistencia hacia el fármaco más utilizado y económico, cloroquina, se tornó casi universal, los productos de un arbusto chino, *artemisinina*, y *tratamientos combinados basados en artemisia* se convirtieron en el tratamiento principal del paludismo. La artemisinina fue una medicina tradicional china usada desde hace tiempo para controlar las fiebres: después de esto, los científicos chinos identificaron sus propiedades antipalúdicas en 1971. Estos tratamientos combinados basados en artemisina actúan al destruir los estadios asexuales de las especies de *Plasmodium* en la sangre (Fig. 12.20, página 341) y también afectan los estadios sexuales que transmiten la infección por los mosquitos. Si se comparan con la cloroquina, estos tratamientos son costosos, un problema en las zonas propensas al paludismo. Esto condujo a la distribución generalizada de este tipo de medicamentos de bajo costo, pero ineficaces por ser falsificaciones. Algunos de ellos contienen la cantidad suficiente del fármaco genuino para evadir las pruebas simples, si bien estas dosis bajas aceleran la aparición rápida de resistencia.

La *quinacrina* es el fármaco de elección para tratar la enfermedad protozoaria giardiasis. La *diyodohidroxiquinoleína* (*yodoquinol*®) es un fármaco importante indicado para diversas enfermedades amebianas intestinales, pero su dosificación debe cuidarse de manera meticulosa para evitar el daño al nervio óptico.

El *metronidazol* (Flagyl®) es uno de los fármacos antiprotozoos más difundidos. Tiene la particularidad de que no solo actúa contra los protozoos, sino también contra bacterias anaerobias estrictas. Por ejemplo, como agente antiprotozoo, es el fármaco de elección para la vaginitis causada por *Trichomonas vaginalis*; también se lo emplea en el tratamiento de la giardiasis y de la disentería amebiana. Ejerce su acción al interferir con el metabolismo anaerobio, que de modo casual estos protozoos comparten con ciertas bacterias anaerobias estrictas, como *Clostridium*.

El *tinidazol*, un fármaco similar al metronidazol, es eficaz para el tratamiento de giardiasis, amebiasis y tricomoniasis. Otro agente antiprotozoo nuevo y el primero en ser aprobado para el tratamiento de la diarrea causada por *Cryptosporidium hominis* es la *nitazoxanida*; asimismo, es activo para el tratamiento de la giardiasis y la amebiasis. Es interesante destacar que también es eficaz para tratar diversas enfermedades helmínticas y tiene actividad contra algunas bacterias anaerobias.

### Fármacos antihelmínticos

Con la popularidad creciente del *sushi*, una especialidad japonesa elaborada con pescado crudo, los CDC comenzaron a detectar una incidencia mayor de infecciones por tenias. Para estimar la incidencia, los CDC documentan las solicitudes de *niclosamida*, que es la primera opción terapéutica. El fármaco es eficaz porque inhibe la producción de ATP en condiciones aerobias. El *praziquantel* tienen una eficacia casi igual para el tratamiento de las tenias; mata los parásitos porque altera la permeabilidad de sus membranas plasmáticas. El praziquantel tiene un espectro de actividad amplio y está muy recomendado para tratar diversas enfermedades causadas por trematodos, en especial la esquistosomiasis. Ejerce su acción al producir espasmos musculares a los helmintos y, al parecer, los torna susceptibles al ataque por el sistema inmunitario. Es posible que, por el fármaco, el parásito exponga antígenos de superficie que pueden ser alcanzados por los anticuerpos.

*Mebendazol* y *albendazol* son antihelmínticos de amplio espectro con pocos efectos colaterales que se han convertido en los fármacos de elección para el tratamiento de muchas infecciones intestinales por helmintos. El mecanismo de acción de ambos fármacos es inhibir la formación de microtúbulos en el citoplasma, lo cual interfiere con la absorción de nutrientes por el parásito. Estos fármacos también se utilizan en la industria de la cría de animales; en aplicaciones veterinarias, son relativamente más eficaces en los rumiantes.

*Ivermectina* es un fármaco con varias aplicaciones. Se sabe que solo la produce una especie de microorganismo, *Streptomyces avermectinius*, aislado del suelo cerca de un golfo japonés. Es eficaz contra varios nematodos (gusanos redondos) y diversos ácaros (como sarna), garrapatas e insectos (como piojos de la cabeza). (Algunos ácaros e insectos comparten ciertos canales metabólicos similares con los helmintos afectados). Su uso principal ha sido en la industria de la cría de animales como un antihelmíntico de amplio espectro. No se conoce con exactitud su mecanismo de acción, pero el resultado final es la parálisis y la muerte del helminto sin afectar al huésped mamífero.

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

✓ ¿Cuál fue el primer fármaco para las infecciones parasitarias? **20-15**

# Pruebas para guiar el tratamiento con antimicrobianos

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**20-16** Describir dos pruebas para determinar la sensibilidad de los microorganismos a los agentes antimicrobianos (antibiogramas).

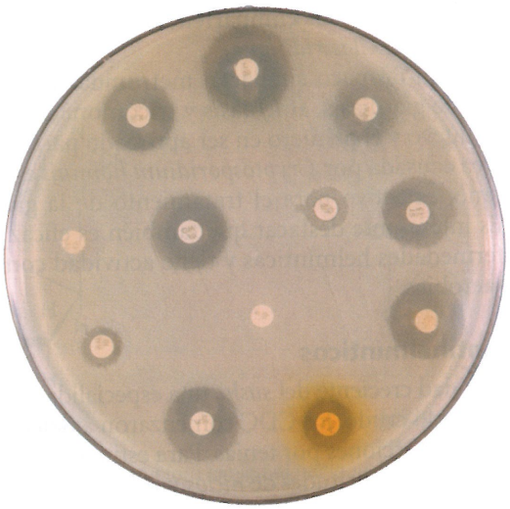


**Figura 20.17 Antibiograma por difusión para determinar la actividad de los antimicrobianos.** Cada disco contiene un agente antimicrobiano diferente, que difunde en el medio circundante. Los halos claros indican inhibición del crecimiento de los microorganismos sembrados sobre la superficie del agar.

? ¿Cuál agente es el más eficaz contra la bacteria probada?

Las distintas especies y cepas de microorganismos presentan diferentes grados de sensibilidad a los antimicrobianos. Además, la sensibilidad de un microorganismo puede cambiar con el tiempo, incluso durante el tratamiento con un fármaco específico. Así, un médico debe conocer las sensibilidades del patógeno antes de comenzar con el tratamiento. Sin embargo, a menudo los médicos no pueden esperar los resultados de los antibiogramas y deben comenzar el tratamiento sobre la base de su "mejor criterio" para la estimación del patógeno más probable que causa la enfermedad.

Pueden utilizarse varias pruebas para indicar cuál es el agente antimicrobiano más probable para combatir un patógeno específico. Sin embargo, si se ha identificado el microorganismo –p. ej., *Pseudomonas aeruginosa*, estreptococo betahemolítico o gonococo– pueden seleccionarse ciertos fármacos sin realizar el antibiograma. Las pruebas son necesarias solo cuando la sensibilidad no es predecible o cuando aparecen problemas de resistencia a los antibióticos.

## Antibiograma por difusión

Tal vez la técnica más utilizada, aunque no necesariamente la mejor, es el **antibiograma por difusión,** también conocido como método de *Kirby-Bauer* (Fig. 20.17). Se inocula ("siembra") la superficie de una placa de Petri con agar de manera uniforme con una cantidad estandarizada del microorganismo por ensayar. A continuación, se colocan sobre la superficie del agar solidificado discos de papel de filtro impregnados con concentraciones conocidas de los agentes antimicrobianos. Durante la incubación, los antimicrobianos difunden por el agar desde los discos. Cuanto más lejos del disco difunde el agente, menor es su concentración. Si el antimicrobiano es eficaz, se forma un **halo de inhibición** alrededor del disco después de un período de incubación estandarizado. Se mide el diámetro de ese halo; en general, cuanto mayor es el diámetro, más sensible es el microorganismo al antibiótico. El diámetro del halo se compara con una tabla de referencia para ese fármaco y concentración, y se informa si el microorganismo es *sensible, medianamente sensible o resistente* al antimicrobiano. Sin embargo, en el caso de un fármaco con poca solubilidad, el halo de inhibición que indica que el microorganismo es sensible será más pequeño que el del fármaco con una solubilidad mayor y, por lo tanto, difunde más en el medio. A menudo, los resultados obtenidos por este método son inadecuados para muchos propósitos clínicos. Sin embargo, la prueba es simple y económica, y es la utilizada con mayor frecuencia cuando no se dispone de instalaciones de laboratorio más sofisticadas.

Un método de difusión más avanzado, la **prueba E,** permite al técnico de laboratorio estimar la **concentración inhibitoria mínima (CIM),** es decir, la menor concentración del antibiótico que evita el crecimiento bacteriano visible. Una tira recubierta plástica contiene un gradiente de concentraciones de antibiótico y la CIM puede leerse en una escala impresa en la tira (Fig. 20.18).

## Prueba de dilución en caldo (antibiograma por dilución)

Un inconveniente del antibiograma por difusión es que no determina si un fármaco es bactericida y no solo bacteriostático. La **prueba de dilución en caldo** es útil para determinar la CIM y la **concentración bactericida mínima (CBM)** de un antimicrobiano. La CIM se determina preparando una serie de concentraciones decrecientes del fármaco en caldo, que después se inocula con la bacteria por probar (Fig. 20.19). Los pocillos que no muestran crecimiento (concentraciones más elevadas que la CIM) pueden subcultivarse en caldo o en

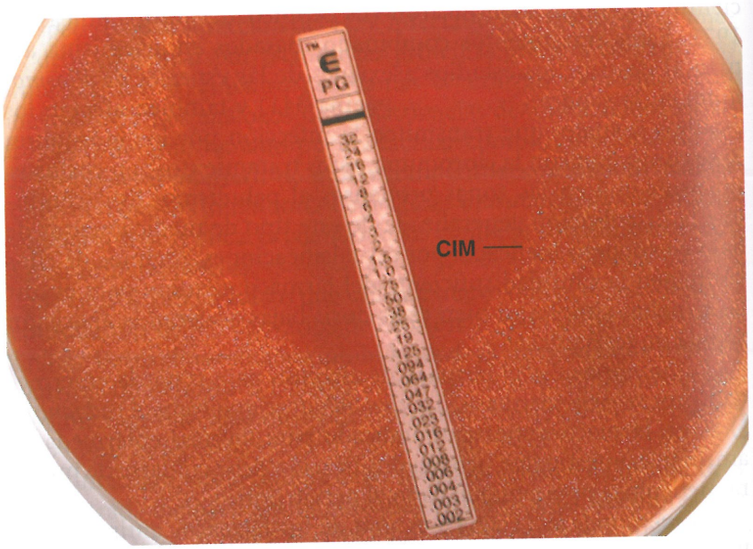



**Figura 20.18 La prueba E (por epsilómetro), un método de gradiente de difusión que determina la sensibilidad al antibiótico y estima la concentración inhibitoria mínima (CIM).** La tira plástica, que se coloca sobre la superficie de un agar inoculado con la bacteria por probar, contiene un gradiente creciente del antibiótico. Se observa con claridad la CIM en µg/mL.

? ¿Cuál es la CIM de esta prueba E?

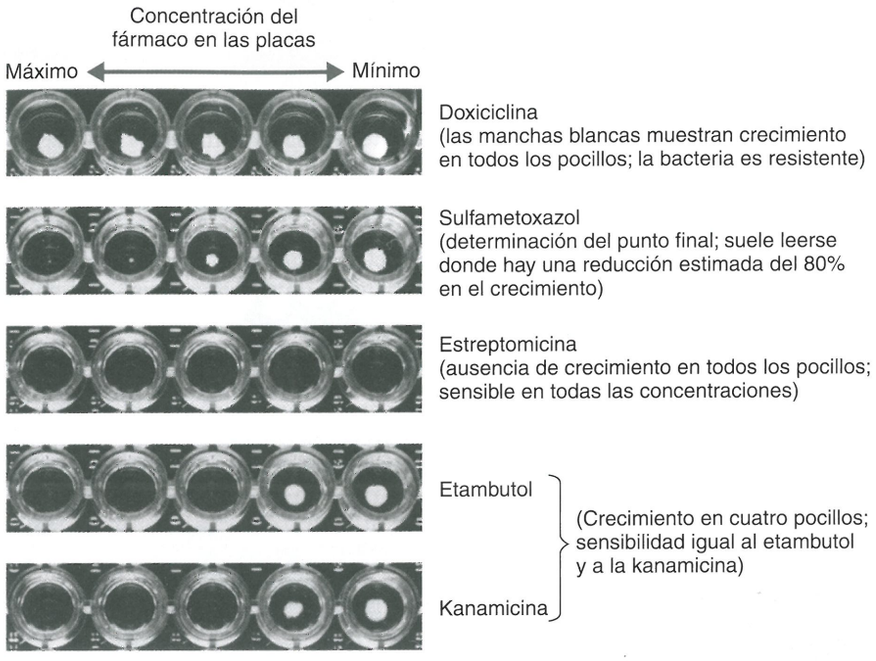



**Figura 20.19 Una placa de microdilución, o microtitulación, se utiliza para determinar la concentración inhibitoria mínima (CIM) de los antibióticos.** Estas placas contienen 96 pocillos poco profundos que contienen concentraciones medidas de antibióticos. Suelen adquirirse congeladas o liofilizadas (página 163). De modo simultáneo, se agrega el microorganismo de prueba, con un dispositivo especial, en todos los pocillos de una hilera por antibiótico de prueba. Aparece un botón de crecimiento si el antibiótico no tiene efecto sobre el microorganismo, el cual se registra como resistente. Si no se observa crecimiento en un pocillo, el microorganismo es sensible al antibiótico en esa concentración. Para asegurar que el microorganismo es capaz de crecer en ausencia del antibiótico, también se inoculan los pocillos que no contienen antibiótico (control positivo). Para asegurar la ausencia de contaminación por microorganismos no deseados, también se incluyen los pocillos que contienen caldo nutritivo sin antibióticos ni inóculo (control negativo).

? ¿Qué es la *CIM*?

placas de agar sin el fármaco. Si aparece crecimiento en este medio, el fármaco no era bactericida y es posible determinar la CBM. La determinación de la CIM y la CBM es importante porque evita el uso excesivo o erróneo de antibióticos costosos y minimiza la posibilidad de reacciones tóxicas que podrían causar dosis más altas que las necesarias.

La realización de las pruebas de dilución suele estar altamente automatizada. Los fármacos se adquieren ya diluidos en caldo, en pocillos formados en una placa de plástico. Se prepara la suspensión del microorganismo y se inocula simultáneamente en todos los pocillos mediante un dispositivo de inoculación adecuado. Tras la incubación, se lee de modo visual la turbidez, aunque los laboratorios clínicos con gran volumen de muestras suelen leer las placas con lectores especiales que ingresan los datos en un ordenador que proporciona una impresión de la CIM.

Otras pruebas también resultan de utilidad para el médico; un ejemplo es la determinación de la capacidad del microorganismo de producir β-lactamasa. Un método rápido y común utiliza una cefalosporina que cambia de color cuando se abre el anillo β-lactámico. Además, la medición de la *concentración sérica* de un antimicrobiano es de especial importancia cuando se emplean fármacos tóxicos. Estos ensayos tienden a variar con el fármaco y no siempre son adecuados para los laboratorios más pequeños.

El personal hospitalario responsable del control de la infección prepara informes periódicos denominados **antibiogramas,** que registran la sensibilidad de los microorganismos encontrados en la clínica. Estos informes son especialmente útiles para detectar la aparición de cepas de patógenos resistentes a los antibióticos en uso en la institución.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ En el antibiograma por difusión, el halo de inhibición que indica la sensibilidad alrededor del disco varía con el antibiótico. ¿Por qué? **20-16**

## Caso clínico

La doctora Singh envía su muestra de *P. aeruginosa* a los CDC para el análisis. El oftalmólogo en el otro caso de *P. aeruginosa* también envió una muestra. Mediante el uso de una prueba de dilución en caldo, la CIM contra estas bacterias es de 100 μg/mL. Se determinó que el tiempo de reducción decimal (TRD) de la gentamicina contra esta bacteria a 4 °C era de 4 días y a 23 °C, de 20 min.

**¿Cuánto tiempo se requeriría para matar 200 células a cada temperatura? (Pista: véase Capítulo 7).**

549 560 **569** 571 574 575

# Resistencia a los agentes antimicrobianos

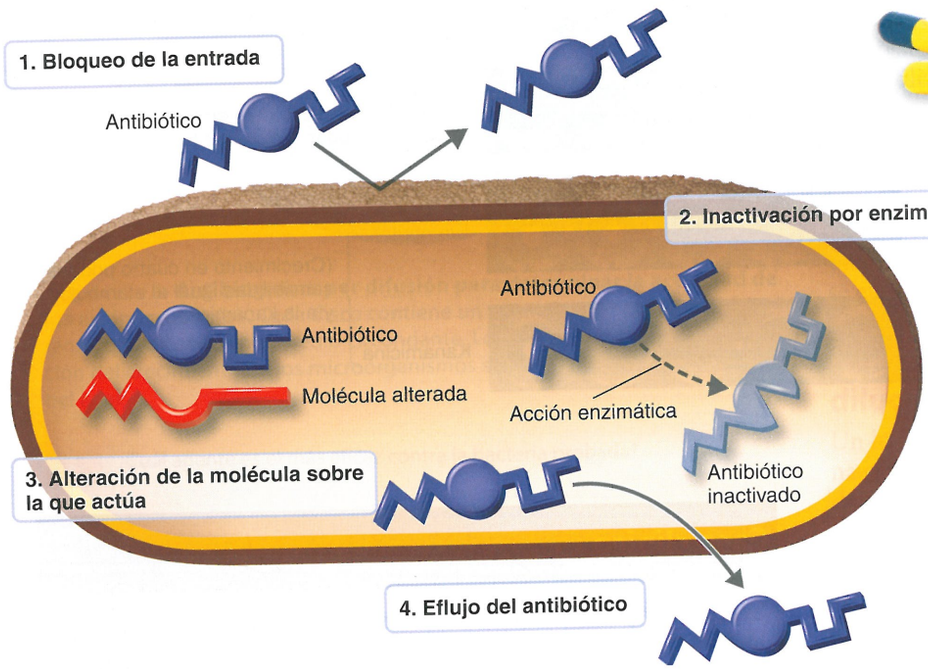
### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**20-17** Describir los mecanismos de resistencia a los fármacos.

Uno de los triunfos de la medicina moderna ha sido el desarrollo de antibióticos y otros antimicrobianos. Pero la aparición de resistencia a ellos por los microbios a los que están dirigidos es una preocupación creciente. Para ilustrar este concepto, las poblaciones humanas a menudo tienen una resistencia relativa a las enfermedades a las cuales ellos estuvieron expuestos durante muchas generaciones. Por ejemplo, cuando los europeos colonizaron los climas tropicales, mostraron gran susceptibilidad a las enfermedades a las que nunca habían estado expuestos, aunque las poblaciones eran relativamente

FIGURA INTEGRADORA 20.20

# Resistencia bacteriana a los antibióticos






## CONCEPTOS CLAVE

- Solo hay unos escasos mecanismos de resistencia microbiana a los agentes antimicrobianos: bloqueo de la entrada del fármaco en la célula, inactivación del fármaco por enzimas, alteración del sitio de acción del fármaco, eflujo/salida del fármaco desde la célula o alteración de las vías metabólicas del huésped.
- Los mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos son limitados. El conocimiento de estos mecanismos es fundamental para comprender las limitaciones del uso antibiótico.

resistentes. En un sentido, los antibióticos representan una enfermedad por bacterias. Cuando se exponen por primera vez a un nuevo antibiótico, la susceptibilidad de los microbios tiende a ser alta y su tasa de mortalidad es también elevada; puede haber solo unos pocos de sobrevivientes de una población de miles de millones. Estos microbios sobrevivientes suelen tener algunas características genéticas que determinan su supervivencia, y su progenie tiene una resistencia similar. Un término adoptado para estas bacterias es el de **células persistentes**.

Algunas diferencias genéticas surgen de mutaciones al azar. Estas diferencias mutacionales pueden propagarse en sentido *horizontal* entre las bacterias por procesos, como la conjugación (página 228) o la transducción (página 229). A menudo, la resistencia a los fármacos se produce por plásmidos o por segmentos pequeños de DNA llamados transposones, que pueden saltar de un trozo de DNA a otro (página 232).

Sin embargo, una vez adquirida, la mutación se transmite por reproducción normal y la progenie posee las características genéticas del microbio que le dio origen. Dada la rápida tasa reproductiva de las bacterias, solo transcurre un corto tiempo antes de que prácticamente toda la población sea resistente al nuevo antibiótico.

Las bacterias resistentes a gran cantidad de antibióticos popularmente se designan como **superbacterias**. (*superbugs*). Aunque las más publicitadas de las superbacterias son SARM (página 411), el estado de superbacteria también se ha asignado a un rango de bacterias, grampositivas y gramnegativas. Al enfrentarse con infecciones por estos patógenos, la ciencia médica tiene solo limitadas opciones de tratamiento.

## Mecanismos de resistencia

Hay solo unos pocos mecanismos principales por los que las bacterias se tornan resistentes a los antimicrobianos. Véase **Figura 20.20**. Al menos una bacteria clínicamente problemática, *Acinetobacter baumanii*, desarrolló resistencia por medio de todos los sitios principales de acción ilustrados en la **Figura 20.20**.

### Destrucción o inactivación enzimática del fármaco

La destrucción o inactivación por enzimas afecta a los antibióticos que son productos naturales, como las penicilinas y las cefalosporinas. Los grupos químicos totalmente sintéticos de los antibióticos como las fluoroquinolonas son afectados con menos probabilidad por esta manera, aunque pueden ser neutralizados de otros modos. Esto puede reflejar simplemente el hecho de que los microbios han tenido menos años para adaptarse a estas estructuras químicas no familiares.

Los antibióticos penicilina/cefalosporina, y también los carbapenémicos, comparten una estructura, el anillo β-lactámico, que

es el sitio de acción de las β-lactamasas que selectivamente lo hidrolizan. Ahora se conocen cerca de 200 variaciones de estas enzimas, cada una eficaz contra variaciones menores de la estructura del anillo β-lactámico. Cuando este problema apareció, se modificó la molécula de penicilina básica. El primero de estos fármacos resistentes a la penicilinasa fue la meticilina (véase página 558), pero enseguida apareció la resistencia a la meticilina (véase **Enfoque clínico**, página 411). Recientemente, los CDC atribuyeron 19 000 muertes a este patógeno. En los pacientes hospitalizados, las infecciones invasivas por SARM pueden causar hasta el 20% de mortalidad. Asimismo, *S. aureus* no es la única bacteria de preocupación; otro patógeno importante, *Streptococcus pneumoniae,* también ha desarrollado resistencia a los antibióticos β-lactámicos. Además, SARM continuó con el desarrollo de resistencia contra una sucesión de fármacos nuevos como vancomicina (el "antibiótico de último recurso"), aun cuando este antibiótico tiene un mecanismo de acción contra la síntesis de la pared celular que es totalmente distinto del de las penicilinas. Estas bacterias muy adaptables han desarrollado resistencia incluso contra combinaciones de antibióticos que incluyen el *ácido clavulánico*, desarrollado específicamente como inhibidor de β-lactamasas (véase página 558).

Al principio, SARM fue casi exclusivamente un problema en los hospitales y ámbitos sanitarios relacionados, donde determinó cerca del 20% de las infecciones del torrente sanguíneo. Sin embargo, ahora es la causa de brotes frecuentes en la comunidad general, es más virulento y afecta a individuos sanos en otros aspectos. Estas cepas producen una toxina, una leucocidina, que destruye los neutrófilos, una defensa innata primaria contra la infección. Por consiguiente, la terminología descriptiva ahora diferencia *SARM asociado a la comunidad* (extrahospitalario) de *SARM asociado a la atención sanitaria* (intrahospitalario). Hay una necesidad evidente de pruebas rápidas para detectar SARM (en general, de hisopados nasales) de modo que pueda detectarse la infección y reducirse la transmisión. Las más promisorias se basan en la tecnología de PCR y brindan buenos resultados en 1 o 2 horas.

### Prevención de la penetración del fármaco a su sitio de acción dentro del microorganismo

Las bacterias gramnegativas son relativamente más resistentes a los antibióticos debido a la naturaleza de su pared celular, que limita la absorción de muchas moléculas al desplazamiento a través de las aberturas denominadas porinas (página 81). Algunas mutantes bacterianas modifican la abertura porina de modo que los antibióticos son incapaces de ingresar en el espacio periplasmático. Tal vez más importante aún, cuando las β-lactamasas están presentes en el espacio periplásmico, el antibiótico que ingresa es degradado en este espacio antes de que pueda entrar en la célula.

### Alteración de los sitios de acción del fármaco

La síntesis de proteínas implica el movimiento de un ribosoma a lo largo de una hebra del RNA mensajero, como se muestra en la **Figura 20.4**. Varios antibióticos, sobre todo los pertenecientes a los grupos de aminoglucósidos, tetraciclinas y macrólidos, utilizan un mecanismo de acción que inhibe la síntesis de proteínas en ese sitio. Modificaciones menores allí pueden neutralizar los efectos de los antibióticos sin afectar de manera significativa la función celular.

Es importante señalar que el principal mecanismo por el que SARM ejerció ascendencia sobre la meticilina no fue por una nueva enzima inactivante, sino por la modificación de la proteína de unión a la penicilina sobre la membrana celular. Los antibióticos β-lactámicos actúan mediante la unión con la proteína de unión a la penicilina, que se requiere para iniciar el entrecruzamiento del peptidoglucano y formar la pared celular. Las cepas de SARM se tornan resistentes porque tienen una proteína de unión a la penicilina adicional y modificada. Los antibióticos continúan inhibiendo la actividad de las proteínas de unión a la penicilina normales, lo que impide que participen en la formación de la pared celular. Pero la proteína de unión a la penicilina adicional presente en las mutantes, si bien se une débilmente con el antibiótico, aún permite la síntesis de las paredes celulares adecuadas para la supervivencia de las cepas de SARM.

### Salida rápida (eyección) del antibiótico

Ciertas proteínas en las membranas plasmáticas de las bacterias gramnegativas actúan como bombas para expulsar antibióticos, lo que impide que estos alcancen una concentración eficaz. En un origen, este mecanismo se observó con los antibióticos tetraciclina, pero confiere resistencia entre prácticamente todas las clases principales de antibióticos. En general, las bacterias tienen muchas bombas para eliminar las sustancias tóxicas.

### Variaciones de los mecanismos de resistencia

También se producen variaciones de estos mecanismos. Por ejemplo, un microorganismo puede adquirir resistencia contra trimetoprima al sintetizar grandes cantidades de la enzima que es el punto de acción del fármaco. A la inversa, los antibióticos poliénicos pueden tornarse menos eficaces cuando los microorganismos resistentes producen cantidades menores de los esteroles contra los cuales el fármaco es eficaz. De particular preocupación es la posibilidad de que estas *mutantes resistentes* puedan reemplazar cada vez más las poblaciones normales susceptibles. En la **Figura 20.21** se muestra la rapidez del aumento de las bacterias durante la infección a medida que se desarrolla la resistencia.

## Caso clínico

Debería tardar 12 días para matar 200 células a 4 °C y 60 minutos a 23 °C. La gentamicina es más eficaz a temperatura más cálida, pero los tejidos se deterioran demasiado rápido a esa temperatura. Por esta razón, las córneas se conservaron a 4 °C para preservar el tejido, aunque la gentamicina es menos eficaz a esa temperatura.

**¿De qué modo la conservación de las córneas en gentamicina podría haber contribuido a estas infecciones?**

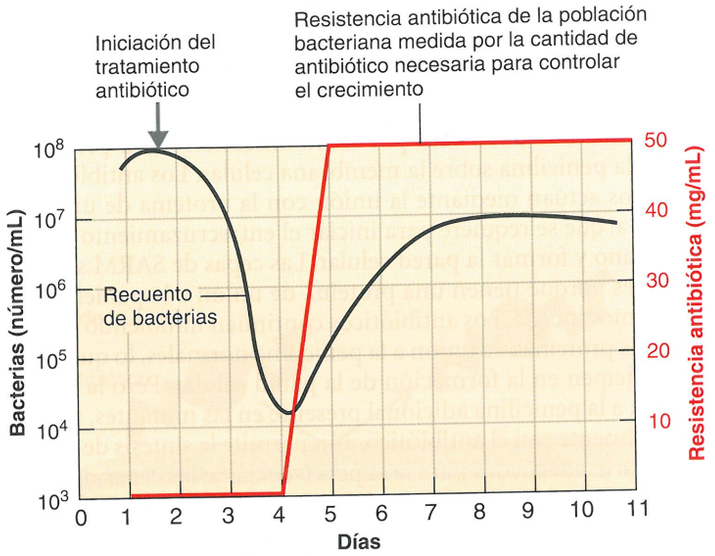



**Figura 20.21 Desarrollo de una mutante resistente al antibiótico durante el tratamiento.** Se trató al paciente con estreptomicina por una infección renal crónica causada por una bacteria gramnegativa. La línea roja registra la resistencia al antibiótico de la población bacteriana. Hasta cerca del cuarto día, casi toda la población bacteriana es sensible al antibiótico. En ese momento aparecen mutantes resistentes a la estreptomicina. La población bacteriana en el paciente se eleva a medida que estas mutantes resistentes reemplazan a la población sensible.

? Esta prueba utilizó estreptomicina y una bacteria gramnegativa. ¿Cómo serían las líneas si el antibiótico fuese penicilina G?

### Uso incorrecto de los antibióticos

Los antibióticos fueron muy mal utilizados, en especial en las regiones menos desarrolladas del mundo. El personal especializado es escaso, sobre todo en áreas rurales, es quizás una de las razones por la cual los antibióticos pueden comprarse en estos países sin receta. Por ejemplo, un estudio de la zona rural de Bangladesh mostró que solo el 8% de los antibióticos había sido indicado por un médico. En muchas partes del mundo, los antibióticos se venden para tratar dolores de cabeza y otros usos inadecuados (Fig. 20.22). Incluso cuando el uso es el correcto, los regímenes de las dosis suelen ser más breves que los necesarios para erradicar la infección. Esto favorece la supervivencia de cepas de bacterias resistentes. Es frecuente el uso de antibióticos con fechas vencidas, adulterados (impuros) e incluso falsificados.

Los países desarrollados también contribuyen al incremento de resistencia a los antibióticos. Los CDC estiman que en los Estados Unidos el 30% de las recetas de antibióticos para otitis, el 100% para los resfríos comunes y el 50% para anginas son innecesarias o inadecuadas para tratar el patógeno probable. Al menos el 70% de los antibióticos producidos en los Estados Unidos por año no se emplean para tratar enfermedades, sino en los piensos para alimentar animales a fin de estimular el crecimiento, una práctica que es desalentada por los CDC y por los consumidores (véase Enfoque clínico). En 2006, el uso de antibióticos como reforzador del crecimiento en animales fue prohibido en los países de la Unión Europea, y en los Estados Unidos en 2012, la FDA prohibió el uso de antibióticos de la clase de cefalosporinas en animales productores de alimentos. En 2013, la FDA también creó un plan voluntario para la industria a fin de retirar en forma progresiva el uso de algunos antibióticos.

## Costes y prevención de la resistencia

La resistencia a los antibióticos es costosa, en muchas maneras más allá de lo que se evidencia en las tasas más altas de enfermedad y mortalidad. Es costoso el desarrollo de nuevos fármacos para sustituir a aquellos que han perdido la eficacia. Casi todos esos fármacos serán más costosos, algunas veces con precios en un rango que dificultará su acceso incluso en países desarrollados. En regiones mundiales con menores recursos, los costes son prohibitivos.

Hay muchas estrategias que los pacientes y el personal sanitario pueden adoptar para prevenir el desarrollo de resistencia. Incluso si sienten que se han recuperado, los pacientes siempre deben completar el régimen de sus indicaciones de antibióticos para desalentar la supervivencia y la proliferación de microorganismos resistentes a los antibióticos. Los pacientes nunca deben usar los antibióticos sobrantes para tratar enfermedades nuevas o usar los que fueron indicados para alguna otra persona. El personal sanitario debe evitar las prescripciones innecesarias y asegurar que la elección y las dosis de antimicrobianos sean las adecuadas para esa situación. La indicación de antibióticos lo más específicos posibles, en lugar de antimicrobianos de amplio espectro, también disminuye las posibilidades de que el antibiótico cause resistencia de manera inadvertida entre la microflora normal del paciente.

Las cepas de bacterias resistentes a los antibióticos son particularmente frecuentes entre el personal que trabaja en hospitales, donde los antibióticos son de uso constante. En el caso de los antibióticos inyectables, la jeringa debe sostenerse primero en forma vertical y se deben




**Figura 20.22 Durante muchas décadas, los antibióticos se vendieron sin receta en varias partes del mundo.**

? ¿Por qué esta práctica condujo a la aparición de cepas resistentes?

ENFOQUE CLÍNICO

# Antibióticos en los alimentos secos (piensos) para animales relacionados con la enfermedad humana

A medida que lea este recuadro, encontrará una serie de interrogantes que los microbiólogos se preguntan a sí mismos cuando pretenden combatir la resistencia a los antibióticos. Intente responder cada pregunta antes de continuar con la siguiente.

1. Los criadores de ganado utilizan antibióticos en los piensos (alimentos secos) para los animales mantenidos en espacios reducidos porque los fármacos reducen el número de infecciones bacterianas y aceleran el crecimiento de los animales. En la actualidad, más de la mitad de los antibióticos utilizados en todo el mundo se administra a los animales para aumentar de peso y tratar infecciones.

   **La carne y la leche que llega a la mesa del consumidor no tienen gran cantidad de antibióticos, ¿cuál es el riesgo de utilizar antibióticos en los piensos de animales?**

2. La presencia constante de antibióticos en estos animales es un ejemplo de "supervivencia de los más aptos". Los antibióticos matan algunas bacterias, pero otras tienen propiedades que les ayudan a sobrevivir.

   **¿Cómo adquieren las bacterias genes de resistencia?**

3. La resistencia a los fármacos antimicrobianos en las bacterias es secundaria a mutaciones que pueden transmitirse a otras bacterias por medio de la transferencia génica horizontal (**Fig. A**).

   **¿Qué evidencia mostraría que el uso veterinario de los antibióticos favorece la resistencia?**

4. Las especies de *Enterococcus* resistentes a vancomicina (ERV) se aislaron por primera vez en Francia en 1986 y en los Estados Unidos en 1989. La vancomicina y otro glucopéptido, avoparcina, fueron muy utilizados en los piensos de animales en Europa. En 1997, el uso veterinario de avoparcina fue prohibido en Europa. Después de la prohibición, las muestras ERV-positivas disminuyeron del 100 al 25% y la tasa de portación humana disminuyó del 12 al 3%.

   ***Campylobacter jejuni* es un comensal en los intestinos de las aves de corral. ¿Qué enfermedad humana causa *C. jejuni*?**

5. Por año en los Estados Unidos, *Campylobacter* causa más de 2,5 millones de infecciones transmitidas por alimentos. *C. jejuni* resistente a la fluoroquinolona en los seres humanos emergió en la década de 1990 (**Fig. B**).

   **¿Qué fluoroquinolonas se utilizan para tratar las infecciones humanas? (Pista: véase Cuadro 20.3).**

6. La emergencia se corresponde con la presencia de *C. jejuni* resistente a la fluoroquinolona en la carne de pollo comprada en tiendas de comestibles. Esta bacteria podría haberse seleccionado en pacientes que hubiesen tomado fluoroquinolonas con anterioridad. Sin embargo, en un estudio de aislamientos de *Campylobacter* provenientes de pacientes entre 1997 y 2001 se mostró que los pacientes infectados por *C. jejuni* resistente a la fluoroquinolona no habían recibido fluoroquinolona antes de su enfermedad y no habían viajado a los Estados Unidos.

   **Sugiera una manera de disminuir la emergencia de resistencia a las fluoroquinolonas.**

7. El uso de fluoroquinolona en el pienso para pollos fue prohibido en 2005, con la esperanza de reducir la resistencia a este antibacteriano. Pueden ser necesarios varios enfoques para reducir la posibilidad de enfermedad: 1) prevenir la colonización en los animales de granja, 2) reducir la contaminación fecal de la carne durante el procesamiento en los mataderos, y 3) utilizar métodos adecuados de conservación y de cocción.

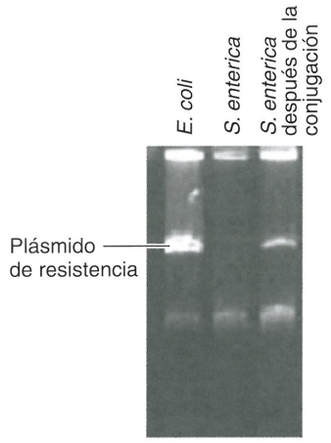



**Figura A Resistencia a la cefalosporina en *E. coli* transferida por conjugación a *Salmonella enterica* en los tractos intestinales de pavos.**

*Fuente de los datos:* CDC y National Microbial Resistance Monitoring System.

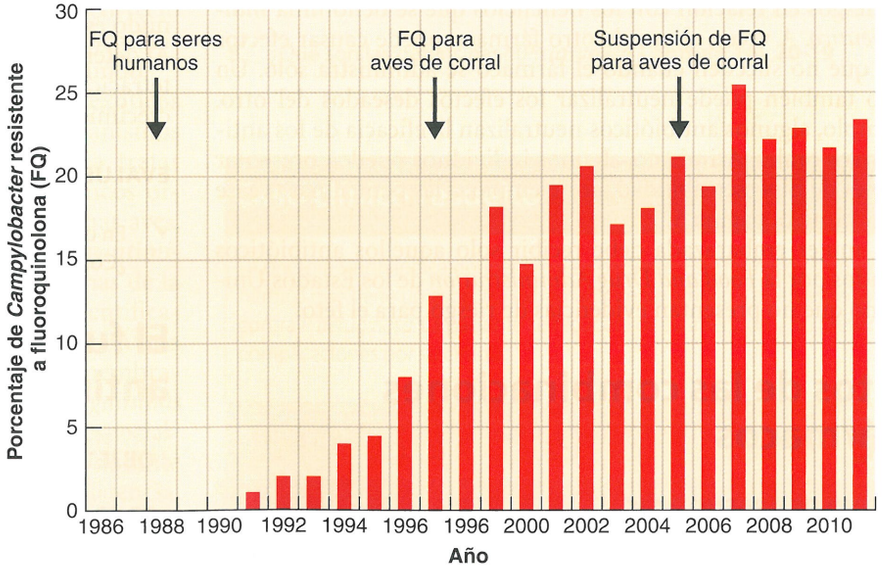



**Figura B *Campylobacter jejuni* resistente a fluoroquinolona en los Estados Unidos, 1986-2011.**

## Caso clínico

La gentamicina se usa en el medio de conservación comercial para córneas porque se informó que es más eficaz que la penicilina o la cefalotina para reducir los recuentos de colonias de estafilococos y bacilos gramnegativos en un medio de conservación amortiguado. El agregado de gentamicina pretende conservar el medio antes de su uso, no esterilizar el tejido de la córnea. La conservación en un antibiótico podría seleccionar las bacterias resistentes al antibiótico.

**¿Qué fármaco antimicrobiano funcionaría mejor para tratar *P. aeruginosa*?**

549 560 569 571 574 575

eliminar las burbujas de aire, una práctica que causa la formación de aerosoles de la solución de antibiótico por utilizar. Cuando el enfermero o el médico inhala estos aerosoles, los habitantes microbianos de las narinas están expuestos al fármaco. Si la aguja se inserta en algodón estéril para expulsar las burbujas de aire, se evita la formación de aerosoles. Muchos hospitales poseen comisiones especiales de control para revisar el uso de antibióticos en cuanto a la eficacia y los costos.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Cuál es el mecanismo más común que utiliza la bacteria para resistir los efectos de la penicilina? **20-17**

## Seguridad de los antibióticos

En nuestros comentarios sobre los antibióticos, solo en ocasiones mencionamos los efectos colaterales. Estos pueden ser potencialmente graves, como el daño hepático o renal, o el deterioro auditivo. La administración de casi cualquier fármaco implica una evaluación de los riesgos en relación con los beneficios que se denomina *índice terapéutico*. A veces, el uso de otro fármaco puede causar efectos tóxicos que no suceden cuando el fármaco se administra solo. Un fármaco también puede neutralizar los efectos deseados del otro. Por ejemplo, algunos antibióticos neutralizan la eficacia de los anticonceptivos orales. Asimismo, algunos individuos pueden presentar reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, a las penicilinas (véase **Enfoque clínico**, página 527).

Una mujer embarazada debe recibir solo aquellos antibióticos clasificados por la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos como que no presentan evidencias de riesgo para el feto.

## Efectos de las combinaciones de fármacos

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**20-18** Comparar sinergismo y antagonismo.

En algunas oportunidades, el efecto antimicrobiano de dos fármacos administrados de modo simultáneo es mayor que el efecto de cada uno por separado (**Fig. 20.23**). Este fenómeno, denominado **sinergismo**, se introdujo hace mucho. Por ejemplo, en el tratamiento de la endocarditis bacteriana, la penicilina y la estreptomicina son mucho más eficaces cuando se administran juntas que cuando cualquiera de los antimicrobianos se administra por separado. El daño a las paredes celulares bacterianas por la penicilina facilita el ingreso de la estreptomicina en la célula.

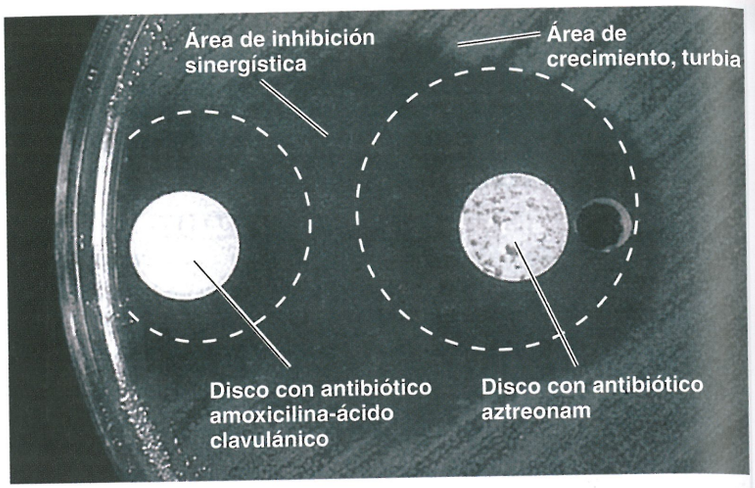



**Figura 20.23 Un ejemplo de sinergismo entre dos antibióticos diferentes.** La fotografía muestra la superficie de una placa de Petri sembrada con bacterias. El disco de papel de la izquierda contiene el antibiótico amoxicilina más ácido clavulánico. El disco de la derecha contiene el antibiótico aztreonam. Los círculos marcados con líneas interrumpidas sobre la foto muestran los halos claros alrededor de cada disco donde hubiese estado el límite de inhibición del crecimiento bacteriano si no hubiera habido sinergismo. El área clara adicional entre estos dos halos y fuera de los círculos dibujados ilustra la inhibición del crecimiento bacteriano por los efectos de sinergismo.

? ¿Cómo sería la placa si los dos antibióticos fuesen antagónicos?

Otras combinaciones de fármacos pueden mostrar **antagonismo**. Por ejemplo, el uso simultáneo de penicilina y tetraciclina a menudo es menos eficaz que cada fármaco administrado por separado. Al detener el crecimiento de las bacterias (acción bacteriostática), la tetraciclina interfiere con la acción de la penicilina, que precisa del crecimiento bacteriano.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ En ocasiones, la tetraciclina interfiere con la actividad de la penicilina. ¿Cómo? **20-18**

## El futuro de los agentes antimicrobianos

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**20-19** Identificar tres áreas de investigación sobre nuevos agentes antimicrobianos.

A medida que se desarrolla resistencia a los agentes antimicrobianos actuales, se hace más evidente la necesidad de agentes nuevos. Sin embargo, el desarrollo de agentes antimicrobianos no es especialmente

rentable. Al igual que las vacunas, los antimicrobianos se utilizan solo en ocasiones infrecuentes durante períodos limitados. Las compañías farmacéuticas están comprensiblemente más interesadas en elaborar fármacos para tratar enfermedades crónicas, como hipertensión arterial o diabetes, para las cuales un paciente requiere medicación regular. Esto llevó a una especie de "tormenta perfecta", es decir, aumento de la resistencia a los fármacos combinado con una disminución en el desarrollo de nuevos antibióticos. Hay una preocupación genuina de que nos estemos aproximando a una época posantibiótica cuando las infecciones por cortes menores o rasguños de nuevo podrían causar la muerte.

Los antibióticos existentes siguen encontrando problemas con la resistencia en gran parte debido a que quienes los desarrollan se basan en un número limitado de sitios sobre los cuales investigar (véase **Fig. 20.2**). Un enfoque verdaderamente nuevo para controlar los patógenos es tratar sus factores de virulencia más que al microbio que los produce. Por ejemplo, en lugar de tratar el bacilo del cólera, un fármaco podría dirigirse a la toxina del cólera, neutralizarla o destruirla. Otro posible objetivo es secuestrar el hierro, que los patógenos necesitan para crecer. Por consiguiente, un fármaco que secuestra hierro podría limitar la proliferación de los patógenos.

La FDA exige que los antibióticos se prueben con patógenos en su fase de crecimiento exponencial. Esto ha llevado a la casi ausencia de fármacos para combatir células latentes, sobre todo las células "persistentes" (página 570). Casi todos los fármacos fracasan cuando se los prueba con estas células. Otro problema básico que espera una solución es la falta de fármacos que traten las infecciones por gramnegativos. La pared celular de las bacterias gramnegativas las convierten intrínsecamente en resistentes a la mayoría de los antibióticos. De hecho, los antibióticos aparecidos en las décadas pasadas actúan solo contra especies grampositivas. Asimismo, más del 99% de las especies bacterianas encontradas en la naturaleza son incapaces de crecer en los medios de cultivo de laboratorio convencionales. Resulta complicado y costoso intentar reproducir el ambiente celular en el laboratorio para obtener el crecimiento y realizar las pruebas de sensibilidad a los antibióticos de las bacterias no cultivables. La resistencia a múltiples fármacos de las bacterias que comprenden las biopelículas es otro problema no resuelto. Por último, el uso incorrecto de los fármacos basado en la distribución libre de los antimicrobianos acelera la resistencia antibiótica en muchas partes de mundo.

Es necesario que se investiguen los nichos ecológicos exóticos y nuevos. Se considera que en ambientes extremos los organismos podrían haber desarrollado mecanismos novedosos para tratar estas enfermedades. Los microorganismos no son los únicos organismos que producen sustancias antimicrobianas. Muchas aves, anfibios, plantas y mamíferos a menudo producen *péptidos antimicrobianos*. De hecho, estos péptidos son parte de los sistemas de la mayor parte de las formas de vida y literalmente se han identificado cientos de ellos. Las glándulas cutáneas de los anfibios son una fuente rica de péptidos antimicrobianos que atacan las membranas bacterianas. De estas, las mejor conocidas son las *magaininas* (palabra derivada del hebreo para significar escudo). Es especialmente interesante que este antimicrobiano haya existido durante un tiempo indefinido sin un desarrollo importante de resistencia. Otra sustancia antimicrobiana, un esteroide denominado *escualamina*, se aisló de tiburones.

Es probable que la línea de investigación más promisoria para los nuevos antibióticos se base en el conocimiento de la estructura genética elemental de los microbios, conocimiento que puede ayudarnos a identificar nuevos sitios de acción para los antimicrobianos. Por ejemplo, este es el enfoque que llevó a los adelantos en inhibidores de proteasa para el HIV. El desarrollo de moléculas totalmente sintéticas (como quinolonas y oxazolidinonas) tendrá una importancia cada vez mayor.

Tal vez haya un interés renovado en la *fagoterapia*. Hace tiempo se observó que los bacteriófagos, virus que atacan las bacterias, eran capaces de matar bacterias patógenas específicas. Los primeros experimentos en fagoterapia no fueron muy exitosos, pero los científicos rusos en particular continuaron con ellos. En el ambiente, el suelo está lleno de bacteriófagos y se dice que cada dos días matan cerca de la mitad de las bacterias de la Tierra. De manera similar, muchas bacterias producen péptidos antimicrobianos denominados *bacteriocinas* (véase **Capítulo 14**, página 391). La investigación demostró que algunos muestran un amplio espectro de actividad mientras que otros tienen un espectro estrecho. Los mecanismos de acción difieren de los de la mayoría de los antibióticos. Algunas bacteriocinas afectan la membrana celular y otras afectan la producción de proteínas. La toxicidad oral de las bacteriocinas es muy baja.

Siempre debe considerarse el descubrimiento accidental o serendipia. Por ejemplo, vale la pena mencionar que la primera quinolona, el ácido nalidíxico, se descubrió como un intermediario de la síntesis de un fármaco antipalúdico, la cloroquina, y que en un inicio las oxazolidinonas se elaboraron para tratar enfermedades en las plantas.

Por último, se necesitan especialmente nuevos fármacos antivirales, así como antimicóticos y antiparasitarios eficaces contra helmintos y protozoos, porque nuestro arsenal en estas categorías es muy limitado.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Qué son las defensinas? (*Pista*: véase **Capítulo 16**). **20-19**

## Caso clínico resuelto

La doctora Singh indica doripenem a su paciente. Este fármaco es un carbapenémico que tiene un espectro extremadamente amplio y es en especial eficaz contra *P. aeruginosa*. La paciente se recupera de su infección y no presenta más complicaciones por su cirugía.

# Reseña de estudio

Visite el área de estudio en el sitio web para explorar la microbiología interactiva. Evalúe sus conocimientos con las preguntas de cada capítulo.

## Introducción (p. 548)

1. Un antimicrobiano es una sustancia química que destruye los microorganismos patógenos con daño mínimo a los tejidos del huésped.
2. Los agentes antimicrobianos incluyen las sustancias químicas que combaten la enfermedad en el cuerpo.

## Historia de la farmacoterapia (pp. 549-550)

1. Paul Ehrlich desarrolló el concepto de la farmacoterapia para tratar las enfermedades microbianas; previó el desarrollo de los agentes antimicrobianos, que matarían los microorganismos patógenos sin dañar al huésped.
2. Las sulfas adquirieron importancia a fines de la década de 1930.
3. Alexander Fleming descubrió el primer antibiótico, la penicilina, en 1929; los primeros ensayos clínicos se realizaron en 1940.

## Espectro de actividad antimicrobiana (pp. 550-551)

1. Los fármacos antibacterianos afectan varios sitios en una célula procarionte.
2. Las infecciones por hongos, protozoos y helmintos son más difíciles de tratar debido a que estos organismos están formados por células eucariontes.
3. Los fármacos de espectro reducido afectan solo un grupo seleccionado de microbios, por ejemplo, las células grampositivas; los fármacos de amplio espectro afectan a una gama más diversa de microbios.
4. Los fármacos hidrófilos pequeños pueden afectar a las células gramnegativas.
5. Los agentes antimicrobianos no deben causar un perjuicio excesivo a la microflora normal.
6. Las sobreinfecciones suceden cuando un patógeno desarrolla resistencia al fármaco que se está utilizando o cuando la microflora normalmente resistente se multiplica de manera excesiva.

## Mecanismos de acción de los fármacos antimicrobianos (pp. 551-553)

1. En general, los antimicrobianos actúan ya sea matando directamente los microorganismos (bactericida) o inhibiendo su crecimiento (bacteriostático).
2. Algunos agentes, como la penicilina, inhiben la síntesis de la pared celular de las bacterias.
3. Otros agentes, como el cloranfenicol, las tetraciclinas y la estreptomicina, inhiben la síntesis de proteínas porque actúan sobre los ribosomas 70S.
4. Los agentes antimicóticos se dirigen a las membranas plasmáticas.
5. Algunos agentes inhiben la síntesis de ácidos nucleicos.
6. Los agentes, como la sulfanilamida actúan como antimetabolitos porque inhiben de manera competitiva la actividad enzimática.

## Fármacos antimicrobianos usuales (pp. 554-567)

### Antibióticos antibacterianos: inhibidores de la síntesis de la pared celular (pp. 554-559)

1. Todas las penicilinas contienen un anillo β-lactámico.
2. Las penicilinas naturales producidas por *Penicillium* son eficaces contra los cocos grampositivos y las espiroquetas.
3. Las penicilinasas (β-lactamasas) son enzimas bacterianas que destruyen las penicilinas naturales.
4. Las penicilinas semisintéticas se producen en el laboratorio mediante el agregado de diferentes cadenas laterales sobre el anillo β-lactámico formado por el hongo.
5. Las penicilinas semisintéticas son resistentes a las penicilinasas y tienen un espectro de actividad más amplio que las penicilinas naturales.
6. Los carbapenémicos son antibióticos de amplio espectro que inhiben la síntesis de la pared celular.
7. El monobactámico aztreonam afecta solo a las bacterias gramnegativas.
8. Las cefalosporinas inhiben la síntesis de la pared celular y se utilizan para cepas resistentes a la penicilina.
9. Los antibióticos polipeptídicos como la bacitracina inhiben la síntesis de la pared celular, sobre todo en las bacterias grampositivas.
10. La vancomicina inhibe la síntesis de la pared celular y puede utilizarse para matar estafilococos productores de penicilinasa.

### Antibióticos antimicobacterianos (pp. 559-560)

11. La isoniacida (INH) y el etambutol inhiben la síntesis de la pared celular en las micobacterias.

### Inhibidores de la síntesis de proteínas (pp. 560-562)

12. El cloranfenicol, los aminoglucósidos, las tetraciclinas, las glicilciclinas, los macrólidos, las estreptograminas, las oxazolidinonas y las pleuromutilinas inhiben la síntesis de proteínas en los ribosomas 70S.

### Alteración de la membrana citoplasmática (p. 562)

13. Los lipopéptidos polimixina B y bacitracina causan alteración de las membranas plasmáticas.

### Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos (pp. 562-563)

14. La rifampicina inhibe la síntesis del mRNA; se utiliza para tratar la tuberculosis.
15. Las quinolonas y las fluoroquinolonas inhiben la DNA girasa para el tratamiento de las infecciones urinarias.

### Inhibidores competitivos de la síntesis de metabolitos esenciales (p. 563)

16. Las sulfonamidas inhiben competitivamente la síntesis del ácido fólico.
17. El TMP-SMX inhibe competitivamente la síntesis del ácido dihidrofólico.

### Fármacos antimicóticos (pp. 564-565)

18. Los polienos, como la nistatina y la anfotericina B, se combinan con los esteroles de la membrana citoplasmática y son fungicidas.
19. Los azoles y las alilaminas interfieren con la síntesis de los esteroles y se utilizan para tratar micosis cutáneas y sistémicas.
20. Las equinocandinas interfieren con la síntesis de la pared celular de los hongos.
21. El agente antimicótico flucitosina es un antimetabolito de la citosina.
22. La griseofulvina interfiere con la división de las células eucariontes y se utiliza sobre todo para tratar infecciones cutáneas causadas por hongos.

### Fármacos antivirales (pp. 565-567)

23. Los inhibidores de la entrada y la fusión se unen a la adherencia del HIV y los sitios receptores.
24. Los análogos de nucleósidos y nucleótidos, como aciclovir y zidovudina, inhiben la síntesis de DNA o RNA.
25. Los inhibidores de las enzimas virales se utilizan para tratar la influenza y la infección por HIV.
26. Los alfa-interferones inhiben la diseminación del virus a nuevas células.

### Fármacos antiprotozoos y antihelmínticos (p. 567)

27. La cloroquina, la artemisina, la quinacrina, la diiodohidroxiquinina, la pentamidina y el metronidazol se utilizan para tratar las infecciones por protozoos.
28. Los fármacos antihelmínticos incluyen mebendazol, praziquantel e ivermectina.

## Pruebas para guiar el tratamiento con antimicrobianos (pp. 567-569)

1. Estas pruebas se utilizan para determinar el agente antimicrobiano que con más probabilidad combate a un patógeno específico.
2. Estas pruebas se emplean cuando no puede predecirse la sensibilidad al antimicrobiano o cuando surge resistencia al fármaco.

### Antibiograma por difusión (p. 568)

3. En esta prueba, también conocida como prueba de Kirby-Bauer, un cultivo bacteriano se inocula en medio agar, y discos de papel de filtro impregnados con agentes antimicrobianos se colocan sobre el cultivo.
4. Tras la incubación, el diámetro de la zona de inhibición se usa para determinar si el microorganismo es sensible, tiene sensibilidad intermedia o es resistente al fármaco.
5. La CIM es la menor concentración del fármaco capaz de prevenir el crecimiento microbiano y puede estimarse mediante la prueba E.

### Prueba de dilución en caldo (antibiograma por dilución) (pp. 568-569)

6. En una prueba de dilución en caldo, el microorganismo crece en un medio líquido que contiene diferentes concentraciones de un agente antimicrobiano.
7. La menor concentración de un agente antimicrobiano que mata las bacterias se denomina concentración bactericida mínima (CBM).

## Resistencia a los agentes antimicrobianos (pp. 569-574)

1. Muchas enfermedades bacterianas, antes tratables con antibióticos, se han tornado resistentes a ellos.
2. Las superbacterias son bacterias resistentes a varios antibióticos.
3. Los factores de resistencia al fármaco se transfieren en forma horizontal entre las bacterias.
4. La resistencia puede deberse a la destrucción enzimática de un fármaco, a que evitan la penetración del fármaco a su sitio de acción dentro del microorganismo, a los cambios celulares o metabólicos en los sitios donde actúan o al eflujo rápido del antibiótico.
3. La resistencia puede minimizarse por el uso estricto de fármacos en las concentraciones y dosis adecuadas.

## Seguridad de los antibióticos (p. 574)

1. Antes del uso de antibióticos, debe evaluarse el riesgo (p. ej., efectos colaterales) frente al beneficio (p. ej., curación de una infección).

## Efectos de las combinaciones de fármacos (p. 574)

1. Algunas combinaciones de fármacos son sinérgicas; son más eficaces cuando se administran juntos.
2. Algunas combinaciones de fármacos son antagónicas; cuando se administran juntos, ambos fármacos son menos eficaces que cuando se administran por separado.

## El futuro de los agentes antimicrobianos (pp. 574-575)

1. Nuevos agentes incluyen los péptidos antimicrobianos, las bacteriocinas y los bacteriófagos.
2. Los factores de virulencia en lugar de los factores de crecimiento celulares pueden proporcionar nuevos sitios de acción.

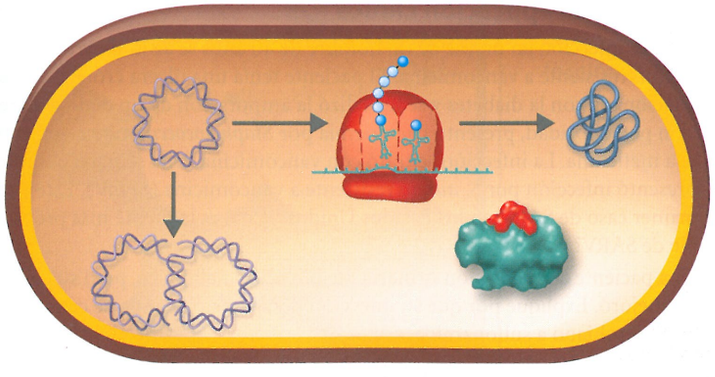
# Cuestionario de estudio

Al final del libro pueden consultarse las respuestas de las Preguntas de revisión, opciones múltiples, de razonamiento y de aplicación clínica.

## Conocimientos y comprensión

### Preguntas de revisión

1. DIBÚJELO Muestre el sitio donde actúan los siguientes antibióticos: ciprofloxacina, tetraciclina, estreptomicina, vancomicina, polimixina B, sulfanilamida, rifampicina, eritromicina.



2. Mencione y explique cinco criterios utilizados para identificar un agente antimicrobiano eficaz.
3. ¿Qué problemas similares se encuentran con los fármacos antivirales, antimicóticos, antiprotozoos y antihelmínticos?
4. Defina *resistencia a los fármacos.* ¿Cómo se produce? ¿Qué medidas pueden tomarse para minimizar la resistencia a los fármacos?
5. Mencione las ventajas de utilizar dos agentes antimicrobianos de modo simultáneo para tratar una enfermedad. ¿Qué problema puede encontrarse al usar dos fármacos?
6. ¿Por qué muere una célula después de los siguientes mecanismos de acción de los antimicrobianos?
   **a.** El colistimetato se une a los fosfolípidos.
   **b.** La kanamicina se une a los ribosomas 70S.
7. ¿Cómo se inhibe la traducción con cada uno de los siguientes antimicrobianos?
   **a.** cloranfenicol
   **b.** eritromicina
   **c.** tetraciclina
   **d.** estreptomicina
   **e.** oxazolidinona
   **f.** estreptogramina
8. La didesoxinosina (ddI) es un antimetabolito de guanina. En el ddI, falta el –OH en el carbono 3. ¿Cómo hace el ddI para inhibir la síntesis de DNA?
9. Compare el mecanismo de acción de los siguientes pares:
   **a.** penicilina y equinocandina
   **b.** imidazol y polimixina B
10. NÓMBRELO Este microorganismo no es susceptible a los antibióticos ni a los bloqueos neuromusculares, pero es susceptible a los inhibidores de proteasa.

## Preguntas de opciones múltiples

1. ¿Cuál de los siguientes pares *no se corresponde?*
   a. antihelmíntico-inhibición de la fosforilación oxidativa
   b. antihelmíntico-inhibición de la síntesis de la pared celular
   c. antimicótico-alteración de la membrana plasmática
   d. antimicótico-inhibición de la mitosis
   e. antiviral-inhibición de la síntesis de DNA
2. Los siguientes son mecanismos de acción de los fármacos antivirales *excepto*
   a. inhibición de la síntesis de proteínas en los ribosomas 70S.
   b. inhibición de la síntesis de DNA.
   c. inhibición de la síntesis de RNA.
   d. inhibición de la descapsidación.
   e. Todos los anteriores son mecanismos de acción de los fármacos antivirales.
3. ¿Cuál de los siguientes mecanismos de acción podrían no ser fungicidas?
   a. inhibición de la síntesis de peptidoglucano.
   b. inhibición de la mitosis.
   c. alteración de la membrana plasmática.
   d. inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos.
   e. Todos los anteriores son mecanismos de acción de los fungicidas.
4. Un agente antimicrobiano debe cumplir los siguientes criterios *excepto*
   a. toxicidad selectiva.
   b. producción de hipersensibilidad.
   c. un espectro reducido de actividad.
   d. falta de producción de resistencia al fármaco.
   e. Todos los anteriores son criterios necesarios para un antimicrobiano.
5. La actividad antimicrobiana más selectiva la mostraría un fármaco que
   a. inhibe la síntesis de la pared celular.
   b. inhibe la síntesis de proteínas.
   c. altera la membrana citoplasmática.
   d. inhibe la síntesis de ácidos nucleicos.
   e. todos los anteriores.
6. Los antibióticos que inhiben la traducción tiene efectos colaterales
   a. porque todas las células tienen proteínas.
   b. solo en algunas células que forman proteínas.
   c. porque las células eucariontes tienen ribosomas 80S.
   d. en los ribosomas 70S de las células eucariontes.
   e. Ninguna de los anteriores es correcta.
7. ¿Cuál de las siguientes acciones *no* afectará a las células eucariontes?
   a. inhibición del huso mitótico.
   b. unión con los esteroles.
   c. unión a los ribosomas 80S.
   d. unión al DNA.
   e. Todos los anteriores las afectarán.
8. La alteración de la membrana causa muerte porque
   a. la célula sufre lisis osmótica.
   b. se pierde el contenido celular.
   c. la célula sufre plasmólisis.
   d. la célula carece de una pared.
   e. Ninguna de los anteriores es correcta.
9. Un fármaco que se intercala en el DNA tiene los siguientes efectos. ¿Cuál conduce a los otros?
   a. Altera la transcripción.
   b. Altera la traducción.
   c. Interfiere con la replicación de la replicación del DNA.
   d. Produce mutaciones.
   e. Altera las proteínas.
10. El cloranfenicol se une a la porción 50S de un ribosoma, que interferirá con
    a. la transcripción en las células procariontes.
    b. la transcripción en las células eucariontes.
    c. la traducción en las células procariontes.
    d. la traducción en las células eucariontes.
    e. la síntesis del DNA.

## Preguntas de razonamiento

1. ¿Cuál de los siguientes antimicrobianos afecta las células humanas? Explique por qué o por qué no.
   a. penicilina
   b. indinavir
   c. eritromicina
   d. polimixina
2. ¿Por qué la idoxuridina es eficaz si las células del huésped también contienen DNA?
3. Algunas bacterias adquieren resistencia a la tetraciclina porque no forman porinas. ¿Por qué puede detectarse una mutante deficiente en porinas por su incapacidad para crecer en un medio que contiene una fuente única de carbono como el ácido succínico?
4. En un antibiograma por difusión se obtuvieron los siguientes datos.

| Antibiótico | Halo de inhibición |
|---|---|
| A | 15 mm |
| B | 0 mm |
| C | 7 mm |
| D | 15 mm |

   a. ¿Cuál antibiótico fue más eficaz contra la bacteria probada?
   b. ¿Qué antibiótico recomendaría para el tratamiento de una enfermedad causada por esta bacteria?
   c. El antibiótico A ¿es bactericida o bacteriostático? ¿Cómo lo explica?
5. ¿Por qué supone que *Streptomyces griseus* produce una enzima que inactiva a la estreptomicina? ¿Por qué esta enzima se produce temprano en el metabolismo?
6. En un antibiograma por dilución se obtuvieron los siguientes resultados.

| Concentración de antibiótico | Crecimiento | Crecimiento en subcultivo |
|---|---|---|
| 200 µg/mL | – | – |
| 100 µg/mL | – | + |
| 50 µg/mL | + | + |
| 25 µg/mL | + | + |

   a. La CIM de este antibiótico es _____.
   b. La CBM de este antibiótico es _____.

## Preguntas de aplicación clínica

1. De una infección en un pie de un hombre de 40 años se aisló *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina. El paciente tenía una úlcera crónica de pie relacionada con la diabetes y se le realizó la amputación de un dedo del pie. Con posterioridad, presentó bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. La infección se trató con vancomicina. Una semana después, presentó infección por *S. aureus* resistente a vancomicina (SARV). Este es el primer caso de SARV en los Estados Unidos, ¿Cuál es la fuente más probable de SARV?
2. Una paciente con infección urinaria recibió ácido nalidíxico, pero su cuadro no mejoró. Explique por qué su infección desapareció cuando se cambió el antimicrobiano a sulfonamida.
3. Un paciente con angina estreptocócica tomó penicilina durante dos días de un régimen indicado de 10 días. Como se sintió mejor, dejó los comprimidos restantes de penicilina para alguna otra vez. Después de tres días más, sufrió una recaída de su angina. Explique la causa probable de esta recaída.



## Desde la clínica

Como enfermero de admisión en la clínica, atiende a un niño de 5 años con una erupción en sus manos y pies. La madre le explica que tiene el exantema desde hace unos pocos días. No presenta otros síntomas. El resto de los miembros de la familia está bien. El niño concurre a un jardín de infantes y a una guardería. Su temperatura es de 37,6 °C. Usted primero evalúa la erupción y nota que es maculopapulosa con escasas vesículas. Ya vio algunas de estas erupciones este mes. **¿Esto es un exantema o un enantema?**

*Pista: lea acerca de las enfermedades virales de la piel en las páginas 590-595.*

W Nota: las respuestas de **Desde la clínica** se encuentran en el sitio web de este libro.

21

# Enfermedades microbianas de la piel y de los ojos

La piel, que cubre y protege el cuerpo, constituye la primera barrera de defensa del organismo contra los agentes patógenos. Como barrera física, a los agentes patógenos les resulta casi imposible atravesarla. Sin embargo, los microbios pueden ingresar a través de la soluciones de continuidad de la piel que no se advierten con facilidad y las formas larvarias de algunos parásitos pueden penetrar incluso la piel intacta.

La piel es un sitio inhóspito para la mayoría de los microorganismos porque las secreciones cutáneas son ácidas y la mayor parte de la piel contiene poca humedad. Sin embargo, algunas partes del cuerpo, como las axilas y las ingles, tienen humedad suficiente para favorecer el desarrollo relativamente numeroso de bacterias. Las regiones más secas, como el cuero cabelludo, albergan cantidades bastante menores de microorganismos. Unos pocos microbios que colonizan la piel pueden causar enfermedad. Una de estas bacterias es *Staphylococcus aureus,* que se observa en la fotografía. El **Caso clínico** de este capítulo describe cómo un patógeno oportunista puede causar una infección cutánea.

**Microfotografía electrónica de barrido (MEB) reforzada con color de *Staphylococcus aureus*, bacterias que con frecuencia viven sobre la piel o la nariz de personas sanas.**

# Estructura y función de la piel

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**21-1** Describir la estructura de la piel y las mucosas, y los modos en los que los patógenos pueden invadirlas.

La piel de un adulto normal ocupa una superficie de alrededor de 1,9 $m^2$ y su espesor varía entre 0,05 y 3,0 mm. La piel tiene dos partes principales, la epidermis y la dermis (Fig. 21.1). La **epidermis** es la porción más delgada y externa, compuesta por varias capas de células epiteliales. La capa más superficial de la epidermis, el *estrato córneo*, está compuesta por células muertas que contienen una proteína impermeable denominada **queratina**. Cuando está intacta, la epidermis es una barrera física eficaz contra los microorganismos.

La **dermis** es la capa interna y gruesa de la piel, y está compuesta sobre todo por tejido conectivo. Los folículos pilosos, los conductos de las glándulas sudoríparas y los conductos de las glándulas sebáceas de la dermis son las vías por las cuales los microorganismos pueden ingresar en la piel y penetrar en los tejidos más profundos.

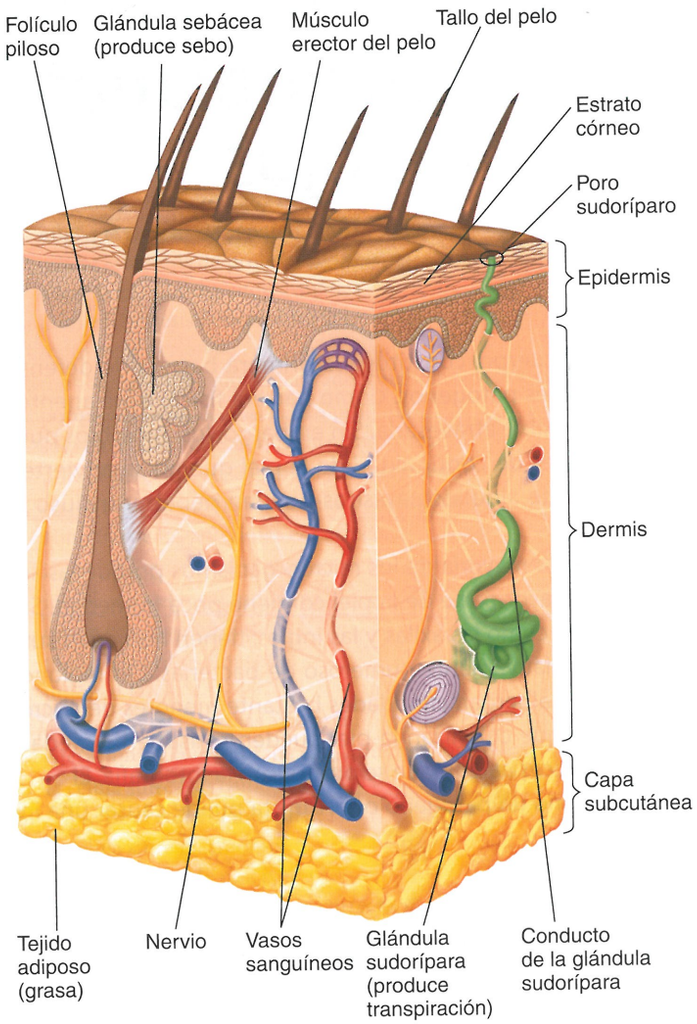



**Figura 21.1 Estructura de la piel humana.** Nótese el espacio que existe entre el folículo piloso y el tallo del pelo, a través del cual los microbios pueden penetrar hasta los tejidos más profundos. También pueden penetrar en la piel a través de los poros.

**?** Con esta ilustración, ¿cuáles considera usted que sean los puntos débiles de la piel intacta que permiten alcanzar los tejidos subyacentes?

La *transpiración* provee humedad y algunos nutrientes para el crecimiento microbiano. Sin embargo, contiene sal, que inhibe a varios microorganismos, la enzima lisozima, que puede degradar las paredes celulares de ciertas bacterias y, como ya se mencionó, péptidos antimicrobianos.

El *sebo*, secretado por las glándulas sebáceas, es una mezcla de lípidos (ácidos grasos insaturados), proteínas y sales que evitan que la piel y el pelo se resequen. Aunque los ácidos grasos inhiben el crecimiento de algunos patógenos, el sebo, como la transpiración, también proporcionan nutrientes para varios microorganismos.

## Mucosas

En los revestimientos de las cavidades corporales, como los asociados con los aparatos digestivo, respiratorio, urinario y genital, la barrera protectora exterior es diferente de la de la piel; consta de un grupo compacto de *células epiteliales* dispuestas en capas finas. Estas células se unen por su base a una capa de material extracelular denominado *membrana basal*. Varias de estas células segregan moco –de allí su nombre de **membrana mucosa**, o **mucosa–**. Otras células de la mucosa tienen cilios; y en el aparato respiratorio, la capa mucosa atrapa partículas, incluso microorganismos, que por un efecto de barrido los cilios transportan hacia arriba y afuera del organismo (véase Fig. 16.3, página 444). Las mucosas suelen ser ácidas, lo que tiende a limitar sus poblaciones microbianas. Asimismo, las lágrimas lavan de manera mecánica las membranas de los ojos, y la lisozima que contienen destruye las paredes celulares de algunas bacterias. Las mucosas suelen presentar pliegues para aumentar al máximo su superficie; la superficie total en un ser humano promedio es de alrededor de 400 $m^2$, mucho mayor que la superficie de la piel.

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

✓ La humedad en la transpiración favorece el crecimiento bacteriano. ¿Qué factores de la transpiración desalientan el crecimiento? **21-1**

# Microflora normal de la piel

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**21-2** Dar ejemplos de microflora normal de la piel y establecer la ubicación general y las funciones ecológicas de sus miembros.

Aunque la piel suele ser inhóspita para la mayoría de los microorganismos, permite el crecimiento de ciertos microbios a los que se considera parte de la microflora normal. En las zonas superficiales de la piel, algunas bacterias aerobias producen ácidos grasos a partir del sebo, que inhiben a varios microbios y permiten la proliferación de las bacterias mejor adaptadas.

Los microorganismos que encuentran en la piel un ambiente propicio resisten la desecación y las concentraciones elevadas de sal. La microflora normal de la piel contiene cantidades relativamente grandes de bacterias grampositivas, como estafilococos y micrococos. Estas bacterias tienden a ser resistentes en ambientes secos y en presiones osmóticas elevadas que pueden encontrarse en soluciones

concentradas de sal o de azúcares. Las microfotografías electrónicas de barrido muestran que las bacterias de la piel tienden a agruparse en racimos pequeños. El lavado vigoroso puede reducir su cantidad, pero no las elimina. Los microorganismos que permanecen después del lavado en los folículos pilosos y en las glándulas sudoríparas restablecerán pronto las poblaciones normales. Las zonas del cuerpo con humedad mayor, como las axilas y las ingles, tienen poblaciones mayores de microbios, que metabolizan las secreciones de las glándulas sudoríparas y son los principales determinantes del olor corporal.

Asimismo, parte de la microflora normal de la piel está constituida por bacilos grampositivos pleomorfos denominados *difteroides*. Algunos de ellos, como *Propionibacterium acnes*, son típicamente anaerobios y habitan en el folículo piloso. Las secreciones de las glándulas sebáceas (sebo) favorecen su crecimiento que, como se verá, constituye un factor para el acné. Estas bacterias producen ácido propiónico, que contribuye a mantener el pH bajo de la piel, en general entre 3 y 5. Otros difteroides, como *Corynebacterium xerosis*, son aerobios y habitan la superficie cutánea.

Escasas bacterias gramnegativas, sobre todo *Acinetobacter*, colonizan la piel. Una levadura, *Malassezia furfur* puede crecer en las secreciones grasas de la piel y se considera que es la causa de la afección descamativa conocida como *caspa*. Los champúes para el tratamiento de la caspa contienen el antibiótico ketoconazol o cinc piritiona o sulfuro de selenio. Todos son activos contra esta levadura.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Con más probabilidad, ¿las bacterias de la piel son grampositivas o gramnegativas? **21-2**

# Enfermedades microbianas de la piel

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**21-3** Diferenciar estafilococo de estreptococo y mencionar varias infecciones de la piel causadas por cada uno.

**21-4** Mencionar el agente causal, el modo de transmisión y los síntomas clínicos de dermatitis por *Pseudomonas*, otitis externa y acné.

**21-5** Mencionar el agente causal, el modo de transmisión y los síntomas clínicos de estas infecciones de la piel: verrugas, viruela, viruela de los simios, varicela, herpes zóster (culebrilla), herpes simple, sarampión, rubéola, quinta enfermedad (eritema infeccioso) y roséola.

**21-6** Diferenciar las formas cutáneas de las formas subcutáneas de las micosis y dar un ejemplo de cada una.

**21-7** Mencionar el agente causal y los factores que predisponen a la candidiasis.

**21-8** Mencionar el agente causal, el modo de transmisión, los síntomas clínicos y el tratamiento de la sarna y la pediculosis.

Las erupciones y las lesiones de la piel no indican necesariamente una infección cutánea; de hecho, varias enfermedades que se manifiestan por lesiones en la piel son en realidad enfermedades sistémicas que afectan órganos internos. A menudo, el diagnóstico preliminar se basa en el aspecto de la erupción, de modo que es importante comprender los términos que describen las erupciones. Por ejemplo, las lesiones pequeñas y llenas de líquido son **vesículas** (Fig. 21.2a); las vesículas de más de 1 cm de diámetro se denominan **ampollas** (Fig. 21.2b). Las lesiones planas y enrojecidas constituyen las **máculas** (Fig. 21.2c). Las lesiones sobreelevadas se conocen como **pápulas** o, cuando contienen pus, **pústulas** (Fig. 21.2d). La erupción de la piel que se origina por enfermedades se denomina **exantema**; en el caso de las mucosas, como la del interior de la boca, esta erupción se denomina **enantema**.

## Enfermedades bacterianas de la piel

Dos géneros de bacterias, *Staphylococcus* y *Streptococcus*, son causantes frecuentes de enfermedades relacionadas con la piel y ameritan una descripción especial. También nos referiremos a estas bacterias en capítulos posteriores en relación con otros órganos y afecciones. Las infecciones superficiales de la piel por estafilococos y estreptococos son muy comunes. Ambos géneros también producen enzimas invasoras y toxinas nocivas.

### Infecciones estafilocócicas de la piel

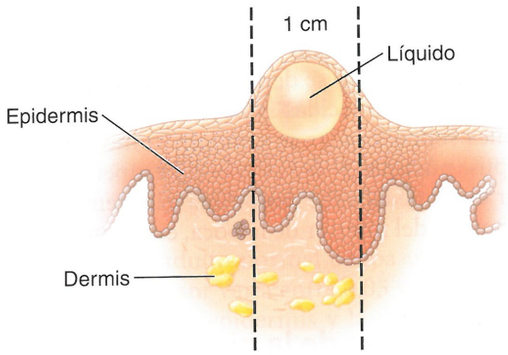
Los estafilococos son bacterias grampositivas esféricas (cocos) que se disponen en formas de racimos irregulares como uvas (véase Fig. 4.1d, página 74 y Fig. 11.22, página 309). Para casi todos los propósitos clínicos, estas bacterias pueden clasificarse en las que producen **coagulasa**, una enzima que coagula (forma coágulos) la fibrina en la sangre, y las que no lo hacen.

Las cepas coagulasa negativa, como *Staphylococcus epidermidis*, son muy comunes en la piel, donde pueden constituir el 90% de la microflora normal. En general, son patógenas solo cuando se rompe la barrera de la piel o se la invade en un procedimiento médico, como la inserción o la eliminación de catéteres intravenosos. En la superficie del catéter (Fig. 21.3), las bacterias están rodeadas por una capa mucilaginosa de material capsular (véanse las descripciones acerca de las películas biológicas en las páginas 54 y 156) que las protegen de la desecación y de los desinfectantes. Este es un factor fundamental en su importancia como patógenos asociado a la atención sanitaria.

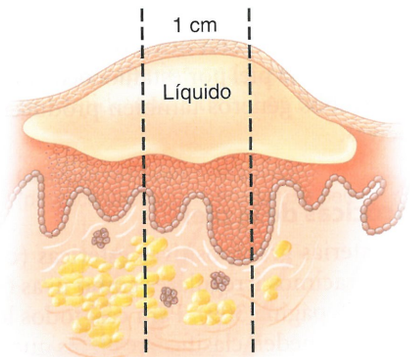
### Caso clínico: lecciones de natación

Molly Seidel, una enfermera practicante pediátrica, examina a Donald, de 9 años, y a su hermana, Sharon, de 6 años. Según la madre, ambos niños presentaron erupciones a la hora de la cena, la noche anterior. Las erupciones tienen una distribución similar sobre la parte anterior del torso y los muslos. Se observa secreción de líquido turbio cuando los niños se rascan las lesiones sobreelevadas y pruriginosas. Molly ya ha visto hoy varios casos de erupciones cutáneas en niños. Ha diagnosticado dos niños con varicela y ha recetado penicilina para otro niño con foliculitis estafilocócica.

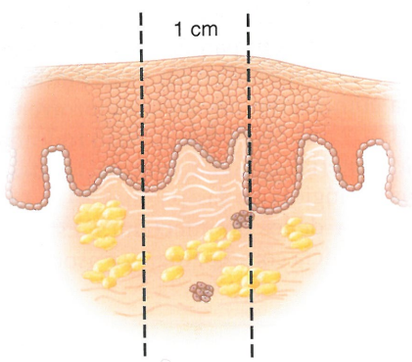
**¿Qué debería hacer Molly a continuación? Siga leyendo para descubrirlo.**



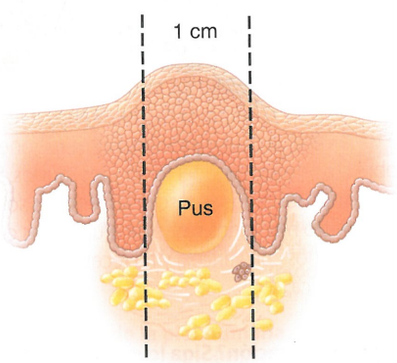

**(a)** Vesícula




**(b)** Ampolla




**(c)** Mácula

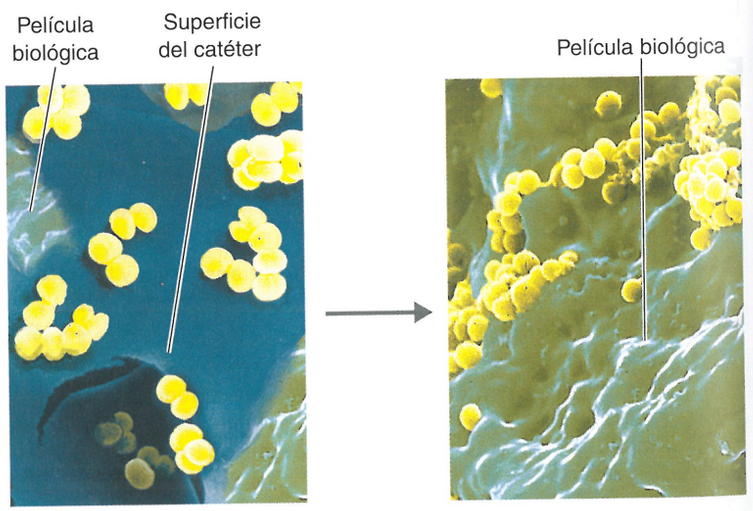



**(d)** Pústula (pápulas)

**Figura 21.2 Lesiones de la piel. (a)** Las vesículas son lesiones pequeñas que contienen líquido. **(b)** Las ampollas son lesiones más grandes que contienen líquido. **(c)** Las máculas son lesiones planas, a menudo rojizas. **(d)** Las pápulas son lesiones sobreelevadas; cuando contienen pus, como se muestra aquí, se denominan pústulas.

**?** Estas lesiones de la piel, ¿son exantemas o enantemas?

*Staphylococcus aureus* es el más patógeno de los estafilococos (véase también la descripción de SARM del **Capítulo 20**). Es un residente permanente de las vías nasales del 20% de la población y un 60% adicional lo tiene como portador ocasional. Puede sobrevivir durante meses sobre las superficies. De manera típica, suele formar colonias de color amarillo dorado. Esta pigmentación lo protege contra los efectos antimicrobianos de la luz solar; las mutantes sin pigmentación son más susceptibles a su destrucción por los neutrófilos. Si se compara con el microorganismo relacionado más inocuo *S. epidermidis*, *S. aureus* tiene cerca de 300 000 más pares de bases en su genoma, gran parte dedicado a una serie impresionante de factores de virulencia y medios para evadir las defensas del huésped. Casi todas las cepas patógenas de *S. aureus* son coagulasa positiva. Esto es importante porque hay una correlación firme entre la capacidad de la bacteria para formar coagulasa y su producción de toxinas nocivas, muchas de las cuales facilitan la diseminación del microorganismo en el tejido, lo dañan o resultan letales para las defensas del huésped. Además, algunas cepas pueden causar sepsis potencialmente mortal (**Capítulo 23**, página 639), y otras producen *enterotoxinas* que afectan el tubo digestivo (véase **Capítulo 25**, páginas 713-714).




**(a)** Superficie del catéter con bacterias adheridas. Comienza a aparecer la película biológica, verde claro.

**(b)** La mayor parte de las bacterias productoras de la sustancia mucilaginosa no se observan porque están debajo de la película biológica.

**Figura 21.3 Estafilococos coagulasa negativa.** Estas bacterias, productoras de una sustancia mucilaginosa, se adhieren a las superficies como se observa en los catéteres plásticos de estas fotos. Una vez adheridos a la superficie **(a)**, comienzan a dividirse. Por último **(b)**, toda la superficie está recubierta por una película biológica (*biofilm*) que contiene los microorganismos.

**?** ¿Cuál es la fuente más probable de las bacterias que crecen en el catéter?



**Figura 21.4 Lesiones del impétigo.** Esta enfermedad se caracteriza por pústulas aisladas que luego forman una costra.

? ¿Qué otras bacterias producen también impétigo?

Una vez que *S. aureus* infecta la piel, estimula una respuesta inflamatoria vigorosa, y los macrófagos y los neutrófilos son atraídos al sitio de la infección. Sin embargo, las bacterias tienen varias maneras de evadir las defensas del huésped. Casi todas las cepas segregan una proteína que bloquea la quimiotaxis de los neutrófilos al sitio de la infección, y si la bacteria encuentra las células fagocíticas, a menudo produce toxinas que las destruye. Es resistente a la opsonización (véase página 450) pero, si esto falla, puede sobrevivir bien dentro del fagosoma. Otras proteínas que segrega la bacteria neutralizan los péptidos antimicrobianos defensinas sobre la piel y su pared celular es resistente a la lisozima (véase página 83). Algunas veces responde al sistema inmunitario como un superantígeno (véase página 427), pero a menudo puede evadir el sistema inmunitario adaptativo por completo. Todos los seres humanos poseen anticuerpos contra *S. aureus*, pero no impiden de manera eficaz las infecciones repetidas. En hospitales y en la comunidad, han surgido cepas de *S. aureus* resistentes a los antibióticos. (Véase **Enfoque clínico**, página 411, así como la descripción de SARM, página 558).

Dado que el microorganismo se encuentra con frecuencia en las vías nasales humanas, a menudo es transportado desde allí a la piel, donde puede ingresar en el organismo a través de una abertura natural en la barrera de la piel, como el folículo piloso (véase Fig. 21.1). Estas infecciones, conocidas como **foliculitis**, suelen aparecer como granitos. El folículo infectado de una pestaña se denomina **orzuelo**. Una infección del folículo piloso más grave es el **forúnculo** (grano), que es un tipo de **absceso**, una zona localizada de pus rodeada por tejido inflamado. Los antibióticos no penetran bien en los abscesos y, por consiguiente, la infección es difícil de tratar. Con frecuencia, el drenaje de pus del absceso es el paso inicial para el tratamiento exitoso.

Cuando el cuerpo no logra circunscribir un forúnculo, es posible que invada el tejido circundante. Este daño extenso se denomina **ántrax**, una inflamación dura, redondeada y profunda del tejido subcutáneo. En esta etapa de la infección, el paciente suele mostrar síntomas de enfermedad generalizada con fiebre.

Los estafilococos son el microorganismo causal más importante del **impétigo.** Es una infección cutánea muy contagiosa que afecta sobre todo a niños de 2 a 5 años, entre quienes se transmite por contacto directo. *Streptococcus pyogenes*, un patógeno que describiremos enseguida, también puede causar impétigo, aunque en menos casos. Algunas veces están implicados ambos microorganismos, *S. aureus* y *S. pyogenes*. El *impétigo no ampollar* (véase la ampolla en la Fig. 21.2b) es la forma más común. El patógeno suele ingresar a través de soluciones de continuidad menores de la piel. La infección también puede diseminarse a las áreas vecinas, un proceso denominado *autoinoculación*. Los síntomas son consecuencia de la respuesta del huésped a la infección. Por último, las lesiones se rompen y forman costras levemente coloreadas, como se muestra en la Figura 21.4. A veces se aplican antibióticos tópicos, si bien las lesiones suelen curar sin tratamiento y sin dejar cicatrices.

El otro tipo de impétigo, el *impétigo ampollar*, es causado por una toxina estafilocócica y es la forma localizada del **síndrome de la piel escaldada**. En realidad, hay dos serotipos de toxina; la toxina A, que permanece localizada, causa el impétigo ampollar, y la toxina B, que circula a sitios distantes, causa el síndrome de la piel escaldada, como se muestra en la Figura 21.5. Ambas toxinas causan la separación de las capas de la piel, *exfoliación*. Los brotes del impétigo ampollar son un problema frecuente en las salas de neonatología, donde la enfermedad se conoce como **pénfigo neonatal** o *impétigo del recién nacido*. (Véase la descripción del hexaclorofeno del Capítulo 7, página 188).

El síndrome de piel escaldada también es una característica de los estadios finales del **síndrome del shock tóxico (SST)**. En esta afección potencialmente mortal, la fiebre, los vómitos y la erupción semejante a la quemadura por exposición solar son seguidos por shock y en algunas ocasiones por insuficiencia orgánica, sobre todo



**Figura 21.5 Lesiones del síndrome de la piel escaldada.** Algunos estafilococos producen una toxina que determina el desprendimiento de la piel en láminas, como en la pierna de esta persona. Es muy probable que afecte a niños menores de 2 años de edad.

? ¿Cuál es el nombre de la toxina que produce este síndrome?

**ENFOQUE EN LAS ENFERMEDADES 21.1**

# Erupciones maculosas



El diagnóstico diferencial es el proceso de identificación de una enfermedad de un listado de posibles enfermedades que adecuan la información proveniente de examinar a un paciente. Un diagnóstico diferencial es importante para proporcionar el tratamiento inicial y para las pruebas de laboratorio. Por ejemplo, un niño de 4 años con antecedente de tos, conjuntivitis y fiebre (38,3 °C) ahora tiene un exantema maculoso que comenzó en su cara y cuello, y se extiende al resto del cuerpo. Utilice el cuadro que figura a continuación para identificar las infecciones que podrían causar estos síntomas. Para la solución, diríjase al sitio web de este libro.

| Enfermedad | Patógeno | Puerta de entrada | Síntomas | Modo de transmisión | Tratamiento |
|---|---|---|---|---|---|
| **ENFERMEDADES VIRALES** | En general, diagnosticadas por signos y síntomas clínicos; pueden ser confirmadas por serología o PCR | | | | |
| **Sarampión** | Virus del sarampión | Vías respiratorias | Máculas rojizas que aparecen primero en la cara y se diseminan al tronco y las extremidades | Aerosol | Ningún tratamiento; vacuna preexposición |
| **Rubéola** | Virus de la rubéola | Vías respiratorias | Enfermedad macular leve con una erupción que se asemeja a la del sarampión, pero menos extensa y que desaparece a los 3 días o menos | Aerosol | Ningún tratamiento; vacuna preexposición |
| **Quinta enfermedad** (eritema infeccioso) | Parvovirus respiratorio B19 | Vías respiratorias | Enfermedad leve con exantema facial macular | Aerosol | Ninguno |
| **Roséola** | Herpesvirus humano 6, herpesvirus humano 7 | Vías respiratorias | Fiebre elevada seguida por exantema macular en el cuerpo | Aerosol | Ninguno |
| **Enfermedad mano-pie-boca** | Enterovirus | Boca | Exantema plano o elevado | Aerosol; contacto directo | Ninguno |
| **ENFERMEDAD MICÓTICA** | Confirmada por tinción de Gram de raspados de piel | | | | |
| **Candidiasis** | *Candida albicans* | Piel, mucosas | Erupción macular | Contacto directo; infección endógena | Miconazol, clotrimazol (tópico) |

los riñones. Al principio, este síndrome se hizo conocido como la consecuencia de la proliferación de estafilococos asociada con la utilización de un tipo nuevo de tampón vaginal de gran capacidad de absorción; la correlación es importante sobre todo en los casos en los que se dejaban colocados durante períodos prolongados. Una toxina estafilocócica nueva denominada *toxina del shock tóxico* 1 (TSST-1) se forma en el foco de crecimiento y circula por el torrente sanguíneo. Se considera que los síntomas son la consecuencia de las propiedades de la toxina para comportarse como superantígeno (véase la descripción de tormenta de citocinas en el Capítulo 17).

En la actualidad, una minoría de casos de síndrome del shock tóxico se asocia con la menstruación. Los casos no menstruales suceden por infecciones estafilocócicas posteriores a cirugía de nariz en la que se utilizan compresas absorbentes luego de las incisiones quirúrgicas y en mujeres que dieron a luz recientemente.

## Infecciones estreptocócicas de la piel

Los estreptococos son cocos grampositivos. A diferencia de los estafilococos, los estreptococos suelen crecer en cadenas (véase Fig. 11.23, página 310). Antes de la división, cada coco se alarga en el eje de la cadena y luego se dividen las células (véase Fig. 4.1a, página 74). Los estreptococos causan una amplia variedad de afecciones que exceden las que se mencionan en este capítulo, como meningitis, neumonía, angina, otitis media, endocarditis, fiebre puerperal e incluso caries.

A medida que los estreptococos crecen segregan toxinas y enzimas, que son factores de virulencia que varían según las diferentes especies de estreptococos. Entre estas toxinas están las *hemolisinas*, que lisan los eritrocitos. Según la hemolisina que produzcan, los estreptococos se clasifican como alfa-hemolíticos, beta-hemolíticos y gamma-hemolíticos (en realidad, no hemolíticos) (véase Fig. 6.9, página 161). Las hemolisinas pueden lisar no solo los eritrocitos, sino casi cualquier tipo de célula. Sin embargo, no está determinada su función en la patogenia de la enfermedad.

A menudo, los estreptococos beta-hemolíticos se asocian con enfermedad humana. Este grupo se diferencia aún más en grupos serológicos, designados con las letras A hasta T, según los hidratos de carbono antigénicos de sus paredes celulares. Los **estreptococos del grupo A**, que son sinónimos de *Streptococcus pyogenes*, son los más importantes de los estreptococos beta-hemolíticos y se los cuenta entre los patógenos más comunes para el ser humano que producen

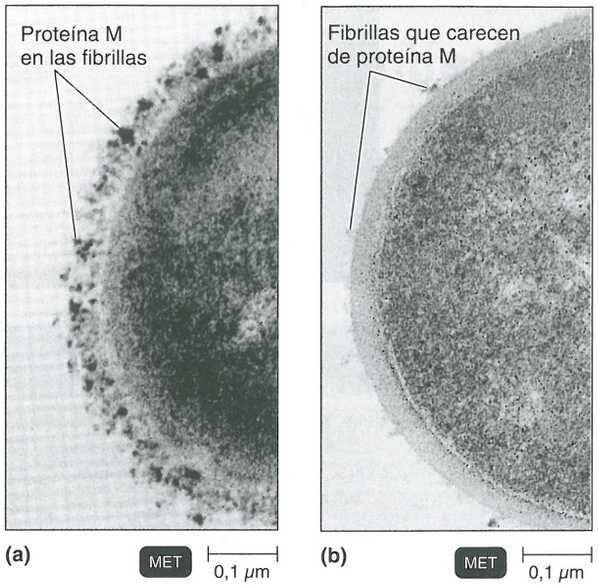



**Figura 21.6 Proteína M de los estreptococos beta-hemolíticos del grupo A.** **(a)** Parte de una célula que posee proteína M sobre una capa cubierta de fibrillas de superficie. **(b)** Parte de una célula que carece de proteína M.

? ¿Tiene la proteína M más posibilidades de ser antigénica que una cápsula polisacárida?

diversas enfermedades, algunas de ellas mortales. Estos estreptococos también producen ciertas enzimas, denominadas *estreptolisinas*, que lisan los eritrocitos y son tóxicas para los neutrófilos. Este grupo de patógenos se divide en más de 80 tipos inmunológicos de acuerdo con las propiedades antigénicas de la proteína M, presente en ciertas cepas (Fig. 21.6). Esta es una proteína del exterior de la pared celular y se encuentra sobre una capa cubierta de fibrillas. La proteína M evita la activación del complemento y permite que los microbios evadan la fagocitosis y sean destruidos por los neutrófilos (véase página 449). Asimismo, parece favorecer que las bacterias se adhieran a las mucosas y las colonicen. Otro factor de virulencia de los estreptococos del grupo A es su cápsula de ácido hialurónico. Las cepas excepcionalmente virulentas presentan aspecto mucoso en placas de agar sangre debido a que tienen una cápsula muy importante y poseen alto contenido de proteína M. El ácido hialurónico es poco inmunógeno (se asemeja al tejido conectivo humano) y se producen pocos anticuerpos contra la cápsula.

Los estreptococos del grupo A producen sustancias que favorecen la diseminación rápida de la infección a través de los tejidos y por medio de la licuefacción del pus. Entre ellas se encuentran las *estreptocinasas* (enzimas que disuelven los coágulos sanguíneos), la *hialuronidasa* (una enzima que disuelve el ácido hialurónico en el tejido conectivo, que actúa como cemento para mantener las células unidas) y las *desoxirribonucleasas* (enzimas que degradan el DNA).

Las infecciones estreptocócicas de la piel suelen ser localizadas pero, si las bacterias alcanzan tejidos más profundos, pueden ser muy destructivas.

Cuando *S. pyogenes* infecta la capa dérmica de la piel, causa una enfermedad grave, la **erisipela**, en la cual la piel presenta erupciones en placas rojizas con bordes sobreelevados (Fig. 21.7). La proliferación del microorganismo puede progresar hasta la destrucción



**Figura 21.7 Lesiones de erisipela, causadas por las toxinas del estreptococo beta-hemolítico del grupo A.**

? ¿Cuál es el nombre de la toxina que produce el enrojecimiento de la piel? (Ayuda: véase **Capítulo 15**).

local del tejido e incluso ingresar en el torrente sanguíneo y causar sepsis (página 639). La infección suele aparecer primero en la cara y con frecuencia está precedida por una angina estreptocócica. Es frecuente la fiebre elevada. Afortunadamente, *S. pyogenes* mantiene su sensibilidad a los antibióticos de tipo β-lactámico, sobre todo las cefalosporinas.

En Estados Unidos, cada año suceden unos 15 000 casos de infección estreptocócica invasiva del grupo A, causada por la denominada "bacteria carnívora o bacteria destructora de tejidos". La infección puede estar precipitada por soluciones de continuidad menores de la piel y con frecuencia no se reconocen los primeros síntomas, lo que retrasa el diagnóstico y el tratamiento, con consecuencias graves. Una vez establecida, la **fascitis necrosante** (Fig. 21.8) puede destruir



**Figura 21.8 Fascitis necrosante debida a estreptococo del grupo A.** El daño extenso de la fascia (lámina de tejido conectivo que une los músculos) puede necesitar cirugía reconstructiva o incluso la amputación de los miembros.

? ¿Cuál es el nombre de la principal toxina que produce la invasión tisular del patógeno?

W

**ENFOQUE EN LAS ENFERMEDADES 21.2**

# Erupciones vesiculosas y pustulosas



Un niño de 8 años tiene una erupción que consiste en lesiones vesiculosas con una duración de 5 días sobre su cuello y estómago. En el transcurso de 5 días, 73 estudiantes en su escuela elemental tienen una enfermedad que concuerda con la definición del caso. Utilice el cuadro que figura a continuación para identificar las infecciones que podrían causar estos síntomas. Para la solución, diríjase al sitio web de este libro.

| Enfermedad | Patógeno | Puerta de entrada | Síntomas | Modo de transmisión | Tratamiento |
|---|---|---|---|---|---|
| **ENFERMEDAD BACTERIANA** En general diagnosticada por cultivo de las bacterias | | | | | |
| **Impétigo** | *Staphylococcus aureus* | Piel | Vesículas en la piel | Contacto directo; fómites | Antibióticos tópicos |
| **ENFERMEDADES VIRALES** En general diagnosticadas por signos y síntomas clínicos y pueden ser confirmadas por serología o PCR | | | | | |
| **Viruela** | Virus de la viruela | Vías respiratorias | Pústulas que pueden ser casi confluentes en la piel | Aerosoles | Ninguno |
| **Viruela de los simios** | Virus de la viruela de los simios | Vías respiratorias | Pústulas, similares a las de la viruela | Contacto directo con aerosoles provenientes de mamíferos pequeños infectados | Ninguno |
| **Varicela** | | Vías respiratorias | Vesículas limitadas en la mayoría de los casos a la cara, el cuello y la parte inferior de la espalda | Aerosoles | Aciclovir para los pacientes inmunocomprometidos; vacuna previa a la exposición |
| **Culebrilla** (herpes zóster) | Virus varicela-zóster | Infección endógena* de los nervios periféricos | Vesículas que de manera típica se disponen en un lado de la cintura, la cara y el cuero cabelludo o la parte superior del tronco | Recidiva de una infección por varicela latente | Aciclovir; vacuna preventiva |
| **Herpes simple** | Herpes simple tipo I | Piel, mucosas | Vesículas alrededor de la boca; también puede afectar otras zonas de la piel y las mucosas | Infección inicial por contacto directo; infección latente recidivante | Aciclovir |

*Las infecciones endógenas son aquellas que están causadas por microorganismos que forman parte de la microflora del huésped.

tejidos con la rapidez con la que un cirujano puede extirparlos, y las tasas de mortalidad por la toxicidad sistémica pueden superar el 40%. Los estreptococos son considerados los microorganismos causales más comunes, si bien otras bacterias pueden causar enfermedades similares. Un factor importante es una exotoxina producida por ciertos tipos de proteínas M estreptocócicas, *exotoxina A*, que actúa como un superantígeno y hace que el sistema inmunitario contribuya con el daño. Suelen indicarse antibióticos de amplio espectro debido a la posibilidad de que estén presentes varios patógenos bacterianos.

La fascitis necrosante suele asociarse con el **síndrome de shock tóxico estreptocócico (SST estreptocócico)**, que se asemeja al SST estafilocócico descrito antes en este capítulo. En los casos de SST estreptocócico es menos probable la presencia de erupción, pero con más frecuencia se detecta bacteriemia. Las proteínas M de la superficie de estos estreptococos forman un complejo con el fibrinógeno que se une a los neutrófilos, lo que produce su activación y precipita la liberación de enzimas perjudiciales y, por consiguiente, shock y daño de los órganos. La tasa de mortalidad es mucho mayor que con el SST estafilocócico; se informó hasta el 80%.

## Infecciones por *Pseudomonas*

*Pseudomonas* son bacilos aerobios gramnegativos muy comunes en el suelo y el agua. Pueden sobrevivir en cualquier ambiente húmedo y crecer sobre trazas de materia orgánica tan inusuales como películas de jabón o el adhesivo del revestimiento de las tapas, y son resistentes a muchos antibióticos y desinfectantes. La especie más importante es *Pseudomonas aeruginosa*, considerada un modelo de patógeno oportunista.

Con frecuencia, estos microorganismos causan brotes de **dermatitis por *Pseudomonas***. Esta es una erupción autolimitada de unas dos semanas de duración, que suele asociarse con piletas de natación

W **ENFOQUE EN LAS ENFERMEDADES 21.3**

# Placas rojizas y manifestaciones tipo granos



Un niño de 11 meses llega a la clínica con el antecedente de 1 semana de erupción rojiza pruriginosa debajo de sus brazos. La erupción parece molestarle más a la noche y no presenta fiebre. Utilice el cuadro que figura a continuación para identificar las infecciones que podrían causar estos síntomas. Para la solución, diríjase al sitio web de este libro.

| Enfermedad | Patógeno | Puerta de entrada | Síntomas | Modo de transmisión | Tratamiento |
|---|---|---|---|---|---|
| **ENFERMEDADES BACTERIANAS** En general diagnosticada por cultivo de las bacterias | | | | | |
| **Foliculitis** | *Staphylococcus aureus* | Folículo piloso | Infección del folículo piloso | Contacto directo; fómites; infección endógena* | Drenaje del pus; antibióticos tópicos |
| **Síndrome del shock tóxico** | *Staphylococcus aureus* | Incisiones quirúrgicas | Fiebre, erupción, shock | Infección endógena* | Antibióticos, según el perfil de sensibilidad (antibiograma) |
| **Fascitis necrosante** | *Streptococcus pyogenes* | Abrasiones de la piel | Destrucción amplia del tejido blando | Contacto directo | Resección quirúrgica del tejido; antibióticos de amplio espectro |
| **Erisipela** | *Streptococcus pyogenes* | Piel; mucosas | Placas rojizas sobre la piel; a menudo fiebre elevada | Infección endógena* | Cefalosporina |
| **Dermatitis por *Pseudomonas*** | *Pseudomonas aeruginosa* | Abrasiones de la piel | Erupción superficial | Piscinas; jacuzzi | Por lo general autolimitada |
| **Otitis externa** | *Pseudomonas aeruginosa* | Oído | Infección superficial del conducto auditivo externo | Piscinas | Fluoroquinolonas |
| **Acné** | *Propionibacterium acnes* | Conductos sebáceos | Lesiones inflamatorias que se originan por acumulaciones de sebo que rompen el folículo piloso | Contacto directo | Peróxido de benzoílo, isotretinoína, ácido azelaico |
| **Úlcera de Buruli** | *Mycobacterium ulcerans* | Piel | Tumefacción localizada o dureza que progresa a una úlcera profunda | Agua contaminada | Antibióticos antimicobacterianos |
| **ENFERMEDADES VIRALES** En general, diagnosticadas por signos y síntomas clínicos | | | | | |
| **Verrugas** | Papilomavirus | Piel | Proyección callosa de la piel formada por proliferación de células | Contacto directo | Puede extirparse por crioterapia con nitrógeno líquido, electrodisecación, ácidos o láseres |
| **ENFERMEDADES MICÓTICAS** El diagnóstico se confirma por examen microscópico | | | | | |
| **Tiña** | *Microsporum, Trichophyton, Epidermophyton* | Piel | Lesiones cutáneas con aspecto muy variado; en el cuero cabelludo puede causar caída del cabello local | Contacto directo; fómites | Griseofulvina (por vía oral), miconazol, clotrimazol (tópico) |
| **Esporotricosis** | *Sporothrix schenckii* | Abrasión de la piel | Úlcera en el sitio de infección que se disemina en las proximidades de los vasos linfáticos | Suelo | Solución de yoduro de potasio (oral) |
| **INFESTACIONES PARASITARIAS** El diagnóstico se confirma por examen microscópico del parásito | | | | | |
| **Sarna** | *Sarcoptes scabiei* (ácaro) | Piel | Pápulas; prurito | Contacto directo | Hexacloruro de gamma benceno, permetrina (tópica) |
| **Pediculosis** (piojos) | *Pediculus humanus capitis* | Piel | Prurito | Sobre todo por contacto directo; tal vez fómites como ropa de cama y peines. | Preparaciones insecticidas tópicas |

*Las infecciones endógenas son aquellas que están causadas por microorganismos que forman parte de la microflora del huésped.

ENFOQUE CLÍNICO

# Infecciones en el gimnasio

A medida que lea este recuadro, encontrará una serie de interrogantes que los epidemiólogos se hacen cuando intentan rastrear la fuente ante la aparición de un brote de una enfermedad. Intente responder cada pregunta antes de continuar con la siguiente.

1. Jason F., un jugador de fútbol de la universidad de 21 años de edad, va al centro de salud de la universidad con una zona de eritema de 11 × 5 cm en su muslo derecho, que se presenta hinchada y caliente, y duele a la palpación. Su temperatura es normal. Se le indica sulfametoxazol-trimetoprima.

**¿Cuál es su diagnóstico probable?**

2. Es probable que Jason tenga alguna forma de infección bacteriana de la piel por la que se indicaron antibióticos. Después de dos días, regresa al centro y dice que la zona está peor.

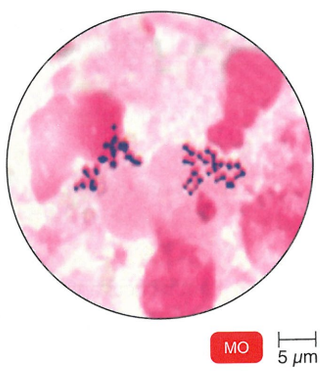



Figura A




Figura B

El examen revela una zona de eritema más amplia. Se le diagnostica celulitis. La pústula está abierta y drena.

**¿Qué necesita conocer ahora?**

3. El pus se envía al laboratorio para realizar la tinción de Gram y una prueba de coagulasa del cultivo. Los resultados de la tinción de Gram y de la prueba de coagulasa se muestran en la **Figura A** y en la **Figura B**, respectivamente.

**¿Cuál es la causa de la infección?**

4. La presencia de cocos grampositivos, productores de coagulasa indica *Staphylococcus aureus*. La bacteria se envía para realizar un antibiograma.

**¿Por qué es necesaria la prueba de sensibilidad?**

5. La prueba de sensibilidad es necesaria para identificar el antibiótico que será más eficaz en matar las bacterias. En la **Figura C** se muestran los resultados del antibiograma (P = penicilina, M = meticilina, E = eritromicina, V = vancomicina, X = trimetoprima-sulfametoxazol).

**¿Cuál es el tratamiento adecuado?**

6. Sobre la base de la prueba de sensibilidad, el tratamiento más adecuado es la vancomicina. En un período de 3 meses, 10 miembros de los equipos de fútbol y de esgrima de la universidad se presentaron al centro de salud con celulitis. Siete fueron internados; a uno se le realizó desbridamiento quirúrgico e injertos de piel.

**¿Cuál es la fuente más probable de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM)?**

Aunque las investigaciones descritas en este informe no determinaron de modo definitivo las raíces de la transmisión de SARM, tres factores podrían haber contribuido con la transmisión de estos

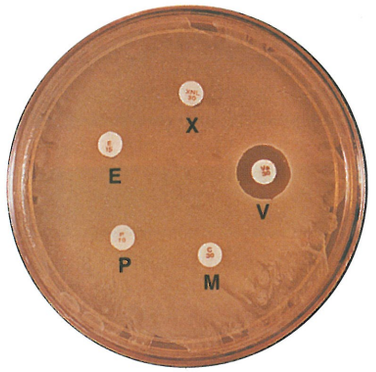



Figura C

brotes. Primero, en algunos deportes son probables las abrasiones y otros traumatismos de la piel que podrían facilitar la entrada de patógenos. Segundo, algunos deportes implican el contacto físico frecuente entre los jugadores (p. ej., fútbol y lucha). *S. aureus* y otros microorganismos de la microflora de la piel pueden transmitirse con facilidad por contacto directo interhumano. Tercero, los deportes como la esgrima tienen un contacto de piel limitado porque requieren múltiples piezas de ropa protectora. El uso de equipos u otros artículos personales compartidos que no se limpian o se lavan entre los usuarios podrían ser un vehículo para la transmisión de *S. aureus*.

La investigación de brotes de SARM entre los jugadores profesionales de fútbol (2004) y béisbol (2005) revelaron que todas las infecciones aparecieron en el sitio de raspadura con el césped y progresaron con rapidez a abscesos grandes que precisaron el drenaje quirúrgico. SARM se recuperó de las piletas de hidromasaje, de geles protectores y de 35 de 84 hisopados nasales de los jugadores y de los miembros del personal.

Los CDC recomiendan la limpieza de los vestuarios y de los equipos compartidos con soluciones limpiadoras basadas en detergentes para prevenir las infecciones por SARM.

*Fuente:* adaptado de M/MWR 58(3):52-55 actualizado 2013.

y saunas tipo pileta y jacuzzis. Cuando muchas personas utilizan esas instalaciones, la alcalinidad aumenta y el cloro disminuye su eficacia; al mismo tiempo, se incrementa la concentración de nutrientes que favorecen el crecimiento de *Pseudomonas*. El agua caliente hace que los folículos pilosos se abran aún más, lo que facilita el ingreso de bacterias. Los nadadores de competición suelen sufrir **otitis externa**, u "*oído de nadador*", una infección dolorosa del conducto auditivo externo que conduce al tímpano y que suele estar causada por este microorganismo.

*P. aeruginosa* produce varias exotoxinas que determinan la mayor parte de su acción patógena y también posee una endotoxina. *P. aeruginosa* suele crecer en películas biológicas densas que contribuyen con su identificación frecuente como causa de infecciones intrahospitalarias por catéteres residentes u otros dispositivos médicos. Esta bacteria también es un patógeno oportunista de consideración para los pacientes con fibrosis quística pulmonar congénita, en la que la formación de una película biológica tiene una importancia fundamental.

*P. aeruginosa* también es un patógeno oportunista frecuente y grave en los pacientes quemados, sobre todo en los casos de quemaduras de segundo y tercer grado. La infección puede producir pus azul verdoso, cuyo color es consecuencia del pigmento bacteriano **piocianina**. En varios hospitales preocupa la facilidad con que *P. aeruginosa* prolifera en floreros, agua de fregar el piso e incluso en desinfectantes diluidos.

La resistencia relativa a los antibióticos que caracteriza a *Pseudomonas* sigue siendo un problema. Sin embargo, en los últimos años se desarrollaron varios antibióticos nuevos, y la farmacoterapia para tratar estas infecciones ya no es tan restringida como lo fue alguna vez. Las quinolonas y los antibióticos β-lactámicos que actúan contra *Pseudomonas* son los fármacos de elección más usuales. La sulfadiazina argéntica es muy útil en el tratamiento de las infecciones de las quemaduras por *P. aeruginosa.*

### Úlcera de Buruli

La **úlcera de Buruli,** designada así por una región de Uganda, África, es una enfermedad emergente que se encuentra sobre todo en las zonas occidental y central del continente africano. Si bien está difundida en África tropical, se describió por primera vez con exactitud en Australia en 1948 y desde entonces se ha informado en áreas tropicales y templadas localizadas en todo el mundo, incluso México y América del Sur. La enfermedad es producida por *Mycobacterium ulcerans*, similar a las bacterias que causan la tuberculosis y la lepra. Cuando el patógeno ingresa en la piel, causa una enfermedad lentamente progresiva con escasos signos y síntomas tempranos. Sin embargo, al final produce una úlcera profunda que a menudo se torna masiva y ocasiona un daño grave. Si no se trata, puede ser tan extensa que resultan necesarias la amputación o la cirugía plástica. Este daño tisular se atribuye a la producción de una toxina, *micolactona.* Desde el punto de vista epidemiológico, la infección se asocia con el contacto con pantanos y aguas de flujo lento. Es probable que el patógeno ingrese a través de una solución de continuidad de la piel por un corte menor o una picadura de insecto.

La incidencia de la úlcera de Buruli ha aumentado y ahora supera la de la lepra y, en algunas regiones, incluso la de la tuberculosis. La Organización Mundial de la Salud la identificó recientemente como una amenaza global a la salud pública.

La úlcera de Buruli se diagnostica sobre todo por la aparición de la úlcera, aunque la conciencia es mayor en regiones endémicas y se la trata con fármacos antimicobacterianos como las combinaciones de estreptomicina-rifampicina.

### Caso clínico

La similitud de las erupciones de los hermanos induce a Molly a revisar sus registros y obtener información más detallada acerca de los niños que llegaron a su consultorio con erupciones comparables.

Después de hablar con los padres de los niños, Molly se entera de que los cinco niños han estado en la misma piscina de la comunidad en las últimas 72 horas. Molly notifica al Departamento de Salud, que se pone en contacto con otros consultorios médicos generales de esta pequeña ciudad y obtiene un listado de casos similares. En ellos, los pacientes tienen erupciones sobre el pecho y el abdomen (90%), las nalgas (67%), los brazos (71%), las piernas (86%)y también las manos, los pies, la cabeza y el cuello.

**¿Qué patógenos pueden causar erupciones de tipo granos, pruriginosas?**



### Acné

Es posible que el **acné** sea la enfermedad de la piel más común en los seres humanos y se calcula que en Estados Unidos afecta a unos 17 millones de personas. Más del 85% de todos los adolescentes padecen algún grado de este problema. Según el tipo de lesión, es posible clasificar el acné en tres categorías: comedónico, inflamatorio y quístico nodular. Cada uno requiere tratamientos diferentes.

Normalmente, las células de la piel que se liberan dentro del folículo pueden salir, pero el acné se desarrolla cuando se liberan células en cantidades superiores a las normales, se combinan con el sebo y esa mezcla tapona el folículo. A medida que se acumula el sebo, se forman puntos blancos (comedones); si el taponamiento sobresale de la piel, se forma un punto negro (comedón o comedón abierto). El color oscuro de los puntos negros no se debe a la suciedad, sino a la oxidación de los lípidos y a otras causas. Los agentes tópicos no afectan la formación de sebo, que es una de las causas principales del acné y depende de hormonas como los estrógenos o los andrógenos. La dieta no tiene efecto conocido en la producción de sebo, pero el embarazo, algunos métodos anticonceptivos con hormonas y los cambios hormonales relacionados con la edad reducen la formación de sebo e influyen en el acné.

El **acné comedónico (leve)** suele tratarse con agentes tópicos como el ácido azelaico (Azelex®), preparaciones de ácido salicílico, o retinoides (que son derivados de la vitamina A, como la tretinoína, tazaroteno [Tazorac®], o adapaleno [Differin®]). Estos agentes tópicos no afectan la formación de sebo.

El **acné inflamatorio (moderado)** surge de la acción bacteriana, en especial de *Propionibacterium acnes,* un difteroide anaerobio habitual de la piel. *P. acnes* tiene como requerimiento nutricional el glicerol del sebo y, cuando lo metaboliza, forma ácidos grasos libres que causan una respuesta inflamatoria. A ese lugar son atraídos los neutrófilos, los cuales segregan enzimas que dañan la pared del folículo piloso. La inflamación consiguiente conduce a la aparición de pústulas y pápulas. En este estadio, el tratamiento se centra en evitar la formación de sebo, para lo cual los agentes tópicos no son eficaces.

El acné inflamatorio también puede tratarse por medio del tratamiento antibiótico dirigido contra *P. acnes.* Los tratamientos familiares del acné sin prescripción médica que contienen peróxido de benzoílo son eficaces contra algunas bacterias, sobre todo *P. acnés,* y también causan sequedad, que contribuye a liberar los folículos tapados. El peróxido de benzoílo también está disponible como gel y en productos combinados con antibióticos, como clindamicina (BenzaClin®) y eritromicina (Benzamycin®). Un tratamiento relativamente nuevo disponible con receta, Epiduo®, es un gel tópico que contiene la combinación de adapeleno y peróxido de benzoílo.

La *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos aprobó alternativas a los tratamientos químicos para el acné de leve a moderado. El sistema *Clear Light,* en el que la piel afectada se expone a una luz azul de intensidad alta (405-420 nm) que penetra la piel, y el tratamiento *Smoothbeam,* que utiliza luz láser, penetran la superficie cutánea para acelerar la curación y prevenir la for-



**Figura 21.9 Acné grave.**

? La isotretinoína a menudo conduce a una mejoría espectacular en caso de acné grave, pero ¿qué precauciones deben observarse?

mación de granos. También se aprobó un dispositivo de mano, *ThermaClear*®, que proporciona un pulso breve de calor a las lesiones.

Algunos pacientes con acné progresan al **acné quístico nodular**, caracterizado por nódulos o quistes que son lesiones inflamadas repletas de pus en la profundidad de la piel (Fig. 21.9). Estos dejan cicatrices prominentes en la cara y el tronco, y también suelen dejar marcas psicológicas. El desarrollo más importante en el tratamiento del acné quístico es la isotretinoína, que reduce la formación del sebo. Con el nombre comercial de Accutane®, su distribución en los Estados Unidos fue suspendida por el fabricante. Sin embargo, se distribuyó fuera de ese país con el nombre de Roaccutane. Cualquiera que considere el uso del fármaco debe ser advertido dado que es muy teratogénico, lo que significa que puede causar daño grave en el desarrollo del feto en una mujer embarazada. Otros efectos colaterales incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal y la colitis ulcerosa.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Qué especie bacteriana muestra el factor de virulencia proteína M? **21-3**
- ✓ ¿Cuál es el nombre común para la otitis externa? **21-4**

## Enfermedades virales de la piel

Muchas enfermedades virales, aunque tienen naturaleza sistémica y se transmiten por las vías respiratorias u otras, son más evidentes por sus efectos sobre la piel. Si bien no siempre son importantes en los adultos, varias de estas enfermedades, como la rubéola, la varicela, la quinta enfermedad y el herpes simple, pueden causar daño grave en el feto en desarrollo.

### Verrugas

Las **verrugas**, o papilomas, son en general crecimientos benignos de la piel causados por virus. Se sabe desde hace mucho que las verrugas pueden transmitirse de una persona a otra por contacto, incluso sexual, pero no fue sino hasta 1949 cuando se identificaron virus en los tejidos verrugosos. Ahora se conocen más de 50 tipos de *papilomavirus* que causan diferentes clases de verrugas, a menudo con aspecto muy variado.

Después de la infección, existe un período de incubación de varias semanas antes de que aparezcan las verrugas. Los tratamientos médicos más comunes consisten en aplicar nitrógeno líquido, que es extremadamente frío (crioterapia), secarlas por aplicación de corriente eléctrica (electrodesecación) y quemarlas con ácidos. Existe evidencia de que los compuestos que contienen ácido salicílico son muy eficaces. La aplicación tópica de fármacos recetados como podofilox o imiquimod (Aldara®) suele ser eficaz; este último estimula la producción de interferones antivirales. Las verrugas que no responden a ningún otro tratamiento pueden tratarse con láser o con inyecciones de bleomicina, un fármaco antitumoral.

Aunque las verrugas no son una forma de cáncer, algunos cánceres de la piel y del cuello uterino están asociados con papilomavirus. La incidencia de las verrugas genitales (véase Capítulo 26) alcanzó proporciones epidémicas.

### Viruela

Se estima que durante la Edad Media el 80% de la población de Europa contrajo **viruela*** en algún momento de su vida. Aquellos que se recuperaron de la enfermedad quedaron con cicatrices que los desfiguraron. La enfermedad, introducida en América por los colonos, fue aún más devastadora para los aborígenes, que no habían sufrido exposición previa y, por lo tanto, tenían poca resistencia.

La viruela está causada por un ortopoxvirus conocido como virus de la viruela. Existen dos formas básicas de esta enfermedad: **viruela mayor**, con una tasa de mortalidad del 20% o superior, y **viruela menor**, con una tasa de mortalidad menor del 1%.

Los virus, que se transmiten por la vía respiratoria, infectan varios órganos internos antes de que al fin ingresen en el torrente sanguíneo y conducen a una infección de la piel y a la manifestación de síntomas más reconocibles. El crecimiento de los virus en las capas epidérmicas causa lesiones que se convierten en pústulas después de unos 10 días (Fig. 21.10).

La viruela fue la primera enfermedad para la cual se indujo inmunidad de manera artificial (véanse páginas 10 y 487) y la primera que se erradicó de la población humana. Se considera que la última víctima de un caso natural de viruela fue un sujeto que se recuperó de viruela menor en 1977 en Somalia. (Sin embargo, diez meses después de este caso, hubo una muerte por viruela en Inglaterra a causa del escape del virus del laboratorio de investigación de un hospital). La erradicación de la viruela fue posible porque se desarrolló una vacuna eficaz y porque no existen reservorios animales de la enfermedad. La concertación de los esfuerzos de vacunación en todo el mundo fue coordinada por la Organización Mundial de la Salud.

*Se dice que el origen del nombre en inglés de la viruela (*smallpox*) surgió a fines del siglo XV en Francia, donde recién había aparecido la sífilis. Los pacientes mostraban una erupción cutánea intensa denominada "*la grosse vérole*", o "gran sífilis". La erupción se comparaba con la de la enfermedad endémica de ese tiempo, a la que se llamaba "*la petite vérole*", o "*the small pox*". En inglés, la enfermedad endémica se conoce con el nombre de *smallpox*.



**Figura 21.10 Lesiones de la viruela.** En algunos casos graves, las lesiones tienden a unirse (son confluentes).

? ¿En qué difieren estas lesiones de las producidas por la varicela?

En el presente, solo se sabe de dos lugares donde se mantiene el virus de la viruela, uno en Estados Unidos y el otro en Rusia. Se dispusieron las fechas para la destrucción de estas colecciones y luego se pospusieron.

La viruela podría ser un agente especialmente peligroso para el bioterrorismo. En los Estados Unidos, la vacunación finalizó a comienzos de la década de 1970. Las personas vacunadas antes de ese tiempo poseen una inmunidad en disminución; sin embargo, es probable que tengan una protección residual que podría al menos moderar la enfermedad. En estos días, se acumulan reservas de vacuna contra la viruela como medida de precaución. No se contempla ningún programa general de vacunación de toda la población; sin embargo, algunos grupos de militares y personal sanitario podrían ser la excepción. En caso de administrarse a la población general, la vacuna podría causar una cantidad importante de muertes, en especial entre los individuos inmunosuprimidos.

Las complicaciones por la vacuna antivariólica pueden tratarse con inmunoglobulina contra el virus vaccinia, que contiene anticuerpos contra el virus. El fármaco antiviral en investigación, cidofovir, también puede administrarse.

Con la desaparición de la viruela, hubo preocupación con una enfermedad similar, la **viruela de los simios**. Esta enfermedad surgió entre monos de zoológico, tiene origen en el África y el este de Asia, y es endémica en animales pequeños. En esas zonas, los brotes entre seres humanos son ocasionales y un brote con más de 50 casos en Estados Unidos en 2003 se atribuyó al contacto con perros de la pradera domesticados. Según parece, estos animales se infectaron cuando se los alojó en veterinarias junto con ratas gigantes de Gambia importadas del oeste del África. Los síntomas de la viruela de los simios se asemejan mucho a los de la viruela, y mientras la viruela era endémica, es probable que se la haya confundido con esta. La tasa de mortalidad típica es del 1 al 10% en los adultos africanos y es mayor en niños. No se registraron muertes en el brote de Estados Unidos. El virus de la viruela de los simios, como el virus de la viruela, es un ortopoxvirus, y la vacunación contra la viruela tiene un efecto de protección. Se sabe que la viruela de los simios se transmite de los animales a los seres humanos, pero afortunadamente la transmisión entre seres humanos ha sido muy limitada. La Organización Mundial de la Salud está realizando un control de los brotes recientes, sobre todo para ver si aumenta la transmisión entre seres humanos.

## Varicela y herpes zóster (culebrilla)

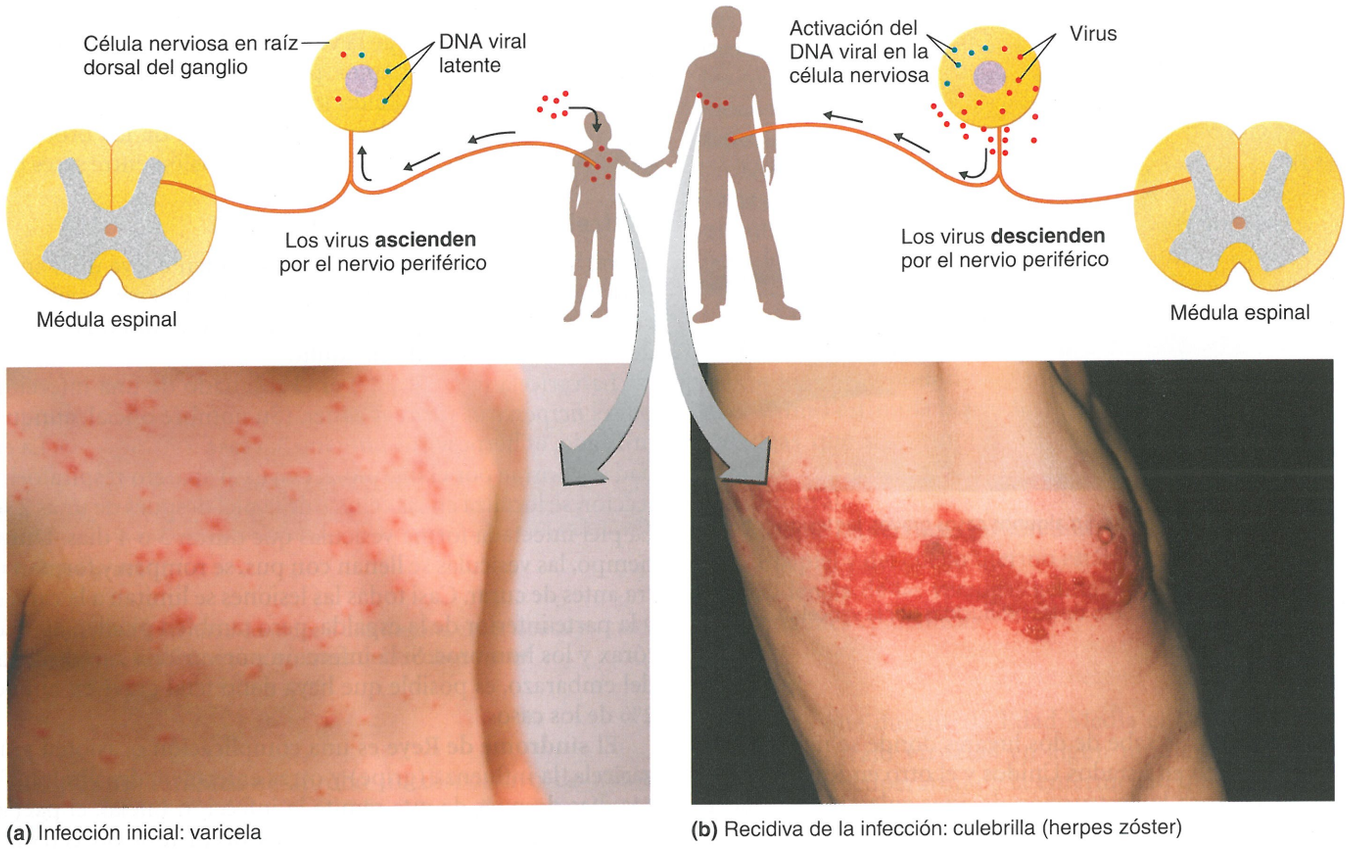
La **varicela** es una enfermedad relativamente leve de la infancia. La tasa de mortalidad es muy baja y suele deberse a complicaciones como encefalitis (infección del cerebro) o neumonía. Casi la mitad de estas muertes sucede en adultos.

La varicela (Fig. 21.11a) es el resultado de una infección inicial por el *herpesvirus varicela-zóster*. (Su nombre oficial, aunque menos utilizado, es herpesvirus humano 3; véase Capítulo 13). La enfermedad se contrae por el ingreso del virus al aparato respiratorio y la infección se localiza en las células de la piel después de unas 2 semanas. La piel infectada forma vesículas que duran 3 o 4 días. Durante este tiempo, las vesículas se llenan con pus, se rompen y forman una costra antes de curar. Casi todas las lesiones se limitan a la cara, el cuello y la parte inferior de la espalda, pero también pueden aparecer en el tórax y los hombros. Si la infección por varicela sucede al comienzo del embarazo, es posible que haya daño fetal grave en alrededor del 2% de los casos.

El **síndrome de Reye** es una complicación ocasional grave de la varicela, la influenza (gripe) y otras enfermedades virales. Unos pocos días después de que remite la infección inicial, el paciente presenta vómitos persistentes y signos de disfunción cerebral, como somnolencia extrema o comportamiento beligerante, que puede acompañarse de coma y muerte. En un momento, la tasa de mortalidad de los casos informados se acercó al 90%, pero esta tasa comenzó a declinar con las mejoras en la atención y ahora es del 30% o inferior cuando se reconoce y se trata la enfermedad a tiempo. Los sobrevivientes pueden mostrar daño neurológico, en especial si son muy jóvenes. El síndrome de Reye afecta a niños y adolescentes de manera casi exclusiva. La utilización de aspirina para disminuir la fiebre por varicela y gripe aumenta las probabilidades de adquirir el síndrome de Reye.

Como todos los herpesvirus, una característica del virus varicela-zóster es su capacidad de mantenerse latente dentro del cuerpo. Tras una infección inicial, el virus ingresa en los nervios periféricos y llega a un ganglio nervioso central (un grupo de células nerviosas ubicadas fuera del sistema nervioso central), donde persiste como DNA viral. Los anticuerpos humorales no pueden penetrar dentro de la célula nerviosa y, dado que en la superficie de la célula nerviosa no se expresan antígenos virales, no se activan los linfocitos T citotóxicos. Por lo tanto, ninguna de las armas específicas del sistema inmunitario afecta al virus latente.

El virus varicela-zóster latente se ubica en las raíces dorsales de los ganglios cerca de la médula espinal. Más tarde, quizás tanto como décadas después, el virus puede reactivarse (Fig. 21.11b). El desencadenante puede ser el estrés o solo una disminución de la inmunocompetencia asociada con el envejecimiento. Los viriones producidos por el DNA reactivado viajan por los nervios periféricos hacia los nervios sensitivos cutáneos de la piel, donde causan un brote nuevo del virus en forma de *herpes zóster* (**culebrilla**).




**(a)** Infección inicial: varicela

**(b)** Recidiva de la infección: culebrilla (herpes zóster)

**Figura 21.11 Varicela y herpes zóster (culebrilla).** **(a)** La infección inicial con el virus, por lo general durante la niñez, causa varicela. Las lesiones consisten en vesículas, que al final se convierten en pústulas que se rompen y forman costras. El virus entonces se traslada a la raíz dorsal del ganglio cerca de la médula espinal donde permanece latente indefinidamente. **(b)** Más tarde, por lo general en las etapas avanzadas de la vida, el virus latente se reactiva y causa el zóster (culebrilla). La reactivación puede producirse por estrés o debilitamiento del sistema inmunitario. Las lesiones de la piel son vesículas.

? La foto (a) ¿ilustra un estadio temprano o tardío de la varicela?

El herpes zóster es solo una expresión diferente del virus que causa la varicela; se expresa de manera distinta porque el paciente que padeció varicela ahora tiene una inmunidad parcial al virus. La exposición de niños a este virus condujo a que contrajeran varicela. El herpes zóster rara vez aparece en menores de 20 años y la incidencia máxima se observa en los adultos mayores. Es inusual que un paciente desarrolle la enfermedad más de una vez.

En el herpes zóster, las vesículas son similares a las de la varicela pero se localizan en áreas distintivas. Su distribución típica es alrededor de la cintura (el nombre en inglés *shingles* deriva del latín *cingulum*, por faja o cinturón), aunque también hay casos de herpes zóster facial y de infecciones de la parte superior del tronco (véase Fig. 21.11b). La infección sigue la distribución de los nervios sensitivos cutáneos afectados y suele limitarse a uno de los lados del cuerpo por vez debido a que estos nervios son unilaterales. En ocasiones, estas infecciones nerviosas pueden provocar daños nerviosos que afectan la visión o incluso pueden causar parálisis. Uno de los síntomas frecuentes es la sensación intensa de quemazón o de dolor punzante; en ocasiones esto persiste durante meses o años, en una afección denominada *neuralgia posherpética.*

Los fármacos antivirales aciclovir, valaciclovir y famciclovir están aprobados para el tratamiento del herpes zóster. En el caso de los pacientes inmunocomprometidos que tienen una tasa de mortalidad del 17% y en aquellos con compromiso ocular, es obligatorio el tratamiento con antivirales.

En 1995 se otorgó la licencia de una vacuna contra la varicela con virus vivos atenuados. Desde entonces, los casos de enfermedad declinaron de modo constante. Existe evidencia de que la eficacia de la vacuna, que al comienzo es de alrededor del 97%, declina con el paso del tiempo. Un factor que influye en esto es la falta de un efecto de refuerzo por la exposición a casos nuevos de varicela. Por lo tanto, la varicela en las personas vacunadas previamente, llamada **varicela por fallo de la vacuna** (*breakthrough varicella*), se está convirtiendo en un hallazgo bastante frecuente. Puesto que la vacuna es como mínimo parcialmente eficaz, la enfermedad que se produce es relativamente leve con un exantema que no se parece demasiado a la varicela típica. Podría ser necesaria una dosis de refuerzo de la vacuna para lograr un control completo de la varicela.

Otra preocupación es que la eficacia decreciente de la vacunación durante la infancia conducirá a una población de adultos susceptibles, en los que la enfermedad tiende a ser más grave. En consecuencia, la recomendación actual es que los adultos de 60 años o mayores reciban una dosis de la vacuna para zóster recientemente aprobada incluso aunque hayan tenido varicela o culebrilla con anterioridad.



**Figura 21.12 Herpes labial, o queilitis herpética, causado por el virus herpes simple virus.** Las lesiones se localizan sobre todo en el borde rojo externo de los labios.

? ¿Por qué puede reaparecer el herpes simple y por qué recidiva en el mismo lugar?

## Herpes simple

Los virus herpes simple (HSV) pueden dividirse en dos grupos característicos, HSV-1 y HSV-2. El nombre de virus herpes simple, que aquí se utiliza, es el nombre común o vulgar. Los nombres científicos son herpesvirus humano 1 y 2. El HSV-1 se transmite sobre todo por las vías oral o respiratoria, y la infección suele suceder en la infancia. Las investigaciones serológicas muestran que alrededor del 90% de la población de Estados Unidos está infectada. Con frecuencia, esta infección es de tipo subclínico, pero en muchos casos desarrolla lesiones conocidas como **herpes labial** o **queilitis herpética**; estas son vesículas dolorosas de corta duración que aparecen cerca del borde rojo externo de los labios (Fig. 21.12).

El herpes labial, causado por infecciones por herpesvirus, suelen confundirse con **aftas**. Se desconoce la causa de las aftas, pero a menudo su aparición se relaciona con el estrés o con la menstruación. Aunque su aspecto es similar al del herpes labial, las aftas suelen aparecer en áreas diferentes. Aparecen como lesiones dolorosas en las mucosas móviles, como las de la lengua, las mejillas y la cara interna de los labios. Por lo común curan en unos días, pero suelen recidivar.

El HSV-1 suele permanecer latente en los ganglios del nervio trigémino, que comunican la cara con el sistema nervioso central (Fig. 21.13). Las recidivas pueden desencadenarse por sucesos como la exposición excesiva a la radiación ultravioleta del sol, alteraciones emocionales o cambios hormonales asociados con la menstruación.

La infección por HSV-1 puede transmitirse por contacto de la piel entre luchadores; por lo que recibe el vistoso nombre de **herpes del gladiador**. Se informó una incidencia de hasta el 3% entre los luchadores de las escuelas secundarias. El personal de enfermería, los médicos y los odontólogos son personas susceptibles por su ocupación al **panadizo herpético**, infecciones de los dedos causadas por el contacto con lesiones por HSV-1, como los niños con úlceras herpéticas orales.

Un virus muy similar, el HSV-2, se transmite sobre todo por contacto sexual. Es la causa habitual del herpes genital (Capítulo 26). El HSV-2 se diferencia del HSV-1 por su composición antigénica y por su efecto sobre las células en los cultivos de tejido. Permanece latente en los ganglios del nervio sacro que se encuentran cerca de la base de la médula espinal, una ubicación diferente de la del HSV-l.

En ocasiones muy raras, alguno de los tipos de virus herpes simple puede propagarse en el cerebro, lo que causa **encefalitis herpética**. Las infecciones por HSV-2 son más graves, con una tasa de mortalidad que llega al 70% si no se la trata. Solo alrededor del 10% de los sobrevivientes puede tener esperanza de llevar una vida saludable. Cuando se administra con rapidez, el aciclovir suele curar estas encefalitis. Aun así, la tasa de mortalidad en ciertos brotes se mantuvo en el 28%, y solo el 38% de los sobrevivientes no presentó daño neurológico grave.

## Sarampión

El **sarampión** es una enfermedad viral muy contagiosa que se propaga por vía respiratoria. Dado que la persona con sarampión contagia antes de la aparición de los síntomas, la cuarentena no es una medida de prevención eficaz.

La vacuna contra el sarampión, que ahora se administra usualmente con la vacuna MMR (sarampión, parotiditis y rubéola), casi eliminó esta enfermedad en los Estados Unidos. Los casos de sarampión disminuyeron de una estimación de 5 millones de casos por año a su casi desaparición. Al igual que en la viruela, no hay un reservorio animal para el sarampión, pero como el virus es mucho más infeccioso que el de la viruela, es difícil obtener la inmunidad masiva. Por consiguiente, el objetivo mundial actual es controlar el sarampión mediante la vacunación, en lugar de su erradicación. Este enfoque ha tenido cierto éxito, comparado con un estimado de 873 000 muertes en todo el mundo en 1999 y 158 000 en 2012. El

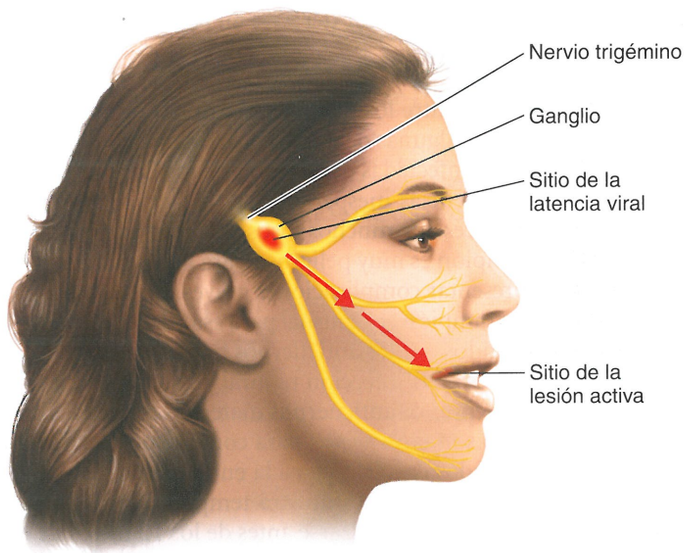



**Figura 21.13 Sitio de latencia del herpes simple tipo 1 en el ganglio del nervio trigémino.**

? ¿Por qué este sistema nervioso se denomina *trigeminal*?



**Figura 21.14 Erupción de pequeñas manchas sobreelevadas típicas del sarampión.** La erupción suele comenzar en la cara y se disemina al tronco y a las extremidades.

? ¿Por qué es probable que pueda erradicarse el sarampión?

objetivo es una reducción ulterior del 95% en la mortalidad en 2015 (véase **Enfoque clínico** en **Capítulo 18**).

Aunque la eficacia de la vacuna es del orden del 95%, los casos continúan apareciendo entre los que no desarrollan o no mantienen una buena inmunidad. Algunas de estas infecciones se originan por el contacto con personas infectadas del exterior de los Estados Unidos.

Una de las consecuencias inesperadas de la vacuna contra el sarampión es que en el presente muchos casos aparecen en niños menores de 1 año. El sarampión es muy peligroso para los lactantes, que son más propensos a presentar complicaciones graves. En la época previa a la vacunación, el sarampión era inusual para esa edad porque los lactantes estaban protegidos por los anticuerpos maternos contra esa enfermedad provenientes de la infección natural y la recuperación de la madre. Lamentablemente, los anticuerpos maternos generados en respuesta a la vacuna no son tan eficaces para conferir protección como los anticuerpos generados en respuesta a la enfermedad. Dado que la vacuna no es eficaz cuando se administra temprano en la lactancia, la vacunación inicial no debe realizarse antes de los 12 meses de edad. Por lo tanto, el niño es vulnerable durante un tiempo significativo.

El desarrollo del sarampión es similar al de la viruela o la varicela. La infección comienza en el aparato respiratorio superior. Después de un período de incubación de 10 a 12 días, los síntomas que se desarrollan se asemejan a los del resfrío común. Pronto aparece una erupción macular que comienza en la cara y se disemina al tronco y las extremidades (**Fig. 21.14**). Las lesiones en la cavidad bucal incluyen las *manchas de Koplik*, pequeñas placas rojas con puntos blancos en su centro, sobre la mucosa oral situada frente a los molares. La presencia de las manchas de Koplik es un indicador diagnóstico de la enfermedad. Las pruebas serológicas realizadas unos días después de la aparición del exantema puede utilizarse para confirmar el diagnóstico. (Véase también **Enfoque en las enfermedades 21.1**).

El sarampión es una enfermedad extremadamente peligrosa, sobre todo en lactantes y personas de edad muy avanzada. Con frecuencia, se complica con infecciones del oído medio o neumonía causada por el propio virus o por una infección bacteriana secundaria. La encefalitis afecta a casi 1 cada 1 000 enfermos de sarampión; quienes sobreviven suelen presentar daño cerebral permanente. Llega a ser mortal en 1 cada 3 000 casos, en su mayoría lactantes. Una complicación inusual del sarampión (alrededor de 1 cada 1 000 000 de casos) es la **panencefalitis esclerosante subaguda**. Con una frecuencia mayor en el sexo masculino, aparece 1 a 10 años después de la convalecencia del sarampión. Como consecuencia de los síntomas neurológicos graves, este cuadro produce la muerte en el transcurso de algunos años.

## Rubéola

La **rubéola**, o sarampión alemán (llamado así porque los primeros en describirlo fueron los médicos alemanes del siglo XVIII), es una enfermedad viral mucho más leve que el sarampión y con frecuencia pasa desapercibida. Los síntomas habituales son la erupción macular con pequeños puntos rojos y la fiebre de baja intensidad (**Fig. 21.15**). Las complicaciones son raras, en especial en niños, pero en 1 caso entre 6 000 se presenta encefalitis, sobre todo en adultos. La vía de transmisión es la respiratoria y el tiempo de incubación normal es de 2 a 3 semanas. La recuperación de los casos clínicos o subclínicos parece otorgar una inmunidad firme.

La gravedad de la rubéola no se comprendió hasta 1941, cuando se efectuó la asociación entre determinadas anomalías importantes al nacer y la infección materna durante el primer trimestre el embarazo, una afección llamada **síndrome de rubéola congénita**. Si



**Figura 21.15 Erupción de manchas rojas características de la rubéola.** Las manchas no están sobreelevadas con respecto a la piel circundante.

? ¿Qué es el síndrome de rubéola congénita?

una embarazada contrae la enfermedad durante este período, existe alrededor del 35% de incidencia de daño fetal grave, como sordera, cataratas, malformaciones cardíacas, retraso mental y muerte. Alrededor del 15% de los recién nacidos con síndrome de rubéola congénita muere durante su primer año de vida. La última epidemia importante de rubéola en Estados Unidos sucedió durante 1964 y 1965. Durante esa epidemia, nacieron al menos 20 000 niños con afecciones graves.

Por lo expuesto, es importante identificar a las mujeres en edad de concebir que no son inmunes contra la rubéola. En algunos estados de Estados Unidos, el análisis de sangre que se requiere para obtener el certificado de matrimonio incluye una prueba de detección de anticuerpos contra la rubéola. Siempre es posible evaluar los anticuerpos séricos por medio de varias pruebas de laboratorio disponibles en el comercio. El diagnóstico preciso del estado de inmunidad siempre requiere estas pruebas; las historias clínicas solas no son fiables.

Además de esta vigilancia, en 1969 comenzó a utilizarse la vacuna contra la rubéola. Los estudios de seguimiento indican que más del 90% de las personas vacunadas está protegida por un mínimo de 15 años. Por estas medidas de prevención, en la actualidad se informan menos de 10 casos por año del síndrome de rubéola congénita.

No se recomienda la vacunación en embarazadas. Sin embargo, en cientos de casos en los que se vacunó a mujeres 3 meses antes o 3 meses después de su fecha presunta de concepción, no apareció ningún caso de anomalías por síndrome de rubéola congénita.

### Otras erupciones virales

**Quinta enfermedad (eritema infeccioso)** Los padres de niños pequeños suelen desconcertarse ante el diagnóstico de la quinta enfermedad, de la que jamás habían oído hablar. El nombre proviene de un listado de enfermedades eruptivas de la piel del año 1905: sarampión, escarlatina, rubéola, enfermedad de Filatov Dukes (una forma leve de escarlatina) y la quinta enfermedad de la lista. La **quinta enfermedad**, o **eritema infeccioso**, no produce síntoma alguno en alrededor del 20% de los infectados por el virus (parvovirus humano B19, identificado por primera vez en 1989). Sus síntomas son similares a los de los casos leves de influenza, pero se presenta una erupción facial característica "de mejilla abofeteada" que pierde intensidad con lentitud. En adultos que no sufrieron una infección inmunizante en la edad escolar, la enfermedad puede provocar anemia, un episodio de artritis o, en casos raros, aborto.

**Roséola** La **roséola** es una enfermedad leve muy común en la niñez. El niño presenta fiebre elevada durante algunos días, seguida por una erupción sobre la mayor parte del cuerpo que dura uno o dos días. La recuperación conduce a la inmunidad. Los patógenos son los herpesvirus humanos 6 (HHV-6) y 7 (HHV-7); este último determina del 5 al 10% de los casos de roséola. Ambos virus están presentes en la saliva de la mayoría de los adultos.

**Enfermedad de mano-pie-boca** Causada por varios enterovirus, esta enfermedad se contagia por el contacto con las mucosas o la saliva de una persona infectada. Con mayor frecuencia, se produce en niños que asisten a guarderías, jardines de infantes o preescolares. Pueden aparecer epidemias limitadas, sobre todo en verano u otoño. La incubación habitual es de 3-7 días, con síntomas iniciales de fiebre, seguida de angina. Más tarde, aparece una erupción (plana o sobreelevada) en zonas como manos, pies, boca, lengua y parte inferior de las mejillas. Es raro que los pacientes requieran hospitalización, si bien en ocasiones, cuando la enfermedad es producida por el enterovirus 71, puede acompañarse por trastornos neurológicos, como encefalitis, meningitis e incluso parálisis que recuerda a la poliomielitis. Los adultos con sistemas inmunitarios normales tienen menores posibilidades de infectarse. No hay tratamiento.

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Cómo se originó el nombre curioso de "quinta enfermedad"? **21-5**

## Enfermedades micóticas de la piel y las uñas

Como se mencionó, la piel es más susceptible a los microorganismos que pueden resistir presiones osmóticas altas y humedad baja. Por ello, no resulta sorprendente que los hongos ocasionen varios de los trastornos cutáneos. Toda infección por hongos del cuerpo se denomina **micosis**.

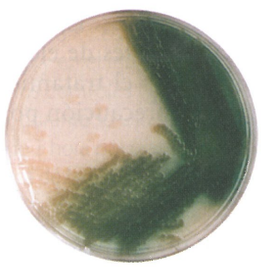
### Micosis cutáneas

Los hongos que colonizan pelo, uñas y la capa exterior (estrato córneo) de la epidermis (véase Fig. 21.1) se denominan **dermatofitos** y crecen en la queratina presente en esas zonas. Las infecciones por hongos reciben el nombre de **dermatomicosis**, a las que se conoce de manera informal como tiña. La **tiña del cuero cabelludo** (*tinea*

### Caso clínico

*Staphylococcus aureus*, herpesvirus y *Pseudomonas aeruginosa* son las causas probables de infecciones adquiridas en la comunidad. Para encontrar un grupo de control, el Departamento de Salud solicitó en cada caso que nombraran hasta dos adultos y dos niños que estaban en la pileta en el mismo momento, pero no presentaron erupción. En el caso de los niños, se solicitó un padre/tutor.

En total, se identificaron 26 casos y 4 controles. El departamento de salud obtiene hisopados de las erupciones, se siembran en agar nutritivo y se incuban a 35 °C durante 24 horas. En la foto que se presenta a continuación, se muestra el crecimiento resultante.



**Según esta figura, ¿cuál es esta bacteria?**

581 589 **595** 597 603



**(a)** Tiña (tiña de la barba)



**(b)** Pie de atleta (tiña del pie)

**Figura 21.16 Dermatomicosis.**

? ¿La tiña está producida por un helminto?

*capitis*) es bastante común entre los niños de los primeros años de escuela y puede producir placas de alopecia. Las infecciones tienden a expandirse en forma circular, de allí el término vulgar en inglés *ringworm* (Fig. 21.16a). La infección suele transmitirse por el contacto con fómites. Los perros y los gatos también suelen estar infectados con hongos que causan tiña en los niños. La **tiña inguinal** (*tinea cruris*) se conoce como tiña genitocrural y la **tiña de los pies** (*tinea pedis*), como pie de atleta (Fig. 21.16b). La humedad de estas zonas favorece las infecciones micóticas. Las lesiones por estos hongos que afectan las uñas de los dedos de la mano o de los pies se denominan **tiña de las uñas** u *onicomicosis*.

En la micosis cutánea intervienen tres géneros de hongos. *Trichophyton* puede infectar pelo, piel y uñas; *Microsporum* suele comprometer solo el pelo o la piel; *Epidermophyton* afecta solo la piel y las uñas. Los fármacos tópicos disponibles sin receta médica para las infecciones por tiña son miconazol y clotrimazol. A menudo, el pie de atleta es difícil de tratar. Se recomiendan las preparaciones tópicas de alilamina que contienen terbinafina o naftifina, así como otra alilamina, butenavina, y ahora se consiguen sin receta. En general, se necesita la aplicación prolongada. Cuando se trata del pelo, el tratamiento tópico no es muy eficaz. Para estas infecciones suelen ser útiles los antimicóticos orales, como griseofulvina, porque pueden localizarse en el tejido queratinizado, como piel, pelos o uñas. Cuando se infectan las uñas (onicomicosis), los fármacos orales de elección son itraconazol y terbinafina, pero es posible que el tratamiento requiera semanas y ambos deben utilizarse con precaución por sus potenciales efectos colaterales graves.

## Micosis subcutáneas

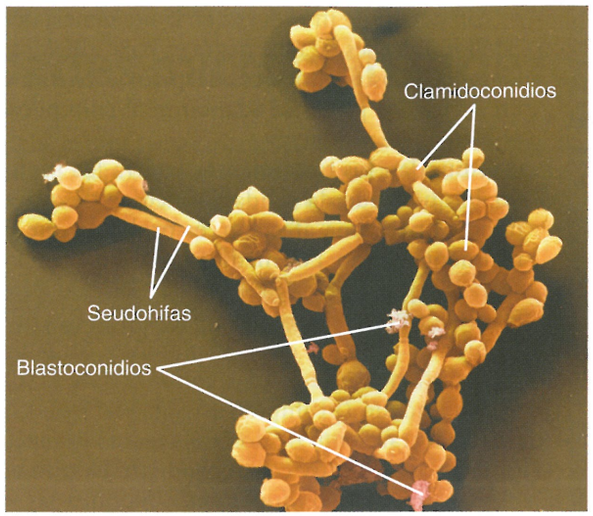
Las micosis subcutáneas son más graves que las cutáneas. Aun cuando la piel presenta soluciones de continuidad, al parecer los hongos cutáneos no pueden penetrar más allá del estrato córneo, quizás porque no pueden obtener hierro suficiente para crecer en la epidermis y la dermis. En general, las micosis subcutáneas son causadas por hongos que habitan en el suelo, sobre todo en la vegetación en descomposición, y penetran la piel a través de alguna herida pequeña que permita el ingreso a los tejidos subcutáneos.

En los Estados Unidos la enfermedad más común de este tipo es la **esporotricosis**, causada por el hongo dimorfo *Sporothrix schenkii*. La mayoría de los casos sucede entre jardineros y otras personas que trabajan con la tierra. Con frecuencia, la infección forma una úlcera pequeña en las manos. El hongo suele ingresar en el sistema linfático de la zona y allí forma lesiones similares. La afección rara vez es mortal y un tratamiento eficaz es la ingestión de solución diluida de yoduro de potasio, aun cuando in vitro el organismo no es afectado ni siquiera por una solución al 10% de yoduro de potasio.

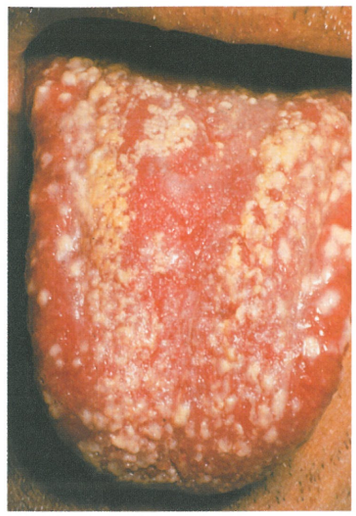
## Candidiasis

La microflora bacteriana de las mucosas del aparato genitourinario y la boca suele suprimir el crecimiento de hongos como *Candida albicans*. Varias otras especies de *Candida*, por ejemplo *C. tropicalis* o *C. krusei*, también pueden estar involucradas. La morfología de estos organismos no siempre se asemeja a una levadura, sino que puede mostrar la formación de seudohifas, células alargadas que se asemejan a hifas. En esta forma, *Candida* es resistente a la fagocitosis, que puede ser un factor en su patogenicidad (Fig. 21.17a). Dado que el hongo no se ve afectado por los fármacos antibacterianos, en algunas ocasiones crece de manera invasiva en el tejido de la mucosa cuando los antibióticos suprimen la microflora bacteriana normal. Los cambios en el pH normal pueden tener un efecto similar. Este crecimiento excesivo de *C. albicans* se denomina **candidiasis**. Los recién nacidos, cuya microflora normal aún no está establecida, suelen padecer un sobrecrecimiento blanquecino en la cavidad bucal, denominado ***muguet*** (Fig. 21.17b). *C. albicans* también es una causa muy frecuente de vaginitis (véase Capítulo 26).

Los individuos inmunosuprimidos, como los pacientes de sida, son más propensos que lo habitual a las infecciones por *Candida* en piel y mucosas. En las personas obesas o diabéticas, las zonas más húmedas de la piel tienden a infectarse con este hongo. Las áreas infectadas se tornan de un rojo brillante, con lesiones en los bordes. Las infecciones de la piel y de las mucosas por *C. albicans* suelen tratarse con la aplicación tópica de miconazol, clotrimazol o nistatina. Si la candidiasis se torna sistémica, como puede suceder en las personas inmunosuprimidas, puede ocasionar una *enfermedad*




**(a)** *Candida albicans*



**(b)** Candidiasis oral o *muguet*

**Figura 21.17 Candidiasis. (a)** *Candida albicans.* Nótense los clamidioconidios esféricos (cuerpos en reposo formados a partir de las células de las hifas) y los blastoconidios más pequeños (esporas asexuales producidas por brotación) (véase **Capítulo 12**). **(b)** Este caso de candidiasis oral, o *muguet*, produce una capa espesa y cremosa sobre la lengua.

**?** ¿Cómo pueden los fármacos antibacterianos favorecer el desarrollo de candidiasis?

*fulminante* (que aparece de manera repentina y grave) y causar la muerte. El fármaco de elección usual para la candidiasis sistémica es el fluconazol. Ahora se cuenta con varios tratamientos nuevos, por ejemplo, algunos de los antimicóticos de la clase equinocandinas, como micafungina y anidulafungina, aprobados para este uso.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿En qué difieren la esporotricosis y las tiñas? **21-6**
- ✓ ¿Qué podría producir el uso de la penicilina en la candidiasis? **21-7**

## Infestación parasitaria de la piel

Los organismos parasitarios como algunos protozoos, helmintos y artrópodos microscópicos pueden infestar la piel y causar enfermedades. Describiremos dos ejemplos de infestaciones comunes por artrópodos: la sarna y la pediculosis.

### Sarna

Es posible que la primera relación documentada entre un organismo microscópico (330-450 μm) y la enfermedad en seres humanos sea la referida a la **sarna**, que fue descrita por un médico italiano en 1687. La enfermedad incluye el prurito local intenso y está causada por el ácaro diminuto *Sarcoptes scabiei*, que excava bajo la piel para depositar sus huevos (**Fig. 21.18**). Las excavaciones o galerías suelen ser visibles como líneas serpenteantes apenas sobreelevadas de alrededor de 1 mm de ancho. Sin embargo, la sarna puede confundirse con varias otras lesiones inflamatorias de la piel, muchas de ellas secundarias a infecciones por el rascado. El ácaro se transmite por contacto íntimo, como el contacto sexual, y se lo observa con mayor frecuencia en los miembros de una familia, los residentes de hogares de ancianos y los adolescentes infectados por niños que tengan a su cuidado.

En los Estados Unidos, alrededor de 500 000 personas por año solicitan tratamiento para la sarna; en los países en vías de desarrollo, tiene una prevalencia aún mayor. El ácaro vive cerca de 25 días, pero para ese momento ya incubó los huevos y se produjo una

### Caso clínico

Se aisló *Pseudomonas aeruginosa* de los 26 casos evaluados. El Departamento de Salud obtiene muestras del agua de la piscina y toma hisopados ambientales de las baldosas alrededor de la piscina y de un dispositivo inflable de 5,5 metros de la piscina de los niños. Las muestras se cultivaron en agar nutritivo. La cloración del agua es adecuada; el agua resultó negativa para bacterias. Se encontró *P. aeruginosa* sobre las baldosas de la parte poco profunda de la piscina y en el inflable. Veinticinco de los pacientes con erupciones y ninguno de los controles habían utilizado el inflable.
El inflable no es hermético; durante su uso se mantiene el inflado mediante una bomba. Se lo utiliza cerca de 1 hora por día, 3 días en la semana y, cuando no se lo emplea, se lo guarda cerca de la piscina. Se observa filtración de agua por las uniones del inflable.

**¿Por qué *P. aeruginosa* es un candidato probable para este tipo de infección?**

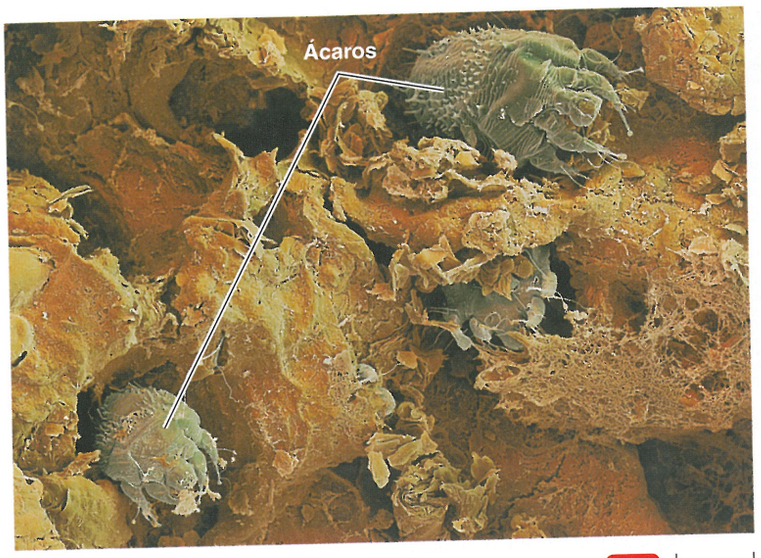



**Figura 21.18 Ácaros de la sarna en la piel.**

? ¿Sería necesario un microscopio para identificar este patógeno?

progenie de alrededor de doce. La sarna suele diagnosticarse por el examen microscópico de raspados de piel y suele tratarse por la aplicación tópica de permetrina. A veces, los casos más difíciles se tratan con ivermectina oral.

## Pediculosis (piojos)

Las infestaciones por piojos, conocidas como **pediculosis**, aquejaron a los seres humanos por miles de años. Aunque la opinión pública suele asociarla con la falta de higiene, los brotes de piojos son frecuentes entre los escolares de clase media y alta en los Estados Unidos. Los padres suelen horrorizarse, pero los piojos del cuero cabelludo se transmiten con bastante facilidad en el contacto entre cabezas, como sucede entre los niños que se conocen bien entre sí. El piojo del cuero cabelludo, *Pediculus humanus capitis*, no es el mismo que el piojo del cuerpo, *Pediculus humanus corporis*. Estas son subespecies de *Pediculus humanus* que se adaptaron a zonas diferentes del cuerpo. Solo el piojo del cuerpo transmite enfermedades, como el tifus epidémico.

Los piojos (véase Fig. 12.32a, página 352) necesitan sangre del huésped y se alimentan varias veces por día. La persona afectada suele ignorar a sus pasajeros silenciosos hasta que siente picazón, que es la consecuencia de la sensibilización a la saliva del piojo que se desarrolla varias semanas después. El rascado puede ocasionar infecciones bacterianas secundarias. El piojo del cuero cabelludo tiene patas adaptadas especialmente para sujetarse de los pelos de la cabeza (Fig. 21.19a). Durante su vida de poco más de un mes, el piojo hembra produce varios huevos (liendres) por día. Los huevos se adhieren al tallo piloso cercano al cuero cabelludo (Fig. 21.19b) para aprovechar una temperatura de incubación más cálida y eclosionan en alrededor de una semana. En sus estadios más iniciales, al piojo también se lo llama liendre. Las cáscaras vacías de los huevos son blanquecinas y se observan con más facilidad. No necesariamente indican la presencia de piojos vivos. A medida que el cabello crece (a una velocidad de alrededor casi 1 cm por mes), las liendres adheridas se apartan del cuero cabelludo.

Un detalle de interés es que la incidencia de pediculosis entre los estadounidenses de raza negra es baja: allí, los piojos se adaptaron a los tallos pilosos cilíndricos del pelo de los individuos de raza blanca. En África, los piojos se adaptaron al tallo piloso no cilíndrico de la población de raza negra.

Abundan los tratamientos contra los piojos del cuero cabelludo, lo que recuerda el adagio médico de que si hay muchos tratamientos para una afección, es probable que ninguno de ellos sea realmente bueno. Los medicamentos de venta libre como Nix® (insecticida permetrina) y Rid® (insecticida piretrina) suelen ser la primera elección, pero la resistencia se ha convertido en un hecho frecuente. También están disponibles otras preparaciones tópicas que contienen insecticidas como malatión (Ovide®) y el aún más tóxico lindano (prohibido en algunas áreas). En ocasiones, se utiliza un tratamiento de dosis única de ivermectina por vía oral. Resulta eficaz y no tóxico un producto basado en silicona, LiceMD®. El principio activo, *dimeticona*, bloquea las vías respiratorias del piojo. La utilización de peines finos para arrastrar las liendres es otra de las opciones de tratamiento. Como este es un procedimiento dificultoso que demanda tiempo, en algunas ciudades dio lugar a la aparición de servicios profesionales de eliminación de piojos: es costoso, pero para las madres ocupadas suele valer el precio que pagan.

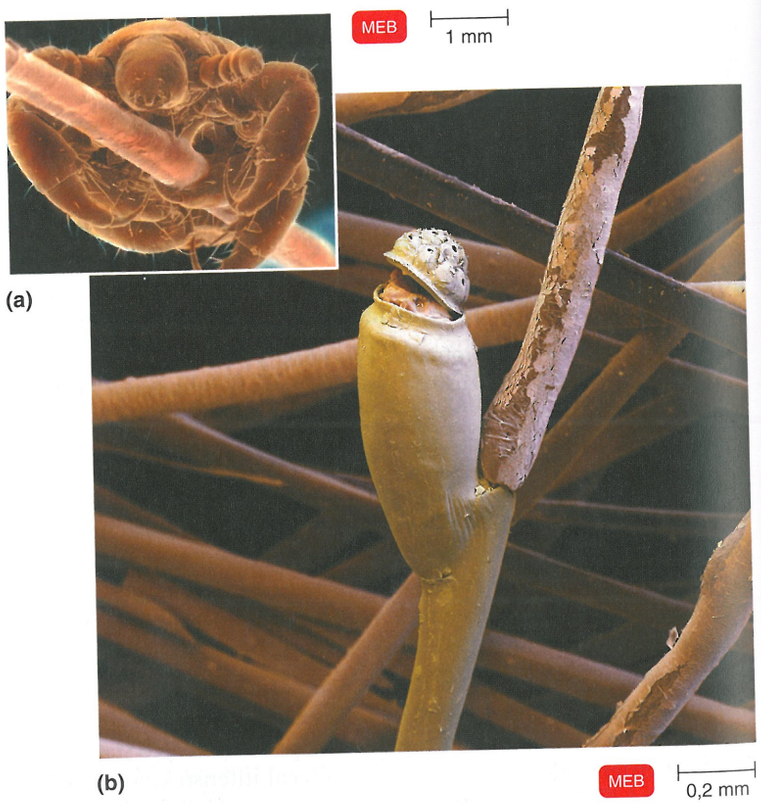



**Figura 21.19 Piojo y cáscara del huevo del piojo. (a)** Parásito adulto que se adhiere al pelo. **(b)** Esta cáscara del huevo (liendre) contiene el estadio de ninfa del piojo, el cual está en el proceso de salida a través del opérculo. Esto lo realiza al tragar aire y forzándolo hacia el exterior por el ano hasta que estalla, muy similar a lo que sucede con el corcho del champán.

? ¿Cómo se transmite la pediculosis?

W **ENFOQUE EN LAS ENFERMEDADES 21.4**

# Enfermedades microbianas de los ojos



A la mañana, un joven de 20 años tiene enrojecimiento ocular con una costra de secreción mucosa. El cuadro se resuelve con tratamiento antibiótico tópico. Utilice el cuadro que figura a continuación para identificar las infecciones que podrían causar estos síntomas. Para la solución, diríjase al sitio web de este libro.

| Enfermedad | Patógeno | Puerta de entrada | Síntomas | Modo de transmisión | Tratamiento |
|---|---|---|---|---|---|
| **ENFERMEDADES BACTERIANAS** En general, diagnosticada por cultivo de las bacterias | | | | | |
| **Conjuntivitis** | *Haemophilus influenzae* | Conjuntiva | Enrojecimiento | Contacto directo; fómites | Ninguno |
| **Oftalmía gonocócica neonatal** | *Neisseria gonorrhoeae* | Conjuntiva | Infección aguda con abundante formación de pus | A través del canal del parto | Prevención: tetraciclina, eritromicina o yodopovidona |
| **Conjuntivitis de inclusión** | *Chlamydia trachomatis* | Conjuntiva | Hinchazón del párpado; formación de secreción y pus | A través del canal del parto; piscinas | Tetraciclina |
| **Tracoma** | *Chlamydia trachomatis* | Conjuntiva | Conjuntivitis | Contacto directo; fómites; moscas | Azitromicina |
| **ENFERMEDADES VIRALES** En general, diagnosticadas por signos y síntomas clínicos | | | | | |
| **Conjuntivitis** | Adenovirus | Conjuntiva | Eritema | Contacto directo | Ninguno |
| **Queratitis herpética** | Herpes simple tipo 1 | Conjuntiva; córnea | Queratitis | Contacto directo; infección latente recidivante | La trifluridina puede ser eficaz |
| **INFESTACIONES PARASITARIAS** El diagnóstico se confirma por examen microscópico del parásito | | | | | |
| **Queratitis por *Acanthamoeba*** | Especies de *Acanthamoeba* | Abrasión de la córnea; los lentes de contacto blandos pueden impedir la eliminación de la ameba por el parpadeo | Queratitis | Contacto con agua dulce | Isotionato de propamidina o miconazol tópicos; puede requerirse el trasplante de la córnea o la extirpación quirúrgica del ojo |

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

✓ ¿Qué enfermedades, si alguna, se trasmiten por los piojos del cuero cabelludo, *Pediculus humanus capitis*? **21-8**

## Enfermedades microbianas de los ojos

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

**21-9** Definir ***conjuntivitis***.
**21-10** Mencionar el agente causal, el modo de transmisión y los síntomas clínicos de las infecciones oculares: oftalmía gonocócica neonatal, conjuntivitis de inclusión, tracoma.
**21-11** Mencionar el agente causal, el modo de transmisión y los síntomas clínicos de las siguientes infecciones oculares: queratitis herpética, queratitis por ***Acanthamoeba***.

Las células epiteliales que recubren el ojo pueden considerarse una continuación de la piel o de la mucosa. Varios microbios pueden infectar los ojos, sobre todo a través de la *conjuntiva*, la mucosa que reviste los párpados y recubre la superficie exterior blanca del globo ocular. Es una capa transparente de células viables que reemplazan a la piel. En **Enfoque en las enfermedades 21.4** se resumen las enfermedades oculares.

### Inflamación de las membranas oculares: conjuntivitis

La **conjuntivitis** es una inflamación de la conjuntiva, también denominada **ojo rojo** o **rosado**. *Haemophilus influenzae* es la causa bacteriana más frecuente; la conjuntivitis viral suele estar causada por adenovirus. Sin embargo, un grupo amplio de patógenos bacterianos y virales, así como las alergias, puede causar esta afección.

Ilustraciones destacadas

# Queratitis micótica

***Las infecciones de la córnea están en aumento por la popularidad del uso cada vez mayor de lentes de contacto, el uso frecuente de antibióticos y corticosteroides tópicos y la cantidad creciente de cirugías estéticas. Los casos de queratitis micótica son fáciles de confundir con otras enfermedades y presentan retos terapéuticos importantes.***

## Un brote inusual

En 2005-2006, los epidemiólogos notaron un brote de queratitis micótica con 164 casos confirmados en los Estados Unidos, 17 en Francia, 33 en Hong Kong y 66 en Singapur. La queratitis micótica, una enfermedad que causa inflamación de la córnea que puede llevar a la ceguera, es más frecuente en climas calurosos y húmedos, si bien este brote sucedió en temperatura y climas tropicales. Los casos típicos de queratitis micótica suelen producirse después de un traumatismo ocular, si bien este brote se destacó en que muchos de los pacientes no refirieron lesión ni cirugía ocular antes de la infección. Las entrevistas con los pacientes revelaron que la mayoría había usado la misma marca comercial de lentes de contacto. Una investigación determinó que los controles inadecuados de temperatura durante la producción, el almacenamiento y el transporte de la solución determinó que los fungicidas presentes en la solución perdieran su eficacia.

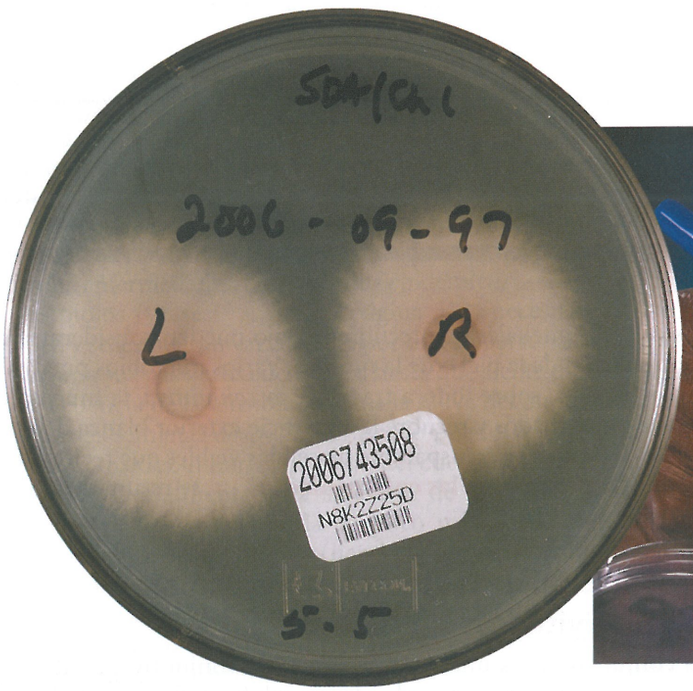
## *Fusarium* y queratitis micótica

Las especies de *Fusarium* son miembros del Filo Ascomycota. Estos hongos filamentosos residen en el suelo y son patógenos bien conocidos de las plantas, como tomates y bulbos de flores. Crecen en matas densas de hifas y se caracterizan por sus conidiosporas fusiformes.

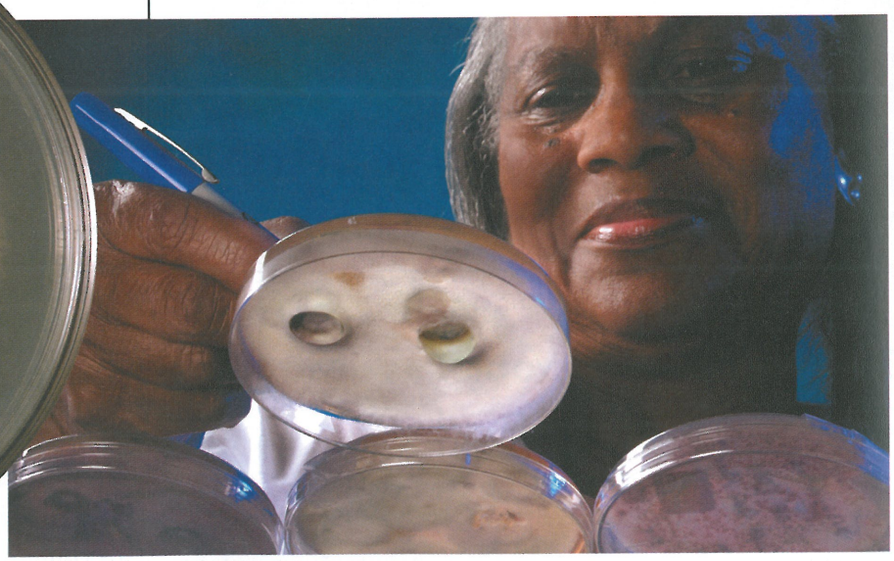
Los signos y los síntomas de queratitis micótica son: ojo rojo y doloroso, lagrimeo excesivo o secreción y sensibilidad a la luz. Estos son similares a otras infecciones oculares más frecuentes, de modo que muchas veces no se diagnostica el agente etiológico. En el brote de 2005-2006, los antibióticos típicos no fueron eficaces para tratar la infección, una observación que condujo al descubrimiento de que las infecciones eran causadas por hongos más que por bacterias.



**Una marca particular de lentes de contacto estuvo relacionada con un brote de queratitis micótica en 2005-2006.**




**Placa de Petri que contiene lentes de contacto izquierda (L) y derecha (R) de un paciente con queratitis por *Fusarium*. *Fuente*: CDC.**



**Técnica de laboratorio que trabaja con colonias del hongo *Fusarium* aisladas en agar dextrosa de papa, que fue incubada a 26 °C durante 5-7 días.**

## ¿Por qué las infecciones micóticas son tan difíciles de tratar?

### Varios factores que crean problemas de tratamiento

- *Fusarium* y otros hongos forman películas biológicas. Recuérdese que la película biológica es una capa viscosa que se forma en la interfaz de una superficie de contacto (en este caso, las lentes de contacto) y un líquido (la solución para las lentes de contacto). El hongo *Fusarium* forma una mata densa de hifas sobre la superficie de las lentes de contacto, lo que hace que sea muy difícil que el fármaco antimicrobiano llegue a todas las células micóticas.
- Las especies de *Fusarium* son resistentes a muchos fármacos. Muchos de los antimicóticos no son eficaces contra estos patógenos, y los que lo son tienden a tener concentraciones inhibitorias mínimas altas.

### Retos con los patógenos eucariontes

Dado que los hongos son organismos eucariontes, como los seres humanos, es más difícil hallar una diferencia celular a la cual dirigirse en el caso de los patógenos procariontes. Muchos de los fármacos antimicóticos comunes se centran en las paredes celulares o en los ergosteroles de las membranas plasmáticas de los hongos, que no se encuentran en las membranas plasmáticas de los seres humanos. Sin embargo, estos fármacos a menudo tienen efectos colaterales graves. El tejido de la córnea es muy delicado, de modo que las opciones de fármacos se reducen aún más.

Las queratitis micóticas se tratan con natamicina tópica. Se desconoce el mecanismo de acción de este fármaco, pero se postula que actúa por la unión al componente ergosterol de la membrana del hongo, por lo que impide la fusión de la vacuola y de la membrana en el hongo. La natamicina es el único fármaco antimicótico aprobado para el tratamiento de la queratitis micótica.



**Placa biológica de *Fusarium solani* fotografiada con un microscopio confocal. Consta de una mata densa de hifas del hongo viable.** CF 5 µm



**Placa biológica de *Fusarium solani* fotografiada con un microscopio confocal. Consta de una mata densa de hifas del hongo viable.** MO 20 µm



**Los signos de la queratitis micótica son ojo rojo y doloroso, lagrimeo excesivo y secreción.**

### CONCEPTOS CLAVE

- Los hongos del Filo Ascomycota a menudo se reproducen mediante esporas asexuadas denominadas conidios, lo que permite la propagación del hongo. **(Véase Capítulo 12, "Hongos importantes desde el punto de vista médico", páginas 326-328).**
- Cuando un patógeno forma una película biológica, es más difícil para el antimicrobiano llegar a las células de los hongos. **(Véase Capítulo 6, "Películas biológicas", páginas 156-157).**
- Como los hongos son eucariontes, es más difícil hallar sitios de acción celulares sobre los que actúen los fármacos que no afecten nuestras propias células. **(Véase Capítulo 20, "Fármacos antimicóticos", páginas 564-565, y "Pruebas para guiar el tratamiento con antimicrobianos", páginas 567-569).**
- Cuando los epidemiólogos fueron conscientes del aumento de la incidencia de la queratitis micótica, utilizaron la epidemiología analítica para buscar similitudes entre los casos para determinar la causa probable. **(Véase Capítulo 14, "Epidemiología analítica", página 409).**

La popularidad de las lentes de contacto se acompañó por el aumento de la incidencia de las infecciones oculares. Esto sucede sobre todo con las variedades de lentes blandas, que suelen utilizarse por períodos prolongados. Las especies de *Pseudomonas* figuran entre los patógenos bacterianos productores de conjuntivitis, que pueden causar daños oculares graves. Para prevenir la infección, los usuarios de lentes de contacto no deben usar soluciones salinas caseras, fuente habitual de infecciones, y deben seguir de manera meticulosa las recomendaciones del fabricante acerca de la limpieza y la desinfección de las lentes de contacto. Para ello, los métodos más eficaces incluyen la aplicación de calor; las lentes que no puedan calentarse podrán desinfectarse con agua oxigenada, que luego se neutraliza.

## Enfermedades bacterianas del ojo

Los microorganismos bacterianos asociados con mayor frecuencia con enfermedades oculares suelen provenir de la piel y las vías aéreas superiores.

### Oftalmía gonocócica neonatal

La **oftalmía gonocócica neonatal** es una forma grave de la conjuntivitis causada por *Neisseria gonorrhoeae* (el agente causal de la gonorrea). Se forman cantidades grandes de pus; si el tratamiento se demora, la consecuencia usual es la ulceración de la córnea. La enfermedad se adquiere cuando el niño pasa a través del canal del parto y la infección posee un riesgo elevado de ceguera. A comienzos del siglo XX, la legislación exigía el tratamiento de los ojos de los recién nacidos con una solución de nitrato de plata al 1%, que demostró ser un tratamiento muy eficaz para la prevención de esta infección ocular, la cual con anterioridad determinaba cerca de un cuarto de todos los casos de ceguera en los Estados Unidos. El nitrato de plata fue reemplazado casi por completo por antibióticos debido a las coinfecciones frecuentes de gonococos y clamidias transmitidas por vía sexual, para las cuales el nitrato de plata no es eficaz. En algunas partes del mundo en las que los costos de los antibióticos son prohibitivos, se demostró la eficacia de la solución diluida de yodo-povidona.

### Conjuntivitis de inclusión

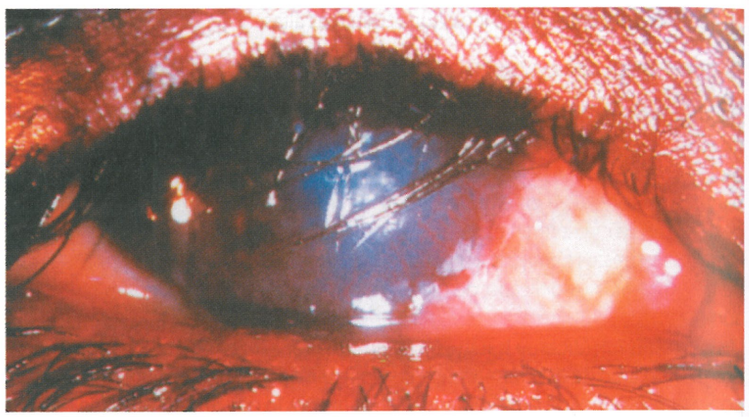
En el presente, la conjuntivitis por clamidia, o **conjuntivitis de inclusión**, es bastante frecuente. Es causada por *Chlamydia trachomatis*, una bacteria que crece solo como parásito intracelular estricto. En los recién nacidos, que la adquieren en el canal del parto, la afección tiende a resolverse de manera espontánea en unas semanas o meses, pero en casos raros puede dejar cicatrices en la córnea. La conjuntivitis por clamidia también parece transmitirse a través del agua no clorada de las piscinas; en este contexto, se la conoce como *conjuntivitis de las piscinas*. Un tratamiento eficaz es la aplicación de tetraciclina como pomada oftálmica.

### Tracoma

El **tracoma** es una infección ocular grave y quizás la única causa más importante de ceguera por enfermedad infecciosa; esta palabra es antigua y deriva de la palabra griega que significa áspero. Está causado por ciertos serotipos de *Chlamydia trachomatis* pero no los mismos que causan las infecciones genitales (véanse páginas 755, 757 y 760). En las zonas áridas de África y Asia, casi todos los niños se infectan en sus primeros años. En todo el mundo, quizás existan 500 millones de casos activos y 7 millones de víctimas ciegas. El tracoma también aparece de manera ocasional en el sudoeste de Estados Unidos, sobre todo entre los indios estadounidenses.



**(a)** Inflamación crónica del párpado



**(b)** Triquiasis, los párpados se vuelven hacia adentro y producen la abrasión de la córnea

**Figura 21.20 Tracoma. (a)** La infección repetida por *Chlamydia trachomatis* causa inflamación crónica. El párpado ha sido retirado para mostrar los nódulos inflamatorios que están en contacto con la córnea. La abrasión causada por estos daña la córnea y la convierte en susceptible a las infecciones secundarias. **(b)** En los estadios posteriores del tracoma, las pestañas se doblan hacia adentro (triquiasis) como se muestra aquí, lo que produce una lesión adicional de la córnea.

**?** ¿Cómo se transmite el tracoma?

La enfermedad es una conjuntivitis transmitida fundamentalmente por contacto manual o por compartir objetos personales como toallas. Las moscas también transportan las bacterias. Las infecciones reiteradas causan una inflamación (Fig. 21.20a) que conduce a la *triquiasis*, en la cual los párpados se vuelven hacia adentro (Fig. 21.20b). La abrasión de la córnea, sobre todo por las pestañas, termina por causar cicatrices en la córnea y ceguera. La triquiasis puede corregirse quirúrgicamente y es un procedimiento que figura en los antiguos papiros egipcios. Las infecciones secundarias por otros patógenos bacterianos también son un factor en esta enfermedad. En el tratamiento para eliminar las clamidias son útiles los antibióticos, sobre todo la azitromicina oral. La enfermedad puede controlarse a través de las prácticas y la educación sanitarias.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Cuál es el nombre común de la conjuntivitis de inclusión? **21-9**
- ✓ ¿Por qué los antibióticos han reemplazado casi por completo el uso del nitrato de plato, menos costoso, para prevenir la oftalmía neonatal? **21-10**

## Otras enfermedades infecciosas de los ojos

Los microorganismos como los virus y los protozoos también pueden causar enfermedades oculares. Las que se describen aquí se caracterizan por la inflamación de la córnea, que tiene el nombre de *queratitis*. En los Estados Unidos, la queratitis en su mayoría tiene un origen bacteriano; en África y Asia, las infecciones oculares suelen estar causadas por hongos, como *Fusarium* y *Aspergillus*.

Para más detalles sobre queratitis micótica, véase **Ilustraciones destacadas** (páginas 600-601).

### Queratitis herpética

La **queratitis herpética** está causada por el mismo virus herpes simple de tipo 1 que causa el herpes labial y que está latente en los ganglios nerviosos del trigémino (véase **Fig. 21.13**). La enfermedad es una infección de la córnea que suele producir úlceras profundas y puede ser la causa más frecuente de ceguera infecciosa en los Estados Unidos. El fármaco trifluridina suele ser un tratamiento eficaz.

### Queratitis por *Acanthamoeba*

El primer caso de **queratitis por *Acanthamoeba*** se informó en 1973 en un ranchero de Texas. Desde entonces, en los Estados Unidos se ha diagnosticado una cantidad muy superior a 4 000 casos. Esta ameba se encontró en el agua dulce, el agua corriente, los jacuzzis y el suelo. Los casos más recientes se asocian a la utilización de lentes de contacto, aunque cualquier córnea dañada por un traumatismo o infección es susceptible. Los factores que contribuyen son los procedimientos de desinfección inadecuados, antihigiénicos o defectuosos (el calor es la única manera fiable para eliminar los quistes), las soluciones salinas caseras y la utilización de lentes de contacto al dormir o en las piscinas.

En sus etapas iniciales, la infección solo consiste en una inflamación leve, pero en sus estadios finales suele estar acompañada de dolor intenso. Si se comienza temprano, el tratamiento con colirios con isotionato de propamidina y la neomicina tópica resultan exitosos. El daño suele ser tan grave que requiere trasplante de córnea e incluso la extirpación del ojo. El diagnóstico se confirma por la presencia de trofozoítos y quistes en los raspados teñidos de la córnea.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ De las dos enfermedades oculares, queratitis herpética y queratitis por *Acanthamoeba*, ¿cuál es la que con más probabilidad está causada por un organismo que se reproduce en forma activa en las soluciones salinas para lentes de contacto? **21-11**

### Caso clínico resuelto

*P. aeruginosa* puede resistir concentraciones relativamente elevadas de cloro, de modo que erradicarla de las piscinas es difícil. Su capacidad de producir una película biológica puede ser un factor en su resistencia. Dado que el inflable nunca se seca por completo, es probable que las bacterias crezcan en su interior mientras está en desuso. Las bacterias filtran de las uniones e ingresan en el cuerpo a través de abrasiones menores, tal vez por contacto con el inflable. Los patrones de la erupción son compatibles con la manipulación del inflable. El único paciente que tuvo una erupción sobre las piernas, pero no utilizó el inflable es probable que lo haya adquirido por las baldosas.

Los brotes de dermatitis por *Pseudomonas* en general se producen como consecuencia de las bajas concentraciones de desinfectante en piscinas y jacuzzis. En este caso, la capacidad de *Pseudomonas* de crecer en presencia de moléculas orgánicas dentro del inflable contribuyó al brote. Se están elaborando pautas para la desinfección de los equipos de piscinas sin dañar el equipo.



# Reseña de estudio

Visite el área de estudio en el sitio web para explorar la microbiología interactiva. Evalúe sus conocimientos con las preguntas de cada capítulo.

### Introducción (p. 579)

1. La piel es una barrera física contra los microorganismos.
2. Las zonas húmedas de la piel tienen poblaciones mayores de microbios que las zonas secas.
3. La piel humana produce antibióticos denominados defensinas.

### Estructura y función de la piel (p. 580)

1. La porción externa de la piel (epidermis) contiene queratina, una cubierta impermeable.
2. La porción interna de la piel, la dermis, contiene los folículos pilosos, los conductos sudoríparos y las glándulas sebáceas que proporcionan las vías por las cuales los microorganismos pueden penetrar.
3. El sebo y la transpiración son secreciones de la piel que pueden inhibir el crecimiento de microorganismos.
4. El sebo y la transpiración proporcionan los nutrientes para algunos microorganismos.
5. Las cavidades corporales están revestidas por células epiteliales. Cuando estas células secretan moco, constituyen las mucosas.

### Microflora normal de la piel (pp. 580-581)

1. Los microorganismos que viven sobre la piel son resistentes a la desecación y a las concentraciones elevadas de sal.
2. En la piel predominan los cocos grampositivos.
3. La microflora normal de la piel no se elimina por completo con el lavado.

4. Los miembros del género *Propionibacterium* metabolizan el sebo de las glándulas sebáceas y colonizan los folículos pilosos.
5. La levadura *Malassezia furfur* crece en las secreciones sebáceas y puede ser la causa de la caspa.

## Enfermedades microbianas de la piel (pp. 581-599)

1. Las vesículas son lesiones pequeñas repletas de líquido; las ampollas son vesículas mayores de 1 cm; las máculas son lesiones planas y enrojecidas; las pápulas son lesiones sobreelevadas, y las pústulas, lesiones sobreelevadas que contienen pus.

### Enfermedades bacterianas de la piel (pp. 581-590)

2. La mayor parte de la microflora de la piel consta de *Staphylococcus epidermidis* no productores de coagulasa.
3. Casi todas las cepas patógenas de *S. aureus* producen coagulasa.
4. *S. aureus* patógeno puede producir enterotoxinas, leucocidinas y toxina exfoliativa.
5. Las infecciones localizadas (orzuelos, granos y carbunco) son la consecuencia de *S. aureus* que ingresa por soluciones de continuidad de la piel.
6. El impétigo del recién nacido es una infección superficial de la piel muy contagiosa causada por *S. aureus*.
7. La toxemia sucede cuando las toxinas ingresan en el torrente sanguíneo; las toxemias estafilocócicas incluyen el síndrome de la piel escaldada y el síndrome del shock tóxico.
8. Los estreptococos se clasifican según sus enzimas hemolíticas y sus antígenos de la pared celular.
9. Los estreptococos beta-hemolíticos del grupo A producen varios factores de virulencia: proteína M, toxina eritrogénica, desoxirribonucleasas, estreptocinasas y hialuronidasa.
10. Los estreptococos beta-hemolíticos del grupo A invasivos causan destrucción tisular rápida y grave.
11. *Pseudomonas aeruginosa* produce una endotoxina y varias exotoxinas.
12. Las enfermedades causadas por *P. aeruginosa* incluyen otitis externa, infecciones respiratorias, infecciones en quemaduras y dermatitis.
13. Las infecciones presentan pus azul verdoso característico causado por el pigmento piocianina.
14. *Mycobacterium ulcerans* causa ulceración de los tejidos profundos.
15. *Propionibacterium acnes* puede metabolizar el sebo atrapado en los folículos pilosos.
16. Los productos terminales del metabolismo (ácidos grasos) causan acné inflamatorio.

### Enfermedades virales de la piel (pp. 590-595)

17. Los papilomavirus determinan la proliferación de las células de la piel y producen un crecimiento benigno denominado verruga o papiloma.
18. Las verrugas se diseminan por contacto directo.
19. Las verrugas pueden revertir de modo espontáneo o ser eliminadas por métodos químicos o físicos.
20. El virus de la viruela causa dos tipos infecciones en la piel: viruela mayor y viruela menor.
21. La viruela se transmite por las vías respiratorias y el virus llega a la piel por el torrente sanguíneo.
22. La viruela fue erradicada como resultado de los esfuerzos de la OMS para la vacunación.
23. El virus varicela-zóster se transmite por vía respiratoria y se localiza en las células de la piel con la posterior erupción vesicular.
24. Las complicaciones de la varicela comprenden la encefalitis y el síndrome de Reye.
25. Después de la varicela, el virus puede permanecer latente en células nerviosas y activarse con posterioridad como culebrilla.
26. La culebrilla (herpes zóster) se caracteriza por una erupción vesicular a lo largo de los nervios sensitivos cutáneos afectados.
27. El virus puede tratarse con aciclovir. Se dispone de una vacuna con virus vivos atenuados.
28. La infección por herpes simple de las células de la mucosa produce el herpes labial y, en ocasiones, encefalitis.
29. El virus permanece latente en las células nerviosas y el herpes labial puede recidivar cuando el virus se activa.
30. El HSV-1 se transmite sobre todo por las vías oral y respiratoria.
31. La encefalitis herpética se produce cuando el virus herpes simple infecta el cerebro.
32. El aciclovir resulta exitoso en el tratamiento de la encefalitis herpética.
33. El sarampión es causado por el virus del sarampión que se transmite por vía respiratoria.
34. La vacunación proporciona inmunidad duradera.
35. Después de un período de incubación en las vías aéreas superiores, aparecen lesiones maculares en la piel y las manchas de Koplik en la mucosa oral.
36. Las complicaciones del sarampión incluyen infecciones en oído medio, neumonía encefalitis e infecciones bacterianas secundarias.
37. El virus de la rubéola se transmite por vía respiratoria y causa una erupción roja, y fiebre de baja intensidad.
38. El síndrome de rubéola congénita puede afectar al feto cuando una mujer contrae rubéola durante el primer trimestre de su embarazo.
39. La vacunación con virus vivos atenuados de rubéola proporciona inmunidad de duración desconocida.
40. El parvovirus humano B19 causa la quinta enfermedad y el HHV-6 causa la roséola.
41. La enfermedad de mano-pie-boca es una infección en los niños pequeños causada por varios enterovirus.

### Enfermedades micóticas de la piel y las uñas (pp. 595-597)

42. Los hongos que colonizan la capa externa de la epidermis causan dermatomicosis.
43. *Microsporum, Trichophyton* y *Epidermophyton* causan dermatomicosis denominadas tiñas.
44. Estos hongos crecen en la epidermis que contiene queratina, como el pelo, la piel y las uñas.
45. El diagnóstico se basa en la observación microscópica de raspados de piel o en el cultivo de los hongos.
46. La esporotricosis se produce por el hongo del suelo que penetra la piel a través de una herida.
47. Los hongos crecen y producen nódulos subcutáneos a lo largo de los vasos linfáticos.
48. *Candida albicans* causa infecciones de las mucosas y es una causa frecuente de *muguet* (en la mucosa oral) y vaginitis.
49. *C. albicans* es un patógeno oportunista que puede proliferar cuando se suprime la microflora bacteriana normal.
50. Para tratar la candidiasis pueden utilizarse antimicóticos tópicos.

### Infestación parasitaria de la piel (pp. 597-599)

51. La sarna es causada por un ácaro que excava y deposita los huevos en la piel.
52. La pediculosis es una infestación por *Pediculus humanus*.

### Enfermedades microbianas de los ojos (pp. 599-603)

1. La membrana mucosa que reviste el párpado y recubre el globo ocular es la conjuntiva.

#### Inflamación de las membranas oculares: conjuntivitis (pp. 599-602)

2. La conjuntivitis es causada por varias bacterias y puede transmitirse por lentes de contacto desinfectados de manera inadecuada.

#### Enfermedades bacterianas del ojo (pp. 602-603)

3. La microflora bacteriana del ojo suele originarse a partir de la piel y el aparato respiratorio superior.
4. La oftalmía gonocócica neonatal se produce por la transmisión de *Neisseria gonorrhoeae* a partir de una madre infectada a un recién nacido durante el pasaje por el canal del parto.
5. Todos los recién nacidos se tratan con antibiótico para evitar la infección por *Neisseria* y *Chlamydia*.
6. La conjuntivitis de inclusión es una infección de la conjuntiva causada por *Chlamydia trachomatis*. Se transmite a los recién nacidos durante el parto y por el agua de las piletas de natación no tratadas con cloro.
7. En el tracoma, causado por *C. trachomatis*, se forma tejido cicatrizal en la córnea.
8. El tracoma se contagia por las manos, los fómites y tal vez las moscas.

#### Otras enfermedades infecciosas de los ojos (p. 603)

9. Los hongos *Fusarium* y *Aspergillus* pueden infectar el ojo.
10. La queratitis herpética causa úlceras de la córnea. La etiología es el HSV-1 que invade el sistema nervioso central y puede recidivar.
11. El protozoo *Acanthamoeba*, transmitido por el agua, puede causar una forma grave de queratitis.

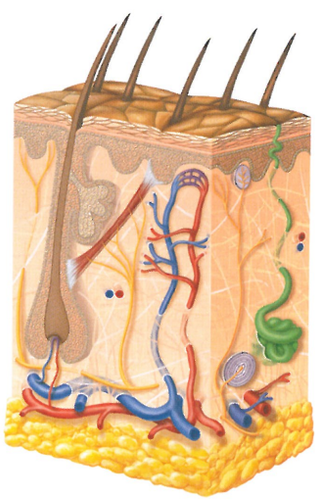
# Cuestionario de estudio

Al final del libro pueden consultarse las respuestas de las Preguntas de revisión, opciones múltiples, de razonamiento y de aplicación clínica.

## Conocimientos y comprensión

### Preguntas de revisión

1. Describa el modo de entrada usual de las bacterias en la piel. Compare las infecciones bacterianas de la piel con las causadas por hongos y virus con respecto al modo de entrada.
2. ¿Qué bacterias se identifican por la prueba de coagulasa positiva? ¿Qué bacterias se caracterizan como beta-hemolíticos grupo A?
3. DIBÚJELO En la figura que se presenta a continuación, muestre los sitios de las siguientes infecciones: impétigo, foliculitis, acné, verrugas, culebrilla, esporotricosis y pediculosis.



4. Complete el cuadro de epidemiología que figura a continuación.

| Enfermedad | Agente etiológico | Síntomas clínicos | Modo de transmisión |
|---|---|---|---|
| Acné | | | |
| Granos | | | |
| Verrugas | | | |
| Varicela | | | |
| Enfermedad de mano - pie - boca | | | |
| Sarampión | | | |
| Rubéola | | | |

5. ¿Por qué los análisis de sangre prematrimoniales incluyen una prueba para anticuerpos contra rubéola en las mujeres?
6. Identificar las enfermedades sobre la base de los síntomas que figuran a continuación.

| Síntomas | Enfermedad |
|---|---|
| Manchas de Koplik | |
| Erupción macular | |
| Erupción vesicular | |
| Erupción pequeña y manchada | |
| "Ampollas" recidivantes en la mucosa oral | |
| Úlcera de córnea y tumefacción de los ganglios linfáticos | |

7. ¿Qué complicaciones pueden aparecer en las infecciones por HSV-1?
8. ¿Qué es la vacuna MMR?
9. Un paciente manifiesta lesiones inflamatorias en la piel con prurito intenso. La observación microscópica de los raspados de piel revela un artrópodo con ocho patas. ¿Cuál es su diagnóstico? ¿Cómo se trata la enfermedad? ¿Cuál sería su conclusión si hubiera visto un artrópodo de seis patas?
10. NÓMBRELO Este bacilo grampositivo y anaerobio se encuentra en la piel. A menudo, las infecciones se tratan con retinoides o peróxido de benzoílo.

## Preguntas de opciones múltiples

Utilizar la información siguiente para responder las preguntas 1 y 2. Una niña de 6 años fue llevada a la consulta médica por una lesión de crecimiento lento en la parte posterior de su cabeza, que presentaba 4 cm de diámetro, era sobreelevada y descamativa. Un cultivo para hongos del material de la lesión fue positivo para un hongo con numerosos conidios.

1. La enfermedad de la niña era
   a. rubéola.
   b. candidiasis.
   c. dermatomicosis.
   d. herpes simple.
   e. ninguno de los anteriores.
2. Además de afectar el cuero cabelludo, esta enfermedad puede suceder en las siguientes localizaciones, *excepto*
   a. pies.
   b. uñas.
   c. ingle.
   d. tejido subcutáneo.
   e. La enfermedad puede aparecer en cualquiera de estas localizaciones.

Utilizar la información siguiente para responder las preguntas 3 y 4. Un niño de 12 años presentó fiebre, erupción, dolor de cabeza, angina y tos. También tenía una erupción macular en el tronco, cara y brazos. El cultivo del hisopado de fauces fue negativo para *Streptococcus pyogenes.*

3. La enfermedad más probable que padeció el niño es
   a. angina estreptocócica.
   b. sarampión.
   c. rubéola.
   d. viruela.
   e. enfermedad de mano - pie - boca.
4. Las siguientes son complicaciones de esta enfermedad *excepto*
   a. infecciones del oído medio.
   b. neumonía.
   c. malformaciones congénitas.
   d. encefalitis.
   e. Todas son complicaciones de esta enfermedad.
5. Un paciente tiene conjuntivitis. Si se aísla *Pseudomonas* del rímel de una paciente, usted podría concluir con más probabilidad todo lo siguiente *excepto* que
   a. el rímel fue la fuente de la infección.
   b. *Pseudomonas* es la causa de la infección.
   c. *Pseudomonas* desarrolló en el rímel.
   d. el rímel fue contaminado por el fabricante.
   e. Todas las posibilidades anteriores son conclusiones válidas.
6. Cuando observa al microscopio un raspado de un caso de queratitis por *Acanthamoeba,* espera ver
   a. nada.
   b. virus.
   c. cocos grampositivos.
   d. células eucariontes.
   e. cocos gramnegativos.

Utilizar las siguientes opciones para responder las preguntas 7 a 9.

a. *Pseudomonas*
b. *S. aureus*
c. sarna
d. *Sporothrix*
e. virus

7. No se observa nada en la observación microscópica del raspado de la erupción del paciente.
8. La observación microscópica de la úlcera del paciente revela células ovoides de 10 µm.
9. La observación microscópica de los raspados de la erupción del paciente muestra bacilos gramnegativos.
10. ¿Cuál de los siguientes pares no se corresponden?
    a. causa que conduce a la ceguera – *Chlamydia.*
    b. varicela – culebrilla
    c. HSV-1 – encefalitis
    d. úlcera de Buruli – ácido del estómago
    e. ninguna de las anteriores

## Preguntas de razonamiento

1. Una prueba de laboratorio utilizada para determinar la identidad de *Staphylococcus aureus* es su crecimiento sobre agar manitol salado. El medio contiene 7,5% de cloruro de sodio (NaCl). ¿Por qué se considera un medio selectivo para *S. aureus*?
2. ¿Es necesario tratar a un paciente por verrugas? Explique brevemente.
3. Los análisis de nueve casos de conjuntivitis proporcionaron los datos que figuran el cuadro siguiente. ¿Cómo se transmitieron estas infecciones? ¿Cómo podrían prevenirse?

| No. | Etiología | Aislado de los productos de belleza para ojos o de las lentes de contacto |
|---|---|---|
| 5 | *S. epidermidis* | + |
| 1 | *Acanthamoeba* | + |
| 1 | *Candida* | + |
| 1 | *P. aeruginosa* | + |
| 1 | *S. aureus* | + |

4. ¿Qué factores hicieron posible la erradicación de la viruela? ¿Qué otras enfermedades cumplieron estos criterios?

## Preguntas de aplicación clínica

1. Un paciente hospitalizado que se recupera de una cirugía presenta una infección con un pus azul verdoso y olor a uvas. ¿Cuál es la etiología más probable? ¿Cómo podría haber contraído el paciente esta infección?
2. Una niña diabética de 12 años que utiliza una infusión continua subcutánea de insulina para controlar su diabetes presentó fiebre (39,4 °C), presión arterial baja, dolor abdominal y eritrodermia. Se suponía que debía cambiar el sitio de inserción de la aguja cada 3 días después de limpiar la piel con una solución yodada. Con frecuencia la paciente no realizaba el cambio de su sitio de inserción sino cada 10 días. El hemocultivo fue negativo y no se realizó el cultivo de los abscesos. ¿Cuál es la causa más probable de sus síntomas?
3. Se internó a un joven adolescente con influenza confirmada cuando presentó síntomas de dificultad respiratoria. Presentaba fiebre, erupción y presión arterial baja. De las secreciones respiratorias se aisló *S. aureus.* Describa la relación entre sus síntomas y el agente etiológico.



## Desde la clínica

Usted es una enfermera de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y su paciente más reciente es una recién nacida de 32 semanas de edad gestacional cuya madre presentó síntomas seudogripales antes del parto. La recién nacida requirió suplemento de oxígeno durante algunas horas de vida, pero el oxígeno se suspendió pronto, y toleró sin dificultad su primera alimentación. A las 22 horas, usted observa un descenso de la frecuencia cardíaca y, pese a las maniobras de reanimación, la paciente muere. A la mañana siguiente, usted recibe un informe del laboratorio de microbiología que comunica que se observa crecimiento de bacilos grampositivos en los hemocultivos extraídos inmediatamente antes de la muerte de la recién nacida. **¿Cuál es la causa más probable de la infección de la recién nacida?**

*Pista: lea acerca de las causas bacterianas de meningitis en este capítulo.*

W Nota: las respuestas de **Desde la clínica** se encuentran en el sitio web de este libro.

# 22 Enfermedades microbianas del sistema nervioso

Algunas de las enfermedades infecciosas más devastadoras son las que afectan el sistema nervioso, en especial el encéfalo y la médula espinal. El daño de estas áreas puede provocar sordera, ceguera, trastornos de aprendizaje, parálisis y muerte. Dada su importancia crucial, el sistema nervioso está firmemente protegido de accidentes e infecciones por huesos y otras estructuras. Por lo general, ni siquiera los patógenos que circulan por el torrente sanguíneo pueden ingresar en el cerebro y la médula espinal debido a la barrera hematoencefálica (véase **Fig. 22.2**). En ocasiones, algún traumatismo alterará estas defensas con consecuencias graves. El líquido (líquido cefalorraquídeo) del sistema nervioso central es especialmente vulnerable, porque carece de muchas de las defensas halladas en la sangre. A menudo, los patógenos capaces de causar enfermedades del sistema nervioso tienen características de virulencia especiales que les permiten vencer estas defensas. Por ejemplo, el patógeno puede comenzar a replicarse en un nervio periférico y desplazarse de manera gradual al cerebro y la médula espinal. El protozoo *Naegleria fowleri* (rojo en la fotografía) ingresa en el cerebro desde el nervio olfatorio en la nariz. El **Caso clínico** de este capítulo describe una meningoencefalitis por *Naegleria*.

**Ameba *Naegleria* (roja) en tejido cerebral humano.**

# Estructura y función del sistema nervioso

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

**22-1** Definir *sistema nervioso central* y *barrera hematoencefálica*.
**22-2** Diferenciar meningitis de encefalitis.

El sistema nervioso humano está organizado en dos divisiones: el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico (Fig. 22.1). El **sistema nervioso central (SNC)**, formado por el encéfalo y la médula espinal, es el centro de control de todo el cuerpo y, como tal, capta la información que procede del ambiente, la interpreta y envía impulsos que coordinan las actividades del cuerpo. El **sistema nervioso periférico (SNP)** está compuesto por todos los nervios que se ramifican desde el encéfalo y la médula espinal. Estos nervios periféricos son las vías de comunicación entre el sistema nervioso central, las diversas partes del cuerpo y el ambiente externo.

Tanto el encéfalo como la médula espinal están cubiertos y protegidos por tres membranas continuas denominadas *meninges* (Fig. 22.2).

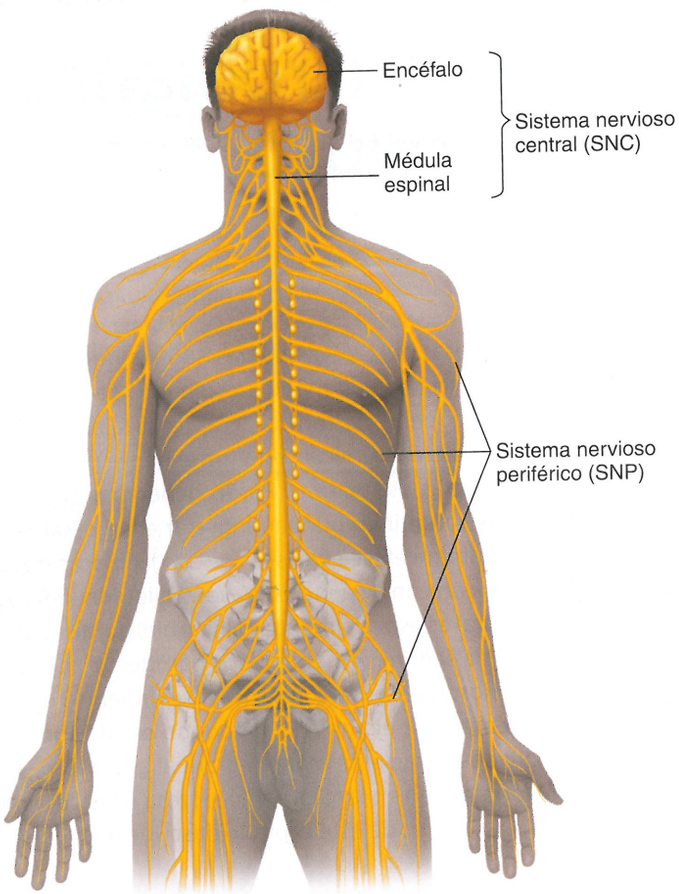



**Figura 22.1 Sistema nervioso humano.** Esta ilustración muestra el sistema nervioso central y el periférico.

? ¿La meningitis es una infección del SNC o del SNP?

La más externa es la *duramadre*, la intermedia es la *aracnoides* y la más interna es la *piamadre*. Entre la piamadre y la aracnoides se encuentra el *espacio subaracnoideo*, por el que circula el **líquido cefalorraquídeo (LCR)**, cuyo volumen es de 100 a 160 mL en un adulto. Dado que el LCR tiene concentraciones bajas de complemento o anticuerpos circulantes y escasa cantidad de células fagocíticas, allí las bacterias pueden multiplicarse con pocos controles.

A fines del siglo XIX, los experimentos en los que se inyectaban colorantes en el cuerpo daban como resultado la tinción de todos los órganos, con la importante excepción del encéfalo. Por otra parte, cuando se inyectaban colorantes en el LCR, solo se teñía el encéfalo. Estos resultados sorprendentes fueron las primeras evidencias de una característica anatómica importante: la **barrera hematoencefálica**. Ciertos capilares permiten el paso de algunas sustancias de la sangre al encéfalo, pero limitan el de otras. Estos capilares son menos permeables que otros del cuerpo y, por consiguiente, son más selectivos para el pasaje de materiales.

Los fármacos no pueden atravesar la barrera hematoencefálica a menos que sean liposolubles. (La glucosa y numerosos aminoácidos no son liposolubles, pero pueden atravesar la barrera debido a que existen sistemas de transporte especiales para ellos). El cloranfenicol, un antibiótico liposoluble, ingresa en el encéfalo con facilidad. La penicilina es solo levemente liposoluble pero si se la administra en altas dosis, puede atravesar la barrera en cantidades suficientes para ser eficaz. La inflamación del encéfalo tiende a alterar la barrera hematoencefálica, lo que permite que los antibióticos la atraviesen cuando no podrían hacerlo de otra manera. Es probable que las vías más frecuentes de invasión del SNC sean el torrente sanguíneo y el sistema linfático (véase Capítulo 23), cuando la inflamación altera la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

La inflamación de las meninges se denomina **meningitis**. La inflamación del encéfalo propiamente dicho se denomina **encefalitis**. Si ambas estructuras están afectadas, la inflamación se conoce como **meningoencefalitis**.

## Caso clínico: mantenga la cabeza por encima del agua

Mientras sus padres observaban, los paramédicos suben a Patricia Scott, de 9 años, a la ambulancia. La madre de Patricia le dice a uno de ellos que 3 días antes se había quejado de cefalea intensa. En los 3 días siguientes, presentó náuseas y vómitos. Cuando Patricia, normalmente activa, se tornó cada vez más letárgica y después perdió el conocimiento, su padre llamó al 911.

**¿Qué podría estar causando la enfermedad de Patricia? Siga leyendo para descubrirlo.**

608 613 614 629 631 633

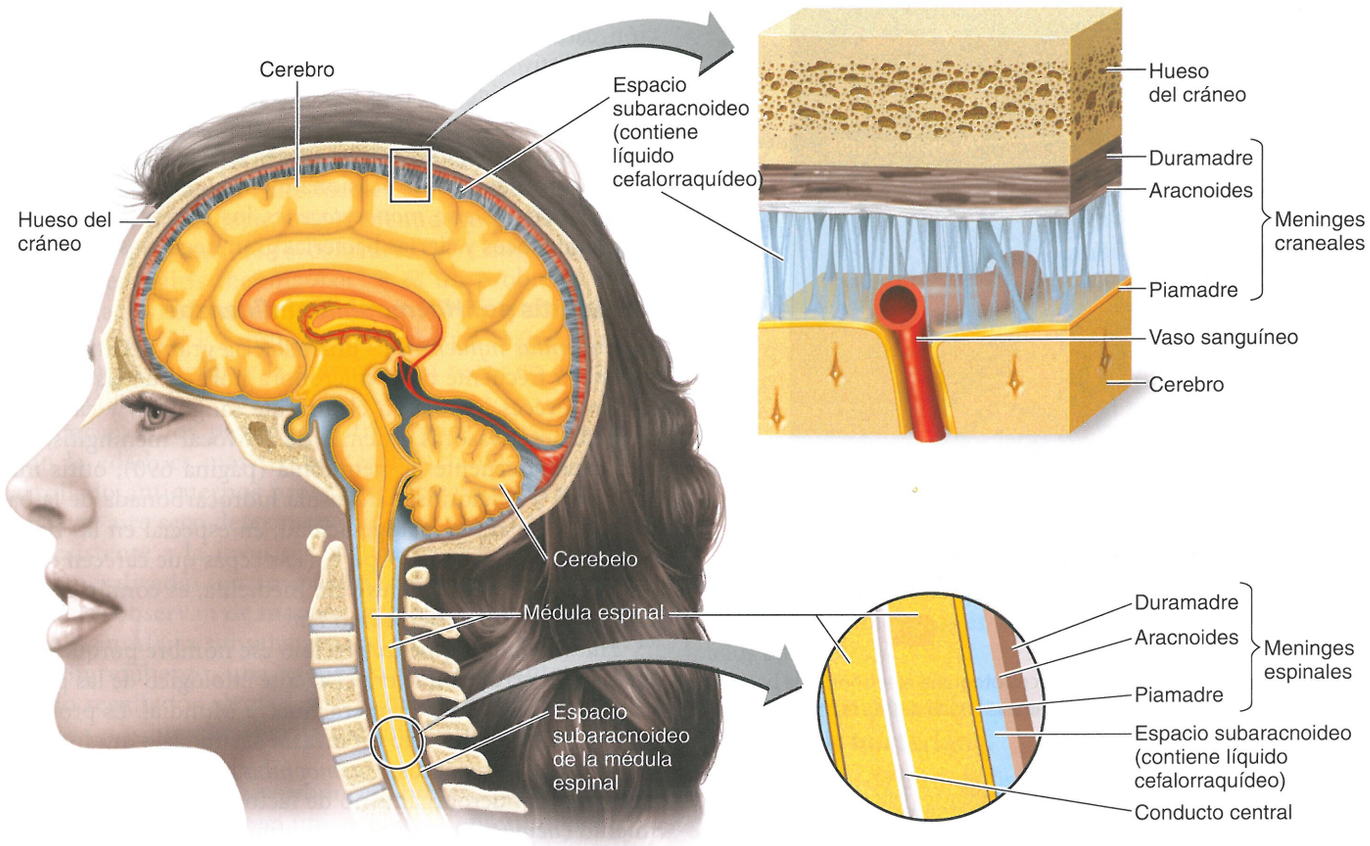



**Figura 22.2 Meninges y líquido cefalorraquídeo.** Las meninges, sean craneales o espinales, están compuestas por tres capas: la duramadre, la aracnoides y la piamadre. Entre la aracnoides y la piamadre se encuentra el espacio subaracnoideo, por el que circula el líquido cefalorraquídeo (LCR). El LCR es vulnerable a la contaminación por microorganismos transportados por la sangre que pueden atravesar la barrera hematoencefálica en las paredes de los vasos sanguíneos.

? Si un paciente tiene meningitis, ¿qué barreras se deberían atravesar para provocar encefalitis?

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Por qué el antibiótico cloranfenicol puede atravesar con facilidad la barrera hematoencefálica, mientras que la mayoría de los otros antibióticos no pueden hacerlo? **22-1**
- ✓ ¿La encefalitis es una inflamación de qué órgano o estructura orgánica? **22-2**

# Enfermedades bacterianas del sistema nervioso

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**22-3** Describir la epidemiología de la meningitis causada por *Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae* y *Listeria monocytogenes*.
**22-4** Explicar cómo se diagnostican y cómo se tratan las meningitis bacterianas.
**22-5** Analizar la epidemiología del tétanos, incluidos el modo de transmisión, la etiología, los síntomas de la enfermedad y las medidas preventivas.
**22-6** Mencionar el agente etiológico, los síntomas, los alimentos sospechosos y el tratamiento del botulismo.
**22-7** Analizar la epidemiología de la lepra, incluidos el modo de transmisión, la etiología, los síntomas de la enfermedad y las medidas preventivas.

Las infecciones microbianas del SNC son infrecuentes, pero a menudo tienen consecuencias graves. En la era preantibiótica, casi siempre eran mortales.

## Meningitis bacteriana

Los síntomas iniciales de la meningitis no son especialmente alarmantes: una tríada de fiebre, cefalea y rigidez de nuca. A menudo, esto es seguido de náuseas y vómitos. Por último, la meningitis puede progresar a convulsiones y coma. La tasa de mortalidad varía según el patógeno, pero en la actualidad en general es alta para una enfermedad infecciosa. Muchas de las personas que sobreviven a un episodio sufren algún grado de daño neurológico.

La meningitis puede ser causada por diferentes tipos de patógenos, por ejemplo virus, hongos y protozoos. Es probable que la

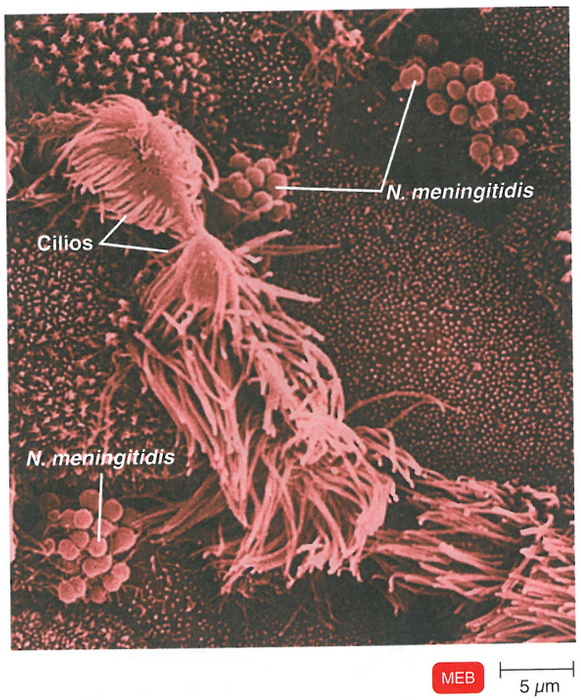



**Figura 22.3 *Neisseria meningitidis*.** Esta microfotografía electrónica de barrido muestra grupos de *Neisseria meningitidis* unidas a las células de la mucosa de la faringe.

? ¿Cuál sería el efecto si esta infección inactivara los cilios?

**meningitis viral** (que no debe confundirse con la encefalitis viral, página 624) sea mucho más frecuente que la bacteriana, pero tiende a ser una enfermedad leve. La mayoría de los casos aparecen en el verano y el otoño, y suelen ser causados por un grupo variado de virus denominados *enterovirus* (véase **Cuadro 13.2**, página 365). Los enterovirus crecen bien en la garganta y el tubo digestivo, y son responsables de distintas enfermedades, en su mayor parte menores. Asimismo, la meningitis viral puede ser la complicación ocasional de infecciones virales, como parotiditis epidémica, varicela y gripe.

Tradicionalmente, solo tres especies bacterianas han causado la mayoría de los casos de meningitis y las muertes resultantes. La meningitis causada por *Haemophilus influenzae* tipo B, alguna vez responsable de la mayoría de los casos, casi se ha eliminado en los Estados Unidos desde la introducción de una vacuna eficaz. En pacientes adultos, es decir, mayores de 16 años, alrededor del 80% de los casos de meningitis ahora se deben a *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*. Se está difundiendo la aplicación de una vacuna conjugada contra *S. pneumoniae*, que se espera que disminuya su incidencia como causa de meningitis, sobre todo en los niños. Esta vacuna también puede inducir inmunidad colectiva, que beneficiará a la población adulta. Estos tres patógenos poseen una cápsula que los protege de la fagocitosis durante la replicación rápida en el torrente sanguíneo, a partir del cual podrían ingresar en el líquido cefalorraquídeo. La muerte por meningitis bacteriana suele sobrevenir con mucha rapidez, quizás como consecuencia del shock y la inflamación causados por la liberación de endotoxinas de los patógenos gramnegativos o por la liberación de fragmentos de las paredes celulares (peptidoglucanos y ácidos teicoicos) de las bacterias grampositivas.

Se ha informado que casi otras 50 especies de bacterias oportunistas pueden causar ocasionalmente meningitis; son de especial importancia *Listeria monocytogenes*, los estreptococos del grupo B, los estafilococos y ciertas bacterias gramnegativas.

## Meningitis por *Haemophilus influenzae*

*Haemophilus influenzae* es una bacteria gramnegativa aerobia y un miembro frecuente de la microflora normal de las fauces. Sin embargo, a veces ingresa en el torrente sanguíneo y causa varias enfermedades invasoras. Además de provocar meningitis, también es una causa frecuente de neumonía (página 690), otitis media (página 679) y epiglotitis. La cápsula hidrocarbonada de la bacteria es importante para su patogenicidad, en especial en las bacterias con antígenos capsulares de tipo b. (Las cepas que carecen de cápsula se denominan no tipificables). En medicina, es común que se aluda a esta bacteria por su acrónimo *Hib*.

*Haemophilus influenzae* recibió ese nombre porque se consideró de manera errónea que era el agente etiológico de las pandemias de gripe de 1889 y de la Primera Guerra Mundial. Es probable que *H. influenzae* haya sido solo un invasor secundario durante esas pandemias causadas por virus. *Haemophilus* hace referencia a la necesidad que tiene el microorganismo de factores de la sangre para su crecimiento (*hemo* = sangre; *philus* = afinidad).

La meningitis causada por Hib afecta en su mayor parte a niños menores de 4 años, en especial alrededor de los 6 meses, cuando disminuye la protección conferida por los anticuerpos maternos. La incidencia está disminuyendo debido a la introducción de la vacuna anti-Hib en 1988. La meningitis por *H. influenzae* fue responsable de la mayoría de los casos de meningitis bacteriana informados (45%), con una tasa de mortalidad de alrededor del 6%.

## Meningitis por *Neisseria meningitidis* (meningitis meningocócica)

La **meningitis meningocócica** es causada por *Neisseria meningitidis* (el **meningococo**), una bacteria gramnegativa aerobia con una cápsula polisacárida que es importante para su virulencia. Como en el caso de Hib y los neumococos, esta bacteria suele estar presente en la nariz y la garganta de los portadores sin causar síntomas de enfermedad (**Fig. 22.3**). Estos portadores, hasta el 40% de la población, son un reservorio de infección.

En su mayoría, los síntomas de la meningitis meningocócica son causados por una endotoxina que se produce con mucha rapidez y puede provocar la muerte en el término de solo algunas horas. La característica más distintiva es una erupción que no se desvanece ante la presión. Por lo general, un caso de meningitis meningocócica comienza con una infección de las fauces que causa bacteriemia y, finalmente, meningitis. La enfermedad suele afectar a niños menores de 2 años. Una cantidad considerable de niños afectados presenta daño residual, como sordera.

La muerte puede sobrevenir en el término de algunas horas del inicio de la fiebre; sin embargo, la antibioticoterapia ha ayudado a reducir la mortalidad a alrededor del 9-12%. De no mediar quimioterapia, las tasas de mortalidad se acercan al 80%.

Los meningococos se dividen en seis serotipos capsulares, asociados con enfermedad invasora (A, B, C, W-135, X e Y). Se observa una continua variación de la distribución y la frecuencia de estos serotipos. Los brotes locales son favorecidos por la facilidad moderna para viajar, que a menudo expone a las poblaciones a serotipos que, de lo contrario, son infrecuentes en la región. La meningitis meningocócica es un problema mundial; la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que se producen alrededor de 1,2 millones de casos y 171 000 muertes anuales en todo el mundo, y la mayor carga recae en los países no industrializados.

La incidencia en los países industrializados es esporádica y varía según la edad; es más frecuente en lactantes que aún no han desarrollado anticuerpos protectores. En regiones áridas de África y Asia, el aire seco determina que la mucosa nasal se vuelva menos resistente a la invasión bacteriana. Esto contribuye a epidemias generalizadas, en su mayoría de los serotipos A y C. En particular, se observan de manera regular brotes devastadores por serotipo A en África subsahariana, el así llamado cinturón de meningitis. Sin embargo, una vacuna conjugada contra el grupo A ha dado resultados alentadores, lo que permite esperar que finalmente sea posible eliminar la meningitis epidémica de esa región.

En los Estados Unidos se producen brotes meningocócicos esporádicos entre estudiantes universitarios, presumiblemente secundarios a la aglomeración de poblaciones susceptibles en dormitorios. Antes de que se introdujera la vacunación en 1982, estos brotes eran un problema importante en las barracas de reclutas de las fuerzas armadas de los Estados Unidos. Se suele recomendar la vacunación de los estudiantes que ingresan en la universidad, y es requerida por algunas instituciones.

Los tres serogrupos meningocócicos que circulan y causan enfermedad con mayor frecuencia en los Estados Unidos son B, C e Y. Las vacunas existentes están dirigidas contra el material capsular polisacárido de los serogrupos A, C, Y y W-135 (a veces denominado simplemente W). Lo más importante es que no hay ninguna vacuna eficaz contra el serogrupo B, que todavía causa altas tasas de mortalidad, sobre todo en lactantes. A menudo, los lactantes presentan una mortalidad del 10%, y otro 10-20% sufre daño grave, como pérdida de la audición y otros problemas neurológicos. En Europa, Canadá y Australia se autorizó una vacuna contra el serogrupo B, pero no se aplica en forma sistemática.

La razón de la falta de éxito para desarrollar una vacuna contra el serogrupo B es que los polisacáridos destinatarios no son muy inmunogénicos, quizá porque son demasiado similares a los glucopéptidos hallados en las células nerviosas humanas. La investigación exhaustiva ha permitido detectar antígenos no capsulares en estas bacterias, que pueden generar anticuerpos para destruir al patógeno. Todavía está en desarrollo y en fase de investigación clínica una vacuna basada en esta información; se la ha utilizado en algunos brotes específicos.

### Meningitis por *Streptococcus pneumoniae* (meningitis neumocócica)

*Streptococcus pneumoniae*, al igual que *H. influenzae*, es un habitante común de la región nasofaríngea. Alrededor del 70% de los integrantes de la población general son portadores sanos. El neumococo, denominado así porque se lo conoce más como causa de neumonía (**Capítulo 24**), es un diplococo grampositivo encapsulado. Ahora que existe una vacuna eficaz contra Hib, es la causa principal de meningitis bacteriana. Además de alrededor de 6 000 casos de meningitis, cada año *S. pneumoniae* causa 500 000 casos de neumonía y millones de casos de otitis media dolorosa (otalgia). La mayoría de los casos de meningitis neumocócica afectan a niños de 1 mes a 4 años de edad. Para una enfermedad bacteriana, la tasa de mortalidad es muy alta: alrededor del 30% en los niños y del 80% en los ancianos.

Se ha introducido una vacuna conjugada, creada según el modelo de la vacuna contra Hib. Se la recomienda para lactantes menores de 2 años (véase **Cuadro 18.3**, página 495). Un efecto colateral útil de esta vacuna es que determina una disminución del 6 al 7% de los casos de otitis media. La gran cantidad de serotipos de neumococo dificultará el desarrollo de vacunas contra todos ellos.

Un problema serio con la meningitis y otras enfermedades causadas por neumococos es la creciente aparición de cepas resistentes a los antibióticos.

### Diagnóstico y tratamiento de los tipos más frecuentes de meningitis bacteriana

El diagnóstico de meningitis bacteriana exige una muestra de líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar (**Fig. 22.4**). A menudo, resulta útil una simple coloración de Gram, que suele determinar la identidad del patógeno con considerable fiabilidad. También se realizan cultivos del líquido. Con este fin, se requiere un manejo rápido y cuidadoso, porque muchos de los probables patógenos son muy sensibles y no sobrevivirán a un tiempo prolongado de almacenamiento y ni siquiera a cambios de temperatura. El tipo de prueba serológica utilizada con mayor frecuencia en LCR son las pruebas de aglutinación con látex. Los resultados se conocen en alrededor de 20 minutos. Sin embargo, un resultado negativo no descarta la posibilidad de patógenos bacterianos menos frecuentes o de causas no bacterianas.

La meningitis bacteriana es potencialmente mortal y evoluciona con rapidez. Por consiguiente, es esencial el tratamiento rápido de cualquier tipo de meningitis bacteriana, y en general la antibioticoterapia de los casos sospechosos se inicia antes de completar la identificación del patógeno. Las cefalosporinas de tercera generación de amplio espectro suelen ser los antibióticos de primera opción; algunos especialistas recomiendan incluir vancomicina. En cuanto se confirma la identificación, o quizá cuando se determina la sensibilidad antibiótica de los cultivos, puede modificarse el tratamiento antibiótico. Los antibióticos también son valiosos para proteger a los contactos del paciente contra la diseminación de un brote.

### Listeriosis

*Listeria monocytogenes* es un bacilo grampositivo conocido por provocar muerte fetal y enfermedad neurológica en los animales mucho

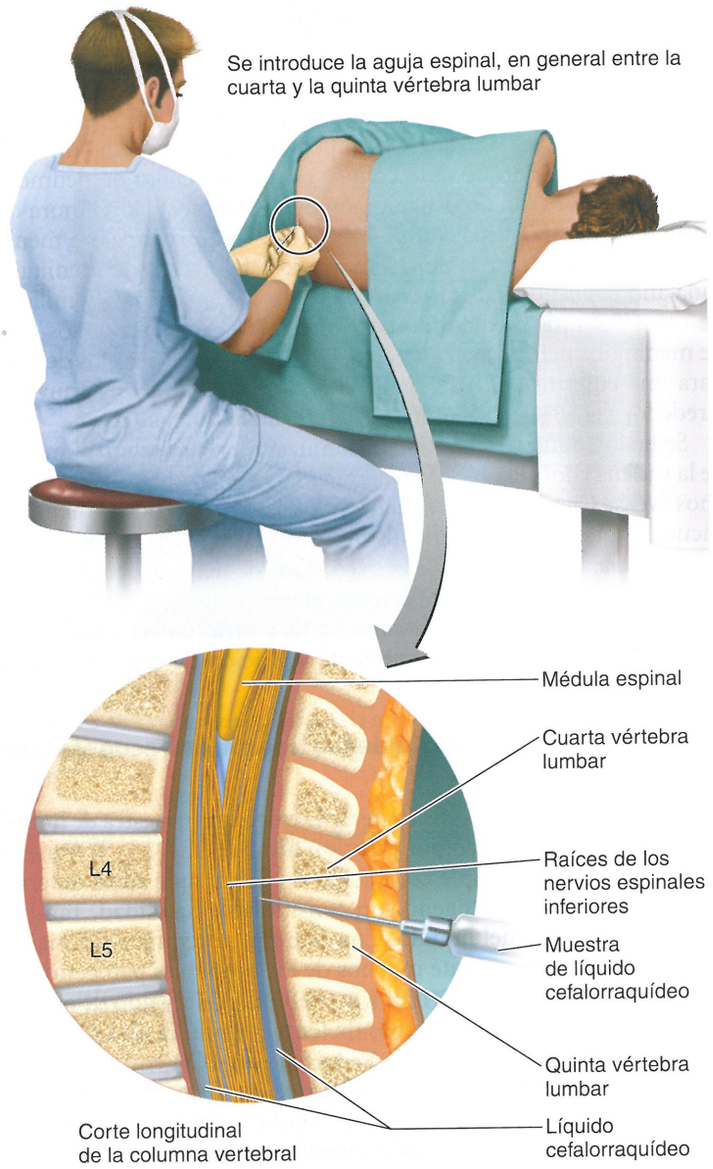



**Figura 22.4. Punción lumbar.** Las enfermedades que afectan el sistema nervioso central, por ejemplo la meningitis, a menudo exigen una punción lumbar para arribar al diagnóstico. Se introduce una aguja entre dos vértebras de la región inferior de la columna. Se extrae una muestra de líquido cefalorraquídeo, que está contenido en el espacio subaracnoideo (véase **Fig. 22.2**), para examen de laboratorio.

? Microscópicamente, ¿qué vería en el LCR de una persona sana? ¿De una persona con meningitis meningocócica?

antes de ser reconocido como causa de enfermedad humana. Los animales lo excretan en las heces y tiene una amplia distribución en el suelo y en el agua. El nombre proviene de la proliferación de los monocitos (un tipo de leucocito) observada en algunos animales infectados. En los últimos años, la **listeriosis** pasó de ser una enfermedad de importancia muy limitada a representar una preocupación importante para la industria alimentaria y las autoridades sanitarias. Desde la introducción de la vacunación contra Hib, la listeriosis se ha convertido en la cuarta causa, en orden de frecuencia, de meningitis bacteriana.

La enfermedad aparece en dos formas básicas: en adultos infectados y como una infección del feto y del recién nacido. En los seres humanos adultos suele ser una enfermedad leve y a menudo asintomática, pero a veces el microorganismo invade el SNC y causa meningitis. Es más probable que esto suceda en personas con compromiso del sistema inmunitario, como pacientes con cáncer, diabetes, sida o tratados con fármacos inmunosupresores. En ocasiones, *L. monocytogenes* invade el torrente sanguíneo y causa una amplia variedad de enfermedades, en especial, sepsis. A menudo, hay excreción indefinida del patógeno en las heces de individuos en vías de recuperación o aparentemente sanos. Un factor importante de la virulencia de esta bacteria es que cuando las células fagocíticas la ingieren, no la destruyen, sino que esta incluso prolifera dentro de ellas, sobre todo en el hígado. Este microorganismo también tiene la capacidad inusual de propagarse directamente de un fagocito a otro adyacente (**Fig. 22.5**).

La infección por *L. monocytogenes* es especialmente peligrosa en las embarazadas, que por lo general no presentan más que síntomas leves, seudogripales. Sin embargo, el feto puede infectarse por vía transplacentaria, lo que suele terminar en un aborto o un feto muerto. En algunos casos, la enfermedad no se manifiesta hasta algunas semanas después del parto, por lo general como meningitis, que puede causar daño encefálico considerable o la muerte. Entre los lactantes, la tasa de mortalidad asociada con este tipo de infección es de alrededor del 60%.

En los brotes humanos, el microorganismo se transmite sobre todo a través de los alimentos y se lo aísla con frecuencia a partir de una amplia variedad de ellos; en varios brotes, se ha implicado a productos lácteos y embutidos listos para el consumo. *L. monocytogenes*

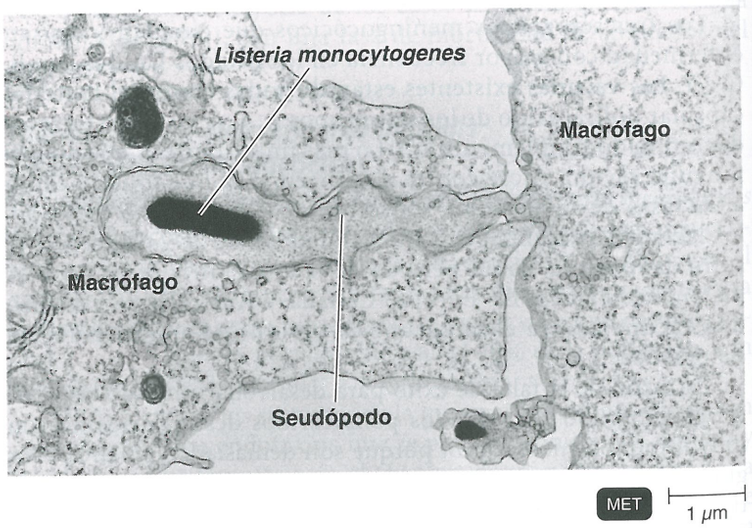



**Figura 22.5 Propagación intercelular de *Listeria monocytogenes*, la causa de la listeriosis.** Obsérvese que la bacteria ha provocado que el macrófago de la derecha, en el cual residía, forme un seudópodo que ahora es englobado por el macrófago de la izquierda. El seudópodo pronto se desprenderá, y el microbio será transferido al macrófago de la izquierda.

? ¿Cómo se contrae la listeriosis?

es uno de los pocos patógenos que pueden crecer a temperaturas de refrigerador, lo que puede determinar un aumento de su número durante el período de conservación del alimento. Hace poco, la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos aprobó el uso de un pulverizador que contiene un bacteriófago capaz de destruir al menos 170 cepas de *L. monocytogenes* para tratar carnes listas para el consumo. Si los consumidores lo aprueban, puede ser un modelo para pulverizadores similares a fin de controlar otros patógenos transmitidos por alimentos.

Se están realizando esfuerzos para mejorar los métodos de detección de *L. monocytogenes* en los alimentos. Se han logrado considerables adelantos con los medios de crecimiento selectivos y las pruebas bioquímicas rápidas. Sin embargo, cabe esperar que, con el tiempo, las sondas de DNA y las pruebas serológicas con anticuerpos monoclonales sean las más satisfactorias (véase **Capítulo 10**). El diagnóstico en los seres humanos depende del aislamiento y el cultivo del microorganismo a partir de la sangre o el LCR. La penicilina es el tratamiento de elección.

Las causas microbianas de meningitis y encefalitis se resumen en **Enfoque en las enfermedades 22.1**.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Por qué la meningitis causada por el patógeno *Listeria monocytogenes* suele asociarse con ingestión de alimentos refrigerados? **22-3**
- ✓ ¿De qué líquido orgánico se obtienen muestras para diagnosticar meningitis bacteriana? **22-4**

## Tétanos

El agente causal del **tétanos**, *Clostridium tetani*, es un bacilo grampositivo anaerobio estricto y formador de endosporas, cuya presencia es especialmente común en suelos contaminados con heces de animales.

Los síntomas del tétanos son causados por una neurotoxina en extremo potente, *tetanoespasmina*, que se libera tras la muerte y la lisis de las bacterias en crecimiento (véase **Capítulo 15**) e ingresa en el SNC por los nervios periféricos o la sangre. Las bacterias propiamente dichas no se propagan desde el sitio de infección, y no hay inflamación.

En el funcionamiento normal de un músculo, un impulso nervioso inicia la contracción. Al mismo tiempo, un músculo antagonista recibe una señal para relajarse, de modo que no se opone a la contracción. La neurotoxina tetánica bloquea la vía de relajación, por lo que se contraen los dos grupos de músculos antagonistas, con los consiguientes espasmos musculares característicos. Los músculos de la mandíbula son los primeros que afecta la enfermedad, lo que impide la abertura de la boca, una situación conocida como *trismo*. En casos extremos, los espasmos de los músculos dorsales determinan que el cuerpo se doble y quede apoyado sobre la cabeza y los talones, una situación conocida como *opistótonos* (**Fig. 22.6**). Se observa compromiso gradual de otros músculos esqueléticos, incluidos los que intervienen en la deglución. La muerte se debe a espasmos de los músculos respiratorios.

Como el microbio es un anaerobio estricto, la herida por la que ingresa en el organismo debe proporcionar condiciones anaerobias para el crecimiento; por ejemplo, heridas profundas lavadas de manera inadecuada producidas por clavos oxidados (y en consecuencia, presumiblemente contaminadas con suciedad). Los adictos a drogas intravenosas están expuestos a un alto riesgo: la higiene durante la inyección no es una prioridad, y las drogas a menudo están contaminadas. Sin embargo, muchos casos de tétanos se originan en lesiones triviales, como sentarse sobre una tachuela, que se consideran menores para solicitar atención médica.

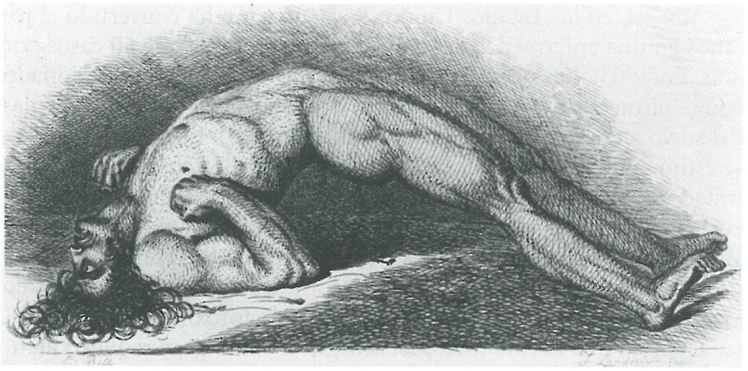


**Figura 22.6 Caso avanzado de tétanos.** Un dibujo de un soldado británico durante las guerras napoleónicas. Estos espasmos, conocidos como opistótonos, en realidad pueden provocar una fractura de la columna vertebral. (Dibujo de Charles Bell del Royal College of Surgeons, Edimburgo).

? ¿Cuál es el nombre de la toxina que causa el opistótonos?

Desde la década de 1940, se dispone de vacunas eficaces contra el tétanos. Sin embargo, la vacunación no siempre fue tan habitual como lo es hoy, cuando forma parte de la vacuna infantil estándar DTaP (antidiftérica, antitetánica y antipertussis acelular). En la actualidad, en los Estados Unidos, alrededor del 96% de los niños de 6 años presentan una buena inmunidad, mientras que solo alrededor del 30% de las personas de 70 años son inmunes. La vacuna antitetánica es un toxoide, una toxina inactivada que estimula la formación de anticuerpos que neutralizan la toxina producida por la bacteria. Se requiere un refuerzo cada 10 años para mantener una buena inmunidad, pero muchas personas no reciben estas vacunaciones. Las encuestas serológicas demuestran que por lo menos el 50% de la población estadounidense no tiene una protección adecuada. De hecho, el 70% de los casos de tétanos en los Estados Unidos afecta a individuos mayores de 50 años. Algunas de estas personas nunca fueron vacunadas y otras han perdido las concentraciones eficaces de anticuerpos con el tiempo.

### Caso clínico

Una vez que Patricia llega al departamento de urgencias, el médico tratante advierte sus síntomas neurológicos y solicita una punción lumbar para un cultivo bacteriano y recuento celular. Al practicar la punción lumbar, el médico observa que el líquido cefalorraquídeo (LCR), que normalmente es transparente en una persona sana, es sanguinolento y turbio. El laboratorio informa un alto recuento de leucocitos, pero el cultivo bacteriano es negativo.

**Sobre la base de estos hallazgos, ¿qué diagnóstico diferencial puede plantear el médico tratante?**

Aun así, en los Estados Unidos la vacunación ha convertido al tétanos en una enfermedad rara: por lo general, menos de 50 casos por año. En 1903, 406 personas fallecieron solo por tétanos relacionado con la pirotecnia (las explosiones de la pirotecnia llevan las partículas del suelo a planos profundos del tejido humano). En todo el mundo, se estima que hay 1 millón de casos por año, de los cuales al menos la mitad afecta a recién nacidos. En muchas partes del mundo existe la costumbre de cubrir el cordón umbilical cortado con materiales diversos como tierra, arcilla e incluso, estiércol de vaca. Se estima que la tasa de mortalidad por tétanos es de alrededor del 50% en las regiones en vías de desarrollo; en los Estados Unidos, es de aproximadamente 25%.

Cuando una herida es lo bastante grave como para requerir atención médica, el médico debe decidir si es necesario indicar profilaxis contra el tétanos. Por lo general, no hay tiempo suficiente para administrar el toxoide a fin de que induzca la producción de anticuerpos y bloquee la progresión de la infección, aun cuando se administre como refuerzo a un paciente que ya ha sido inmunizado. Sin embargo, se puede conferir inmunidad transitoria mediante la administración de *inmunoglobulina antitetánica (TIG)*, preparada a partir de suero de seres humanos inmunizados, que contiene anticuerpos. (Antes de la Primera Guerra Mundial, mucho antes de que existiera el toxoide tetánico, se utilizaban preparados similares de anticuerpos preformados conocidos como *antisueros*. Obtenidos mediante la inoculación de caballos, los antisueros eran muy eficaces para disminuir la incidencia del tétanos en personas con heridas).

La decisión de un médico respecto del tratamiento depende, en gran medida, de la magnitud de las lesiones profundas y de los antecedentes de vacunación del paciente, que puede no estar consciente. Las personas con lesiones extensas que han recibido tres o más dosis de toxoide en los últimos 10 años se consideran protegidas y no requieren ninguna medida profiláctica. Los pacientes con heridas extensas e inmunidad desconocida o baja deben recibir inmunoglobulina antitetánica para obtener una protección transitoria. Además, se administra la primera dosis de una serie de toxoide para inducir una inmunidad más permanente. Cuando se administra inmunoglobulina antitetánica y toxoide, las inyecciones deben aplicarse en sitios diferentes a fin de evitar la neutralización del toxoide por la inmunoglobulina antitetánica. Los adultos reciben una vacuna Td (antitetánica y antidiftérica), que también refuerza la inmunidad contra la difteria. Para minimizar la producción de mayor cantidad de toxina, es preciso resecar el tejido dañado que ofrece las condiciones óptimas para el crecimiento del patógeno, un procedimiento conocido como **desbridamiento**, y deben administrarse antibióticos. Sin embargo, una vez que la toxina se ha fijado a los nervios, este tratamiento es de escasa utilidad.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿La vacuna antitetánica está dirigida contra la bacteria o contra la toxina producida por la bacteria? **22-5**

## Botulismo

El **botulismo**, una forma de intoxicación alimentaria, es causado por *Clostridium botulinum*, un bacilo grampositivo anaerobio estricto, formador de endosporas, presente en el suelo y en muchos sedimentos acuáticos. Como se explicará enseguida, la ingestión de las endosporas no suele provocar daño. En cambio, en ambientes anaerobios, como las latas selladas, el microorganismo produce una exotoxina. Esta neurotoxina es sumamente específica para la terminación sináptica del nervio, donde bloquea la liberación de acetilcolina, una sustancia química necesaria para la transmisión de los impulsos nerviosos a través de las sinapsis.

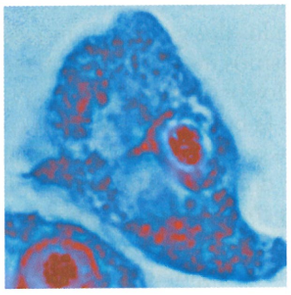
Las personas con botulismo presentan una *parálisis flácida* progresiva que dura de 1 a 10 días y pueden morir por insuficiencia respiratoria y cardíaca. Los síntomas neurológicos pueden ser precedidos de náuseas, pero no de fiebre. Los síntomas neurológicos iniciales son variables, pero casi todos los afectados refieren visión doble o borrosa. Otros síntomas consisten en dificultad deglutoria y debilidad general. El período de incubación varía, pero los síntomas suelen aparecer en uno o dos días. Al igual que en el tétanos, la recuperación de la enfermedad no confiere inmunidad, porque la toxina en general no está presente en cantidades lo bastante grandes para ser eficazmente inmunogénica.

El botulismo se describió por primera vez como una enfermedad clínica a principios del siglo XIX, cuando se lo conocía como la enfermedad de las salchichas (*botulus* significa salchicha en latín). Para preparar salchichas, el tipo involucrado habitualmente, se llenaba una tripa de cerdo con carne picada y sangre, se ataban los extremos, se la hervía durante un tiempo breve y se la ahumaba sobre un fuego de leña. Luego, las salchichas se conservaban a temperatura ambiente. Este intento de conservación de alimentos incluía la mayoría de los requisitos necesarios para provocar un brote de botulismo: se destruían las bacterias competidoras, pero se permitía que sobrevivieran las endosporas de *C. botulinum* más termoestables, y proporcionaba las condiciones anaerobias y el período de incubación necesarios para la producción de la toxina.

La toxina botulínica será destruida por la mayoría de los métodos de cocción habituales que llegan a la ebullición. En la actualidad, las

### Caso clínico

El cultivo bacteriano negativo de Patricia despierta las sospechas de un técnico de laboratorio alerta. Él está seguro de que debe haber una razón para la presencia de pus en el LCR de Patricia. El técnico prepara un montaje húmedo de LCR (véase la figura) para ver si puede detectar presencia microbiana en el LCR.



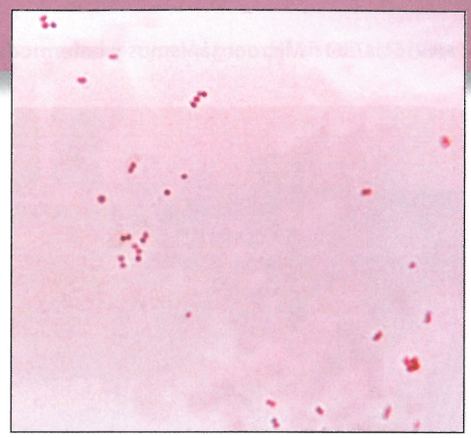

**¿Qué observa el técnico de laboratorio en el montaje húmedo de LCR? ¿Cómo incide esto en el diagnóstico del médico?**

W

**ENFOQUE EN LAS ENFERMEDADES 22.1**

# Meningitis y encefalitis

El diagnóstico diferencial es el proceso de identificar una enfermedad de una lista de posibles enfermedades que se ajustan a la información derivada de la exploración del paciente. Es importante para indicar el tratamiento inicial y para los estudios de laboratorio. Por ejemplo, un empleado de una guardería de la región este de Dakota del Norte se enferma y tiene fiebre, erupción, cefalea y dolor abdominal. El paciente experimenta un deterioro clínico rápido y muere durante el primer día de hospitalización. La figura muestra una coloración de Gram del líquido cefalorraquídeo del paciente. Utilice el siguiente cuadro para plantear un diagnóstico diferencial de las infecciones que podrían causar estos síntomas. Véase la solución en el sitio web de este libro.



**Coloración de Gram de líquido cefalorraquídeo.** MO 6 μm

| Enfermedad | Patógeno | Puerta de entrada | Método de transmisión | Tratamiento | Prevención |
|---|---|---|---|---|---|
| **ENFERMEDADES BACTERIANAS** | | | | | |
| **Meningitis por *Haemophilus influenzae*** | *H. influenzae* | Vía respiratoria | Infección endógena; aerosoles | Cefalosporina | Vacuna capsular contra Hib |
| **Meningitis meningocócica** | *Neisseria meningitidis* | Vía respiratoria | Aerosoles | Cefalosporina | Vacuna capsular contra los serotipos A, C, Y, W-135 |
| **Meningitis neumocócica** | *Streptococcus pneumoniae* | Vía respiratoria | Aerosoles | Cefalosporina | Vacuna polisacárida |
| **Listeriosis** | *Listeria monocytogenes* | Boca | Infección transmitida por alimentos | Penicilina G | Pasteurizar y cocinar los alimentos |
| **MICOSIS** | | | | | |
| **Criptococosis** | *Cryptococcus neoformans, C. grubbii, C. gattii* | Vía respiratoria | Inhalación de tierra con esporas | Anfotericina B, flucitosina | Ninguna |
| **ENFERMEDADES POR PROTOZOOS** | | | | | |
| **Meningoencefalitis amebiana primaria** | *Naegleria fowleri* | Mucosa nasal | Natación | Anfotericina B | Ninguna |
| **Encefalitis granulomatosa amebiana** | *Acanthamoeba* spp; *Balamuthia mandrillaris* | Mucosas | Natación | Anfotericina B | Ninguna |

salchichas rara vez causan botulismo, en gran parte debido al agregado de nitritos, que evitan el crecimiento de *C. botulinum* después de la germinación de las endosporas.

La toxina botulínica no se forma en alimentos ácidos (pH inferior a 4,7). Por lo tanto, estos alimentos ácidos pueden preservarse de manera segura sin utilizar una olla de presión. Ha habido casos de botulismo a partir de alimentos ácidos que normalmente no habrían permitido el crecimiento de microorganismos causantes de botulismo; sin embargo, la mayoría de estos episodios se relacionan con crecimiento de hongos filamentosos, que metabolizaron suficiente ácido para posibilitar el crecimiento de *C. botulinum*.

### Tipos de toxina botulínica

Hay varios tipos serológicos de toxina botulínica producidos por las diferentes cepas del patógeno. Estos tipos difieren considerablemente en su virulencia y otros factores.

Es probable que la *toxina de tipo A* sea la más virulenta. Esa toxina ha ocasionado muertes cuando solo se había probado el alimento, sin llegar a ingerirlo. Incluso es posible absorber dosis letales a través de soluciones de continuidad de la piel cuando se manejan muestras de laboratorio. En los casos no tratados, la tasa de mortalidad es del 60 al 70%. De todas las cepas de *C. botulinum*, la endospora del tipo A es la más resistente al calor. En los Estados Unidos se la encuentra sobre todo en California, Washington, Colorado, Oregon y Nuevo México. El microorganismo de tipo A suele ser proteolítico (la degradación de las proteínas por clostridios libera aminas con olor desagradable), pero en los alimentos con bajo contenido de proteínas, como el maíz o los frijoles, no siempre es notorio el olor evidente del deterioro (Fig. 22.7).

La *toxina de tipo B* es la causa de la mayoría de los brotes de botulismo en Europa y es la más frecuente en el este de los Estados Unidos. La tasa de mortalidad en los casos no tratados es del 25%. Entre los microorganismos botulínicos de tipo B se encuentran cepas tanto proteolíticas como no proteolíticas.

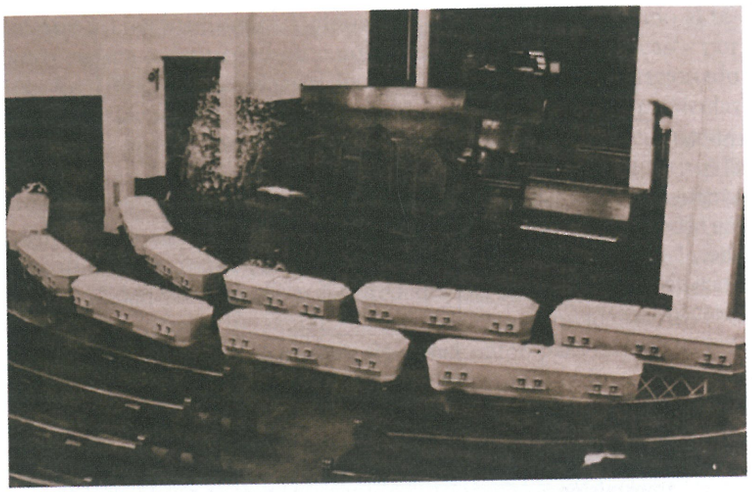


**Figura 22.7 Funeral de una familia de Oregon aniquilada por botulismo en 1924.** El brote fue causado por conservas caseras de habichuelas. En total hubo 12 muertes, pero el funeral de dos víctimas se realizó en otra iglesia.

? ¿Por qué sería improbable, hoy en día, un desenlace tan drástico?

La *toxina de tipo E* es producida por microorganismos botulínicos que a menudo se hallan en sedimentos marinos o lacustres. Por consiguiente, los brotes suelen estar relacionados con el consumo de pescado y otros alimentos de origen marino y son de especial frecuencia en la región noroeste del Pacífico, Alaska y en la región de los Grandes Lagos. La endospora de *C. botulinum* de tipo E es menos resistente al calor que las de otras cepas y suele ser destruida por ebullición. El tipo E no es proteolítico, de manera que la probabilidad de detectar el deterioro por el olor de los alimentos con alto contenido de proteínas, como el pescado, es mínima. El patógeno también puede producir la toxina a temperaturas de refrigeración y requiere condiciones de anaerobiosis menos estrictas para su crecimiento.

## Incidencia y tratamiento del botulismo

El botulismo no es una enfermedad frecuente. Solo se comunican unos pocos casos por año, aunque en ocasiones se presentan brotes tras reuniones sociales o en restaurantes que afectan a 20-30 personas. Alrededor de la mitad de los casos corresponden al tipo A, y los tipos B y E contribuyen en proporciones más o menos iguales a la incidencia. Es probable que las personas nativas de Alaska tengan la tasa más alta de botulismo del mundo, sobre todo de tipo E. El problema reside en los métodos de preparación de los alimentos, que reflejan la tradición cultural de evitar el uso del escaso combustible disponible para calentarlos o cocinarlos. Por ejemplo, un alimento implicado en los brotes de botulismo en Alaska es el *muktuk*, que se prepara con rebanadas de las aletas de focas o ballenas, que después de ser cortadas se secan durante algunos días. Para ablandarlas, se las conserva en anaerobiosis en un recipiente con aceite de foca durante varias semanas hasta que se encuentran próximas a la putrefacción.

En apariencia, *C. botulinum* es incapaz de competir de manera eficaz con la microflora normal del intestino, por lo que la producción de toxina por las bacterias ingeridas casi nunca causa botulismo en los adultos. En cambio, la flora intestinal de los lactantes no está bien establecida, y ellos pueden presentar **botulismo del lactante**. En los Estados Unidos se presentan casi 100 casos por año, varias veces más que los de cualquier otra forma de botulismo. Aunque los lactantes tienen muchas oportunidades de ingerir tierra y otros materiales contaminados con endosporas de *C. botulinum*, muchos de los casos comunicados se han asociado con el consumo de miel. Con cierta frecuencia se recuperan endosporas de *C. botulinum* de la miel, y la dosis letal puede ser de tan solo 2 000 bacterias. Se recomienda que los lactantes menores de un año no consuman miel; no hay problema con niños mayores o adultos que poseen microflora intestinal normal. Para el tratamiento del botulismo en lactantes, existe un preparado especial, BabyBIG. El acrónimo BIG corresponde a *Botulism Immune Globulin* (inmunoglobulina antibotulínica). La inmunoglobulina consiste en anticuerpos contra la toxina botulínica derivados de fuentes humanas.

El botulismo se diagnostica mediante la inoculación a ratones de muestras de suero, materia fecal o vómito del paciente (Fig. 22.8). Se inmuniza a grupos diferentes de ratones con antitoxina de los tipos A, B o E. Luego, se inocula la toxina de prueba en todos los ratones; por ejemplo, si los únicos sobrevivientes son los ratones protegidos con la antitoxina de tipo A, la toxina es de tipo A. De manera similar, la toxina presente en el alimento puede identificarse por inoculación a ratones.

El patógeno responsable del botulismo también puede crecer en las heridas de una manera similar a la de los clostridios que causan el tétanos o la gangrena gaseosa (véase Capítulo 23). Hay episodios ocasionales de **botulismo de las heridas**.

En gran parte, el tratamiento del botulismo es sintomático. La recuperación requiere la regeneración de las terminaciones nerviosas; por consiguiente, es muy lenta. Puede ser necesaria asistencia respiratoria prolongada, y parte del deterioro neurológico puede persistir durante meses. Los antibióticos son casi inútiles, porque la toxina está prefor-



**Figura 22.8 Diagnóstico de botulismo mediante la identificación del tipo de toxina botulínica.** Para determinar la presencia de toxina botulínica, se inyecta en ratones la porción líquida de extractos de alimentos o de cultivos libres de células. Si los ratones mueren dentro de las 72 horas, hay toxina. Para determinar el tipo específico de toxina, se inmuniza de modo pasivo a grupos de ratones con antisueros específicos contra *C. botulinum* tipo A, B o E. Si un grupo de ratones que recibe una antitoxina específica sobrevive y los otros ratones mueren, se ha identificado el tipo de toxina en el alimento o en el cultivo.

? ¿Cuáles son los síntomas del botulismo?



**(a)** Lepra tuberculoide (neural)



**(b)** Lepra lepromatosa (progresiva)

**Figura 22.9 Lesiones de la lepra. (a)** La zona de piel despigmentada rodeada por un borde de nódulos es típica de la lepra tuberculoide (neural). **(b)** Si el sistema inmunitario no controla la enfermedad, el resultado es la lepra lepromatosa (progresiva). Esta mano tan deformada muestra el daño tisular progresivo en las partes más frías del cuerpo, típico de este estadio más tardío.

**?** ¿Cuál es la forma de lepra más probable en los individuos inmunosuprimidos? ¿Por qué?

mada. Se dispone de antitoxinas neutralizantes de las toxinas A, B y E, que suelen administrarse juntas. Esta antitoxina trivalente no afecta la toxina que ya se encuentra unida a las terminaciones nerviosas y es probable que sea más eficaz contra el tipo E que contra los tipos A y B. La antitoxina utilizada en adultos deriva de equinos y tiene efectos colaterales graves, incluidos la *enfermedad del suero* (inmunocomplejos formados por reacción con antígenos de la antitoxina) y posible anafilaxia.

La letal toxina botulínica (Botox®) tiene aplicaciones terapéuticas en una serie de trastornos médicos, por ejemplo, cefaleas crónicas. También es útil para aliviar contracciones musculares dolorosas en cuadros, como la parálisis cerebral, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis múltiple. Las inyecciones en la zona de heridas faciales evita el movimiento muscular durante la cicatrización, con la consiguiente formación de cicatrices más presentables. Ha sido aprobada para el control del parpadeo involuntario (blefaroespasmo), el estrabismo e incluso la sudoración excesiva (hiperhidrosis). Este último uso, aunque requiere inyecciones costosas dos veces por año, evita la sudoración axilar, y los modelos profesionales recurren a ellas para ayudar a proteger las costosas prendas de vestir de diseño. Sin embargo, la aplicación más publicitada ha sido exclusivamente estética: inyecciones locales periódicas de Botox para eliminar las arrugas de la frente.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ El propio nombre *botulismo* deriva del hecho de que las salchichas eran el alimento que causaba con más frecuencia la enfermedad. ¿Por qué en la actualidad la salchicha rara vez provoca botulismo? **22-6**

## Lepra

Se consideraba que *Mycobacterium leprae* era la única bacteria que crecía en el sistema nervioso periférico. Sin embargo, es probable que esta característica también sea compartida por la bacteria causante de lepra descubierta en forma reciente *M. lepromatosis*, que se encuentra en su mayor parte en México y el Caribe. *M. leprae* fue aislado e identificado por primera vez alrededor de 1870 por el noruego Gerhard A. Hansen; su descubrimiento fue uno de los primeros que permitió establecer una relación entre una bacteria específica y una enfermedad. La **enfermedad de Hansen** es el nombre más formal de la **lepra**; a veces se lo emplea para evitar el nombre temido de la enfermedad.

Estas bacterias tienen una temperatura de crecimiento óptimo de 30 °C y muestran preferencia por las partes externas y más frías del cuerpo humano. Sobreviven a la ingestión por macrófagos y, finalmente, invaden las células de la vaina de mielina del sistema nervioso periférico, donde su presencia causa lesión nerviosa secundaria a una respuesta inmunitaria mediada por células. Se estima que el tiempo de generación de *M. leprae* es muy prolongado, de alrededor de 12 días. Nunca se ha podido cultivar *M. leprae* ni *M. lepromatosis* en medios artificiales. Se ha descubierto que los armadillos, que tienen una temperatura corporal de 30 a 35 °C y a menudo están infectados en la vida silvestre, constituyen un medio útil para cultivar el bacilo de la lepra. Ahora, los animales son bastante comunes en estados más cálidos, de Texas a Florida. En realidad, varias personas han contraído lepra por contacto con armadillos en Texas. En la actualidad, es probable que la manera más eficaz de cultivar *M. leprae* sea la inoculación en la almohadilla plantar de ratones atímicos (véase **Fig. 19.12**, página 533). La posibilidad de que las bacterias crezcan en un animal es invaluable para investigar la eficacia de fármacos antimicrobianos.

La lepra se presenta en dos formas principales (aunque también se han reconocido algunas formas límite) que, en apariencia, reflejan la eficacia del sistema inmunitario mediado por células del huésped. La forma tuberculoide (neural) se caracteriza por regiones de la piel que han perdido la sensibilidad y están rodeadas por un borde de nódulos (**Fig. 22.9a**). Esta forma de la enfermedad es casi igual a la forma *paucibacilar* del sistema de clasificación de la lepra de la OMS.

La lepra tuberculoide afecta a personas con respuesta inmunitaria eficaz. A veces, se observa recuperación espontánea.

En la *forma lepromatosa (progresiva)* de la lepra (que es muy similar a la forma *multibacilar* del sistema de la OMS), se infectan las células cutáneas y se forman nódulos desfigurantes en todo el cuerpo. Los pacientes con este tipo de lepra han presentado la respuesta inmunitaria celular menos eficaz, y la enfermedad ha evolucionado a partir de su estadio tuberculoide. Las mucosas de la nariz tienden a estar afectadas y este tipo de lepra se asocia con facies leonina. También puede haber deformación en garra de las manos y necrosis tisular considerable (**Fig. 22.9b**). La progresión de la enfermedad es impredecible y pueden haber remisiones que alternan con deterioro rápido.

No se conoce el mecanismo exacto de transferencia del bacilo de la lepra, pero los pacientes con lepra lepromatosa eliminan grandes cantidades de microorganismos en sus secreciones nasales y en los exudados (material rezumante) de sus lesiones. Es probable que la mayoría de las personas adquieran la infección cuando las secreciones que contienen el patógeno entran en contacto con la mucosa nasal. Sin embargo, la lepra no es muy contagiosa y, en general, solo se transmite entre personas en contacto bastante íntimo y prolongado. El tiempo transcurrido entre la infección y la aparición de los síntomas suele medirse en años, aunque los niños pueden tener un período de incubación mucho más breve. Por lo general, la muerte no se debe a la lepra propiamente dicha, sino a complicaciones como la tuberculosis.

Gran parte del temor del público a la lepra puede atribuirse a las referencias bíblicas e históricas respecto de la enfermedad. En la Edad Media, las personas con lepra eran totalmente excluidas de la sociedad europea normal, y a veces incluso utilizaban campanillas para que la gente pudiera evitar el contacto con ellas. Este aislamiento podría haber contribuido a la desaparición casi completa de la enfermedad en Europa. Pero los pacientes con lepra ya no se mantienen en aislamiento, porque pueden dejar de ser contagiosos en el término de algunos días mediante la administración de sulfonas. El *National Leprosy Hospital de Carville*, Louisiana, albergó alguna vez varios centenares de pacientes, pero fue cerrado en 1999. Hoy en día, la mayoría de los pacientes son tratados en centros con un régimen ambulatorio.

El número de casos de lepra está aumentado de modo gradual en los Estados Unidos. En la actualidad se comunican alrededor de 100 casos por año. La mayoría son casos importados por inmigrantes infectados de países donde la enfermedad es endémica. Millones de personas, la mayoría de ellas de Asia, África y Brasil, presentan lepra hoy en día, y se comunica más de medio millón de casos nuevos por año.

La prueba diagnóstica convencional para lepra consiste en una *muestra de biopsia de piel* tomada del margen de una lesión activa. Se requiere un anatomopatólogo experimentado para leer esta muestra de manera fiable, investigar el daño tisular característico e identificar bacilos ácido-alcohol resistentes dentro de los nervios. Se puede recurrir a procedimientos asociados, como *extendidos de piel para baciloscopia*, a fin de contar los bacilos ácido-alcohol resistentes en la piel infectada. Un avance reciente ha consistido en una prueba sanguínea económica para lepra que permite detectar la infección ya a los 9-12 meses, antes de los síntomas clínicos más lesivos. Se ha registrado para uso en Brasil.

La dapsona (una sulfona), la rifampicina y la clofazimina, un colorante liposoluble, son los principales fármacos utilizados en el tratamiento, por lo general en esquemas combinados. El esquema terapéutico de la OMS para lepra paucibacilar requiere 6 meses; para la forma multibacilar, el tratamiento se prolonga a 24 meses. En la India, a partir de 1998 hay una vacuna en el mercado que se usa como auxiliar de la farmacoterapia. Se están investigando otras vacunas que podrían ser útiles en la prevención. Un hallazgo alentador es que la vacuna BCG (bacilo Calmette-Guérin) contra la tuberculosis (también causada por una especie de *Mycobacterium*) confiere cierta protección contra la lepra.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Por qué son importantes los ratones atímicos y los armadillos en el estudio de la lepra? **22-7**

# Enfermedades virales del sistema nervioso

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**22-8** Analizar la epidemiología de la poliomielitis, la rabia y la encefalitis por arbovirus, incluidos el modo de transmisión, la etiología y los síntomas de la enfermedad.
**22-9** Comparar las vacunas antipoliomielíticas Salk y Sabin.
**22-10** Comparar los tratamientos contra la rabia previos a la exposición y posteriores a esta.
**22-11** Explicar de qué manera puede prevenirse la encefalitis por arbovirus.

La mayoría de los virus que afectan el sistema nervioso ingresan en él por la circulación sanguínea o linfática. Sin embargo, algunos virus pueden hacerlo por los axones de los nervios periféricos y desplazarse a lo largo de ellos hacia el SNC.

## Poliomielitis

La **poliomielitis (polio)** se conoce sobre todo como causa de parálisis. Sin embargo, la forma paralítica de la poliomielitis afecta a menos del 1% de las personas infectadas por el *poliovirus*. La gran mayoría de los casos son asintomáticos o solo causan síntomas leves, como cefalea, dolor de garganta, fiebre y náuseas.

La polio hizo su primera aparición en los Estados Unidos en un brote ocurrido en Vermont en el verano de 1894. Después de eso, durante décadas el país vivió aterrado por la epidemia del verano. Estos brotes anuales afectaban en forma creciente a los adolescentes y a los adultos jóvenes, y el número de casos de parálisis aumentaba de manera sostenida. Muchas víctimas morían debido a la parálisis de los músculos respiratorios, y miles de niños y jóvenes quedaban lisiados de forma permanente. Más adelante, en el siglo XX, el desarrollo del pulmotor o pulmón de acero (**Fig. 22.10**) mantuvo vivas a miles de personas con sistemas respiratorios paralizados.

¿Por qué, en apariencia, esta enfermedad apareció de manera tan súbita? La respuesta es paradójica: quizá debido a las mejores condiciones de saneamiento. El mecanismo de transmisión primario es

la ingestión de agua contaminada con materia fecal que contiene el virus. El mejor saneamiento retrasó la exposición a poliovirus de las heces hasta después de la desaparición de la protección conferida por los anticuerpos maternos. En alguna época, la exposición a poliovirus era frecuente (y, en la actualidad, todavía lo es en algunas regiones del mundo con deficientes condiciones de saneamiento). Por lo general, los lactantes eran expuestos a poliovirus mientras todavía estaban protegidos por los anticuerpos maternos. El resultado solía ser un caso asintomático de la enfermedad e inmunidad de por vida. Cuando la infección se retrasa hasta la adolescencia o la madurez temprana, aparece con mayor frecuencia la forma paralítica de la enfermedad.

Durante la década de 1980, muchos adultos de mediana edad que habían tenido polio de niños comenzaron a presentar debilidad muscular, denominada ahora *síndrome pospolio.* Puede ser que células nerviosas que habían sobrevivido originalmente a la polio comiencen a morir. Por fortuna, la enfermedad progresa con suma lentitud.

Como la infección comienza con la ingestión del virus, los sitios primarios de multiplicación son las fauces y el intestino delgado; esto explica la angina y las náuseas iniciales. A continuación, el virus invade las amígdalas y los ganglios linfáticos del cuello y del íleon (la porción terminal del intestino delgado). Desde los ganglios linfáticos, el virus ingresa en la sangre, con la consiguiente *viremia.* En la mayoría de los casos, la viremia solo es transitoria, la infección no progresa más allá de la fase linfática, y no sobreviene enfermedad clínica. Sin embargo, si la viremia persiste, el virus finalmente atraviesa las paredes de los capilares e ingresa en el SNC. Una vez allí, muestra alta afinidad por las células nerviosas, en especial por las neuronas motoras de la parte superior de la médula espinal. El virus no infecta los nervios periféricos ni los músculos. A medida que el virus se multiplica en el citoplasma de las neuronas motoras, estas mueren y se produce la parálisis. La muerte puede deberse a insuficiencia respiratoria.

## Diagnóstico

Por lo general, la poliomielitis se diagnostica mediante el aislamiento del virus en materia fecal y secreciones de fauces. Es posible inocular cultivos celulares, y pueden observarse los efectos citopáticos en las células (véase **Cuadro 15.4**, página 432).

## Vacunas

Hay tres serotipos diferentes del poliovirus: tipos 1, 2 y 3, y es preciso conferir inmunidad contra los tres.

Hay dos tipos diferentes de vacuna. En 1955 se introdujo la *vacuna Salk* (nombrada así por Jonas Salk, quien la desarrolló). Contiene virus de los tres tipos inactivados (destruidos) por tratamiento con formaldehído. Las vacunas de este tipo, denominadas *vacunas antipoliomielíticas inactivadas* (*IPV, inactivated polio vaccines*), requieren una serie de inyecciones. En 1988 se introdujo una versión con mayor potencia.

El otro tipo de vacuna, introducida en 1963, contiene cepas vivas atenuadas (debilitadas) del virus en una suspensión que se ingiere. Esta *vacuna Sabin,* nombrada así por quien la desarrolló (Albert Sabin), suele denominarse *vacuna antipoliomielítica oral (OPV, oral polio vaccine*). Por lo general, contiene los tres tipos del poliovirus (trivalente, *tOPV*). Es más económica de elaborar y más simple de administrar, porque no requiere el personal capacitado ni el equipo necesarios para inyecciones estériles, seguras. La vacuna simula una infección real e induce inmunidad excelente, y probablemente de por vida, aunque su uso está contraindicado en individuos inmunosuprimidos. Asimismo, el receptor también excreta virus vivos, lo que tiene el efecto de inmunizar a otros dentro de la comunidad. Sin embargo, esta excreción puede representar una desventaja importante: en ocasiones, las cepas atenuadas revierten a virulentas y causan la enfermedad. La incidencia de esto varía según la región, pero suele ser de alrededor de 1 caso cada 750 000 receptores.

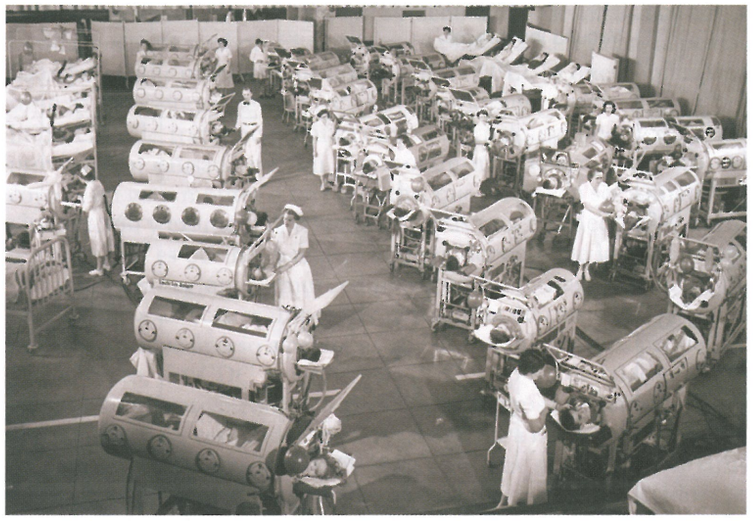


**Figura 22.10 Pacientes con poliomielitis en Pulmotor®.** Muchos pacientes con poliomielitis solo podían respirar con asistencia mecánica. Algunos sobrevivientes de estas epidemias de poliomielitis todavía utilizan estos aparatos, al menos parte del tiempo. Otros pueden utilizar respiradores portátiles.

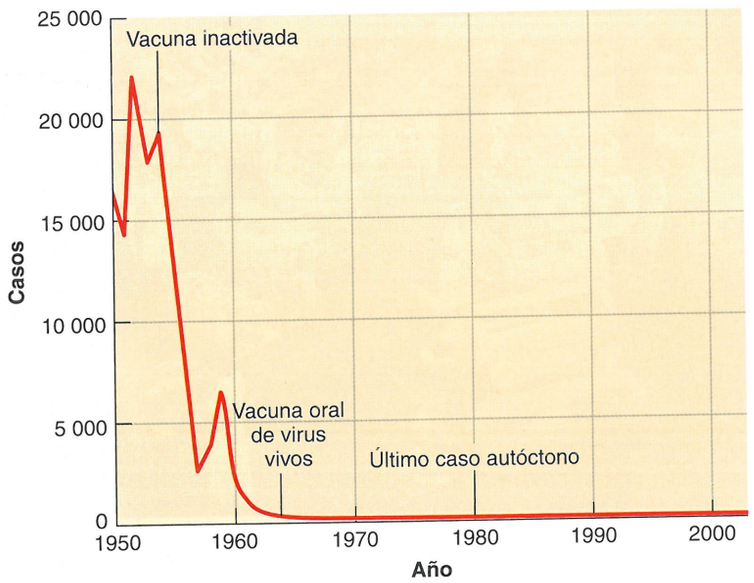
? ¿Qué porcentaje de casos de poliomielitis causaban parálisis?

En los Estados Unidos, la historia de la vacunación antipoliomielítica comenzó con el uso de la IPV Salk, que fue la primera disponible. Cuando se autorizó la OPV en 1963, sus ventajas, en especial de administración, determinaron una adopción casi universal. Pero finalmente las altas tasas de vacunación llevaron a la desaparición de la polio, con excepción de unos pocos casos anuales causados por el virus derivado de la vacuna (**Fig. 22.11**). Por consiguiente, en 2000, Estados Unidos volvió a cambiar la recomendación de OPV a IPV.

La investigación de vacunas antipoliomielíticas continúa, en especial para uso en zonas menos desarrolladas. Hay cierta perspectiva de poder reducir el costo de la IPV, aunque con una eficacia ligeramente menor mediante la administración de solo un quinto de la dosis estándar. Esta dosis se administra en la piel, en lugar de en el músculo, por medio de un dispositivo sin aguja en fase de investigación. Asimismo, ha habido estudios exitosos en determinadas zonas de una versión más inmunogénica de la OPV, que contiene solo el tipo 1, o los tipos 1 y 3, del poliovirus. Esto podría permitir el uso extendido de la OPV.

## Epidemiología y proyectos de erradicación

En la epidemiología del poliovirus, se distingue el virus natural de *tipo silvestre (WPV,* wild-type virus*),* del *virus derivado de la vacuna (VDPV,*




Fuente: CDC.gov

**Figura 22.11 Incidencia anual de poliomielitis en los Estados Unidos.** En el mundo desarrollado, casi se ha erradicado la polio por virus de tipo silvestre. En 1988 se lanzó una campaña global para erradicar la enfermedad. Es cuestionable si alguna vez se erradicará por completo en las regiones menos desarrolladas del mundo.

? ¿Por qué es posible erradicar la poliomielitis pero no el tétanos?

*vaccine-derived virus*). El VDPV es un virus de vacuna atenuado que ha revertido a una forma virulenta y se encuentra en circulación.

En 1988, la OMS lanzó una campaña para erradicar la polio en 2000. La vacuna empleada fue la tOPV. Si bien no se cumplió el objetivo de erradicación, se obtuvieron grandes beneficios, y en 2000, el número de informes de casos había descendido un 99%. También resultó alentadora la extinción del poliovirus WPV 2, lo que indicó que la erradicación podría ser posible. Sin embargo, por diversas razones hay reservorios persistentes de WPV en algunas regiones, entre ellas Pakistán, India, Afganistán y Nigeria. Un factor importante ha sido la relativa ineficacia de la tOPV en zonas de malas condiciones de saneamiento y diarrea generalizada. Los niños desnutridos pueden tener una escasa respuesta a la vacuna. Esto ha llevado a la circulación persistente del WPV tipos 1 y 3, que se introducen en zonas donde la población tiene inmunidad insuficiente. Otro problema ha sido la aparición en circulación de VDPV, que provoca polio paralítica. Es evidente que una vez que se haya erradicado el WPV, será necesario suspender el uso de OPV. Aún ahora, la mayoría de los países que pueden costear la IPV y cuentan con la infraestructura para distribuirla utilizan exclusivamente IPV.

## EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Por qué es más probable que sobrevenga polio paralítica que una infección leve o asintomática en zonas con altos estándares de saneamiento? **22-8**
- ✓ ¿Por qué la vacuna antipoliomielítica oral Sabin es más eficaz que la vacuna antipoliomielítica Salk inyectable? **22-9**

## Rabia

La **rabia** (palabra proveniente del latín que significa rabia o locura) es una enfermedad que casi siempre causa una encefalitis mortal. El agente etiológico es el *virus de la rabia*, un miembro del género *Lyssavirus* que tiene una forma de bala característica (véase Fig. 13.18b y la descripción en la página 378). Los lisavirus (*lyssa*, del griego para frenesí) son virus de RNA monocatenario sin capacidad de corrección, y aparecen con rapidez cepas mutantes. En todo el mundo, los seres humanos suelen ser infectados por el virus de la rabia a través de la mordedura de un animal infectado, en especial perros. En raras ocasiones, el virus puede transmitirse a través de abrasiones cutáneas recientes y atravesar las mucosas de la nariz, la boca e incluso los ojos. El virus prolifera en el SNP y se desplaza fatalmente hacia el SNC (Fig. 22.12). En los Estados Unidos, la causa más común de rabia es una variante del virus hallada en los murciélagos de pelo plateado. (Los animales domésticos tienen una tasa alta de vacunación). Como las muertes por rabia a menudo se diagnostican de manera errónea, se han rastreado varios casos de rabia hasta tejidos trasplantados, en especial, córneas.

La rabia es única en el sentido de que suele tener un período de incubación lo suficientemente prolongado para permitir el desarrollo de inmunidad con la vacunación después de la exposición. La respuesta inmunitaria natural es ineficaz porque los virus se introducen en la herida en números demasiado bajos para provocarla; además, no circulan por el torrente sanguíneo ni el sistema linfático, donde el sistema inmunitario podría responder mejor. En un inicio, el virus se multiplica en el músculo esquelético y el tejido conectivo, donde permanece localizado durante períodos que varían de días a meses. A




**Figura 22.12 Patología de la infección por el virus de la rabia.**

? ¿Cuál es el tratamiento contra la rabia después de la exposición?

continuación, ingresa en una neurona motora y se desplaza, a velocidad de 15 a 100 mm por día, a lo largo de los nervios periféricos hasta el SNC, donde provoca encefalitis. En algunos casos extremos, se han informado períodos de incubación de hasta 6 años, pero el promedio es de 30 a 50 días. Las mordeduras en zonas con alto contenido de fibras nerviosas, como las manos y la cara, son especialmente peligrosas y el período de incubación resultante tiende a ser breve.

Una vez que el virus ingresa en los nervios periféricos, no es accesible para el sistema inmunitario hasta que las células del SNC comienzan a ser destruidas, lo que desencadena una respuesta inmunitaria tardía e ineficaz.

Los síntomas preliminares son leves y variados, y se asemejan a los de varias infecciones comunes. Cuando hay compromiso del SNC, el paciente tiende a alternar entre períodos de agitación e intervalos de calma. En este momento, un síntoma frecuente consiste en espasmos de los músculos de la boca y la faringe que se producen cuando el paciente percibe corrientes de aire o deglute un líquido. De hecho, el solo hecho de ver o pensar en agua puede desencadenar los espasmos, de allí el nombre corriente de *hidrofobia* (aversión al agua). Los estadios finales de la enfermedad son consecuencia de las extensas lesiones de las células nerviosas del cerebro y de la médula espinal.

Los animales con **rabia furiosa (clásica)** al principio están inquietos; luego, se tornan muy excitables y tratan de morder cualquier cosa que se encuentre a su alcance. El comportamiento mordedor es esencial para mantener el virus en la población animal. Los seres humanos también exhiben síntomas similares de rabia e incluso muerden a otros. Cuando se inicia la parálisis, aumenta el flujo de saliva a medida que la deglución se torna difícil, y hay pérdida progresiva del control nervioso. La enfermedad casi siempre provoca la muerte en el término de unos pocos días.

Algunos animales sufren **rabia paralítica (muda)**, una forma de rabia en la que la excitabilidad es mínima. Esta forma es de especial frecuencia en los gatos. El animal permanece relativamente tranquilo e incluso ajeno a lo que lo rodea, pero puede tratar de morder, irritado, si se lo toca. En los seres humanos se observa una manifestación similar de la rabia que a menudo se diagnostica de manera errónea como síndrome de Guillain-Barré, una forma de parálisis que suele ser transitoria, pero a veces mortal, u otras enfermedades neurológicas. Se especula si las dos formas de la enfermedad pueden ser causadas por formas ligeramente distintas del virus.

## Diagnóstico

Por lo general, la rabia se diagnostica en el laboratorio por detección del antígeno viral mediante **inmunofluorescencia directa**, que tiene una sensibilidad cercana al 100% y es muy específica. Esta prueba puede efectuarse en muestras de saliva, sangre, LCR y piel; suelen tomarse muestras post mórtem de tejido cerebral. En regiones menos desarrolladas del mundo, el CDC ha desarrollado hace poco una **prueba inmunohistoquímica rápida** (**RIT**, *rapid immunohistochemical test*), que solo requiere un microscopio óptico común, y tiene una sensibilidad y especificidad equivalentes a la inmunofluorescencia directa convencional.

## Prevención de la rabia

Solo los individuos de alto riesgo, como empleados de laboratorio, profesionales de control de animales y veterinarios, se vacunan de manera sistemática contra la rabia antes de una exposición conocida. Si una persona es mordida, se debe lavar exhaustivamente la herida con agua y jabón. Si el animal es positivo para rabia, la persona debe recibir **profilaxis posexposición (PPE)**, lo que implica una serie de inyecciones de vacuna e inmunoglobulina antirrábica. Otra indicación de tratamiento antirrábico es cualquier mordedura sin provocación causada por un zorrino, un murciélago, un zorro, un coyote, un gato montés o un mapache, que no pueda ser sometido a observación y examen. El tratamiento tras una mordedura de perro o gato, si no es posible hallar al animal, depende de la prevalencia de rabia en la región. La mordedura de un murciélago puede no ser perceptible y a veces es imposible descartarla en casos en los que el murciélago tuvo acceso a personas que dormían o a niños pequeños. Por lo tanto, los CDC recomiendan PPE después de cualquier encuentro significativo con un murciélago, a menos que este pueda ser investigado y los resultados sean negativos para rabia.

El tratamiento original de Pasteur, en el que se atenuaba el virus por desecación de médulas espinales disecadas de conejos infectados por el virus de la rabia, se ha reemplazado hace mucho tiempo por la **vacuna preparada en células diploides humanas** (**HDCV**, *human diploid cell vaccine*) o por la vacuna elaborada en embriones de pollos. Estas vacunas se administran en una serie de cuatro inyecciones a intervalos determinados durante un período de 14 días. De modo simultáneo, se indica inmunización pasiva mediante la inyección de **inmunoglobulina antirrábica humana** (**RIG**) obtenida de personas que están inmunizadas contra la rabia.

## Tratamiento de la rabia

Una vez que aparecen los síntomas de la rabia, la eficacia del tratamiento es muy limitada: solo se ha comunicado un puñado de sobrevivientes. La mayoría de ellos habían recibido PPE antes de la aparición de los síntomas. Ha habido solo un par de casos de supervivencia de pacientes que no habían recibido PPE. El tratamiento primario, que es exitoso en una minoría de los casos, consiste en inducir un coma prolongado para minimizar la excitabilidad, mientras se administran fármacos antivirales. Este procedimiento se utilizó por primera vez en el caso de una niña de Wisconsin mordida por un gato rabioso y ha pasado a llamarse protocolo de Milwaukee.

## Distribución de la rabia

La rabia existe en todo el mundo, sobre todo como resultado de mordeduras de perros. La vacunación de las mascotas es prohibitiva en la mayor parte de África, América Latina y Asia. En estas regiones se producen decenas de miles de muertes anuales por rabia. En los Estados Unidos, la vacunación de las mascotas es casi universal, pero la rabia está muy difundida entre la fauna silvestre, sobre todo entre murciélagos, zorrinos, zorros y mapaches, aunque también se observa en animales domésticos (Fig. 22.13). Se calcula que cada año hasta 40 000 personas reciben vacuna antirrábica posexposición, a menudo como una medida de precaución cuando no se puede determinar si el animal que mordió presentaba rabia. Casi nunca se detecta rabia en las ardillas, los conejos, las ratas o los ratones. Desde hace mucho tiempo, la enfermedad ha sido endémica en los murciélagos vampiros de América del Sur. En Europa y América del Norte se están llevando a cabo experimentos para inmunizar a los animales silvestres con vacuna antirrábica de virus vivos producida en virus de vacuna genéticamente modificados que se agregan a los alimentos que se dispersan para que los animales los encuentren. En los Estados Unidos, sobre todo en Texas, se han utilizado cebos para

Ilustraciones destacadas

# Enfermedades tropicales desatendidas

***Las enfermedades tropicales desatendidas (ETD) son un grupo de 16 enfermedades contraídas por más mil millones de personas por año.***

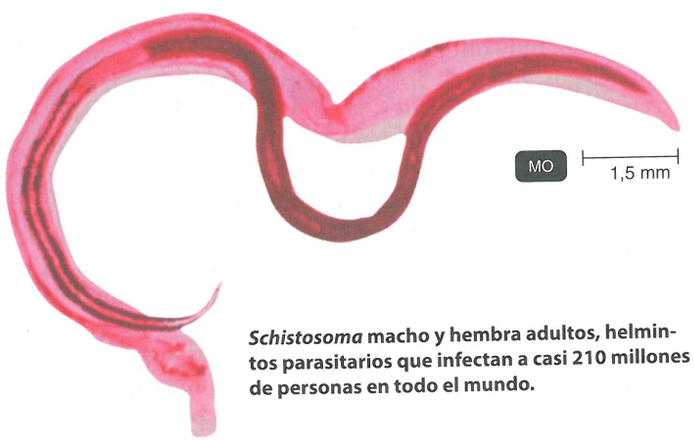
## Una clase diferente de campaña de salud pública

Tradicionalmente, las campañas de salud pública están destinadas a las mayores amenazas para la salud, de a una enfermedad por vez. Una consecuencia lamentable de este enfoque es que ciertas infecciones graves, con tasas de incidencia más bajas, nunca cumplen los criterios para ser objeto de campañas de salud importantes. Por consiguiente, los esfuerzos de concientización, prevención y tratamiento pueden quedar rezagados.

Históricamente, este fue el caso de 16 infecciones conocidas en la actualidad como enfermedades tropicales desatendidas (ETD). Infectan de manera desproporcionada a las personas más pobres que residen en las regiones menos desarrolladas. Las ETD causan una amplia variedad de enfermedades, como ceguera (tracoma, oncocercosis); desfiguración (lepra, filariasis linfática, úlcera de Buruli); problemas cardíacos (enfermedad de Chagas); enfermedad hepática o pulmonar (esquistosomiasis, fasciolasis, leishmaniasis, equinococosis); trastornos óseos, articulares o de otro tipo relacionados con el movimiento (frambesia, dengue, dracunculiasis); malestar general, desnutrición y deterioro cognitivo (helmintiasis transmitidas a través del suelo), y daño neurológico (rabia, cisticercosis y tripanosomiasis africana). En conjunto, las ETD repercuten sobre mil millones de personas anualmente, con más de medio millón de muertes, según los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC).

Pese a la amplia variación de causas y efectos, las estrategias de manejo de las ETD suelen ser similares (véase el cuadro). La infección simultánea por más de una ETD también es frecuente, de manera que adoptar un enfoque de manejo grupal es una buena opción para la respuesta sanitaria.

En 2012, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una declaración que estableció dianas para la reducción de las ETD para el año 2020 y delineó maneras de alcanzarlas. Más de una docena de organizaciones importantes unieron fuerzas. Los principales enfoques consisten en manejo nuevo e intensificado de las enfermedades; manejo de las zoonosis; quimioterapia preventiva; control de vectores y manejo de plaguicidas, y mejoras del saneamiento y la seguridad del agua potable.




***Schistosoma* macho y hembra adultos, helmintos parasitarios que infectan a casi 210 millones de personas en todo el mundo.**

| Tipo de infección | Enfermedad | Estrategias de manejo |
|---|---|---|
| **POR PROTOZOOS** | | |
| | Tripanosomiasis africana | Control del vector (mosca *tsé-tsé*), quimioterapia preventiva, manejo intensificado de la enfermedad, salud pública veterinaria |
| | Enfermedad de Chagas | Control del vector (triatoma), manejo intensificado de la enfermedad |
| | Leishmaniasis | Control del vector (mosca de arena), quimioterapia preventiva, manejo intensificado de la enfermedad |
| **POR HELMINTOS** | | |
| | Cisticercosis | Salud pública veterinaria, mejores condiciones de saneamiento e higiene |
| | Dracunculiasis (enfermedad por gusano de Guinea) | Control del vector (copépodos), mejores condiciones de higiene y saneamiento |
| | Equinococosis | Salud pública veterinaria |
| | Fasciolasis (trematodiasis transmitida por alimentos) | Salud pública veterinaria, quimioterapia preventiva |
| | Filariasis linfática (elefantiasis) | Control del vector (mosquito), quimioterapia preventiva, manejo intensificado de la enfermedad |
| | Oncocercosis (ceguera de los ríos) | Control del vector (mosca negra), quimioterapia preventiva |
| | Esquistosomiasis (helmintos intestinales transmitidos por el suelo) | Quimioterapia preventiva, mejores condiciones de higiene y saneamiento |
| **BACTERIANAS** | | |
| | Tracoma | Control del vector (mosca), fármacos antiparasitarios preventivos anuales, mejores condiciones de saneamiento e higiene |
| | Lepra (enfermedad de Hansen) | Quimioterapia preventiva, manejo intensificado de la enfermedad |
| | Úlcera de Buruli | Control del vector (si se descubre el vector); quimioterapia preventiva, manejo intensificado de la enfermedad, mejores condiciones de saneamiento e higiene |
| **VIRALES** | | |
| | Frambesia (treponematosis endémica) | Mejorar la higiene |
| | Dengue | Control del vector |
| | Rabia | Salud pública veterinaria |

## *Algunas estrategias pueden reducir mucho la incidencia de enfermedades tropicales desatendidas*

Para 2020, la OMS espera erradicar la dracunculiasis y eliminar la filariasis linfática, la lepra, el tracoma y la tripanosomiasis africana. Los esfuerzos para reducir las ETD son los siguientes.

### Quimioterapia preventiva

Las compañías farmacéuticas donan medicación y comparten tecnología y datos para desarrollar nuevos tratamientos. El Banco Mundial financia iniciativas para proveer tratamientos. Los medicamentos preventivos para múltiples ETD son envasados a un precio de menos de 1 dólar por persona. Los maestros reciben capacitación para administrar comprimidos antiparasitarios a sus alumnos. Estos esfuerzos han limitado la transmisión de la dracunculiasis.

### Manejo intensificado e innovador de la enfermedad

La mayoría de las personas infectadas por ETD viven en zonas alejadas, de manera que los grupos de ayuda organizan eventos comunitarios en los que la gente pueda recibir vacunas, vitaminas y fármacos fuera del contexto clínico. Los subsidios de organizaciones como la *Bill and Melinda Gates Foundation* financian el desarrollo de dispositivos de estudio portátiles para el diagnóstico rápido y el tratamiento inmediato.

### Atención veterinaria

En las naciones en desarrollo, la atención veterinaria es costosa, y por consiguiente infrecuente. El tratamiento de parasitosis, enfermedades bacterianas y virales en mascotas, ganado vacuno y cerdos ayuda a interrumpir la transmisión a seres humanos de enfermedades zoonóticas, como rabia, cisticercosis, equinococosis, trematodiasis transmitidas por alimentos y tripanosomiasis africana.

### Control de vectores

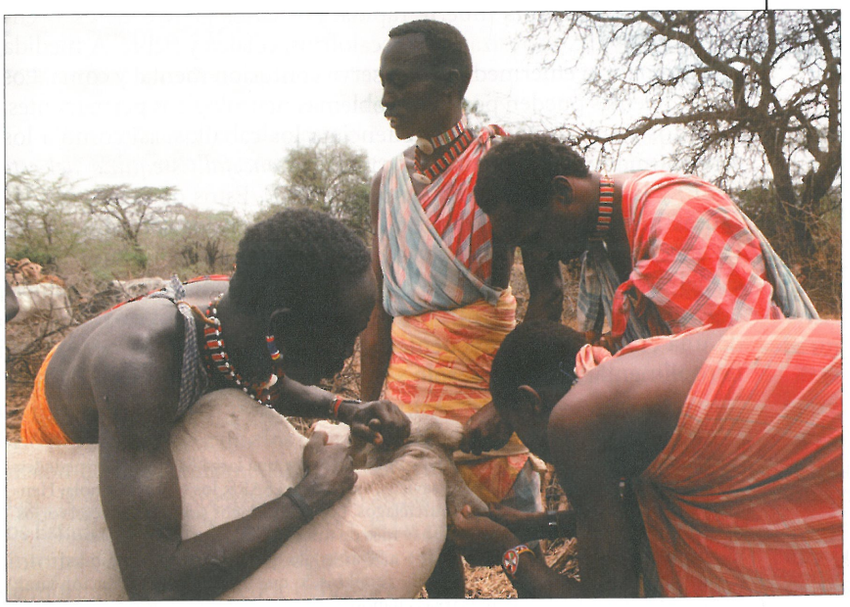
La utilización segura de plaguicidas para el control de los vectores reduce la incidencia de tripanosomiasis africana, enfermedad de Chagas, leishmaniasis, dengue, dracunculiasis, filariasis linfática y tracoma.

### Mejora de los servicios sanitarios y de higiene

El agua potable y la mejora de los sistemas sanitarios pueden reducir la prevalencia de muchas enfermedades, como dracunculiasis, esquistosomiasis, tracoma, úlcera de Buruli y pian.



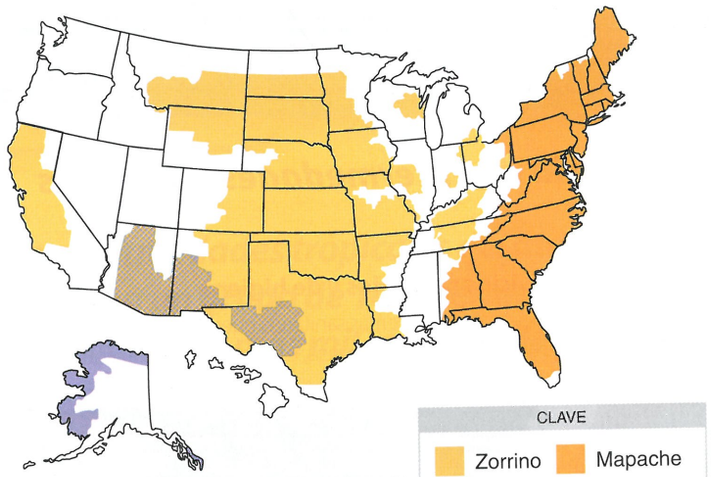
**El acceso a agua limpia permite el lavado diario de las manos y la cara, lo que puede reducir la transmisión de numerosas enfermedades.**



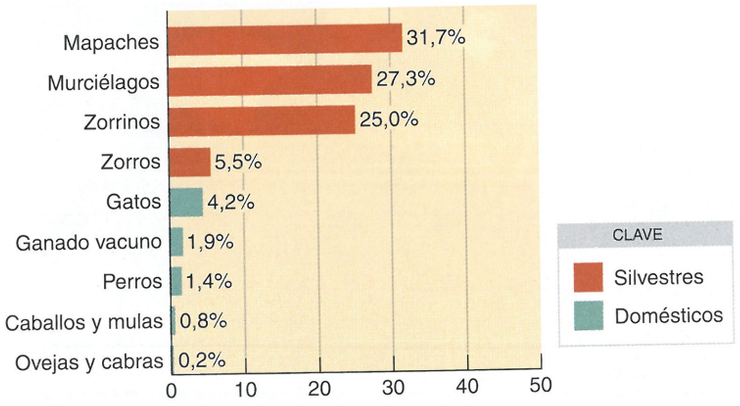
**Masai de Kenia extraen una muestra de sangre del ganado para investigar tripanosomas.**

### CONCEPTOS CLAVE

- Los vectores son amimales que transmiten enfermedades a los seres humanos. **(Véase Capítulo 12, "Artrópodos como vectores", páginas 351-353, y Capítulo 14, "Transmisión de la enfermedad", páginas 399-402).**
- Más de la mitad de la población mundial está infectada por patógenos eucariontes, como protozoos y helmintos. **(Véase Capítulo 12, "Protozoos importantes en medicina", páginas 338-342, y "Helmintos", páginas 343-351).**
- Los epidemiólogos estudian los patrones de transmisión y distribución para desarrollar estrategias de control de infecciones. **(Véase Capítulo 14, "Epidemiología", páginas 407-412).**
- La vacunación de las mascotas es prohibitiva en la mayor parte de África, Asia y América Latina, donde las muertes por rabia son mucho más frecuentes. **(Véase Capítulo 22, "Rabia", páginas 620-624).**




Regiones de Estados Unidos en las que predomina la rabia en ciertas especies silvestres. Se comunicaron murciélagos infectados por rabia en 47 de 48 estados contiguos. En los estados del este, donde el animal infectado por rabia que predomina es el mapache, también se comunicaron muchos casos en zorros y zorrinos.




Casos de rabia en diversos animales silvestres y domésticos de los Estados Unidos. La rabia en animales domésticos, como perros y gatos, es infrecuente, debido a las altas tasas de vacunación. Los mapaches, los zorrinos y los murciélagos son los que tienen mayor probabilidad de estar infectados por rabia. La mayoría de los casos en seres humanos se deben a mordeduras de murciélago. En todo el mundo, la mayoría de los casos en seres humanos son causados por mordedura de perro.

**Figura 22.13 Casos de rabia comunicados en animales.** Las áreas coloreadas identifican las regiones en las que ciertas especies silvestres son el portador predominante de rabia. En los estados del este, donde los mapaches son el animal infectado por rabia predominante, también se comunicaron muchos casos en zorros y zorrinos. Se informó la presencia de murciélagos infectados por rabia en 47 de 48 estados contiguos. La rabia en los zorros afecta a diferentes especies en distintas regiones geográficas.

**?** ¿Cuál es el principal reservorio del virus de la rabia en su región?

prevenir la reintroducción de la rabia desde México. Estas campañas han sido exitosas en Europa, y como resultado, varios países han sido declarados libres de rabia.

En los Estados Unidos se diagnostican entre 7 000 y 8 000 casos anuales de rabia en animales, pero en los últimos años solo se han diagnosticado de uno a seis casos por año en seres humanos (véase **Enfoque clínico** de la página siguiente). En las naciones en desarrollo, la rabia tiene una incidencia mucho más alta. Véase más información en las **Ilustraciones destacadas** sobre enfermedades tropicales desatendidas en las páginas 622-623.

### Encefalitis relacionada con *Lyssavirus*

En los últimos años se han producido algunos casos fatales de encefalitis clínicamente indistinguible de la rabia clásica en Australia y Escocia, países considerados libres de rabia. Se determinó que estos casos fueron causados por genotipos del género *Lyssavirus* (véase página 378) estrechamente relacionados con el virus de la rabia clásico: el *lisavirus de los murciélagos australianos (ABLV)* y el *lisavirus de los murciélagos europeos (EBLV).**

La rabia clásica es causada por uno de los 11 genotipos conocidos del género *Lyssavirus,* que tiene distribución mundial. Otros lisavirus, distintos del de la rabia, que causan encefalitis son autóctonos de Europa, Australia, África y Filipinas, y son muy frecuentes en murciélagos. Diferentes especies de murciélagos están infectadas por distintas variantes del virus de la rabia.

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Por qué la vacunación antirrábica posexposición es una opción práctica? **22-10**

## Encefalitis por arbovirus

La encefalitis causada por virus transmitidos por mosquitos (denominados arbovirus) es bastante frecuente en los Estados Unidos. (*Arbovirus* es la abreviatura de *arthropod-borne virus* [virus transmitido por artrópodos]. Esta terminología representa un agrupamiento funcional; no es un término taxonómico formal). La incidencia de la enfermedad aumenta durante los meses de verano, lo que coincide con la proliferación de mosquitos adultos. Se evalúa en forma periódica a los *animales centinela,* como pollos encerrados en jaulas, en busca de anticuerpos contra arbovirus. Esto aporta información a los funcionarios de salud sobre la incidencia y los tipos de virus en su zona.

Se ha identificado una serie de formas clínicas de encefalitis por arbovirus; todas pueden causar síntomas que varían de subclínicos a graves, incluida una muerte rápida. Los casos activos de estas enfermedades se caracterizan por escalofríos, cefalea y fiebre. A medida que progresa la enfermedad, se observa confusión mental y coma. Los sobrevivientes pueden padecer problemas neurológicos permanentes.

Estos virus afectan con frecuencia a los caballos, así como a los seres humanos; hay cepas que causan la *encefalitis equina del este (EEE)* y la *encefalitis equina del oeste (EEO).* Estos dos virus son las causas más probables de enfermedad grave en los seres humanos. La encefalitis equina del este es la más grave; la tasa de mortalidad es del 30% o más alta, y los sobrevivientes tienen alta incidencia de daño cerebral, sordera y otro problemas neurológicos. Se trata de una enfermedad infrecuente (su principal mosquito vector prefiere alimentarse de aves); solo se comunican alrededor de 100 casos

*En la actualidad, se sabe o se sospecha con firmeza que una larga lista de enfermedades: rabia y enfermedades similares por lisavirus, así como el SARS, los virus del Ébola, Hendra y Nipah, son transmitidas por murciélagos. Los murciélagos son buenos reservorios de enfermedad por distintas razones: hay más de mil especies para ocupar diversos nichos; tienen una vida prolongada (de 5 a 50 años), lo que les confiere estabilidad como reservorio; tienden a pasar la noche reunidos, lo que facilita la diseminación viral; y vuelan distancias relativamente largas cuando buscan comida, algunos incluso son migratorios. Por último, los murciélagos parecen ser portadores de virus por períodos prolongados sin eliminar la infección ni enfermarse.

ENFOQUE CLÍNICO

# Una enfermedad neurológica

A medida que lea este problema, verá las preguntas que se formulan los médicos mientras proceden al diagnóstico y el tratamiento. Intente responder cada pregunta antes de pasar a la siguiente.

1. El 30 de septiembre, Yolanda, una niña de 10 años, presenta dolor y rigidez en el brazo derecho y temperatura de 38,3 °C (101 °F). El 3 de octubre, comienza a vomitar y refiere mayor dolor y entumecimiento del brazo derecho.

**¿Qué podrían indicar estos síntomas?**

2. La fiebre alta podría indicar alguna clase de infección bacteriana o viral. El pediatra de Yolanda solicita una prueba rápida para antígeno estreptocócico de grupo A, que es negativa. La niña es hospitalizada el 7 de octubre, cuando presenta dificultad para deglutir. La lengua muestra un revestimiento blanquecino y protruye de la boca.

**¿Qué infecciones son posibles?**

3. El revestimiento blanquecino de la lengua podría indicar candidiasis mucosa. Yolanda recibe fluconazol para combatir el hongo. El 8 de octubre, una punción lumbar revela un número elevado de leucocitos.

**¿Qué indica esto?**

4. El elevado recuento de leucocitos en el LCR de Yolanda indica algún tipo de infección microbiana del SNC. Yolanda es tratada con vancomicina por meningoencefalitis. Después, presenta hipersalivación y letargo.

**¿Qué sugiere esto? ¿Cómo podría confirmar la enfermedad?**

5. La rabia se confirma por inmunofluorescencia directa de una biopsia de piel para antígenos de virus de la rabia. Yolanda muere el 2 de noviembre. Se observan abundantes inclusiones del virus de la rabia (cuerpos de Negri) en el tronco encefálico (**Fig. A**).

**¿Cómo trataría a la gente que tuvo contacto con Yolanda durante octubre y noviembre?**

6. Se administra profilaxis posexposición (PPE) a 66 personas, incluidas 31 de la escuela de Yolanda.

**¿El retraso del diagnóstico incidió en el desenlace de la enfermedad?**

7. Por lo general, el diagnóstico temprano no salva al paciente; sin embargo, puede ayudar a minimizar la cantidad de posibles exposiciones y la necesidad de PPE.

**¿Qué más debe determinarse acerca de este caso?**

8. A mediados de junio, Yolanda se había despertado durante la noche y dijo que un murciélago había entrado por la ventana de su dormitorio y la había mordido. Su madre limpió una pequeña marca en el brazo de la niña con un antiséptico de venta libre, pero asumió que el incidente había sido una pesadilla. Dos días más tarde, un hermano mayor retiró un murciélago muerto del patio. La madre no asoció al murciélago con el evento previo y no buscó PPE por rabia para la niña.
Se utilizó la secuencia de nucleótidos del producto de la PCR para identificar una variante del virus de la rabia asociada con los murciélagos de pelo plateado (**Fig. B**).

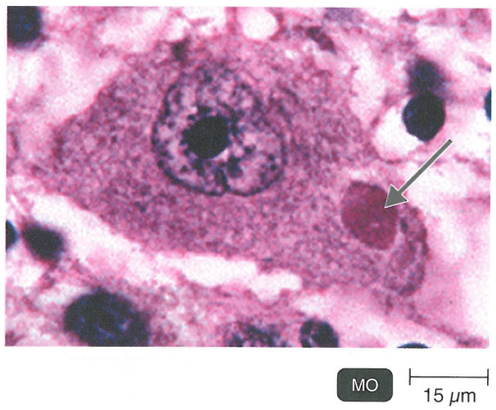



**Figura A Cuerpo de Negri en una neurona infectada señalado por la flecha.**



**Figura B Murciélago de pelo plateado.**

**¿Por qué es importante la vigilancia de la rabia y el informe de casos en los Estados Unidos?**

9. Durante 2002-2013, 22 de 25 casos informados de rabia humana en los Estados Unidos estuvieron relacionados desde el punto de vista epidemiológico con murciélagos. La rabia humana es prevenible con atención adecuada y oportuna de la herida, administración apropiada de inmunoglobulina antirrábica humana y vacuna antirrábica antes de la aparición de los síntomas clínicos.

*Fuente:* adaptado de *MMWR* 62(32):642-644, 16 de agosto, 2013.

por año. La encefalitis equina del oeste solo se ha informado en raras oportunidades en los últimos años, y se estima que su tasa de mortalidad es de alrededor del 5%.

La *encefalitis de St. Louis* se llama así por la localización geográfica de un brote inicial importante de la enfermedad (en el cual se descubrió por primera vez que los mosquitos estaban implicados en la transmisión de estas enfermedades). Se distribuye desde el sur de Canadá hasta la Argentina, pero sobre todo en las regiones central y oriental de los Estados Unidos. Menos del 1% de las personas infectadas presentan síntomas; sin embargo, puede ser una enfermedad grave con una tasa de mortalidad de alrededor del 20% en los pacientes sintomáticos.

La *encefalitis de California* se identificó por primera vez en ese estado, pero la mayoría de los casos aparecen en otras partes. La cepa La Crosse del virus de la encefalitis de California (aislada originalmente en La Crosse, Wisconsin) es el arbovirus encontrado con más frecuencia (Fig. 22-14). Es una enfermedad relativamente leve, que pocas veces es mortal.

En 1999 se introdujo en los Estados Unidos una nueva enfermedad por arbovirus ahora bien conocida. Se la comunicó por primera vez en el área de la ciudad de Nueva York y se identificó con rapidez a su agente etiológico, el *virus del Nilo occidental (WNV)* que, al igual que el virus causante de la encefalitis de St. Louis, está relacionado con el virus que provoca la encefalitis japonesa (véase página 626). La enfermedad se mantiene en un ciclo ave-mosquito-ave. El mosquito fundamental es una especie de *Culex*, que puede pasar el invierno como adulto en climas templados. Las aves sirven como huéspedes amplificadores; algunas especies, como los gorriones caseros, pueden tener altos niveles de

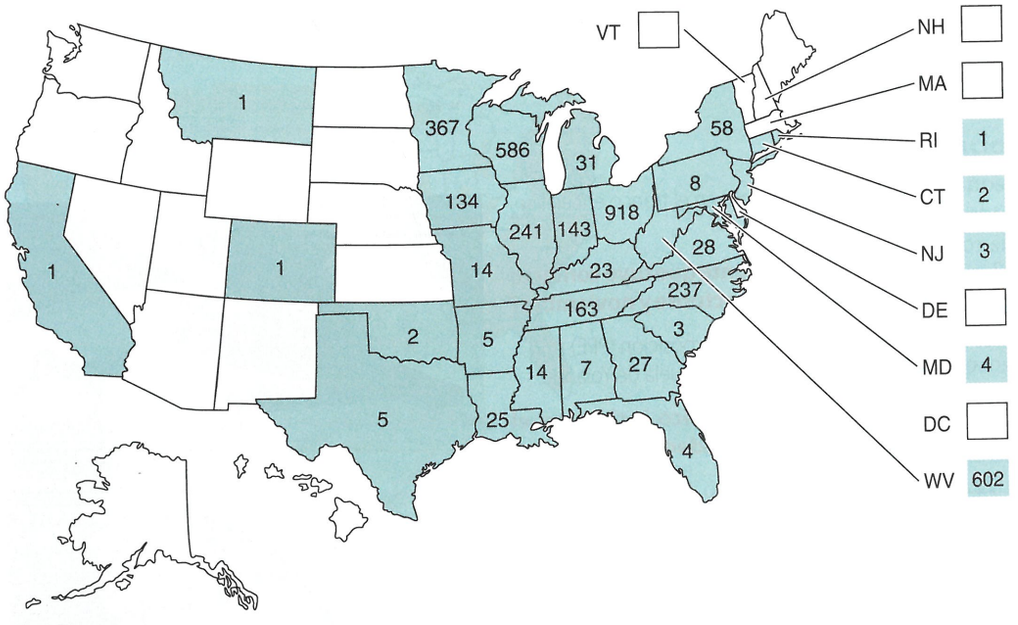



**Figura 22.14 Casos de arbovirus serogrupo California: 1964-2010.** Esta es la encefalitis por arbovirus más frecuente en los Estados Unidos. La mayoría de los casos en este serogrupo son del virus La Crosse.
*Fuente:* CDC 2014.

? ¿Por qué las infecciones por arbovirus suceden durante los meses de verano?

viremia sin que les provoque la muerte. Pero la mortalidad de cuervos, cornejas y arrendajos azules es alta, y, en ocasiones, los funcionarios de salud pública solicitan informes sobre aves muertas de estas especies. La mayoría de los casos humanos de infección por el WNV son subclínicos o leves, pero la enfermedad puede causar una parálisis similar a la de la poliomielitis o una encefalitis mortal, sobre todo en los ancianos. Véase un resumen de las enfermedades causadas por arbovirus en los Estados Unidos en **Enfoque en las enfermedades 22.2** (página 628).

En el Lejano Oriente y en el Sur de Asia, también hay encefalitis endémica por arbovirus. La **encefalitis japonesa** es la más conocida y constituye un grave problema de salud pública, en especial en Japón, Corea, China e India. En estos países se utilizan vacunas para su control y a menudo se las recomienda para los visitantes. Solo alrededor del 1% de las personas infectadas presentan síntomas clínicos, que pueden consistir en convulsiones y parálisis; la tasa de mortalidad es del 20-30%.

Las encefalitis por arbovirus se diagnostican mediante pruebas serológicas, en general ELISA, para identificar anticuerpos IgM. La medida preventiva más eficaz es el control local de los mosquitos.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Cuando hay brotes locales graves de encefalitis por arbovirus, ¿cuál es la respuesta habitual para minimizar su transmisión? **22-11**

## Micosis del sistema nervioso

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**22-12** Identificar el agente etiológico, el reservorio, los síntomas y el tratamiento de la criptococosis.

Los hongos rara vez invaden el sistema nervioso central. Sin embargo, un hongo patógeno del género *Cryptococcus* se adapta bien al crecimiento en los líquidos del SNC.

### Meningitis por *Cryptococcus neoformans* (criptococosis)

La enfermedad **criptococosis** es causada por hongos del género *Cryptococcus*. Estos forman células esféricas que se asemejan a levaduras, se reproducen por brotación y producen cápsulas polisacáridas sumamente gruesas (**Fig. 22.15**). Las especies patógenas principales para los seres humanos son *Cryptococcus neoformans* y *C. grubbi*. Estos microorganismos están ampliamente distribuidos, en especial en zonas contaminadas por excrementos de aves, sobre todo de palomas, que excretan alrededor de 11,3 kg (25 libras) por año. La enfermedad se transmite principalmente por inhalación de excrementos desecados, contaminados. Los

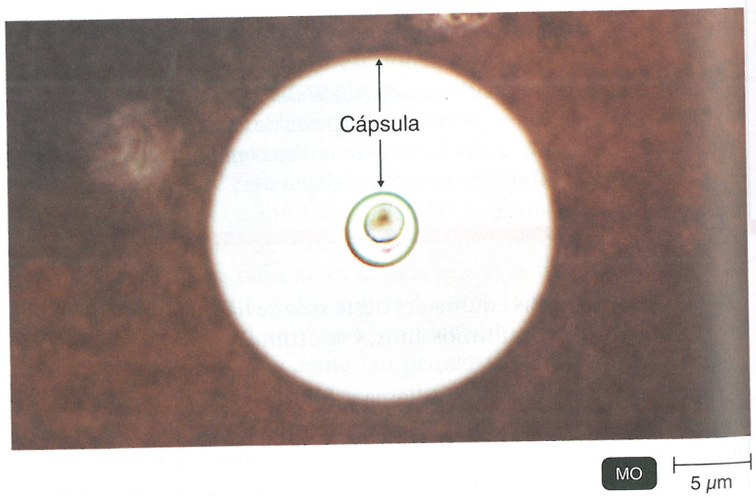



**Figura 22.15 *Cryptococcus neoformans*.** Este hongo levaduriforme tiene una cápsula inusitadamente gruesa. En esta microfotografía, la cápsula se hace visible al suspender las células en tinta china diluida.

? ¿Cuál es la significación de la cápsula polisacárida en extremo gruesa hallada en *C. neoformans*?

hongos inhalados se multiplican en las personas con compromiso del sistema inmunitario, por ejemplo pacientes con sida, se propagan hacia el SNC y causan meningitis, que tiene una alta tasa de mortalidad. En los últimos años, ha habido brotes de criptococosis en pacientes con sida, en California, causados por *C. gatti*, una especie que antes solo se había comunicado en regiones tropicales. Sin embargo, ahora también se ha observado una asociación con árboles autóctonos de regiones subtropicales y templadas; el hongo habita un nicho ecológico en huecos podridos de árboles maduros. (Véase **Caso clínico**, página 321. Desde allí, las basidiosporas, página 327) pueden contaminar los suelos circundantes o diseminarse con la distribución de los productos de madera. En la actualidad, esta especie se ha aislado en casos de criptococosis, aun en individuos por lo demás sanos, en varias regiones del oeste de Norteamérica tan al norte, como la Isla de Vancouver en Canadá. Es probable que esta enfermedad continúe diseminándose hacia el Sur y, finalmente, pueda afectar regiones tan alejadas como Florida.

La mejor prueba diagnóstica serológica es la aglutinación con látex para detectar antígenos criptococócicos en suero o líquido cefalorraquídeo. Los fármacos de elección para el tratamiento son la anfotericina B y la flucitosina combinadas. Aun así, la tasa de mortalidad puede acercarse al 30%.

# Enfermedades del sistema nervioso causadas por protozoos

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**22-13** Identificar el agente causal, el vector, los síntomas y el tratamiento de la tripanosomiasis africana y la meningoencefalitis amebiana.

Los protozoos capaces de invadir el SNC son raros. Sin embargo, aquellos que pueden alcanzarlo causan efectos devastadores.

## Tripanosomiasis africana

La **tripanosomiasis africana**, o enfermedad del sueño, es causada por un protozoo que afecta el sistema nervioso. En 1907, Winston Churchill describió a Uganda durante una epidemia de enfermedad del sueño como un "bello jardín de muerte". Incluso hoy, las estimaciones indican que medio millón de africanos están infectados, y hay alrededor de 100 000 casos nuevos por año.

La enfermedad es producida por dos subespecies de *Trypanosoma brucei* que infectan a los seres humanos: *Trypanosoma brucei gambiense* y *Trypanosoma brucei rhodesiense*. Desde el punto de vista morfológico, estos protozoos son indistinguibles, pero presentan diferencias significativas en su epidemiología, es decir, en su capacidad de infectar a huéspedes no humanos. Los seres humanos constituyen el único reservorio importante de *T. b. gambiense*, mientras que *T. b. rhodesiense* es un parásito del ganado doméstico y de muchos animales silvestres. Estos protozoos son flagelados (véase el aspecto de un organismo similar en la **Fig. 23.22**, página 662) que se propagan a través de moscas *tsé-tsé* vectoras. *T. b. gambiense* es transmitido por una especie de mosca *tsé-tsé* que habita en la vegetación cercana a cursos de agua, donde también se concentran las poblaciones humanas. Se distribuye por todo el oeste y el centro de África, y a veces la enfermedad que causa se denomina tripanosomiasis africana del oeste. Más del 97% de los casos informados en seres humanos son de este tipo. Una vez que una persona contrae la infección, se producen pocos síntomas durante semanas o meses. Con el tiempo, sobreviene una forma crónica de la enfermedad, con fiebre, cefalea y una variedad de otros síntomas, que indican el compromiso y el deterioro del SNC. De no mediar tratamiento eficaz, el coma y la muerte son inevitables.

Por el contrario, las infecciones por *T. b. rhodesiense*, o tripanosomiasis africana del este, son transmitidas por especies de moscas *tsé-tsé* que habitan en las sabanas (prados con árboles dispersos) del este y del sur de África. Los animales silvestres que viven en estas áreas están bien adaptados al parásito y son poco afectados, pero los seres humanos y los animales domésticos presentan una enfermedad aguda. Esto ha tenido un efecto profundo sobre el África subsahariana, una región de un tamaño casi igual al de los Estados Unidos. El desarrollo de la agricultura ha sido prácticamente prohibido debido a la infección de los alimentos domésticos y los animales de trabajo. Las infecciones de los seres humanos tienen una evolución más aguda que las producidas por *T. b. gambiense*; los síntomas de la enfermedad se tornan evidentes en el transcurso de algunos días de contraída la infección. La muerte sobreviene en semanas o meses, y a veces se debe a problemas cardíacos que aparecen antes de que la enfermedad afecte el SNC.

Hay algunos agentes quimioterápicos de eficacia moderada, como la suramina y la pentamidina, pero estos fármacos no modifican el curso de la enfermedad una vez afectado el SNC. En cambio, el fármaco que sí modifica el curso de la enfermedad, el melarsoprol, es muy tóxico. Esta toxicidad se ha descrito de manera muy vívida: "Puede derretir jeringas de plástico, provoca quemaduras cáusticas, es sumamente doloroso cuando se lo inyecta y mata a alrededor del 5% de los pacientes". En 1992 se introdujo un nuevo fármaco, la eflornitina, que atraviesa la barrera hematoencefálica y bloquea una enzima necesaria para la proliferación del parásito. Es preciso administrar una serie extensa de inyecciones, pero el fármaco muestra una eficacia tan espectacular, incluso en los estadios tardíos de la infección por *T. b. gambiense*, que se lo ha llamado el fármaco de la resurrección. (Su eficacia contra *T. b. rhodesiense* es variable y todavía se recomienda el melarsoprol). La historia de este fármaco ilustra con claridad los problemas relacionados con la prestación de servicios de salud en regiones del mundo azotadas por la pobreza. Como las únicas poblaciones afectadas por la tripanosomiasis africana eran incapaces de afrontar los costos, la producción pronto se suspendió. Por fortuna, se descubrió que el fármaco tenía un uso rentable en el mundo industrial: reduce el crecimiento de vello facial no deseado en las mujeres. Debido a ello, el fabricante ha continuado suministrando eflornitina sin costo alguno a través de la OMS.

El enfoque primario actual para combatir la enfermedad es intentar la eliminación del vector, la mosca *tsé-tsé*. Una combinación de trampas similares a tiendas tratadas con insecticida que imitan el color y el olor de los huéspedes animales del insecto y la liberación de grandes cantidades de machos estériles ha eliminado las moscas *tsé-tsé* de la isla de Zanzíbar cercana a la costa. (Las moscas *tsé-tsé* hembras se aparean solo una vez; la liberación de vastas cantidades de machos criados artificialmente y esterilizados por radiación evita que las hembras con las que se aparean produzcan crías). El insecto tiene escasa capacidad de vuelo, y los funcionarios

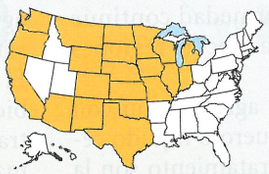
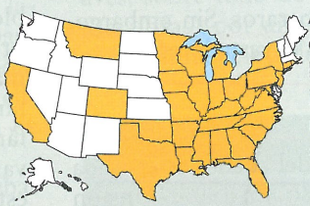
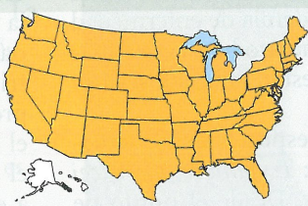
**ENFOQUE EN LAS ENFERMEDADES 22.2**

# Tipos de encefalitis por arbovirus

Por lo general, la encefalitis por arbovirus se caracteriza por fiebre, cefalea y alteración del sensorio, que varía de confusión a coma. El control de los vectores para reducir los contactos entre seres humanos y mosquitos es la mejor prevención. El control del mosquito consiste en eliminar agua estancada y usar repelente de insectos al estar al aire libre. Una niña de 8 años de la zona rural de Wisconsin presenta escalofríos, fiebre y cefaleas, y refiere haber sido picada por mosquitos. Utilice el siguiente cuadro para determinar qué tipos de encefalitis son más probables. ¿Cómo confirmaría el diagnóstico? Véase la solución en el sitio web de este libro.



**Mosquito *Culex* ingurgitado con sangre humana.**

| Enfermedad | Patógeno | Mosquito vector | Reservorio | Distribución en Estados Unidos | Epidemiología | Mortalidad |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Encefalitis equina del oeste** | Virus de la EEO (*Togavirus*) | *Culex* | Aves, caballos |  | Enfermedad grave; daño neurológico frecuente, sobre todo en lactantes | 5% |
| **Encefalitis equina del este** | Virus de la EEE (*Togavirus*) | *Aedes, Culiseta* | Aves, caballos |  | Más grave que la encefalitis equina del oeste; afecta en su mayor parte a niños pequeños; relativamente infrecuente en seres humanos | >30% |
| **Encefalitis de St. Louis** | Virus de la ESL (*Flavivirus*) | *Culex* | Aves |  | En su mayor parte, brotes urbanos; afecta principalmente a adultos mayores de 40 años | 20% |
| **Encefalitis de California** | Virus de la EC (*Bunyavirus*) | *Aedes* | Pequeños mamíferos |  | Afecta sobre todo a grupos etarios de 4-18 años en áreas rurales o suburbanas; la cepa La Crosse es la más importante desde el punto de vista médico. Rara vez mortal; alrededor del 10% presenta daño neurológico | 1% de los hospitalizados |
| **Encefalitis del Nilo occidental** | Virus del Nilo occidental (*Flavivirus*) | Sobre todo, *Culex* | Sobre todo aves, diversos roedores y grandes mamíferos |  | La mayoría de los casos son asintomáticos; de lo contrario, los síntomas varían de leves a graves; probabilidad de síntomas neurológicos graves y los casos mortales aumentan con la edad | 4-18% de los hospitalizados |

sanitarios esperan repetir esta erradicación en determinadas áreas del continente.

Se está desarrollando una vacuna, pero un obstáculo importante es que el tripanosoma puede modificar las cubiertas proteicas por lo menos 100 veces y, por consiguiente, evadir los anticuerpos dirigidos contra solo una o unas pocas proteínas. Cada vez que el sistema inmunitario del organismo logra suprimir a tripanosoma, aparece un nuevo clon de parásitos con una cubierta antigénica diferente (Fig. 22.16).

## Meningoencefalitis amebiana

Hay dos especies de protozoos que causan meningoencefalitis amebianas, enfermedades devastadoras del sistema nervioso. Estos

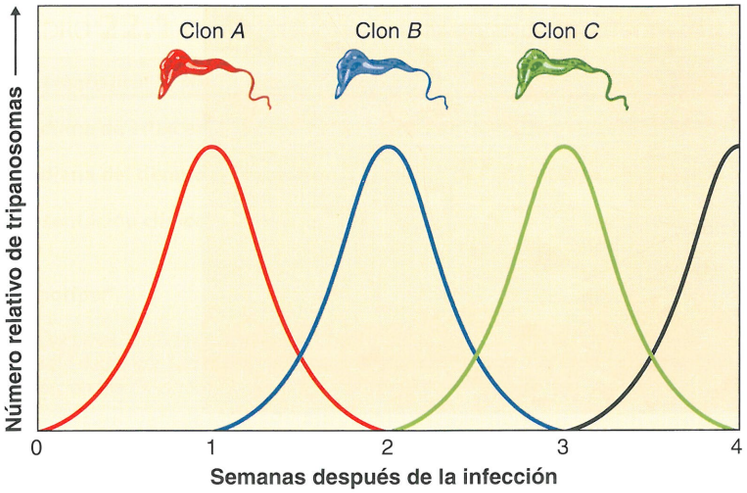
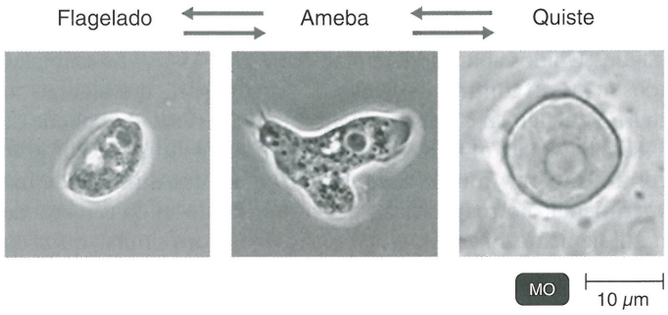



**Figura 22.16 Cómo evaden los tripanosomas el sistema inmunitario.** La población de cada clon de tripanosoma disminuye casi a cero cuando el sistema inmunitario suprime a sus miembros, pero un nuevo clon con una superficie antigénica diferente reemplaza al clon anterior. La línea negra representa la población del clon *D*.

? ¿Qué enfermedad que está causando una pandemia mundial tendría una representación gráfica similar?

## Caso clínico

El LCR contiene células ameboides de movimiento lento. El técnico realiza una prueba de inmunofluorescencia indirecta para determinar qué microorganismo específico hay en el LCR de Patricia. La prueba muestra anticuerpos contra *Naegleria fowleri* en una dilución de 1:4096. Las noticias son graves: Patricia tiene meningoencefalitis amebiana primaria, una enfermedad que, en general, es rápidamente mortal. *N. fowleri* es un euglenozoa que vive como una ameba en agua dulce templada. En medios con escasos nutrientes, el trofozoíto forma una célula de motilidad rápida con dos flagelos, que se enquista durante las condiciones de frío o sequedad y reemerge cuando mejoran las condiciones (véase la figura).




**¿Cómo se transmite *N. fowleri*?**

608 613 614 629 631 633

dos protozoos se encuentran en el agua dulce de lugares destinados a actividades recreativas. En apariencia, la exposición humana a ellos es muy generalizada; gran parte de la población posee anticuerpos y, por fortuna, la enfermedad sintomática es rara. *Naegleria fowleri* es un protozoo (ameba) que causa una enfermedad neurológica, la **meningoencefalitis amebiana primaria (MAP)** (Fig. 22.17). Si bien se informan casos dispersos en muchas partes del mundo, en los Estados Unidos solo se comunican algunos casos por año. Las víctimas más frecuentes son los niños que nadan en estanques o arroyos de agua cálida. Inicialmente, el microorganismo infecta la mucosa nasal y, más tarde, ingresa en el cerebro y prolifera alimentándose de tejido cerebral. La tasa de letalidad es de casi el 100%, y la muerte se produce en el término de algunos días tras la aparición de los síntomas. Dada la rareza de la enfermedad, muchas veces no se la considera en el diagnóstico diferencial; además, los síntomas se asemejan a los de la encefalitis causada por otros patógenos más comunes. Por lo general, el diagnóstico se realiza durante la autopsia. Ha habido muy pocos sobrevivientes de encefalitis amebiana primaria, que fueron tratados con una combinación de varios antibióticos.

Una enfermedad neurológica similar es la **encefalitis amebiana granulomatosa (EAG)**. Esta encefalitis es causada por una especie de *Acanthamoeba*, pero no por la misma que provoca la queratitis por *Acanthamoeba*, una enfermedad grave que afecta los ojos. Es crónica, lentamente progresiva y mortal en el término de semanas o meses. Se desconoce su período de incubación, y pueden transcurrir meses antes de que aparezcan los síntomas. Se forman granulomas (véase Fig. 23.28, página 670) alrededor

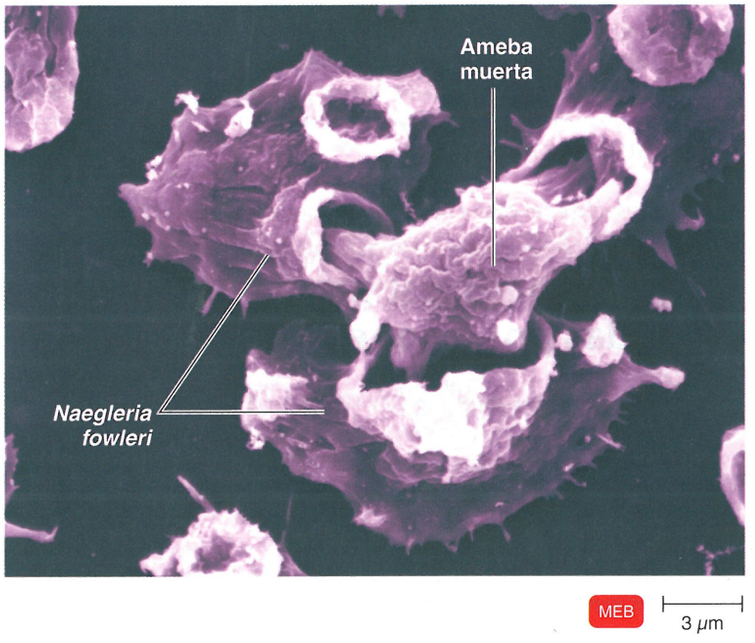



**Figura 22.17 *Naegleria fowleri*.** Esta fotografía muestra dos estadios vegetativos de *N. fowleri* en la tarea recién iniciada de devorar una ameba presumiblemente muerta. Las estructuras similares a ventosas (denominadas amebastomas) participan en la alimentación fagocítica, por lo general sobre bacterias o restos varios que pueden incluir el tejido del huésped. Este protozoo también tiene un estadio quístico esférico y un estadio flagelado ovoide (que es la forma infectante más probable) que le permite nadar rápidamente en su hábitat acuático.

? ¿Cómo se transmite la meningoencefalitis amebiana?

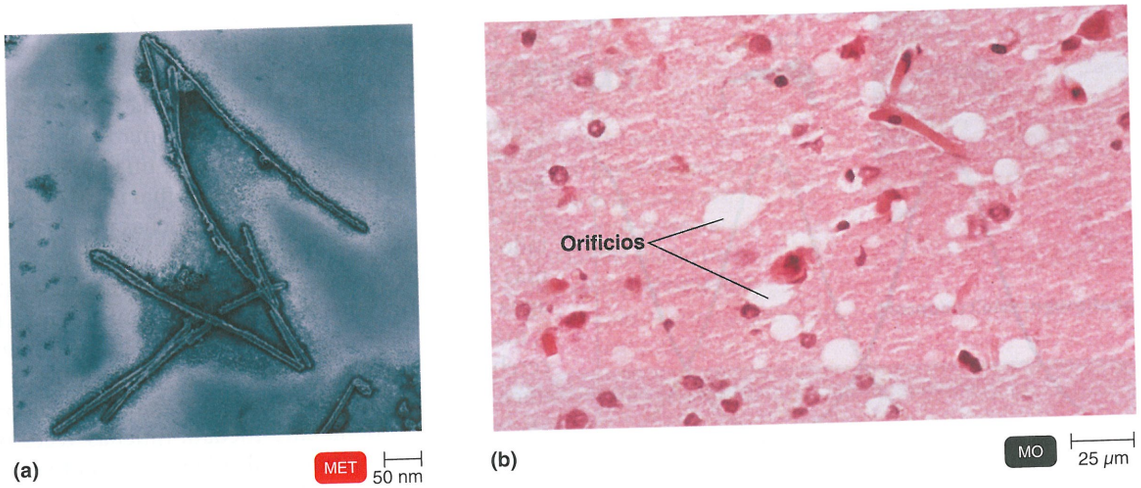



**Figura 22.18 Encefalopatías espongiformes.** Estas enfermedades causadas por priones comprenden la encefalopatía espongiforme bovina, la tembladera (*scrapie*) de las ovejas y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob de los seres humanos. Todas presentan características anatomopatológicas similares. **(a)** Tejido cerebral que muestra las fibrillas características producidas por las enfermedades por priones. Estas fibrillas son agregados insolubles de proteínas anormalmente plegadas (priones). Los priones individuales no se pueden visualizar con ninguna tecnología conocida. **(b)** Tejido cerebral que muestra los orificios claros que le dan el aspecto espongiforme.

? ¿Qué son los priones?

del microorganismo en respuesta a una reacción inmunitaria. La puerta de entrada no se conoce, pero es probable que sean las mucosas. Aparecen lesiones múltiples en el cerebro y otros órganos, en especial los pulmones. Es probable que muchos casos de encefalitis amebiana granulomatosa atribuidos a *Acanthamoeba* en realidad hayan sido causados por otro protozoo similar, *Balamuthia mandrillaris*, que se comunicó por primera vez en un babuino mandril en 1990.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Qué insecto es el vector de la tripanosomiasis africana? **22-13**

## Enfermedades del sistema nervioso causadas por priones

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**22-14** Mencionar las características de las enfermedades causadas por priones.

Varias enfermedades mortales que afectan el sistema nervioso central de los seres humanos son causadas por priones. Para explicar el término *prion*, hay que recordar el comentario sobre enzimas del Capítulo 5 referido a que la forma del componente proteico de la enzima es esencial para su función. Una determinada proteína se encuentra normalmente en la superficie de las neuronas cerebrales, e incluso en la superficie de ciertas células madre de la médula ósea roja y de células que se convierten en neuronas; llamémosla *proteína normal*. Su función es incierta, pero hay evidencia de que puede guiar la maduración de las células nerviosas. Pero esta proteína puede adoptar dos formas plegadas, una normal y otra anormal (no hay ningún cambio de la secuencia de aminoácidos). Si la *proteína normal* encuentra una *proteína anormalmente plegada*, un **prion**, la proteína normal cambia su forma y también adopta un plegamiento anormal, es decir, se convierte en otro prion. De hecho, se produce una reacción en cadena de plegamiento anormal de las proteínas. Por consiguiente, un solo prion infectante puede inducir una cascada de nuevos priones, que después se agrupan para formar las agregaciones de fibrillas de proteínas mal plegadas que se observan en los cerebros patológicos. (Véase Figura 22.18a). Asimismo, las autopsias de este tejido cerebral infectado revelan que este muestra una degeneración espongiforme característica (es poroso, como una esponja), como ilustra la Figura 22.18b. (Véase también la sección sobre priones en el Capítulo 13, página 383, y la Fig. 13.22). En los últimos años, el estudio de estas enfermedades, denominadas **encefalopatías espongiformes transmisibles (EET)**, ha sido una de las áreas más interesantes de la microbiología médica.

Una de las enfermedades por priones típica en los animales es el ***scrapie* ovino**, que en Gran Bretaña se conoce desde hace mucho tiempo y en los Estados Unidos apareció por primera vez en 1947. Los animales infectados se rascan contra los cercos y las paredes hasta que algunas zonas del cuerpo quedan en carne viva. Durante un período que puede durar varias semanas o algunos meses, el animal presenta una pérdida gradual del control motor y muere. La infección puede transmitirse de manera experimental a otros animales por inyección de tejido cerebral de un animal al siguiente. En el visón se observa un cuadro similar, quizá como resultado de que estos animales son alimentados con carne ovina. Una enfermedad por priones, la **enfermedad consuntiva crónica**, afecta a los ciervos y los alces silvestres del oeste de los Estados Unidos y Canadá. Siempre es mortal, y preocupa que pueda llegar a infectar a seres humanos que comen venado y que, finalmente, infecte al ganado doméstico.

Los seres humanos padecen EET similares al *scrapie*; la enfermedad de **Creutzfeldt-Jakob (ECJ)** es un ejemplo. La ECJ es una enfermedad rara (alrededor de 200 casos por año en Estados Unidos) que a menudo afecta a familias, lo que indica un componente genético. Esta forma de ECJ a veces se denomina ECJ clásica para diferenciarla de variantes similares que han aparecido. No hay ninguna duda acerca de la parti-

CUADRO **22.1** **Características comparativas de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob clásica y su variante**

| Característica | ECJ clásica | Variante de la ECJ |
|---|---|---|
| **Mediana de edad en el momento de la muerte (años)** | 68 (rango 23-97) | 28 (rango 14-74) |
| **Mediana del tiempo de evolución de la enfermedad (meses)** | 4 a 5 | 13 a 14 |
| **Presentación clínica** | Demencia; signos neurológicos tempranos | Síntomas psiquiátricos y conductuales notorios, retraso de los signos neurológicos |
| **Genotipo*** | Otras combinaciones de aminoácidos | Metionina/metionina |

*Las víctimas son homocigotas en el codón 129, es decir, sus dos genes PrP (uno de cada progenitor) tienen codificada metionina en esta posición. Esta es una característica de solo alrededor del 37% de los caucásicos. Otros miembros de esta población tienen diferentes combinaciones de aminoácidos en esta posición y, aunque algunos casos que han aparecido fueron excepciones (homocigotos valina/valina o heterocigotos metionina/valina), nadie con estos genotipos ha contraído, hasta la fecha, vECJ.

cipación de un agente infeccioso, porque se han comunicado casos de transmisión por trasplantes de córnea y lesiones punzantes accidentales de un cirujano con un bisturí durante una autopsia. En varios casos, se ha rastreado la transmisión hasta la inyección de una hormona del crecimiento derivada de tejido humano. La ebullición y la irradiación no tienen efecto alguno y ni siquiera es fiable la esterilización habitual en autoclave. Esto ha llevado a sugerir que los cirujanos utilicen instrumental descartable cuando hay riesgo de exposición a la ECJ. Para esterilizar los instrumentos reutilizables, en la actualidad la OMS recomienda el uso combinado de una solución concentrada de hidróxido de sodio y esterilización prolongada en autoclave a 134 °C. Sin embargo, hay informes que indican que las aplicaciones de un detergente de limpieza simple combinado con enzimas proteasa para destruir los priones pueden resultar una solución eficaz para el problema.

Algunas tribus de Nueva Guinea han sufrido una EET denominada **kuru** (una palabra nativa que significa agitación o temblor). En apariencia, la transmisión del kuru se relaciona con la práctica de rituales de canibalismo. Carleton Gajdusek recibió el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1976 por sus investigaciones sobre el kuru. Esta enfermedad está desapareciendo a medida que se extingue la práctica del canibalismo.

## Encefalopatía espongiforme bovina y variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Una EET muy difundida en las noticias es la **encefalopatía espongiforme bovina (EEB)**, más conocida como *enfermedad de la vaca loca* debido a la conducta de los animales. El brote que comenzó en 1986 en Gran Bretaña finalmente pudo ser controlado mediante el sacrificio drástico de ganado. Por lo general, el origen de la enfermedad se atribuye a suplementos de alimentos que contienen carne y harina de hueso contaminados con priones de ovejas con *scrapie*, una enfermedad neurológica endémica desde hace mucho tiempo. Otra hipótesis postula que esta enfermedad se debe a una mutación espontánea en una vaca y que no hay conexión con el *scrapie*.

Existe una necesidad urgente de pruebas fiables que permitan diagnosticar casos de EEB en estadios tempranos, asintomáticos, en animales vivos. En la actualidad, las únicas pruebas disponibles requieren tejido cerebral post mórtem y solo permiten detectar las fases tardías de la enfermedad. Con la intención de prevenir la introducción de la EEB en los Estados Unidos, se han dictado normas que prohíben el uso de carne proveniente de animales echados (caídos, incapaces de levantarse y caminar) para cualquier propósito, y el empleo de proteínas de origen animal como suplemento alimentario. La *Food and Drug Administration* (FDA) ha prohibido el consumo humano de ciertas partes de las reses que es más probable que contengan un patógeno neurológico. Asimismo, en los Estados Unidos, solo se investiga EEB en un pequeño porcentaje de los cuerpos de animales; en Europa y Japón, se estudian prácticamente todos los animales sacrificados.

Si esta enfermedad se instalara en el ganado doméstico de los Estados Unidos, las pérdidas económicas serían devastadoras. Sin embargo, hay otro aspecto: la enfermedad podría transmitirse a los seres humanos. En Gran Bretaña y algunas otras regiones del mundo, algunos casos de ECJ clásica evidente afectaron a personas relativamente jóvenes. La ECJ rara vez aparece en este grupo etario, y se temió una conexión con la EEB. La investigación también mostró que esta variante de la ECJ (vECJ) presentaba diferencias significativas con la ECJ clásica (Cuadro 22.1). Hasta ahora se han identificado unos pocos cientos de casos. Teniendo en cuenta el período de incubación prolongado de las enfermedades por priones y que, según lo estimado, 1 millón de animales había sido infectados por EEB, se temía que con el tiempo aparecieran numerosos casos de vCJD. Sin

### Caso clínico

Los quistes pueden ser inhalados con polvo, y las amebas pueden ser impulsadas hacia la nariz cuando un nadador se zambulle bajo el agua. La ameba atraviesa la mucosa nasal para ingresar en el sistema nervioso central. Secreta enzimas hidrolíticas que digieren la mucosa nasal y las células nerviosas, lo que le permite ingresar en el espacio subaracnoideo. Luego, la ameba se alimenta de las células nerviosas digeridas. Una semana antes, Patricia y su familia habían estado nadando en Deep Creek Hot Springs. La niña pequeña no tuvo en cuenta la señal que advertía a los nadadores mantener la cabeza por encima del agua. El médico tratante también investiga los títulos de anticuerpos de los padres de Patricia. El padre tiene un título bajo de anticuerpos (1:16) contra *N. fowleri*, pero no está enfermo; el suero de la madre es negativo para anticuerpos.

**¿Cuál es el tratamiento de la meningoencefalitis amebiana?**

608 613 614 629 631 633

W

**ENFOQUE EN LAS ENFERMEDADES 22.3**

# Enfermedades microbianas con síntomas neurológicos o parálisis

Después de comer chile enlatado, dos niños presentan parálisis de los nervios craneales, seguida de parálisis descendente. Los niños reciben asistencia respiratoria mecánica. Se investiga el chile enlatado sobrante mediante bioanálisis en ratón. Utilice el siguiente cuadro para plantear un diagnóstico diferencial e identificar infecciones que podrían causar estos síntomas. Véase la solución en el sitio web de este libro.




**Coloración de Gram de chile enlatado.**

| Enfermedad | Patógeno | Síntomas | Método de transmisión | Tratamiento | Prevención |
|---|---|---|---|---|---|
| **ENFERMEDADES BACTERIANAS** | | | | | |
| **Tétanos** | *Clostridium tetani* | Trismo; espasmos musculares | Herida punzante | Inmunoglobulina antitetánica; antibióticos | Vacuna de toxoide (DTaP, Td) |
| **Botulismo** | *Clostridium botulinum* | Parálisis flácida | Intoxicación alimentaria | Antitoxina | Envasado correcto de alimentos; los lactantes no deben ingerir miel |
| **Lepra** | *Mycobacterium leprae, M. lepromatosis* | Pérdida de sensibilidad cutánea; nódulos desfigurantes | Contacto prolongado con secreciones contaminadas | Dapsona, rifampicina, clofaximina | Posiblemente, vacuna BCG |
| **ENFERMEDADES VIRALES** | | | | | |
| **Poliomielitis** | Poliovirus | Cefalea, dolor de garganta, rigidez de nuca; parálisis si infecta los nervios motores | Ingestión de agua contaminada (vía fecal-oral) | Asistencia respiratoria mecánica | Vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV) |
| **Rabia** | *Lyssavirus* | Infección mortal; agitación, espasmos musculares, dificultad deglutoria | Mordedura de animales | Tratamiento posexposición: inmunoglobulina antirrábica más vacuna | Vacuna de células diploides humanas para individuos de alto riesgo; vacunación de animales domésticos |
| **ENFERMEDAD POR PROTOZOOS** | | | | | |
| **Tripanosomiasis africana** | *Trypanosoma brucei rhodesiense, T. b.gambiense* | Infección mortal; síntomas tempranos (cefalea, fiebre) que progresan a coma | Mosca *tsé-tsé* | Suramina, pentamidina | Control del vector |
| **ENFERMEDADES POR PRIONES** | | | | | |
| **Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob** | Prion | Infección mortal; los síntomas neurológicos incluyen temblor | Hereditaria; ingestión; trasplantes | Ninguno | Ninguna |
| **Kuru** | Prion | Igual que la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob | Contacto o ingestión | Ninguno | Ninguna |

embargo, esta preocupación ha disminuido, en especial porque el número de casos declinó después de un pequeño pico en el año 2000 y porque se demostró que los pacientes afectados compartían cierto perfil genético limitado.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Cuáles son las recomendaciones para esterilizar instrumentos quirúrgicos reutilizables cuando la contaminación por priones podría ser un factor? **22-14**

## Enfermedad causada por agentes no identificados

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**22-15** Mencionar algunas causas posibles del síndrome de fatiga crónica.

## Síndrome de fatiga crónica

Desde hace tiempo, los médicos han estado intrigados por pacientes que refieren fatiga persistente que les impide trabajar y no presentan ninguna causa evidente. A menudo, también refieren múltiples alergias. El denominado **síndrome de fatiga crónica (SFC)** es un cuadro debilitante que persiste durante meses o años. Durante muchos años, el cuadro se desestimó como un síntoma de personas que estaban deprimidas o simplemente se quejaban de síntomas triviales. Sin embargo, la investigación reciente sobre este síndrome sugiere que no es "algo que esté en la mente", sino que más bien presenta una firme relación con el sistema inmunitario y puede tener un componente genético. En la actualidad, hay una denominación alternativa, más impresionante, *encefalomielitis miálgica*. A menudo, las personas con síndrome de fatiga crónica no se adaptan bien al estrés diario y no responden con firmeza para combatir infecciones. A menudo, este síndrome comienza con una enfermedad seudogripal que parece no ceder nunca. Algunos consideran que es desencadenado por enfermedades virales, como mononucleosis infecciosa (causada por el virus de Epstein-Barr), fiebre Q, enfermedad de Lyme y otras. En 2020 hubo informes de que los pacientes con síndrome de fatiga crónica suelen estar infectados por un retrovirus denominado XMRV. Este es un miembro de un grupo de virus conocidos como *virus relacionados con el virus de la leucemia murina (MLV)*, que se sabe que causan problemas neurológicos en los ratones. Sin embargo, otros laboratorios no pudieron confirmar este hallazgo. La especulación más reciente derivó de la detección de fragmentos de bacterias *Bartonella henselae*, el patógeno causante de la enfermedad por arañazo de gato, en muchos pacientes con síndrome de fatiga crónica. Este patógeno se ha convertido en un candidato interesante porque es esquivo y se oculta en el interior de los vasos sanguíneos y modifica con rapidez su carácter inmunológico.

En la actualidad, los CDC han elaborado una definición diagnóstica para el síndrome de fatiga crónica: fatiga persistente sin causa reconocida que dura por lo menos 6 meses. El paciente también debe presentar no menos de cuatro de una lista de síntomas, como dolor de garganta, ganglios linfáticos dolorosos a la palpación, mialgias, artralgias múltiples, cefaleas, sueño no reparador, malestar general después del ejercicio y alteración de la memoria a corto plazo o la concentración. El cuadro no es infrecuente en los Estados Unidos; la prevalencia es de 0,52% en mujeres y 0,29% en hombres, con un total de 800 000 a 2,5 millones de personas según se estima.

No hay ningún tratamiento aprobado para el síndrome de fatiga crónica, pero se está investigando un fármaco experimental, Ampligen®, cuyo propósito es estimular la síntesis de interferones antivirales.

### Caso clínico resuelto

Patricia recibe tratamiento con anfotericina B y rifampicina. *N. fowleri* tiene una distribución difundida, pero la infección es rara. Pueden ser necesarias hasta 100 amebas por litro de agua para provocar una infección. La infección inaparente no es infrecuente, y el bajo título de anticuerpos del padre sugiere, de hecho, que tiene una infección. Patricia es una de las menos de 10 pacientes que han sobrevivido a una meningoencefalitis amebiana primaria. Patricia sobrevive por el rápido razonamiento del técnico de laboratorio; su infección se diagnostica en estadios tempranos, y ella recibe de inmediato tratamiento antiamebiano.

608 613 614 629 631 633

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Mencione una enfermedad común que pueda asociarse con síndrome de fatiga crónica. **22-15**

* * *

En **Enfoque en las enfermedades 22.3** se resumen las principales causas de enfermedad microbiana que implican síntomas neurológicos y parálisis.

# Reseña de estudio

W Visite el área de estudio en el sitio web para explorar la microbiología interactiva. Evalúe sus conocimientos con las preguntas de cada capítulo.

### Estructura y función del sistema nervioso (pp. 608-609)

1. El sistema nervioso central (SNC) está formado por el encéfalo, que está protegido por los huesos del cráneo, y la médula espinal, que está protegida por la columna vertebral.
2. El sistema nervioso periférico (SNP) está formado por los nervios que se ramifican desde el SNC.
3. El SNC está cubierto por tres capas de membranas denominadas meninges: la duramadre, la aracnoides y la piamadre. El líquido cefalorraquídeo (LCR) circula entre la aracnoides y la piamadre en el espacio subaracnoideo.
4. Normalmente, la barrera hematoencefálica impide el ingreso en el encéfalo de muchas sustancias, incluidos antibióticos.
5. Los microorganismos pueden ingresar en el SNC a través de traumatismos, a lo largo de los nervios periféricos, y a través del torrente sanguíneo y el sistema linfático.
6. La infección de las meninges se conoce como meningitis. La infección del encéfalo se denomina encefalitis.

### Enfermedades bacterianas del sistema nervioso (pp. 609-618)

#### Meningitis bacteriana (pp. 609-613)

1. La meningitis puede ser causada por virus, hongos y protozoos.

2. Las tres causas principales de meningitis bacteriana son *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis.*
3. Casi 50 especies de bacterias oportunistas pueden causar meningitis.
4. *H. influenzae* es parte de la microflora normal de las fauces. Requiere factores de la sangre para su crecimiento; los serotipos se basan en las cápsulas.
5. *H. influenzae* tipo b es la causa más frecuente de meningitis en niños menores de 4 años.
6. Existe una vacuna conjugada contra Hib, dirigida contra el antígeno polisacárido capsular.
7. *N. meningitidis* causa meningitis meningocócica. Esta bacteria se encuentra en las fauces de portadores sanos y se transmite por aerosoles de gotitas o por contacto directo con secreciones.
8. Es probable que los meningococos accedan a las meninges a través del torrente sanguíneo. Se pueden hallar bacterias en los leucocitos en el LCR.
9. Se dispone de una vacuna de polisacáridos capsulares purificados contra los serotipos A, C, Y y W-135.
10. *S. pneumoniae* se halla con frecuencia en la nasofaringe.
11. Los niños pequeños son más susceptibles a la meningitis por *S. pneumoniae.* De no mediar tratamiento, la tasa de mortalidad es alta.
12. Se dispone de una vacuna conjugada contra *S. pneumoniae.*
13. *Listeria monocytogenes* causa meningitis en recién nacidos, personas inmunosuprimidas, embarazadas y pacientes con cáncer.
14. La listeriosis, que se adquiere por ingestión de alimentos contaminados, puede ser asintomática en adultos sanos.
15. *L. monocytogenes* puede atravesar la placenta y causar aborto espontáneo o muerte fetal.

### **Tétanos** (pp. 613-614)

16. El tétanos es causado por una exotoxina producida por *Clostridium tetani.*
17. *C. tetani* produce la neurotoxina tetanoespasmina, que provoca los síntomas del tétanos: espasmos, contracción de los músculos que controlan la mandíbula y muerte secundaria a los espasmos de los músculos respiratorios.
18. La inmunidad adquirida es producida por la inmunización con DTaP.
19. Después de una lesión, una persona inmunizada puede recibir un refuerzo de toxoide tetánico. Una persona no inmunizada puede recibir inmunoglobulina antitetánica (humana).
20. El desbridamiento (resección del tejido) y los antibióticos son útiles para el control de la infección.

### **Botulismo** (pp. 614-617)

21. El botulismo es causado por una exotoxina producida por *C. botulinum* que crece en los alimentos.
22. Los tipos serológicos de la toxina botulínica varían en cuanto a virulencia; el más virulento es el tipo A.
23. La toxina es una neurotoxina que inhibe la transmisión de los impulsos nerviosos.
24. La visión borrosa aparece en 1 a 2 días, seguida de parálisis flácida progresiva durante 1-10 días, que puede llevar a la muerte por insuficiencia respiratoria y cardíaca.
25. *C. botulinum* no crecerá en los alimentos ácidos ni en un ambiente aerobio. Las endosporas son destruidas por el envasado adecuado. El agregado de nitritos a los alimentos inhibe el crecimiento de *C. botulinum.*
26. La toxina es termolábil y es destruida por ebullición (a 100 °C) durante 5 minutos.
27. El botulismo del lactante se debe al crecimiento de *C. botulinum* en el intestino de los lactantes.
28. El botulismo de las heridas se produce cuando *C. botulinum* crece en heridas anaerobias.
29. Para el diagnóstico, se inocula la toxina proveniente del paciente o de los alimentos a ratones protegidos por antitoxina.

### **Lepra** (pp. 617-618)

30. *Mycobacterium leprae* causa la lepra o enfermedad de Hansen.
31. Estas bacterias nunca han sido cultivadas en medios artificiales. Se las puede cultivar en almohadillas plantares de armadillos y ratones.
32. La forma tuberculoide de la enfermedad se caracteriza por la pérdida de sensibilidad de la piel rodeada por nódulos.
33. En la forma lepromatosa, aparecen nódulos diseminados, y hay necrosis tisular.
34. La lepra no es muy contagiosa y se disemina por contacto prolongado con exudados.
35. Los individuos no tratados a menudo mueren por complicaciones bacterianas secundarias, por ejemplo, tuberculosis.
36. El diagnóstico de laboratorio se basa en la observación de bacilos ácido-alcohol resistentes en una biopsia de piel.

## **Enfermedades virales del sistema nervioso** (páginas 618-626)

### **Poliomielitis** (pp. 618-620)

1. Los síntomas de la poliomielitis suelen consistir en dolor de garganta y náuseas, y en ocasiones, parálisis (menos del 1% de los casos).
2. El poliovirus se transmite por ingestión de agua contaminada por heces.
3. El poliovirus invade primero los ganglios linfáticos del cuello y el intestino delgado. Esto puede ser seguido de viremia y compromiso medular.
4. El diagnóstico se basa en el aislamiento del virus de las heces y las secreciones faríngeas.
5. La vacuna Salk (una vacuna antipoliomielítica inactivada [IPV]) implica la inyección de virus inactivados con formaldehído y refuerzos cada pocos años. La vacuna Sabin (una vacuna antipoliomielítica oral [OPV]) contiene tres cepas atenuadas de poliovirus vivos y se administra por vía oral.
6. La poliomielitis es una buena candidata para ser eliminada mediante la vacunación.

### **Rabia** (pp. 620-624)

7. El virus de la rabia (*Lyssavirus*) causa una encefalitis aguda, por lo general mortal, denominada rabia.
8. La rabia se puede contraer por mordedura de un animal rabioso o invasión a través de la piel. El virus se multiplica en el músculo esquelético y el tejido conectivo.
9. La encefalitis aparece cuando el virus que se desplaza a lo largo de los nervios periféricos llega al SNC.
10. Los síntomas de la rabia consisten en espasmos de los músculos de la boca y de las fauces, seguidos por daño extenso del cerebro y de la médula espinal, y muerte.
11. El diagnóstico de laboratorio puede establecerse por inmunofluorescencia directa de la saliva, el suero y el LCR, o de extendidos cerebrales.
12. En los Estados Unidos, los reservorios de la rabia incluyen zorrinos, murciélagos, zorros y mapaches. El ganado doméstico, los perros y los gatos pueden contraer rabia. Los roedores y los conejos raras veces contraen rabia.
13. El tratamiento posexposición consiste en la administración de inmunoglobulina antirrábica humana (RIG), junto con múltiples inyecciones intramusculares de vacuna antirrábica.

14. El tratamiento posexposición consiste en la vacunación.
15. Otros genotipos del género *Lyssavirus* causan enfermedades similares a la rabia.

### Encefalitis por arbovirus (pp. 624-626)

16. Los síntomas de encefalitis son escalofríos, cefalea, fiebre y, por último, coma.
17. Muchos tipos de virus (denominados arbovirus) transmitidos por mosquitos causan encefalitis.
18. La incidencia de la encefalitis por arbovirus aumenta en los meses de verano, cuando los mosquitos son más numerosos.
19. Las infecciones por arbovirus de notificación obligatoria son la encefalitis equina del este, la encefalitis equina del oeste, la encefalitis de St. Louis, la encefalitis de California y la infección por el virus del Nilo occidental.
20. El diagnóstico se basa en pruebas serológicas.
21. El control del mosquito vector es la medida más eficaz para controlar la encefalitis.

## Micosis del sistema nervioso (pp. 626-627)

### Meningitis por *Cryptococcus neoformans* (criptococosis) (pp. 626-627)

1. Las especies de *Cryptococcus* son hongos levaduriformes encapsulados que causan criptococosis.
2. La enfermedad se puede contraer por inhalación de polvo de excrementos secos de paloma o de pollo.
3. La enfermedad comienza como una infección pulmonar y puede propagarse al cerebro y las meninges.
4. Los pacientes inmunosuprimidos son más susceptibles a la criptococosis.
5. El diagnóstico se basa en pruebas de aglutinación con látex para antígenos de criptococo en suero o LCR.

## Enfermedades del sistema nervioso causadas por protozoos (pp. 627-630)

### Tripanosomiasis africana (pp. 627-628)

1. La tripanosomiasis africana es causada por los protozoos *Trypanosoma brucei gambiense* y *T. b. rhodesiense*, y es transmitida por la picadura de la mosca *tsé-tsé*.
2. La enfermedad afecta el sistema nervioso del huésped humano y causa letargo y, por último, coma. Su denominación común es enfermedad del sueño.
3. El desarrollo de la vacuna se ve obstaculizado por la capacidad del protozoo de modificar sus antígenos de superficie.

### Meningoencefalitis amebiana (pp. 628-630)

4. La encefalitis causada por el protozoo *Naegleria fowleri* casi siempre es mortal.
5. La encefalitis amebiana granulomatosa, causada por especies de *Acanthamoeba* y *Balamuthia mandrillaris*, es una enfermedad crónica.

## Enfermedades del sistema nervioso causadas por priones (pp. 630-632)

1. Los priones son proteínas con capacidad de autorreplicación, sin ácido nucleico detectable.
2. Las enfermedades del SNC que progresan con lentitud y provocan degeneración espongiforme son causadas por priones.
3. Las encefalopatías espongiformes transmisibles son causadas por priones que son transferibles de un animal a otro.
4. La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y el kuru son enfermedades humanas similares al *scrapie*. Se transmiten entre seres humanos.

## Enfermedad causada por agentes no identificados (pp. 632-633)

### Síndrome de fatiga crónica (p. 633)

1. El síndrome de fatiga crónica puede ser desencadenado por una infección microbiana.

# Cuestionario de estudio

Al final del libro pueden consultarse las respuestas de las Preguntas de revisión, opciones múltiples, de razonamiento y de aplicación clínica.

## Conocimientos y comprensión

### Preguntas de revisión

1. Si *Clostridium tetani* es relativamente sensible a la penicilina, ¿por qué la penicilina no cura el tétanos?
2. ¿Qué tratamiento se indica contra el tétanos en las siguientes condiciones?
   a. Antes de que una persona sufra una herida punzante profunda.
   b. Después de que una persona sufra una herida punzante profunda.
3. ¿Por qué se utiliza la siguiente descripción en heridas que son susceptibles a la infección por *C. tetani*: "…Heridas punzantes profundas limpiadas de manera inadecuada… heridas que sangraron poco o no sangraron…"?
4. Suministre la siguiente información sobre la poliomielitis: etiología, método de transmisión, síntomas, prevención. ¿Por qué no se consideran tratamientos contra la poliomielitis las vacunas Salk y Sabin?
5. Complete el siguiente cuadro:

| Agente etiológico de la meningitis | Población susceptible | Transmisión | Tratamiento |
|---|---|---|---|
| *N. meningitidis* | | | |
| *H. influenzae* | | | |
| *S. pneumoniae* | | | |
| *L. monocytogenes* | | | |
| *C. neoformans* | | | |

6. Complete el siguiente cuadro:

| Enfermedad | Etiología | Transmisión | Síntomas | Tratamiento |
|---|---|---|---|---|
| Encefalitis por arbovirus | | | | |
| Tripanosomiasis africana | | | | |
| Botulismo | | | | |
| Lepra | | | | |

7. DIBÚJELO En la siguiente figura, identifique la puerta de entrada de *H. influenzae*, *C. tetani*, toxina botulínica, *M. leprae*, poliovirus, *Lyssavirus*, arbovirus y *Acanthamoeba*.



8. Reseñe los procedimientos para tratar la rabia después de la exposición. Reseñe los procedimientos para prevenir la rabia antes de la exposición. ¿Cuál es la razón de las diferencias entre los procedimientos?
9. Proporcione evidencia de que la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es causada por un agente transmisible.
10. NÓMBRELO Este microorganismo causa meningitis y se transmite principalmente por inhalación de excrementos desecados contaminados de aves. Las infecciones se tratan con anfotericina B y flucitosina.

## Preguntas de opciones múltiples

1. ¿Cuál de las afirmaciones siguientes es *falsa*?
   a. Solo las heridas punzantes por clavos oxidados provocan tétanos.
   b. Pocas veces se encuentra rabia en los roedores (p. ej., ratas, ratones).
   c. La poliomielitis se transmite por vía fecal-oral.
   d. La encefalitis por arbovirus es bastante frecuente en los Estados Unidos.
   e. Todas las opciones anteriores son verdaderas.
2. ¿Cuál de las siguientes enfermedades no tiene un reservorio animal ni un vector?
   a. Listeriosis
   b. Criptococosis
   c. Meningoencefalitis amebiana
   d. Rabia
   e. Tripanosomiasis africana
3. Una niña de 12 años internada por síndrome de Guillain-Barré tenía antecedentes de 4 días de evolución de cefalea, mareos, fiebre, dolor de garganta y debilidad de las piernas. Dos semanas más tarde, comenzaron las convulsiones. Los cultivos bacterianos fueron negativos. La niña murió 3 semanas después de la internación. La autopsia reveló inclusiones en las células cerebrales que fueron positivas en una prueba de immunofluorescencia. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?
   a. Rabia.
   b. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
   c. Botulismo.
   d. Tétanos.
   e. Lepra.
4. Después de recibir un trasplante de córnea una mujer presentó demencia y pérdida de la función motora; luego, entró en coma y falleció. Los cultivos fueron negativos y las pruebas serológicas también. La autopsia reveló degeneración espongiforme del cerebro. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?
   a. Rabia.
   b. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
   c. Botulismo.
   d. Tétanos.
   e. Lepra.
5. ¿La endotoxina es responsable de los síntomas causados por cuál de los siguientes microorganismos?
   a. *N. meningitidis*
   b. *S. pyogenes*
   c. *L. monocytogenes*
   d. *C. tetani*
   e. *C. botulinum*
6. La mayor incidencia de encefalitis en los meses de verano se debe a
   a. la maduración de los virus.
   b. el aumento de la temperatura.
   c. la presencia de mosquitos adultos.
   d. una población mayor de aves.
   e. una población mayor de caballos.

Compare las opciones siguientes con las afirmaciones de las preguntas 7 y 8:

   a. Anticuerpos antirrábicos
   b. HDVC

7. Induce la protección duradera más prolongada.
8. Se utiliza para la inmunización pasiva.

Utilice las opciones siguientes para responder las preguntas 9 y 10:

   a. *Cryptococcus*
   b. *Haemophilus*
   c. *Listeria*
   d. *Naegleria*
   e. *Neisseria*

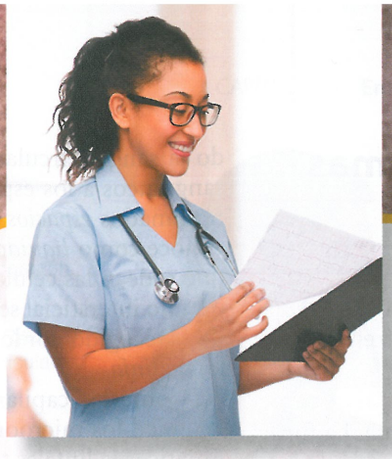
9. El examen microscópico del líquido cefalorraquídeo revela bacilos grampositivos.
10. El examen microscópico del líquido cefalorraquídeo de una persona que lava ventanas en un edificio de una gran ciudad revela células ovoides.

## Preguntas de razonamiento

1. A la mayoría de nosotros nos han dicho que un clavo oxidado causa tétanos. ¿Cuál supone usted que es el origen de este dicho popular?
2. La OPV ya no se usa para la vacunación habitual. Mencione los fundamentos de esta política.

## Preguntas de aplicación clínica

1. Un lactante de 1 año presentaba letargo y fiebre. Cuando se lo internó, tenía abscesos cerebrales múltiples con cocobacilos gramnegativos. Identifique la enfermedad, la etiología y el tratamiento.
2. Un hombre de 40 años que manipulaba pájaros fue internado con dolor en el maxilar superior, pérdida progresiva de la visión y disfunción vesical. Dos meses antes estaba en buen estado de salud. En el término de semanas, mostró abolición de los reflejos de los miembros inferiores y, posteriormente, murió. El examen del LCR mostró linfocitos. ¿Qué etiología sospecha? ¿Qué información adicional necesita?
3. Una beba normal aumentó de peso de manera adecuada durante 12 semanas. Después, dejó de alimentarse. La membrana timpánica derecha estaba inflamada, presentaba rigidez de nuca y su temperatura era de 40 °C. El examen del líquido cefalorraquídeo reveló cocobacilos gramnegativos. Indique la enfermedad y el tratamiento.



## Desde la clínica

Como enfermera de obstetricia, descubre que una de sus pacientes presentó síntomas similares a los de la mononucleosis durante el embarazo. **¿Qué estudios son necesarios ahora? ¿Por qué? ¿Qué asesoramiento deben recibir las embarazadas para prevenir esta infección?**

*Pista: lea acerca de infecciones congénitas en las páginas 657 y 663.*

W Nota: las respuestas de **Desde la clínica** se encuentran en el sitio web de este libro.

# 23 Enfermedades microbianas de los sistemas circulatorio y linfático

El sistema circulatorio comprende el corazón, la sangre y los vasos sanguíneos. El sistema linfático está compuesto por la linfa, los vasos linfáticos, los ganglios linfáticos y los órganos linfoides, es decir, las amígdalas, el apéndice, el bazo y el timo. Los líquidos de ambos sistemas circulan por todo el cuerpo, en contacto íntimo con muchos tejidos y órganos. La sangre y la linfa distribuyen nutrientes y oxígeno por los tejidos corporales, y eliminan los desechos. Sin embargo, estas mismas cualidades convierten a los sistemas circulatorio y linfático en vehículos para la diseminación de los patógenos que ingresan en su circulación cuando la picadura de un insecto, una aguja o una herida atraviesa la piel. Debido a ello, muchos de los sistemas defensivos del organismo se localizan en la sangre y la linfa. Las células fagocíticas circulantes tienen especial importancia; estas células también se encuentran en localizaciones fijas, como los ganglios linfáticos y el bazo. La sangre es una parte importante de nuestro sistema inmunitario adaptativo; los anticuerpos y las células especializadas circulan para interceptar a los patógenos introducidos en la sangre. Sin embargo, los sistemas defensivos presentes en la sangre son superados en ocasiones, y los patógenos proliferan de manera explosiva con resultados desastrosos. El virus del dengue (mostrado en la fotografía) es uno de estos patógenos, y crece en los macrófagos del sistema inmunitario. En el **Caso clínico** de este capítulo, se describe el dengue.

**Virus del dengue (azul) en las células.**

# Estructura y función de los sistemas circulatorio y linfático

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**23-1** Identificar el papel de los sistemas circulatorio y linfático en la diseminación y la eliminación de las infecciones.

El centro del **sistema circulatorio** es el corazón (Fig. 23.1). La función del sistema circulatorio es que la sangre circule a través de los tejidos corporales para que pueda proporcionar ciertas sustancias a las células y eliminar otras sustancias de ellas.

La *sangre* es una mezcla de elementos formes y líquido denominado plasma (véase Cuadro 16.1, página 447). El **sistema linfático** es una parte esencial de la circulación sanguínea (Fig. 23.2). Cuando la sangre circula, parte del plasma se extravasa de los capilares sanguíneos a los espacios existentes entre las células del tejido, denominados *espacios intersticiales*. El líquido que circula por ellos se conoce como *líquido intersticial*. Los vasos linfáticos microscópicos que rodean las células tisulares se denominan *capilares linfáticos*. El líquido intersticial se desplaza alrededor de las células tisulares, donde es recogido por los capilares linfáticos, y entonces pasa a denominarse *linfa*.

Como los capilares linfáticos son muy permeables, captan con facilidad los microorganismos o sus productos. Desde los capilares linfáticos la linfa es transportada hacia vasos linfáticos de mayor calibre, denominados *linfáticos*, que contienen válvulas que mantienen el movimiento de la linfa hacia el corazón. Por último, toda la linfa regresa a la sangre justo antes de que la sangre ingrese en el corazón. Como resultado de esta circulación, las proteínas y el líquido que se han filtrado desde el plasma vuelven a la sangre.

En varios puntos del sistema linfático hay estructuras ovales, llamadas *ganglios linfáticos* (cuerpos del tamaño de frijoles que varían desde algunos milímetros hasta 2 cm de tamaño), a través de las cuales fluye la linfa. (Véase también la Fig. 16.5, página 448). Dentro de los ganglios linfáticos hay macrófagos fijos que ayudan a limpiar la linfa de microorganismos infecciosos. A veces, los propios ganglios linfáticos se infectan y se tornan visiblemente tumefactos y dolorosos; en este caso, se los denomina **bubones** (véase Fig. 23.10, página 649).

Los ganglios linfáticos también son un componente importante del sistema inmunitario del organismo. Los microbios extraños que ingresan en los ganglios linfáticos encuentran dos tipos de linfocitos: las células B, que son estimuladas para que se conviertan en plasmo-

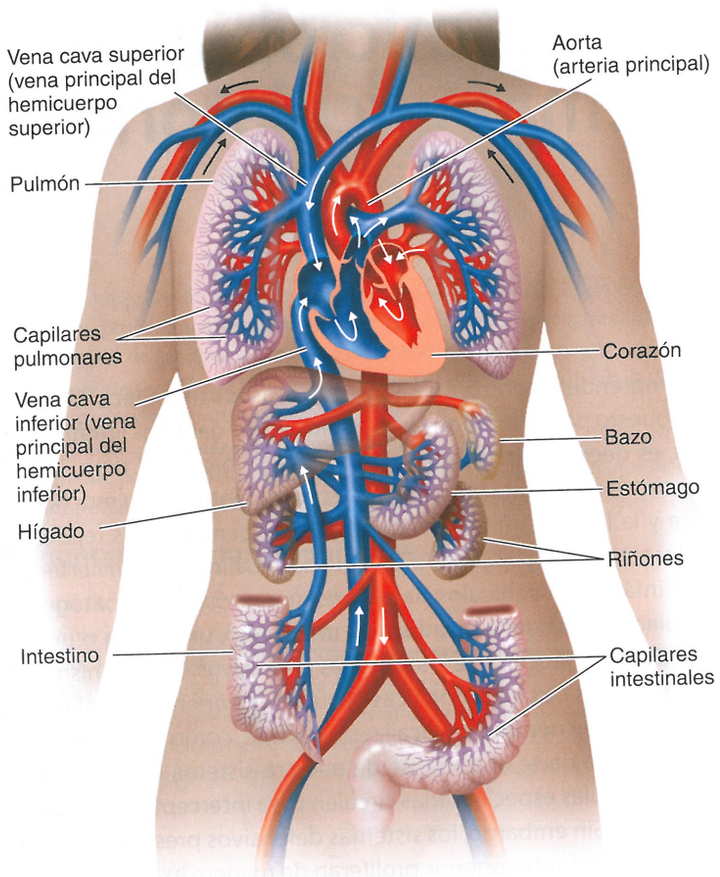



**Figura 23.1 Sistema circulatorio humano y estructuras relacionadas.** En este diagrama simplificado no se muestran detalles de la circulación hacia la cabeza y los miembros. La sangre circula a través del sistema arterial (rojo) desde corazón hacia los capilares (púrpura) de los pulmones y otras partes del cuerpo. Desde estos capilares, la sangre regresa al corazón a través del sistema venoso (azul).

? ¿Cómo puede convertirse una infección local en sistémica?

## Caso clínico: contratiempo con mosquitos

Katie Tanaka, una mujer en general sana de 34 años acaba de regresar a Rochester, Nueva York, luego de un viaje de una semana a Key West, Florida. Si bien Katie sabe que debería estar un poco cansada después de un viaje largo, está sorprendida de sentirse tan decaída. Solicita un turno con su médico de atención primaria para esa tarde, cuando presenta fiebre, cefalea y escalofríos. Su médico ordena un análisis de orina, que muestra bacterias y eritrocitos. El médico de Katie le diagnostica una infección urinaria y le prescribe antibióticos.

Dos días después, Katie vuelve a consultar a su médico de atención primaria por cefalea cada vez más intensa, dolor retroocular que se exacerba con el movimiento del ojo y aturdimiento, aunque la fiebre ha cedido. Katie está lúcida y orientada, pero refiere malestar sustancial por la cefalea. Cuando se le pide que cierre los ojos y se pare con los pies juntos (tocándose entre sí), Katie comienza a balancearse, lo que es un posible indicador de una lesión cerebral.

**¿Qué infecciones son posibles? Siga leyendo para descubrirlo.**

638 655 660 664 670

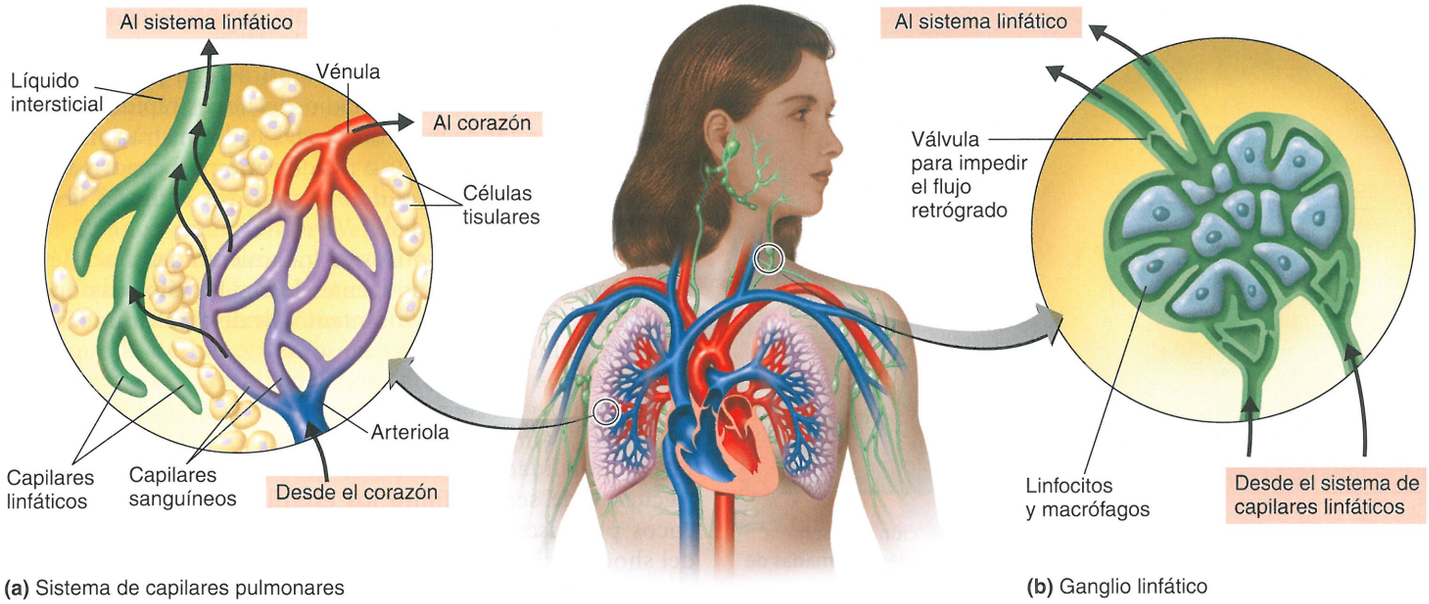



**Figura 23.2 Relación entre los sistemas circulatorio y linfático. (a)** Desde los capilares sanguíneos, parte del plasma se filtra hacia el tejido circundante e ingresa en los capilares linfáticos. Este líquido, ahora llamado linfa, retorna al corazón a través del sistema circulatorio linfático (verde), que canaliza la linfa hacia una vena. **(b)** Toda la linfa que regresa al corazón debe atravesar por lo menos un ganglio linfático. (Véase también **Fig. 16.5**, página 448).

**?** ¿Cuál es la función del sistema linfático en la defensa contra la infección?

citos y produzcan anticuerpos humorales, y las células T, que luego se diferencian en células T efectoras, esenciales para el sistema inmunitario mediado por células.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Por qué el sistema linfático es tan valioso para el funcionamiento del sistema inmunitario? **23-1**

# Enfermedades bacterianas de los sistemas circulatorio y linfático

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**23-2** Mencionar los signos y los síntomas de la sepsis y explicar la importancia de las infecciones que evolucionan a shock séptico.
**23-3** Diferenciar entre la sepsis por gramnegativos, la sepsis por grampositivos y la sepsis puerperal.
**23-4** Describir la epidemiología de la endocarditis y de la fiebre reumática.
**23-5** Describir la epidemiología de la tularemia.
**23-6** Describir la epidemiología de la brucelosis.
**23-7** Describir la epidemiología del carbunco.
**23-8** Describir la epidemiología de la gangrena gaseosa.
**23-9** Mencionar tres patógenos que se transmiten por mordeduras y arañazos de animales.
**23-10** Comparar los agentes etiológicos, los vectores, los reservorios, los síntomas, los tratamientos y las medidas preventivas para peste, enfermedad de Lyme y fiebre manchada de las Montañas Rocosas.
**23-11** Identificar el vector, la etiología y los síntomas de cinco enfermedades transmitidas por garrapatas.
**23-12** Describir la epidemiología del tifus epidémico, el tifus murino endémico y las fiebres manchadas.

Una vez que las bacterias logran ingresar en el torrente sanguíneo, se diseminan ampliamente. En algunos casos también pueden reproducirse con rapidez.

## Sepsis y shock séptico

Si bien la sangre normalmente es estéril, en el torrente sanguíneo pueden ingresar cantidades moderadas de microorganismos sin causar daño. En el ámbito hospitalario, la sangre se contamina con frecuencia como resultado de procedimientos invasivos, como la colocación de catéteres y sondas para la alimentación intravenosa. La sangre y la linfa contienen numerosas células fagocíticas defensivas. Además, la sangre tiene bajo contenido de hierro disponible, un requerimiento para el crecimiento bacteriano. Sin embargo, si fallan las defensas de los sistemas circulatorio y linfático, los microbios pueden proliferar en la sangre. Se denomina **septicemia** a una enfermedad aguda que se asocia con la presencia o persistencia de microorganismos patógenos o sus toxinas en la sangre. Un término similar que no es equivalente desde el punto de vista médico a septicemia es sepsis, aunque existe la tendencia a emplearlos como sinónimos. **Sepsis** se define como un *síndrome de respuesta inflamatoria*



**Figura 23.3 Linfangitis, un signo de sepsis.** Cuando la infección se disemina desde el sitio original a lo largo de los vasos linfáticos, las paredes inflamadas de los vasos se tornan visibles como líneas rojas.

? ¿Por qué la línea roja a veces termina en un punto determinado?

*sistémica* causado por un foco de infección que libera mediadores inflamatorios al torrente sanguíneo. La localización de la infección en sí misma no es necesariamente el torrente sanguíneo, y en alrededor de la mitad de los casos no es posible hallar microbios en la sangre. La sepsis y la septicemia suelen acompañarse de **linfangitis**, vasos linfáticos inflamados visibles como líneas rojas bajo la piel, que transcurren a lo largo del brazo o la pierna desde el sitio de infección (Fig. 23.3).

Si las defensas del organismo no controlan con rapidez la infección y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica consiguiente, los resultados son progresivos y, con frecuencia, fatales. El primer estadio de esta progresión es la sepsis. Los signos y síntomas más evidentes son fiebre, escalofríos y aceleración de la frecuencia respiratoria y cardíaca. Cuando la sepsis provoca un descenso de la presión arterial (*shock*) y disfunción de por lo menos un órgano, se la considera una **sepsis grave**. Una vez que los órganos comienzan a fallar, la tasa de mortalidad se torna muy alta. El estadio final, cuando el descenso de la presión arterial ya no puede controlarse mediante el agregado de líquidos, se denomina **shock séptico**.

## Sepsis por gramnegativos

El shock séptico es producido con suma probabilidad por bacterias gramnegativas. Recuérdese que las paredes celulares de muchas bacterias gramnegativas (lipopolisacáridos tóxicos [LPS], véase página 81) contienen endotoxinas que son liberadas con la lisis de la célula. Estas endotoxinas pueden causar un pronunciado descenso de la presión arterial, con sus signos y síntomas asociados. A menudo, el shock séptico recibe los nombres alternativos de *sepsis por gramnegativos* o *shock endotóxico*. Menos de la millonésima parte de un miligramo de endotoxina es suficiente para causar síntomas. En los Estados Unidos, se producen alrededor de 750 000 casos de shock séptico por año; por lo menos 225 000 de ellos son mortales.

Desde hace muchos años, el tratamiento eficaz de la sepsis grave y del shock séptico ha sido una prioridad médica. Los primeros síntomas de sepsis son relativamente inespecíficos y no plantean ninguna alarma especial. Por consiguiente, con frecuencia no se administran los tratamientos antibióticos que podrían detener el cuadro. La progresión a los estadios letales es rápida y, en general, imposible de tratar de manera eficaz. La administración de antibióticos en ese momento incluso puede agravar el cuadro al causar la lisis de grandes cantidades de bacterias que entonces liberan más endotoxinas.

Además de los antibióticos, el tratamiento del shock séptico intenta neutralizar los componentes LPS y las citocinas que causan inflamación. Hasta ahora, los intentos de desarrollar un fármaco eficaz con este fin no han sido exitosos.

## Sepsis por grampositivos

En la actualidad, las bacterias grampositivas son la causa más frecuente de sepsis. Tanto los estafilococos como los estreptococos producen exotoxinas poderosas que causan el síndrome del shock tóxico, una toxemia comentada en el Capítulo 21 (página 583). El uso frecuente de procedimientos invasivos en los hospitales permite que las bacterias grampositivas ingresen en el torrente sanguíneo. Estas infecciones intrahospitalarias representan un riesgo particular para los pacientes sometidos a diálisis regular por disfunción renal. No se conocen con certeza los componentes bacterianos que inducen shock séptico en la sepsis por grampositivos. Las posibles fuentes son diversos fragmentos de la pared celular de las bacterias grampositivas o, incluso, el DNA bacteriano.

Un grupo especialmente importante de bacterias grampositivas son los enterococos, responsables de muchas infecciones intrahospitalarias. Los enterococos son habitantes del colon humano y, con frecuencia, contaminan la piel. Si bien alguna vez se los consideró relativamente inocuos, ahora se reconoce que dos especies en particular, *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*, son las principales causas de infecciones intrahospitalarias de heridas y de la vía urinaria. Los enterococos tienen una resistencia natural a la penicilina y han adquirido con rapidez resistencia a otros antibióticos. La aparición de cepas resistentes a la vancomicina los ha convertido en algo así como una urgencia médica. La vancomicina (véase página 559) solía ser el único antibiótico restante al que estas bacterias, en especial *E. faecium*, todavía eran sensibles. En la actualidad, el 90% de los aislamientos de *E. faecium* de infecciones intrahospitalarias del torrente sanguíneo son resistentes.

Hasta aquí, nuestro comentario sobre los estreptococos se ha centrado en el grupo serológico A. Sin embargo, cada vez hay más conocimientos acerca de los **estreptococos del grupo B (GBS)**. *S. agalactiae* es el único GBS y es la causa más común de *sepsis neonatal potencialmente mortal*. Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomiendan investigar GBS vaginal en las embarazadas y proponer antibióticos durante el trabajo de parto a aquellas con GBS.

## Sepsis puerperal

La **sepsis puerperal**, también llamada **fiebre puerperal** y **fiebre del parto**, es una infección intrahospitalaria que comienza como una infección uterina como resultado de un parto o de un aborto. *Streptococcus pyogenes*, un estreptococo beta-hemolítico del grupo A, es la

causa más frecuente, aunque otros microorganismos pueden causar infecciones de este tipo.

La sepsis puerperal progresa de una infección del útero a una infección de la cavidad abdominal (*peritonitis*) y, en muchos casos, a sepsis. En un hospital de París, entre 1861 y 1864, de las 9 886 mujeres que dieron a luz, 1 226 (12%) fallecieron por estas infecciones. En gran medida, estas muertes fueron injustificadas. Unos 20 años antes, Oliver Wendell Holmes en los Estados Unidos e Ignaz Semmelweis en Austria habían demostrado con claridad que la enfermedad era transmitida por las manos y los instrumentos de las parteras y los médicos que asistían a las pacientes, y que la desinfección de las manos y los instrumentos podía prevenir esta transmisión. Los antibióticos, sobre todo la penicilina, y las prácticas higiénicas modernas han convertido a la sepsis puerperal por *S. pyogenes* en una complicación infrecuente del parto.

### Tratamiento de la sepsis

El tratamiento eficaz de la sepsis es una prioridad médica y es probable que requiera enfoques completamente nuevos. Cabe recordar que los síntomas de sepsis se deben en gran medida a la respuesta del organismo ante la infección, una respuesta que fue descrita como "inútilmente exuberante". Cualquier agente que suprima esta respuesta sería independiente de la fuente de infección. Aun en ausencia de tratamientos de este tipo, la atención de los pacientes con sepsis ha mejorado, y en los últimos años, la tasa de mortalidad ha disminuido, aunque todavía es de alrededor del 20-25%.

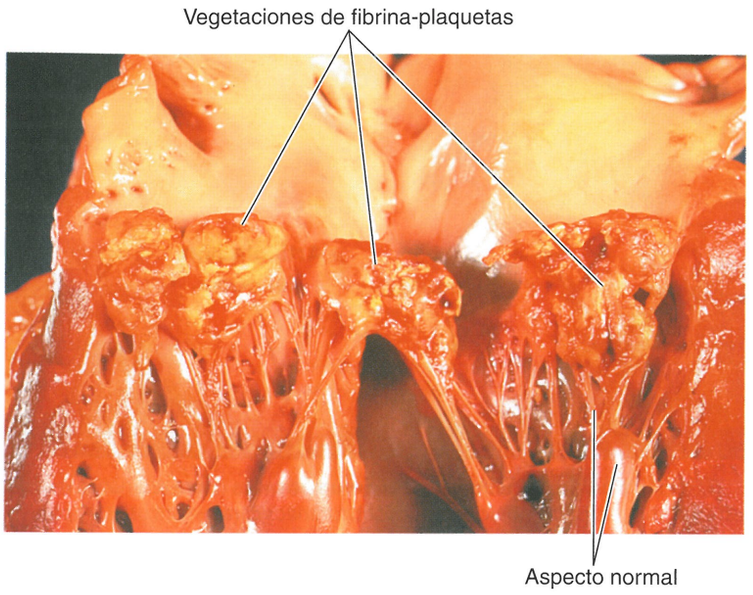



**Figura 23.4 Endocarditis bacteriana.** Este es un caso de endocarditis subaguda, lo que significa que evolucionó en un período de semanas o meses. Se disecó el corazón para exponer la válvula mitral. Las estructuras similares a cordones conectan la válvula cardíaca con los músculos que participan en su funcionamiento.

**?** ¿De qué manera una perforación (*piercing*) en la lengua puede inducir endocarditis bacteriana subaguda?

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Cuáles son dos de las condiciones que definen el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica a la sepsis? **23-2**
- ✓ ¿Las endotoxinas causan sepsis por bacterias grampositivas o gramnegativas? **23-3**

## Infecciones bacterianas del corazón

La pared del corazón está formada por tres capas. La capa interna, denominada *endocardio*, reviste el músculo cardíaco propiamente dicho y las válvulas. La inflamación del endocardio se conoce como **endocarditis**.

Un tipo de endocarditis bacteriana, **endocarditis bacteriana subaguda** (denominada así porque evoluciona con lentitud; Fig. 23.4), se caracteriza por fiebre, debilidad general y soplo cardíaco. Por lo general, es causada por estreptococos alfa-hemolíticos (la mayoría de las veces, *Streptococcus viridans*), habituales en la cavidad oral, aunque también puede deberse a enterococos y estafilococos. Es probable que la enfermedad se origine en un foco infeccioso localizado en otra parte del cuerpo, como los dientes o las amígdalas. Los microorganismos liberados durante las extracciones dentales o las amigdalectomías ingresan en la sangre y encuentran su camino al corazón. En condiciones normales, estas bacterias serían eliminadas con rapidez de la sangre por los mecanismos defensivos del cuerpo, pero en las personas cuyas válvulas cardíacas son anormales, debido a cardiopatías congénitas o a enfermedades como la fiebre reumática y la sífilis, las bacterias se alojan en las lesiones preexistentes. Dentro de las lesiones se multiplican y quedan atrapadas en coágulos sanguíneos que las protegen de los fagocitos y los anticuerpos. A medida que progresa la multiplicación y el coágulo aumenta de tamaño, se desprenden fragmentos de coágulo que pueden obstruir los vasos sanguíneos o alojarse en los riñones. Con el tiempo, se deteriora la función de las válvulas cardíacas. Si no se la trata con los antibióticos adecuados, la endocarditis bacteriana subaguda es mortal en el transcurso de algunos meses.

Un tipo de endocarditis bacteriana de progresión más rápida es la **endocarditis bacteriana aguda**, que suele ser causada por *Staphylococcus aureus*. Los microorganismos se dirigen desde el sitio inicial de infección hasta las válvulas cardíacas normales o anormales; de no mediar tratamiento, la rápida destrucción de las válvulas con frecuencia resulta mortal en el término de algunos días o semanas. Los estreptococos también pueden causar **pericarditis**, inflamación del saco que recubre el corazón (el *pericardio*).

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Qué procedimientos médicos suelen ser la causa de la endocarditis? **23-4**

## Fiebre reumática

Las infecciones estreptocócicas, como las causadas por *Streptococcus pyogenes*, a veces causan **fiebre reumática**, que suele considerarse una complicación autoinmunitaria. Esta complicación afecta sobre todo a personas de 4 a 18 años, y a menudo sigue a un episodio de angina estreptocócica. Por lo general, la primera expresión de la enfermedad consiste en un período breve de artritis y fiebre. Con frecuencia, este estadio se acompaña de nódulos subcutáneos en las articulaciones (Fig. 23.5). En alrededor de la mitad de las personas

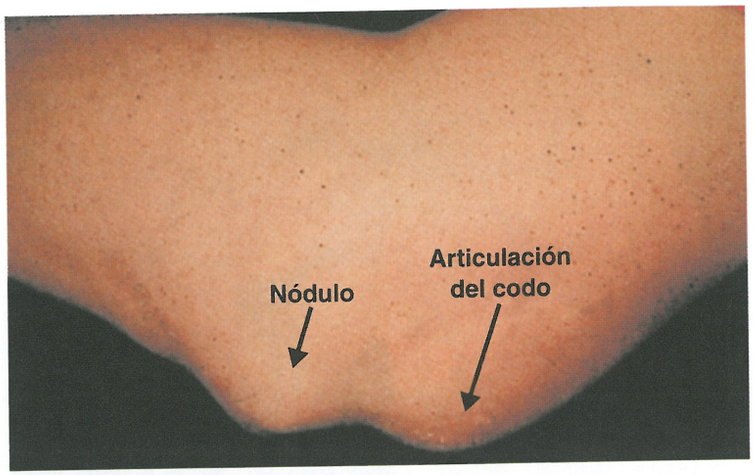



**Figura 23.5 Nódulo causado por fiebre reumática.** La fiebre reumática recibió este nombre, en parte, por los nódulos subcutáneos característicos que aparecen en las articulaciones, como se muestra en el codo de este paciente. A veces, la infección por estreptococos beta-hemolíticos del grupo A causa esta complicación autoinmunitaria.

? ¿La fiebre reumática es una infección bacteriana?

afectadas, la inflamación del corazón, quizá secundaria a una reacción inmunitaria dirigida de modo erróneo contra la proteína M estreptocócica, daña las válvulas. La reinfección por estreptococos renueva el ataque inmunitario. El daño de las válvulas cardíacas puede ser lo suficientemente grave para provocar eventual insuficiencia y muerte. Las personas que han presentado un episodio de fiebre reumática están expuestas al riesgo de daño inmunitario renovado en caso de anginas estreptocócicas reiteradas. Las bacterias siguen siendo sensibles a la penicilina, y los pacientes con riesgo particular, como estos, a menudo reciben una inyección mensual preventiva de penicilina G benzatina.

Hasta el 10% de las personas con fiebre reumática presentan **corea de Sydenham**, una complicación inusual conocida en la Edad Media como el baile de San Vito. Varios meses después de un episodio de fiebre reumática, el paciente (con mucha mayor probabilidad en los niños) muestra movimientos involuntarios y sin sentido durante las horas de vigilia. En ocasiones, se requiere sedación para prevenir la lesiones autoinfligidas por la agitación de los brazos y las piernas. Este cuadro desaparece después de algunos meses.

**Enfoque en las enfermedades 23.1** resume la sepsis y las infecciones cardíacas.

## Tularemia

La **tularemia** es un ejemplo de *zoonosis*, es decir, de una enfermedad transmitida por el contacto con animales infectados, en este caso conejos y ardillas la mayoría de las veces. El nombre deriva del Condado de Tulare, California, donde en 1911 se observó por primera vez la enfermedad en las ardillas. El patógeno es *Francisella tularensis*, un bacilo gramnegativo pequeño. Puede ingresar en los seres humanos por varias vías, la más común de las cuales es la penetración de la piel en el sitio de una abrasión menor, donde provoca una úlcera. Alrededor de una semana después de la infección, los ganglios linfáticos regionales aumentan de tamaño y muchos contendrán pus. (Véase **Enfoque clínico**, p. 645). La bacteria puede multiplicarse hasta mil veces en los macrófagos. La tasa de mortalidad suele ser menor del 3%. De no mediar tratamiento, la proliferación de *F. tularensis* puede causar sepsis e infección de múltiples órganos.

En los Estados Unidos, casi el 90% de los casos se relacionan con el contacto con conejos, y a menudo la enfermedad se conoce localmente como *fiebre de los conejos*. En algunas regiones, la tularemia también es transmitida por garrapatas e insectos, y allí se la conoce como *fiebre de la mosca del ciervo*. La infección respiratoria, en general por polvo contaminado por la orina o las heces de animales infectados, puede causar neumonía aguda, con una tasa de mortalidad superior al 30%. La dosis infecciosa es muy pequeña, y la manipulación de este microorganismo requiere procedimientos de bioseguridad de nivel 3 (véase página 160).

En una época se registraban tan pocos casos (menos de 200) de tularemia en los Estados Unidos que la enfermedad fue eliminada de la lista de aquellas de notificación obligatoria a nivel nacional. Sin embargo, la preocupación de que pudiera ser utilizada como arma biológica ha determinado que hace poco se la reincorporara a esa lista. La **Figura 23.6** ilustra la distribución geográfica de la tularemia en los Estados Unidos. También se encuentra en todo el mundo, en numerosas regiones del hemisferio norte.

La localización intracelular de la bacteria es un problema para la antibioticoterapia. Antibióticos como la tetraciclina, administrados durante 10-15 días, son un tratamiento eficaz.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Qué animales son el reservorio más frecuente de tularemia? **23-5**

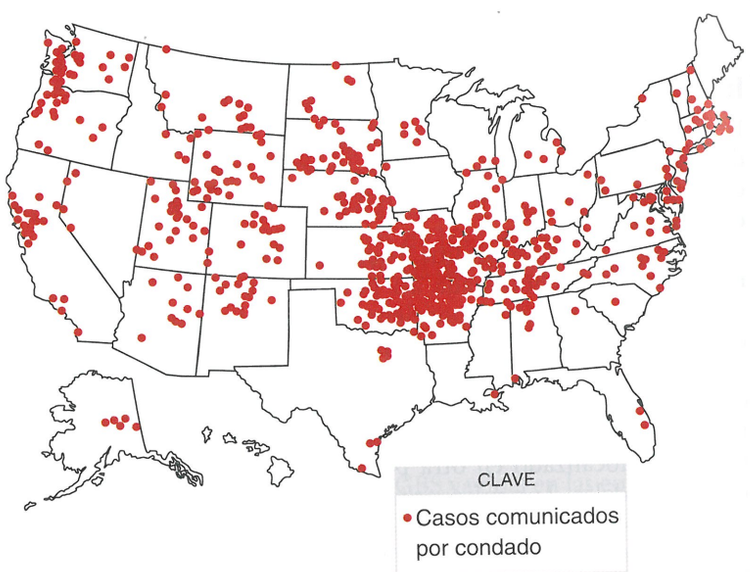


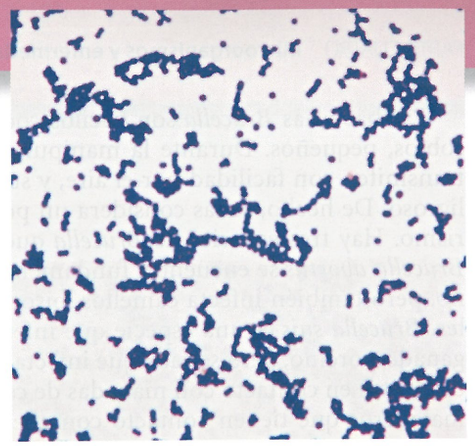

**Figura 23.6 Casos de tularemia en los Estados Unidos (2001-2010).** Hubo 1 133 casos, en los que se informó residencia en un condado. Cada punto representa un caso.
*Fuente:* CDC, *MMWR* 62(47):963-966, November 29, 2013.

? ¿Qué región en la que se informa tularemia está más cerca de la suya?

W **ENFOQUE EN LAS ENFERMEDADES 23.1**

# Infecciones con reservorios humanos

El *diagnóstico diferencial* es el proceso de identificar una enfermedad mediante la exploración del paciente y la comparación de los resultados respecto de una lista de posibles enfermedades. Es importante para indicar el tratamiento inicial y para los estudios de laboratorio. Los microorganismos que circulan por la sangre pueden reflejar una infección grave no controlada. Por ejemplo, una mujer de 27 años presenta fiebre y tos de 5 días de evolución. Se encuentra hospitalizada cuando desciende su tensión arterial. Pese al tratamiento agresivo con líquidos y dosis masivas de antibióticos, muere 5 horas después de la hospitalización. Se aíslan cocos grampositivos, catalasa-negativos de su sangre. Utilice el siguiente cuadro para plantear un diagnóstico diferencial e identifique las infecciones que podrían causar estos síntomas. Véase la solución en el sitio web de este libro.



**Coloración de Gram de líquido cefalorraquídeo.** MO 5 μm

| Enfermedad | Patógeno | Síntomas | Reservorio | Modo de transmisión | Tratamiento |
|---|---|---|---|---|---|
| **ENFERMEDADES BACTERIANAS** | | | | | |
| **Shock séptico** | Bacterias gramnegativas, enterococos, estreptococos grupo B | Fiebre, escalofríos, taquicardia, linfangitis | Cuerpo humano | Inyección; cateterización | Antibióticos |
| **Sepsis puerperal** | *Streptococcus pyogenes* | Peritonitis; sepsis | Nasofaringe humana | Intrahospitalaria | Penicilina |
| **Endocarditis bacteriana subaguda bacteriana aguda** | En su mayor parte, estreptococos alfa-hemolíticos; *Staphylococcus aureus* | Fiebre, debilidad general, soplo cardíaco; lesión de las válvulas cardíacas | Nasofaringe humana | A partir de infección focal | Antibióticos |
| **Pericarditis** | *Streptococcus pyogenes* | Fiebre; debilidad general; soplo cardíaco | Nasofaringe humana | A partir de infección focal | Antibióticos |
| **Fiebre reumática** | Estreptococos beta-hemolíticos grupo A | Artritis, fiebre; lesión de las válvulas cardíacas | Reacciones inmunitarias ante infecciones estreptocócicas | No transmisible | Sintomático. Prevención: penicilina para tratar anginas estreptocócicas |
| **ENFERMEDADES VIRALES** | | | | | |
| **Linfoma de Burkitt** | Virus de Epstein-Barr (EB) | Tumor | Desconocido | Desconocido | Cirugía |
| **Mononucleosis infecciosa** | Virus de EB | Fiebre, debilidad general | Seres humanos | Saliva | Ninguno |
| **Citomegalovirus** | Citomegalovirus | En su mayor parte, asintomático; la infección inicial adquirida durante el embarazo puede dañar al feto | Seres humanos | Líquidos orgánicos | Ganciclovir, fomivirsén |
| **ETIOLOGÍA DESCONOCIDA** | | | | | |
| **Síndrome de Kawasaki** | Desconocido | Fiebre, erupción, anormalidades de las arterias coronarias | Desconocido | Desconocido | Ninguno |

## Brucelosis (fiebre ondulante)

Con más de 500 000 casos nuevos por año en seres humanos, la **brucelosis** es la zoonosis bacteriana más frecuente del mundo. Oriente Medio es una zona endémica, y varios países de la región registran la máxima incidencia mundial de la enfermedad. Está diseminada alrededor del Mediterráneo y en el sudeste de Europa, Asia, Latinoamérica y el Caribe. Asimismo, es importante desde el punto de vista económico como una enfermedad de los animales en el mundo en desarrollo. Por lo general, los casos humanos de brucelosis no son mortales, pero la enfermedad tiende a persistir en el sistema reticuloendotelial (véase página 649), donde las bacterias evaden las defensas del huésped; tienen una habilidad especial para evadir células fagocíticas. Esta capacidad permite su supervivencia y replicación prolongadas. A menudo, la enfermedad se vuelve crónica y es capaz de afectar cualquier órgano y sistema.

Las bacterias *Brucella* son bacilos cocoides gramnegativos, aerobios, pequeños. Durante la manipulación en el laboratorio, se transmiten con facilidad por el aire, y su manejo se considera peligroso. De hecho, se las considera un posible agente de bioterrorismo. Hay tres especies de *Brucella* que son de máximo interés. *Brucella abortus* se encuentra fundamentalmente en ganado bovino, pero también infecta camellos, bisontes y varios otros animales. *Brucella suis* es una especie que infecta, en su mayor parte, al ganado porcino, pero se sabe que infecta al ganado bovino cuando este entra en contacto con manadas de cerdos. Los trabajadores de mataderos que tienen contacto con cuerpos de cerdos presentan riesgo de brucelosis por esta especie. El patógeno más grave, y la causa de la mayoría de los casos en seres humanos, es *Brucella melitensis*. Hoy en día, esta especie se observa la mayoría de las veces en cabras y ovejas.

En la actualidad, la mayoría de los casos de brucelosis son causados por *B. melitensis* y predominan en hispanos. La enfermedad es endémica en México, y a menudo es importada a los Estados Unidos en productos alimentarios no pasteurizados, como queso blando mexicano elaborado con leche de cabra.

Por lo general, el período de incubación es de 1 a 3 semanas, pero podría ser mucho más prolongado. Los síntomas de brucelosis abarcan un amplio espectro, lo que depende del estadio de la enfermedad y de los órganos afectados. Suelen consistir en fiebre (a menudo con elevaciones y descensos, lo que ha dado origen al nombre alternativo de la enfermedad de *fiebre ondulante*), malestar general, sudoración nocturna y dolorimiento muscular. Si bien se dispone de varias pruebas serológicas, todavía existe la necesidad de una prueba diagnóstica definitiva. La prueba diagnóstica definitiva es el aislamiento de *Brucella* de la sangre o tejidos del paciente. Como la enfermedad no es frecuente, el diagnóstico a menudo debe comenzar con anamnesis del paciente que sugiera un contacto en regiones endémicas de la enfermedad.

La antibioticoterapia es posible, y las bacterias no han mostrado desarrollo de resistencia. Sin embargo, el tratamiento debe ser muy prolongado, en general de no menos de 6 semanas, e implica una combinación de por lo menos dos antibióticos.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Qué grupo étnico de los Estados Unidos es el afectado con mayor frecuencia por brucelosis y por qué? **23-6**

## Carbunco

En 1877, Robert Koch aisló *Bacillus anthracis*, la bacteria que causa el **carbunco** en los animales. El bacilo formador de endosporas es un microorganismo grampositivo aerobio de gran tamaño que, en apariencia, puede crecer con lentitud en suelos con determinadas condiciones de humedad. Las endosporas han sobrevivido en estudios de suelo hasta por 60 años. La enfermedad afecta sobre todo a animales de pastoreo, como el ganado bovino u ovino. Las endosporas de *B. anthracis* se ingieren junto con los pastos y causan una sepsis fulminante y mortal.

Hoy en día, la incidencia de carbunco en seres humanos es rara en los Estados Unidos. Las personas en riesgo son aquellas que manipulan animales, cueros, lana y otros productos de origen animal procedentes de ciertos países extranjeros. (Véase el Caso clínico del Capítulo 2).



**Figura 23.7 Lesión de carbunco.** La tumefacción y la formación de una costra negra alrededor del punto de infección son características del carbunco cutáneo.

? ¿Cuáles son los otros tipos de carbunco?

Las infecciones por *B. anthracis* son iniciadas por las endosporas que, una vez introducidas en el organismo, son captadas por los macrófagos, donde germinan hasta convertirse en células vegetativas. Estas células no son destruidas, sino que se multiplican y, por último, provocan la muerte del macrófago. Las bacterias liberadas ingresan en el torrente sanguíneo, se replican con rapidez y secretan toxinas.

Los principales factores de virulencia de *B. anthracis* son dos exotoxinas. Ambas comparten un tercer componente tóxico, una proteína de unión a receptores celulares denominada *antígeno protector*, que fija las toxinas a las células diana y permite su entrada. Una toxina, la *toxina de edema*, causa edema local (tumefacción) e interfiere en la fagocitosis por macrófagos. La otra toxina, la *toxina letal*, se dirige específicamente a los macrófagos y los destruye, lo que inutiliza una defensa esencial del huésped. Además, la cápsula de *B. anthracis* es muy inusual. No es un polisacárido, sino que está compuesta por residuos de aminoácidos, que por alguna razón no estimulan una respuesta protectora del sistema inmunitario. Por consiguiente, una vez que las bacterias del carbunco ingresan en la circulación, proliferan sin ninguna inhibición eficaz hasta que alcanzan decenas de millones por mililitro. Estas inmensas poblaciones de bacterias secretoras de toxina finalmente causan la muerte del huésped.

En los seres humanos existen tres formas de la enfermedad: carbunco cutáneo, carbunco gastrointestinal y carbunco por inhalación (pulmonar).

El **carbunco cutáneo** es resultado del contacto con material que contiene endosporas de *B. anthracis*. Más del 90% de los casos de carbunco que aparecen de manera natural en los seres humanos son cutáneos; la endospora ingresa en alguna lesión cutánea menor. Aparece una pápula y, luego, vesículas que se rompen y forman un área deprimida y ulcerada que es recubierta por una escara negra (costra), como se muestra en la Figura 23.7. (El nombre *carbunco* deriva de la palabra griega que significa carbón). En la mayoría de los casos, el patógeno no ingresa en el torrente sanguíneo, y los síntomas se limitan a fiebre de bajo grado y malestar general. En cambio, si las bacterias ingresan en la circulación, la tasa de mortalidad sin trata-

ENFOQUE CLÍNICO

# Un niño enfermo

A medida que lea este recuadro, el lector encontrará una serie de preguntas que se formulan los médicos de atención primaria mientras tratan de resolver un problema clínico. Intente responder cada pregunta antes de continuar con la siguiente:

1. El 15 de febrero, Tyler, un niño de 3 años, es atendido por su pediatra debido a fiebre, malestar general, ganglio linfático axilar izquierdo doloroso y descamación de la piel del dedo anular izquierdo. Se le indica amoxicilina.

**¿Qué enfermedades son posibles?**

2. Durante 49 días persisten la fiebre intermitente y la adenopatía. Entonces, Tyler es sometido a una biopsia por escisión del ganglio linfático axilar izquierdo. Se cultiva el tejido extirpado; la figura muestra la coloración de Gram de las bacterias que crecieron en el cultivo.

**¿Qué otras pruebas realizaría?**

3. Las pruebas serológicas revelaron los siguientes resultados:

| Patógeno | Título de anticuerpos |
|---|---|
| *Bartonella* | 0 |
| *Ehrlichia* | 0 |
| *Francisella* | 4 096 |
| *Cytomegalovirus* | 0 |
| *Toxoplasma gondii* | 0 |

Tyler mejora después del tratamiento con ciprofloxacina.

**¿Cuál es la causa de la infección? ¿Qué necesita saber?**

4. Se practicó PCR para confirmar la identificación de *Francisella tularensis*. Entre el 2 de enero y el 8 de febrero, la familia del niño había comprado seis hámsteres en un negocio de venta de mascotas. Cada uno de los animales había muerto por diarrea dentro de la semana de su compra. Uno de ellos había mordido al niño en el dedo anular izquierdo.

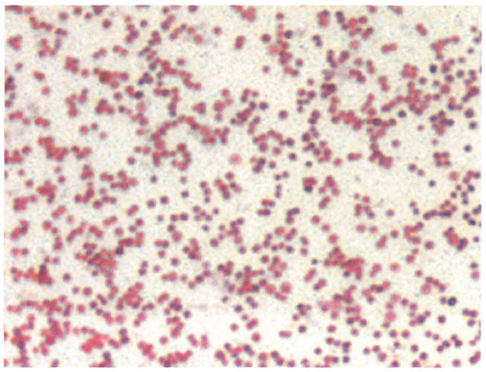
**¿Dónde buscaría usted la fuente de infección?**

5. El personal del negocio informó una cantidad inusual de muertes entre los hámsteres, pero no entre otros animales durante enero y febrero. Otros ocho clientes informaron que sus hámsteres habían muerto en el transcurso de las 2 semanas posteriores a la compra. Los hámsteres disponibles resultan negativos para *F. Tularensis* por serología y cultivo. Uno de los dos gatos mantenidos como mascotas del negocio tiene una prueba serológica positiva para *F. tularensis* con un título de 256. Los hámsteres provenían de clientes que tenían mascotas con crías no previstas.

**¿Cuál es la fuente más probable de infección?**

6. Los hámsteres provenían de fuentes distintas, de modo que no es probable que fueran el origen de la infección. La prueba serológica positiva de un gato sugiere la infestación del negocio por roedores silvestres infectados que habrían transmitido la enfermedad a los hámsteres al orinar y defecar a través de sus jaulas. El gato infectado podría haber tenido una enfermedad no diagnosticada después de capturar o comer un roedor silvestre infectado.

Los funcionarios sanitarios deben saber que los roedores mantenidos como mascotas podrían ser una fuente de tularemia. Identificar el microorganismo es importante, porque a menudo este es resistente a los antibióticos prescritos habitualmente en infecciones cutáneas y sistémicas, y porque es un posible agente de terrorismo biológico.



**Coloración de Gram de bacterias cultivadas de un ganglio linfático.** MO 2 μm

*Fuente:* adaptado de *MMWR* 53(52):1202; January 7, 2005 y *MMWR* 62(47):963.966, November 29, 2013.

miento antibiótico puede llegar al 20%; con tratamiento antibiótico, la tasa de mortalidad suele ser menor del 1%.

Una forma relativamente rara de carbunco es el **carbunco gastrointestinal**, causado por la ingestión de alimentos cocidos de manera insuficiente que contienen endosporas de *B. anthracis*. Los síntomas son náuseas, dolor abdominal y diarrea sanguinolenta. Aparecen lesiones ulcerosas en el tubo digestivo, desde la boca y las fauces hasta, principalmente, el intestino. La tasa de mortalidad suele ser mayor del 50%.

La forma más peligrosa de carbunco en los seres humanos es el **carbunco por inhalación (pulmonar)**. Existe una alta probabilidad de que las endosporas inhaladas ingresen en el torrente sanguíneo. Los síntomas durante los primeros días de la infección no son particularmente alarmantes: fiebre leve, tos y algo de dolor torácico. En este estadio, es posible detener la enfermedad con antibióticos pero, a menos que la sospecha de carbunco sea alta, es improbable que se los prescriba. Cuando las bacterias ingresan en el torrente sanguíneo y proliferan, la enfermedad evoluciona en 2 o 3 días a shock séptico, que por lo general provoca la muerte del paciente en 24 a 36 horas. La tasa de mortalidad es excepcionalmente alta, cercana al 100%.

Los antibióticos son eficaces para tratar el carbunco si se administran a tiempo. En la actualidad, los fármacos recomendados son la ciprofloxacina o la doxiciclina más uno o dos agentes adicionales con actividad conocida contra el patógeno. Un avance reciente en el tratamiento del carbunco por inhalación sintomático es el uso de raxibacumab, que inhibe la formación de la toxina. Las personas expuestas a endosporas de *B. anthracis* pueden recibir dosis preventivas de antibióticos durante un tiempo como precaución. Por lo general, este período es bastante prolongado, porque la experiencia ha demostrado que pueden pasar hasta 60 días antes de que las endosporas inhaladas germinen e inicien la enfermedad activa.

La vacunación del ganado contra el carbunco es un procedimiento convencional en las zonas endémicas. Se utiliza una sola dosis de una vacuna de microorganismos vivos atenuados, que es eficaz pero se considera insegura para uso en seres humanos. La única vacuna aprobada en la actualidad para los seres humanos contiene una forma inactivada de la toxina antígeno protector y está diseñada para prevenir la entrada de las otras dos toxinas en las células huésped.



**Figura 23.8 Dedos del pie de un paciente con gangrena.** Esta enfermedad es causada por *Clostridium perfringens* y otros clostridios. El tejido necrótico y negro como resultado de la circulación deficiente o de la lesión proporciona las condiciones para el crecimiento anaerobio de las bacterias que, después, destruyen progresivamente el tejido adyacente.

**?** ¿Cómo puede prevenirse la gangrena?

Esta vacuna requiere una serie de seis inyecciones en un período de 18 meses, seguidas de refuerzos anuales. En vista del empleo reciente del carbunco como arma del bioterrorismo (véase **Aplicaciones de la microbiología**, página 648), existe una necesidad imperiosa de contar con una vacuna humana más práctica. El objetivo es una vacuna que no requiera más de tres inyecciones y que actúe con suficiente rapidez para poder administrarla *después* de la exposición a las endosporas de *Bacillus anthracis*.

Por lo general, el diagnóstico de carbunco consistía en el aislamiento y la identificación de *B. anthracis* en una muestra clínica, pero esto es demasiado lento para la detección de episodios de bioterrorismo. Un estudio en sangre puede detectar casos de carbunco por inhalación y cutáneos en el término de una hora. Más aún, se están equipando instalaciones para la clasificación de la correspondencia con sensores electrónicos automatizados que pueden detectar de inmediato las esporas de *B. anthracis*.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Cómo contraen el carbunco los animales, por ejemplo, el ganado bovino? **23-7**

## Gangrena

Si una herida interrumpe la irrigación sanguínea, un cuadro que se conoce como **isquemia**, la herida se torna anaerobia. La isquemia induce **necrosis** o muerte del tejido. La muerte del tejido blando como consecuencia de la pérdida de la irrigación se denomina **gangrena** (Fig. 23.8). Estas situaciones también pueden suceder como una complicación de la diabetes.

Las sustancias liberadas por las células muertas y moribundas aportan nutrientes para muchas bacterias. En estas condiciones, crecen con facilidad varias especies del género *Clostridium*, que son microorganismos grampositivos anaerobios formadores de endosporas hallados en el suelo y en el tubo digestivo de los seres humanos y de los animales domésticos. *C. perfringens* es la especie implicada con mayor frecuencia en la gangrena, pero otros clostridios y varias otras bacterias también pueden crecer en heridas de este tipo.

Una vez establecida la isquemia y la consiguiente necrosis causadas por alteración de la irrigación, puede sobrevenir **gangrena gaseosa**, especialmente en el tejido muscular. A medida que crecen los microorganismos *C. perfringens*, estos fermentan los hidratos de carbono del tejido y producen gases (dióxido de carbono e hidrógeno) que causan tumefacción tisular. Las bacterias producen toxinas que se desplazan a lo largo de los haces musculares, y destruyen las células y generan tejido necrótico que favorece aún más el crecimiento bacteriano. Finalmente, las toxinas y las bacterias ingresan en el torrente sanguíneo y causan la enfermedad sistémica. Las enzimas producidas por las bacterias degradan el colágeno y el tejido proteináceo, lo que facilita la diseminación de la enfermedad. De no mediar tratamiento, el cuadro es mortal.

La gangrena gaseosa también puede deberse a abortos practicados de manera inadecuada. *C. perfringens*, que reside en el aparato genital en casi el 5% de las mujeres, puede infectar la pared uterina y provocar gangrena gaseosa, que determina una infección del torrente sanguíneo potencialmente mortal.

La extirpación quirúrgica del tejido necrótico y la amputación son los tratamientos médicos más frecuentes de la gangrena gaseosa. Cuando esta enfermedad afecta regiones como la cavidad abdominal o el aparato reproductor, el paciente puede ser tratado en una **cámara hiperbárica**, que contiene una atmósfera presurizada con alto contenido de oxígeno. El oxígeno satura los tejidos infectados y, por ende, evita el crecimiento de los clostridios que son anaerobios estrictos. También se dispone de cámaras pequeñas en las que puede colocarse un miembro gangrenoso. La limpieza rápida de las heridas graves y el tratamiento preventivo con penicilina son los pasos más eficaces para la prevención de la gangrena gaseosa.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Por qué las cámaras hiperbáricas son eficaces en el tratamiento de la gangrena gaseosa? **23-8**

## Enfermedades sistémicas causadas por mordeduras y arañazos

Las mordeduras de animales pueden provocar infecciones graves. En los Estados Unidos se producen alrededor de 4,4 millones de mordeduras de animales por año, lo que representa aproximadamente el 1% de las visitas a las salas de urgencia de hospitales.

Las mordeduras de perro constituyen por lo menos el 80% de los casos de mordeduras informados; las de gato, solo alrededor del 10%, aunque son más penetrantes, lo que determina una tasa de infección más alta (30-50%) que la asociada con las mordeduras de perro (15-20%). A menudo, los animales domésticos albergan *Pasteurella multocida*, una bacteria gramnegativa similar a la bacteria *Yersinia*, que causa la peste (página 647). *P. multocida* es fundamentalmente un patógeno de los animales y causa sepsis (por eso lleva el nombre *multocida*, que significa muchas muertes).

Los seres humanos infectados por *P. multocida* tienen respuestas variadas. Por ejemplo, pueden presentar infecciones locales con tumefacción y dolor intensos en el sitio de la herida. También puede haber formas de neumonía y sepsis potencialmente mortales. La

penicilina y las tetraciclinas suelen ser eficaces para tratar estas infecciones.

Además de *P. multocida*, en las mordeduras de animales infectadas puede haber varias especies bacterianas anaerobias, así como especies de *Staphylococcus, Streptococcus* y *Corynebacterium.* Las mordeduras provocadas por los seres humanos, sobre todo como resultado de peleas, también son proclives a las infecciones graves. De hecho, en la era preantibiótica, casi el 20% de las víctimas de mordeduras humanas en los miembros requerían amputación, un procedimiento que hoy en día solo es necesario en alrededor del 5% de los casos.

### Enfermedad por arañazo de gato

La **enfermedad por arañazo de gato**, aunque recibe poca atención, es sorprendentemente frecuente. Se estima que en los Estados Unidos hay 22 000 casos anuales o más, muchos más que los de la bien conocida enfermedad de Lyme. Están en riesgo las personas que poseen gatos o que tienen estrecha exposición a ellos. El patógeno es una bacteria gramnegativa aerobia, *Bartonella henselae.* La microscopia muestra que la bacteria puede habitar en el interior de algunos eritrocitos felinos. Se conecta con el exterior de la célula y con el líquido extracelular circundante por un poro (**Fig. 23.9**). Como reside en los eritrocitos, causa una bacteriemia persistente en los gatos, y se estima que hasta el 50% de los gatos domésticos y silvestres portan estas bacterias en su sangre. El modo de transmisión primario es el arañazo; no se sabe con certeza si las mordeduras de gato o las picaduras de pulgas de gato transmiten la enfermedad a los seres humanos. Pero definitivamente la presencia de pulgas de gato es un requerimiento para que se mantenga la infección entre estos animales. *B. henselae* se multiplica en el aparato digestivo de la pulga del gato y sobrevive durante varios días en las heces de las pulgas. Entonces, las garras del gato se contaminan con heces de pulga.

El signo inicial es una pápula en el sitio de la infección, que aparece de 3 a 10 días después de la exposición. Es habitual que al cabo de un par de semanas se observe tumefacción de los ganglios linfáticos, malestar general y fiebre. La enfermedad por arañazo de gato suele ser autolimitada, con una duración de algunas semanas, pero en los casos graves el tratamiento antibiótico puede ser eficaz.

### Fiebre por mordedura de rata

En las grandes áreas urbanas (incluso en los Estados Unidos), la población de ratas no está bien controlada, y las mordeduras de estos animales son bastante frecuentes y pueden causar la enfermedad conocida como **fiebre por mordedura de rata**. En alguna época, las víctimas de las mordeduras de rata eran los niños pequeños que residían en viviendas que no cumplían con los criterios de habitabilidad. Hoy en día, las ratas son populares como animales de estudio de laboratorio e incluso como mascotas; en la actualidad, los pacientes potenciales suelen ser técnicos de laboratorio que manipulan ratas, así como los propietarios de mascotas y los empleados de tiendas de mascotas. Si bien se sabe que alrededor de la mitad de las ratas silvestres y de laboratorio son portadoras de patógenos bacterianos, solo una minoría de las mordeduras de rata provocan la enfermedad.

Hay dos enfermedades similares, pero distintas. En Norteamérica, la enfermedad más frecuente, denominada *fiebre por mordedura de rata estreptobacilar,* es causada por *Streptobacillus moniliformis* (cuando el patógeno es ingerido, la enfermedad se conoce como *fiebre de Haverhill*). Esta es una bacteria gramnegativa filamentosa, muy pleomorfa, difícil de cultivar, aunque el aislamiento en cultivo es el mejor método de diagnóstico. Los primeros síntomas son fiebre, escalofríos, y mialgias y artralgias, seguidos algunos días después de una erupción en los miembros. En ocasiones, sobrevienen complicaciones más graves; de no mediar tratamiento, la mortalidad es de alrededor del 10%.

El otro patógeno bacteriano que causa fiebre por mordedura de rata es *Spirillum minus*; en este caso, la enfermedad se denomina *fiebre espirilar.* En Asia, donde se produce la mayoría de los casos, se conoce como *sodoku.* Es más probable que aparezca en caso de mordeduras de roedores silvestres. Los síntomas son similares a los de la fiebre por mordedura de rata estreptobacilar. Como el patógeno no puede ser cultivado, el diagnóstico se realiza por observación microscópica de la bacteria gramnegativa de forma espiralada. Por lo general, el tratamiento con penicilina o doxiciclina es eficaz en ambas formas de fiebre por mordedura de rata.

Las infecciones del sistema circulatorio transmitidas a seres humanos por contacto con otros animales se resumen en **Enfoque en las enfermedades 23.2**.

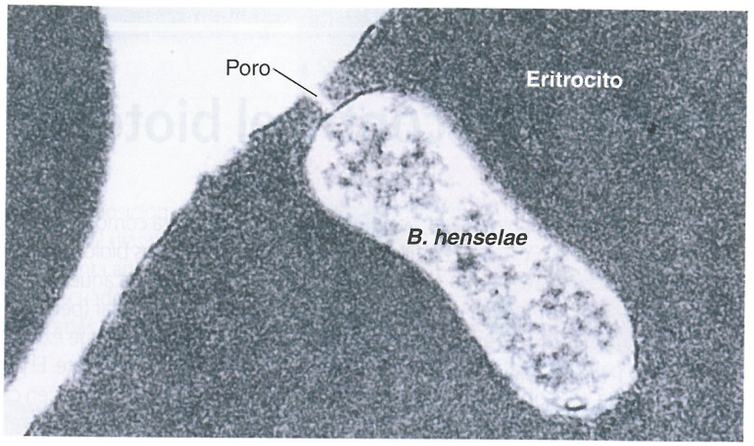



**FIGURA 23.9 Microfotografía electrónica que muestra la localización de *Bartonella henselae* dentro de un eritrocito.** Solo un poro conecta la bacteria con el líquido extracelular.

? ¿Por qué la infección por *B. henselae* persiste en los gatos?

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿En qué insecto es capaz de crecer *Bartonella henselae,* el patógeno de la enfermedad por arañazo de gato? **23-9**

## Enfermedades transmitidas por vectores

Las enfermedades del sistema circulatorio transmitidas por vectores se resumen en **Enfoque en las enfermedades 23.3**. Véase cómo el cambio climático repercute sobre el vector de la fiebre chikungunya, una enfermedad considerada más adelante en este capítulo en las **Ilustraciones destacadas** (páginas 658-659).

### Peste

Pocas enfermedades han incidido en la historia humana de forma tan dramática como la **peste**, conocida en la Edad Media como la Muerte Negra. Este término proviene de una de sus características, a saber, las zonas cutáneas de color azul oscuro causadas por las hemorragias.

APLICACIONES DE LA MICROBIOLOGÍA

# Protección contra el bioterrorismo

La idea de las armas biológicas –es decir, la utilización de patógenos viables con fines hostiles– no es nueva. El uso más temprano registrado de guerra biológica se remonta a 1346, cuando el ejército tártaro catapultó cuerpos abatidos por la peste sobre las paredes de Kaffa (Ucrania). Tras la caída de la ciudad, los sobrevivientes que escaparon introdujeron la peste en Europa. Así comenzó la pandemia de peste de 1348-1350. Durante la guerra sino-japonesa (1937-1945), la fuerza aérea dejó caer latas de pulgas portadoras de *Yersinia pestis* sobre China.

En 1979 se estaban produciendo grandes cantidades de *Bacillus anthracis* en Sverdlovsk (Unión Soviética), cuando una liberación accidental de esta bacteria causó 100 muertes en un período de 2 semanas.

Tradicionalmente, las armas biológicas se han asociado con acción militar. La utilización de agentes biológicos para intimidar a civiles y gobiernos, **bioterrorismo**, comenzó a fines del siglo XX.

- En 1984, los miembros de un culto religioso atacaron a las personas de The Dalles, Oregón, mediante la contaminación deliberada de alimentos en restaurantes y supermercados con *Salmonella enterica*.
- En 1996, 15 personas presentaron gastroenteritis grave que exigió hospitalización, cuando un técnico de laboratorio contaminó intencionalmente pasteles con *Shigella dysenteriae*.
- En 2001, cinco personas murieron cuando un investigador del ejército usó el Servicio Postal estadounidense para diseminar *Bacillus anthracis* en la ciudad de Nueva York y en Washington, D.C.

Uno de los problemas asociados con las armas biológicas es que contienen microorganismos vivos (véase el cuadro), de manera que su repercusión es difícil de controlar o, incluso, de predecir. Cuando se considera como posibilidad la utilización de agentes biológicos, se vacuna al personal militar y a aquellos que responden en primer lugar (personal sanitario y otros) en caso de que exista una vacuna para el presunto agente. El plan actual para proteger a los civiles en caso de un ataque con un microbio se refleja en el plan de preparación contra la viruela. No resulta práctico vacunar a todos contra la viruela. La estrategia actual del gobierno de los Estados Unidos después de un brote de viruela confirmado es un "anillo de contención y vacunación voluntaria". El anillo de contención consiste en identificar a las personas infectadas, vacunar a todos sus contactos y, después, vacunar a los habitantes de las zonas circundantes.

Quizá no sea posible detener todas las guerras, pero el sistema de salud pública está mejorando su capacidad de responder a las armas biológicas. Se están investigando pruebas rápidas para detectar cambios genéticos en los huéspedes, debidos a armas biológicas. Se están desarrollando sistemas de advertencia temprana, como chips de DNA o células recombinantes que emiten fluorescencia (véase la figura) en presencia de armas biológicas. También se están elaborando nuevas vacunas y se están almacenando las vacunas existentes para usarlas donde sea necesario.



**El detector de armas biológicas denominado Canary utiliza células B específicas para una bacteria o un virus particular. Las células B están genéticamente modificadas para emitir luz cuando detectan su patógeno diana.**

**El arma biológica "ideal" es la que se disemina por aerosol, se propaga de manera eficaz de ser humano a ser humano, causa una enfermedad debilitante y no tiene tratamiento rápidamente disponible. Por lo general, las listas de posibles armas biológicas contienen los microorganismos enumerados a continuación.**

| Bacterias | Virus |
|---|---|
| *Bacillus anthracis* | Arenavirus |
| Especies de *Brucella* | Hantavirus, virus de las encefalitis |
| *Chlamydophila psittaci* | Virus de las fiebres hemorrágicas (Ébola, Marburgo, Lassa) |
| *Toxina de Clostridium botulinum* | Viruela simiana |
| *Coxiella burnetti* | Virus Nipah |
| *Francisella tularensis* | Viruela |
| *Rickettsia prowazekii* | |
| Especies de *Shigella* | |
| *Vibrio cholerae* | |
| *Yersinia pestis* | |

La enfermedad es producida por una bacteria baciliforme gramnegativa, *Yersinia pestis*. Como una enfermedad de las ratas, la peste se transmite de una rata a otra por la pulga de la rata, *Xenopsylla cheopis* (véase **Fig. 12.32b**, página 352). En el Lejano Oeste y en el Sudoeste, la enfermedad es endémica en los roedores silvestres, en especial en las ardillas y los perros de las praderas.

Si su huésped muere, la pulga busca un huésped sustituto, que puede ser otro roedor o un ser humano. Tiene capacidad para saltar alrededor de 9 cm (3,5 pulgadas). La pulga infectada por el bacilo de la peste está hambrienta, porque el crecimiento de las bacterias forma una biopelícula que obstruye su tubo digestivo, y la sangre que ingiere es regurgitada con rapidez. Para la transmisión de la peste, no siempre es necesario un artrópodo vector. Se comunicó

**ENFOQUE EN LAS ENFERMEDADES 23.2**

# Infecciones con reservorios animales transmitidas por contacto directo

Corresponde incluir las siguientes enfermedades en el diagnóstico diferencial de pacientes con exposición a animales. Una niña de 10 años ingresó en un hospital local tras presentar fiebre (40 °C) durante 12 días y dolor de espalda durante 8 días. No se pueden cultivar bacterias de los tejidos. La paciente presenta antecedentes recientes de arañazos de perros y gatos. Se recupera sin tratamiento. Utilice el siguiente cuadro para plantear un diagnóstico diferencial e identifique las infecciones que podrían causar estos síntomas. Véase la solución en el sitio web de este libro.



**Arañazo infectado del paciente.**

| Enfermedad | Patógeno | Síntomas | Reservorio | Modo de transmisión | Tratamiento |
|---|---|---|---|---|---|
| **ENFERMEDADES BACTERIANAS** | | | | | |
| **Brucelosis** | Especies de *Brucella* | Absceso local; fiebre ondulante | Mamíferos de pastoreo | Contacto directo | Tetraciclina, estreptomicina |
| **Carbunco** | *Bacillus anthracis* | Pápula (cutáneo); diarrea sanguinolenta (gastrointestinal); shock séptico (inhalatorio) | Suelo; mamíferos de pastoreo grandes | Contacto directo; ingestión; inhalación | Ciprofloxacina; doxiciclina |
| **Mordeduras de animales** | *Pasteurella multocida* | Infección local; sepsis | Boca de los animales | Mordeduras de perro/gato | Penicilina |
| **Fiebre por mordedura de rata** | *Streptobacillus moniliformis, Spirillum minus* | Sepsis | Ratas | Mordeduras de rata | Penicilina |
| **Enfermedad por arañazo de gato** | *Bartonella henselae* | Fiebre prolongada | Gatos domésticos | Mordeduras o arañazos de gato, pulgas | Antibióticos |
| **ENFERMEDAD POR PROTOZOOS** | | | | | |
| **Toxoplasmosis** | *Toxoplasma gondii* | Enfermedad leve; la infección inicial adquirida durante el embarazo puede dañar al feto; enfermedad grave en pacientes con sida | Gatos domésticos | Ingestión | Pirimetamina, sulfadiazina y ácido folínico |

que el desollamiento de animales infectados, los arañazos, las mordeduras y los lamidos de gatos domésticos e incidentes similares causan infección.

En los Estados Unidos, la exposición a la peste está aumentando, dado que las áreas residenciales invaden zonas con animales infectados. En las regiones del mundo donde la proximidad de los seres humanos con las ratas es frecuente, todavía prevalece esa fuente de infección.

A partir de la picadura de la pulga, las bacterias ingresan en la circulación humana y proliferan en la linfa y la sangre. Un factor determinante de la virulencia de la bacteria que causa la peste es su capacidad de sobrevivir y proliferar dentro de las células fagocíticas en lugar de ser destruida por ellas. Con el tiempo, emerge una cantidad mayor de microorganismos muy virulentos y sobreviene una infección abrumadora. Se observa aumento de tamaño de los ganglios linfáticos inguinales y axilares, y aparece fiebre cuando las defensas del organismo reaccionan ante la infección. Estos ganglios linfáticos tumefactos, denominados *bubones*, son los que explican el nombre de **peste bubónica** (Fig. 23.10). Esta es la forma más frecuente y, en la actualidad, representa el 80-95% de los casos. La tasa de mortalidad de la peste bubónica no tratada es del 50 al 75%. La muerte, si se produce, suele sobrevenir menos de una semana después de la aparición de los síntomas.



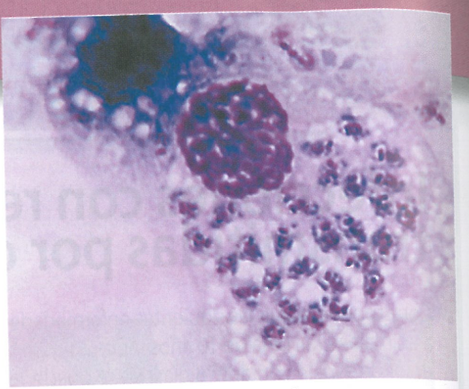
**Figura 23.10 Un caso de peste bubónica.** La peste bubónica es secundaria a la infección por *Yersinia pestis*. Esta fotografía muestra un bubón (ganglio linfático tumefacto) en el muslo de un paciente. La tumefacción de los ganglios linfáticos es una indicación frecuente de infección sistémica.

? ¿De qué maneras se transmite la peste?

W **ENFOQUE EN LAS ENFERMEDADES 23.3**

# Infecciones transmitidas por vectores

En el diagnóstico diferencial de pacientes con antecedentes de picaduras de garrapatas e insectos o que han viajado a países endémicos, deben considerarse las siguientes enfermedades. Todas estas se previenen controlando la exposición a picaduras de insectos y garrapatas. Una soldado de 22 años que regresó de cumplir servicio en Iraq presenta tres úlceras cutáneas indoloras. Refiere haber sido picada por insectos todas las noches. El examen con microscopio óptico revela cuerpos ovoides similares a protozoos dentro de los macrófagos. Utilice el siguiente cuadro para plantear un diagnóstico diferencial e identifique las infecciones que podrían causar estos síntomas. Véase la solución en el sitio web de este libro.



**Macrófago ocupado casi completamente por células ovoides.** MO 5 μm

| Enfermedad | Patógeno | Síntomas | Reservorio | Modo de transmisión | Tratamiento |
|---|---|---|---|---|---|
| **ENFERMEDADES BACTERIANAS** | | | | | |
| **Tularemia** | *Francisella tularensis* | Infección local; neumonía | Conejos; ardillas | Contacto directo con animales infectados; picadura de mosca del ciervo; inhalación | Tetraciclina |
| **Peste** | *Yersinia pestis* | Adenomegalias; shock séptico | Roedores | Pulgas; inhalación | Estreptomicina; tetraciclina |
| **Fiebre recurrente** | Especies de *Borrelia* | Serie de picos febriles | Roedores | Garrapatas blandas | Tetraciclina |
| **Enfermedad de Lyme** | *Borrelia burgdorferi* | Erupción en ojo de buey; síntomas neurológicos | Ratones de campo | Garrapatas *Ixodes* | Antibióticos |
| **Erliquiosis y anaplasmosis** | Especies de *Ehrlichia* Especies de *Anaplasma* | Seudogripales | Ciervo | Piojo *Pediculus humanus corporis* | Tetraciclina |
| **Tifus epidémico** | *Rickettsia prowasekii* | Fiebre alta, estupor, erupción | Ardillas | Pulga *Xenopsylla cheopis* | Tetraciclina; cloranfenicol |
| **Tifus murino endémico** | *Rickettsia typhi* | Fiebre; erupción | Roedores | Garrapatas *Dermacentor* | Tetraciclina; cloranfenicol |
| **Fiebre manchada de las Montañas Rocosas** | *Rickettsia rickettsii* | Erupción maculosa; fiebre; cefalea | Garrapatas; pequeños mamíferos | Garrapatas *Dermacentor* | Tetraciclina, cloranfenicol |
| **ENFERMEDADES VIRALES** | | | | | |
| **Fiebre chikungunya** | Virus chikungunya | Fiebre; artralgias | Seres humanos | Mosquito *Aedes* | Sintomático |
| **ENFERMEDADES POR PROTOZOOS** | | | | | |
| **Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana)** | *Trypanosoma cruzi* | Lesión del músculo cardíaco o alteración del movimiento peristáltico del tubo digestivo | Roedores, zarigüeyas | Vinchuca | Nifurtimox |
| **Paludismo** | Especies de *Plasmodium* | Fiebre y escalofríos periódicos | Seres humanos | Mosquito *Anopheles* | Malarone, artemisinina |
| **Leishmaniasis** | Especies de *Leishmania* | *L. donovani:* enfermedad sistémica; *L. tropica:* úlceras cutáneas; *L. braziliensis:* desfiguración por daño de mucosas | Pequeños mamíferos | Mosca de la arena | Compuestos de antimonio |
| **Babesiosis** | *Babesia microti* | Fiebre y escalofríos periódicos | Roedores | Garrapatas *Ixodes* | Atovaquona y azitromicina |

Cuando las bacterias ingresan en la sangre y proliferan, lo que causa shock séptico, aparece una enfermedad particularmente peligrosa denominada **peste septicémica**. En algún momento, las bacterias transportadas por la sangre llegan a los pulmones, donde provocan una forma de la enfermedad denominada **peste neumónica**. La tasa de mortalidad asociada con este tipo de peste es de casi el 100%. Aun hoy, esta enfermedad rara vez puede controlarse si no se la reconoce dentro de las 12 a 15 horas posteriores al comienzo de la fiebre.

La peste neumónica se transmite con facilidad mediante gotitas transportadas por el aire a partir de seres humanos o animales. Es preciso tomar grandes precauciones para evitar la infección transmitida por vía aérea de las personas en contacto con los pacientes.

Europa fue asolada por pandemias repetidas de peste; desde 542 hasta 767 hubo brotes repetidos en ciclos de unos pocos años. Después de un lapso de siglos, la enfermedad reapareció de modo devastador en los siglos XIV y XV. Se estima que debe de haber causado la muerte de más del 25% de la población, lo que determinó efectos duraderos en la estructura social y económica de Europa. La pandemia del siglo XIX afectó sobre todo a los países asiáticos; se estima que en la India fallecieron 12 millones de personas. En los Estados Unidos, el último brote urbano importante asociado con ratas se produjo en Los Ángeles en 1924 y 1925. Luego, la enfermedad se convirtió en una rareza hasta que reapareció en 1965 en la reserva de navajos en el sudoeste. Una vez establecida en las comunidades de ardillas y perros de la pradera de esa región, la peste se propagó de manera gradual a muchos de los estados occidentales (Fig. 23.11). En 1983, se observó una incidencia máxima de 40 casos. Asimismo, hubo algunos casos relacionados con gatos, un nuevo reservorio animal, y uno asociado con las ardillas arbóreas urbanas.

La forma más frecuente de diagnosticar la peste ha sido el aislamiento de la bacteria y su envío posterior a un laboratorio para su identificación. No obstante, una prueba diagnóstica rápida permite detectar de manera fiable la presencia del antígeno capsular de *Y. pestis* en la sangre y otros líquidos orgánicos en el término de 15 minutos, incluso en condiciones de campo remotas. Las personas expuestas a la infección pueden recibir protección antibiótica profiláctica. Hay una serie de antibióticos eficaces, entre ellos la estreptomicina y la tetraciclina. La recuperación de la enfermedad confiere inmunidad fiable. Se dispone de una vacuna para las personas que tienen probabilidad de entrar en contacto con pulgas infectadas durante las actividades de campo o para el personal de laboratorio expuesto al patógeno.

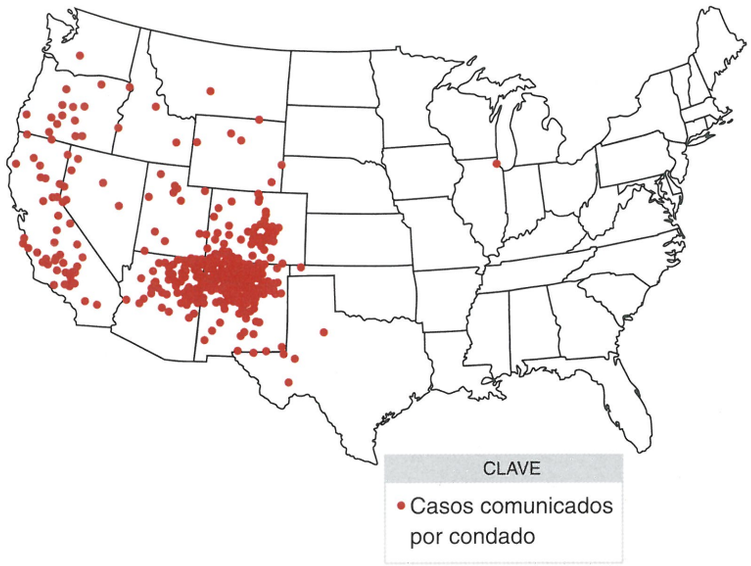



**Figura 23.11 Distribución geográfica de la peste humana en los Estados Unidos, 1970-2012.**

*Fuente:* CDC, 2013.

? ¿Qué región en la que se comunica peste es más cercana a la suya?

## Fiebre recurrente

Salvo las especies que causan la enfermedad de Lyme (considerada a continuación), todos los miembros del género *Borrelia* causan **fiebre recurrente**. En los Estados Unidos, la enfermedad es transmitida por garrapatas que se alimentan de roedores. La incidencia aumenta durante los meses de verano, cuando la actividad de los roedores y de los artrópodos es mayor.

La enfermedad se caracteriza por fiebre, a veces de más de 40,5 °C, ictericia y manchas rosadas en la piel. Después de 3 a 5 días, la fiebre remite. Puede haber tres o cuatro recaídas, cada vez más breves y menos intensas que la fiebre inicial. Cada recaída se debe a un tipo antigénico diferente de la espiroqueta, que evade la inmunidad existente. El diagnóstico se establece mediante la observación de las bacterias en la sangre del paciente, lo que es inusual en una enfermedad por espiroquetas. La tetraciclina es eficaz para el tratamiento.

## Enfermedad de Lyme (borreliosis de Lyme)

En 1975, se comunicó un grupo de casos de enfermedad en personas jóvenes que primero fueron diagnosticados como artritis reumatoidea, cerca de la ciudad de Lyme, Connecticut. La aparición estacional (meses de verano), la falta de contagiosidad entre los miembros de la familia y las descripciones de una erupción cutánea poco habitual que aparecía varias semanas antes de los primeros síntomas sugirieron una enfermedad transmitida por garrapatas. En 1983 se descubrió que la causa era una espiroqueta, denominada más tarde *Borrelia burgdorferi*. En la actualidad, la **enfermedad de Lyme** quizá sea la enfermedad más frecuente transmitida por garrapatas en los Estados Unidos. En Europa y Asia, la enfermedad suele conocerse como **borreliosis de Lyme**. A menudo, en estas regiones las especies de garrapata y de *Borrelia* difieren de las de los Estados Unidos. Se informan decenas de miles de casos por año. En los Estados Unidos, la enfermedad de Lyme es más prevalente en la costa atlántica (Fig. 23.12).

Los ratones de campo son el reservorio animal más importante. La garrapata en estadio de ninfa se alimenta en ratones infectados y es la que tiene mayor probabilidad de infectar a los seres humanos, aunque las garrapatas adultas tienen dos veces más probabilidades de portar el patógeno bacteriano. Esto se debe a que las ninfas de las garrapatas son pequeñas y es menos probable que se las advierta antes de que transmitan la infección. Los ciervos son importantes en el mantenimiento de la enfermedad, porque las garrapatas se alimentan y se aparean en ellos. Son un huésped de tipo callejón sin salida y no se infectan. Si bien su sangre puede contener algunos patógenos, tienen muchas menos probabilidades que los ratones de portar ninfas o de infectarlas.

La garrapata (una de dos especies de *Ixodes*) se alimenta tres veces durante su ciclo vital (Fig. 23.13a). La primera y la segunda alimentación, como larva y luego como ninfa, a menudo se rea-

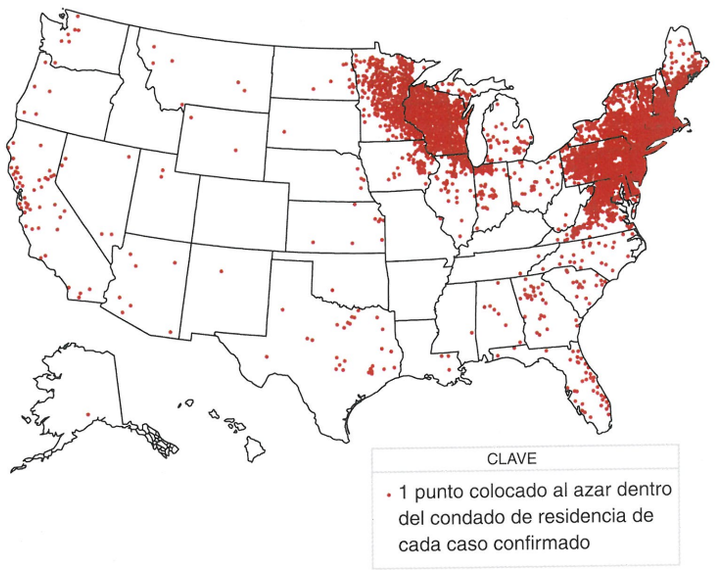



**Figura 23.12 Enfermedad de Lyme en los Estados Unidos, casos comunicados por condado, 2012.**

*Fuente*: CDC.

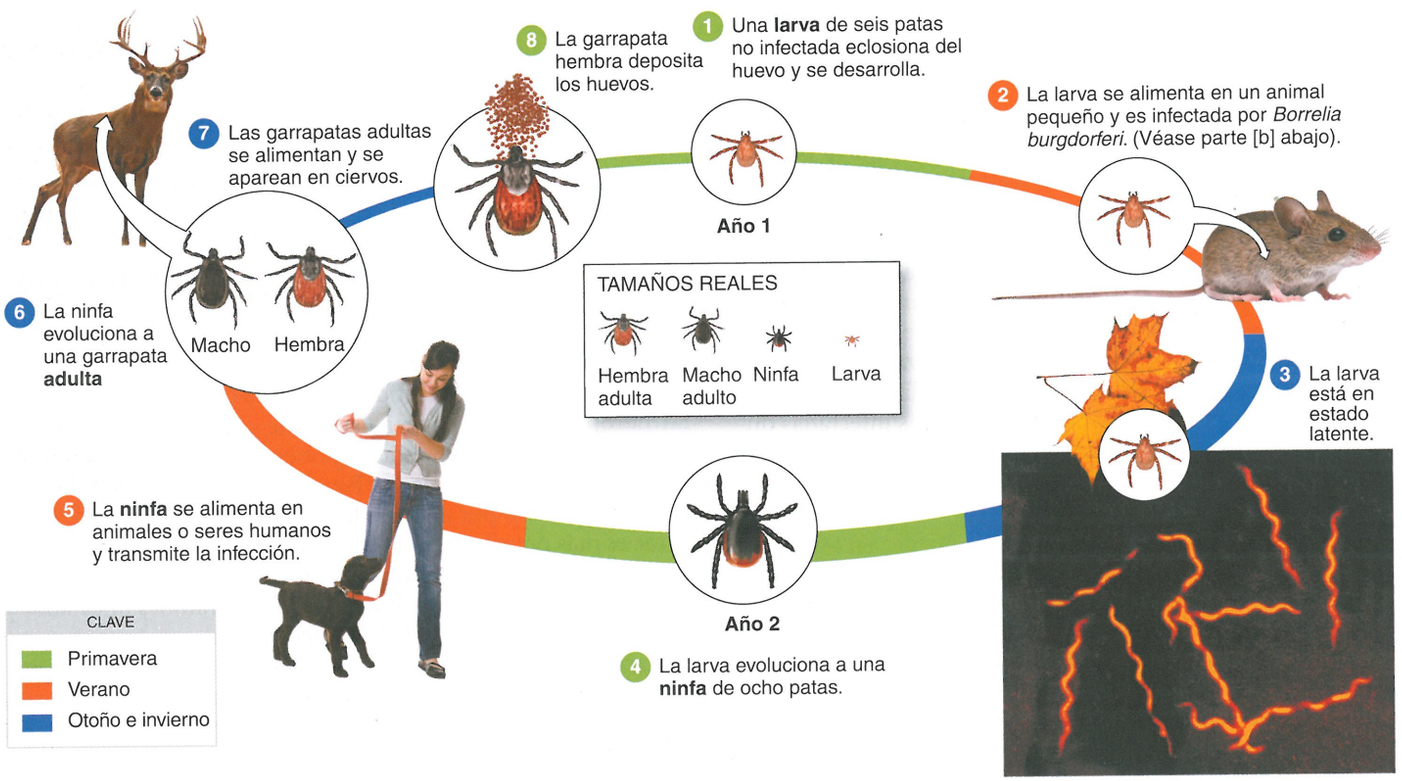
**?** ¿Qué factores son los que determinan la distribución geográfica de la enfermedad de Lyme?

lizan en un ratón de campo. La tercera alimentación, como adulta, suele tener lugar en un ciervo. Estos períodos de alimentación están separados por varios meses, y es crucial la capacidad de la espiroqueta de permanecer viable en los ratones de campo tolerantes a la enfermedad para mantener la enfermedad en el ámbito silvestre.

Por lo general, las garrapatas se prenden a los seres humanos desde los arbustos o el césped en los que se asientan. No se alimentan durante alrededor de 24 horas, y se suelen requerir dos o tres días de adherencia para que se produzca la transferencia de la bacteria y la infección. Es probable que solo cerca del 1% de las picaduras de garrapata causen enfermedad de Lyme.

En la costa del Pacífico, la enfermedad de Lyme es transmitida por la garrapata de patas negras del oeste, conocida como *Ixodes pacificus* (véase también **Fig. 12.31b**, página 351). En el resto del país, la causa más frecuente es *Ixodes scapularis*. Esta última garrapata es tan pequeña que a menudo pasa inadvertida. En la costa atlántica, casi todas las garrapatas *Ixodes* son portadoras de la espiroqueta (**Fig. 23.13b**); en la costa del Pacífico, pocas están infectadas, porque se alimentan en lagartijas que no son portadoras eficaces de la espiroqueta.

El primer síntoma de la enfermedad de Lyme suele ser una erupción que aparece en el sitio de la picadura. Es una zona roja que se aclara en el centro a medida que se extiende hasta alcanzar un diámetro final de alrededor de 15 cm (**Fig. 23.14**). Esta erupción dis-




**(a)** La garrapata, *Ixodes scapularis*, tiene un ciclo vital de 2 años en el que requiere alimentarse de sangre tres veces. La garrapata es infectada cuando se alimenta por primera vez de sangre y puede transmitir la infección a un ser humano cuando lo hace por segunda vez.

**(b)** La causa de la enfermedad de Lyme, *Borrelia burgdorferi*

**Figura 23.13 Ciclo vital de la garrapata vectora de la enfermedad de Lyme.**

**?** ¿Qué otras enfermedades transmiten las garrapatas?

tintiva se observa en casi el 75% de los casos. Aparecen síntomas seudogripales en un par de semanas cuando la erupción se desvanece. Los antibióticos administrados durante este intervalo son muy eficaces para limitar la enfermedad.

Durante una segunda fase, en ausencia de tratamiento eficaz a menudo se observa evidencia de una afección cardíaca. Los latidos cardíacos pueden ser tan irregulares que exigen la colocación de un marcapasos. Puede haber síntomas neurológicos crónicos incapacitantes, como parálisis facial, fatiga opresiva y pérdida de memoria. Algunos casos provocan meningitis y encefalitis. En una tercera fase, meses o años después, algunos pacientes presentan artritis, que puede afectarlos durante años. Es probable que este daño articular se deba a respuestas inmunitarias ante la presencia de las bacterias. No se dispone de ninguna vacuna para uso humano; una comercializada en 1998 fue retirada más tarde. (En cambio, se dispone de una vacuna de uso veterinario para perros). La inmunidad natural a la reinfección parece ser variable. Por ejemplo, pacientes que han progresado al estadio de artritis de la enfermedad de Lyme parecen tener considerable inmunidad contra la infección, mientras que aquellos que cursaron estadios más tempranos, no.

En parte, el diagnóstico de la enfermedad de Lyme depende de los síntomas y de considerar esta posibilidad sobre la base de su prevalencia en la región geográfica. Se advierte a los médicos que deben interpretar las pruebas serológicas junto con los síntomas clínicos y la probabilidad de exposición a la infección. Las pruebas serológicas son difíciles de interpretar, y después de un resultado inicial positivo por ELISA (página 509) o inmunofluorescencia indirecta (página 507), se debe intentar la confirmación mediante Western blot (electroinmunotransferencia) (página 278). Asimismo, luego de que un tratamiento antibiótico eficaz elimina las bacterias, los anticuerpos –incluidos los anticuerpos IgM– suelen persistir durante años y pueden confundir los intentos ulteriores de diagnóstico.

Varios antibióticos son eficaces en el tratamiento de la enfermedad, aunque en las fases más tardías pueden necesitarse tiempos de administración muy prolongados.

## Erliquiosis y anaplasmosis

La **erliquiosis monocitotrópica humana** es causada por *Ehrlichia chafensis*, una bacteria gramnegativa intracelular obligada similar a las rickettsias. Se forman agregados de bacterias –denominados *mórulas*, derivada a de la palabra latina que significa mora– dentro del citoplasma de los monocitos. *E. chafensis* se observó por primera vez en un caso humano en 1986; con anterioridad se la había considerado solo un patógeno veterinario. La erliquiosis monocitotrópica humana es una enfermedad transmitida por garrapatas; el nombre común del vector habitual es garrapata estrella solitaria (*Lone Star*). En ocasiones, aparecen casos en lugares donde no se encuentra la garrapata, de manera que puede haber otros vectores. El ciervo de cola blanca es el principal reservorio animal, pero no muestra signos de enfermedad.

Una enfermedad por garrapata similar, la **anaplasmosis granulocítica humana**, se denominaba antes *erliquiosis granulocítica humana*. El cambio se produjo cuando el agente etiológico, una bacteria intracelular obligada agrupada antes con las erliquias, se redenominó *Anaplasma phagocytophilum*. La garrapata vector es *Ixodes scapularis*, el mismo género de vector que el de la enfermedad de Lyme y la babesiosis (página 340).



**Figura 23.14 Erupción frecuente en ojo de buey de la enfermedad de Lyme.** La erupción no siempre es así de evidente.

**?** ¿Qué síntomas aparecen una vez que la erupción se desvanece?

Los síntomas de estas enfermedades son idénticos, y la anaplasmosis granulocítica humana solo se identificó cuando hubo un caso en Wisconsin, donde se desconocía la garrapata estrella solitaria. Los pacientes presentan síntomas seudogripales, con fiebre alta y cefalea: la tasa de letalidad es menor del 5%. Es probable que las enfermedades sean mucho más frecuentes de lo que se comunica. Los casos de erliquiosis monocitotrópica humana y de anaplasmosis granulocítica humana están diseminados y, a veces, se observa superposición geográfica. Una vez que se sospecha una u otra enfermedad (a menudo por detección de mórulas en los extendidos de sangre), se suele arribar al diagnóstico por inmunofluorescencia indirecta, en el caso de la erliquiosis monocitotrópica humana, y de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), en el caso de la anaplasmosis granulocítica humana (página 243). Por lo general, el tratamiento con antibióticos, como doxiciclina y tetraciclina es eficaz.

## Tifus

Los diversos tipos de tifus son causados por rickettsias, bacterias que son parásitos intracelulares obligados de los eucariontes. Las rickettsias, que son propagadas por artrópodos vectores, infectan en su mayor parte las células endoteliales del sistema vascular y se multiplican dentro de ellas. La inflamación resultante causa obstrucción local y ruptura de los vasos sanguíneos de pequeño calibre.

**Tifus epidémico (tifus transmitido por piojos) El tifus epidémico** es causado por *Rickettsia prowazekii*, cuyo portador es el piojo del cuerpo humano, *Pediculus humanus corporis* (véase Fig. 12.32a, página 352). El patógeno crece en el tubo digestivo del piojo y es excretado por este. Se transmite cuando el huésped picado frota las heces del piojo en la herida al rascar la picadura. La enfermedad prospera en los ambientes hacinados y poco higiénicos, cuando los piojos pueden ser transferidos con facilidad de un huésped infectado a un nuevo huésped. Si bien es una enfermedad rara en los Estados Unidos, se han producido varios casos en los estados del este por contacto con ardillas voladoras o con sus nidos. Ana Frank, la escritora adolescente del famoso diario de la

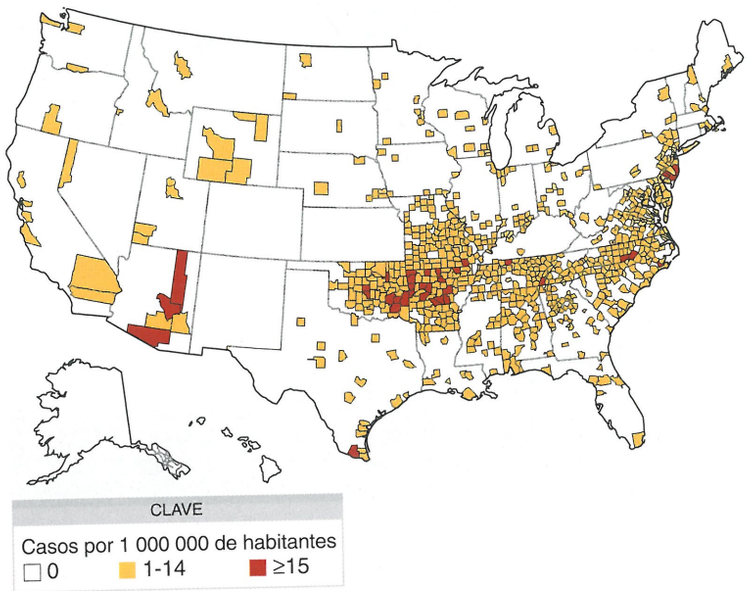



**Figura 23.15 Distribución geográfica (por estado) de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas (tifus transmitido por garrapatas en los Estados Unidos), 2011.**

*Fuente*: CDC, *MMWR* 60(53), July 15, 2013.

? Desde el punto de vista geográfico, ¿es esta una enfermedad de zonas rurales o urbanas?

Segunda Guerra Mundial, murió de tifus contraído en los campos de concentración.

El tifus epidémico provoca fiebre alta y prolongada que persiste por lo menos 2 semanas. Son característicos el estupor y una erupción de manchas rojas pequeñas causada por hemorragias subcutáneas cuando los rickettsias invaden el revestimiento de los vasos sanguíneos. Si la enfermedad no se trata, la tasa de mortalidad es muy alta.

Por lo general, la tetraciclina y el cloranfenicol son eficaces contra el tifus epidémico, pero es más importante eliminar las condiciones en las que prospera la enfermedad. El microbio se considera especialmente peligroso, y los intentos de cultivarlo exigen cuidados extremos. Se dispone de vacunas para poblaciones militares que, históricamente, han sido muy susceptibles a la enfermedad.

**Tifus murino endémico** El **tifus murino endémico** es transmitido por la pulga de la rata *Xenopsylla cheopis* (véase Fig. 12.32b, página 352) y aparece de manera esporádica en lugar de causar epidemias. El término *murino* (derivado del latín y que significa ratón) hace referencia al hecho de que los roedores, como ratas y ardillas, son los huéspedes habituales de este tipo de tifus. El patógeno responsable de la enfermedad es *Rickettsia typhi*, un habitante frecuente de las ratas. Esta enfermedad, que tiene una tasa de mortalidad inferior al 5%, es bastante menos grave que el tifus epidémico. Excepto por su menor gravedad, el tifus murino endémico es clínicamente indistinguible del tifus epidémico. La tetraciclina y el cloranfenicol son tratamientos eficaces para el tifus murino endémico, y la mejor medida preventiva es el control de las ratas.

**Fiebres manchadas** Es probable que el tifus transmitido por garrapatas, o **fiebre manchada de las Montañas Rocosas**, sea la enfermedad causada por rickettsias mejor conocida en los Estados Unidos. Es causada por *Rickettsia rickettsii*. Pese a su nombre (fue reconocida por primera vez en la región de las Montañas Rocosas), es muy común en los estados del sudeste y en la región de los Apalaches (Fig. 23.15). Esta rickettsia es un parásito de las garrapatas y, por lo general, se transmite de una generación de garrapatas a otra a través de sus huevos, un mecanismo conocido como *pasaje transovárico* (Fig. 23.16). Los estudios muestran que, en zonas endémicas, quizá 1 de cada 1 000 garrapatas esté infectada. En diferentes partes de los Estados Unidos, hay distintos tipos de garrapatas involucrados: en el oeste, la garrapata de la madera *Dermacentor andersoni*, y en el este, la garrapata del perro *Dermacentor variabilis*.

Alrededor de una semana después de las picaduras de garrapata, aparece una erupción maculosa que a veces se confunde con sarampión (Fig. 23.17); sin embargo, a menudo aparece en las palmas de las manos y en las plantas de los pies, localizaciones respetadas por las erupciones virales. La erupción se acompaña de fiebre y cefalea.

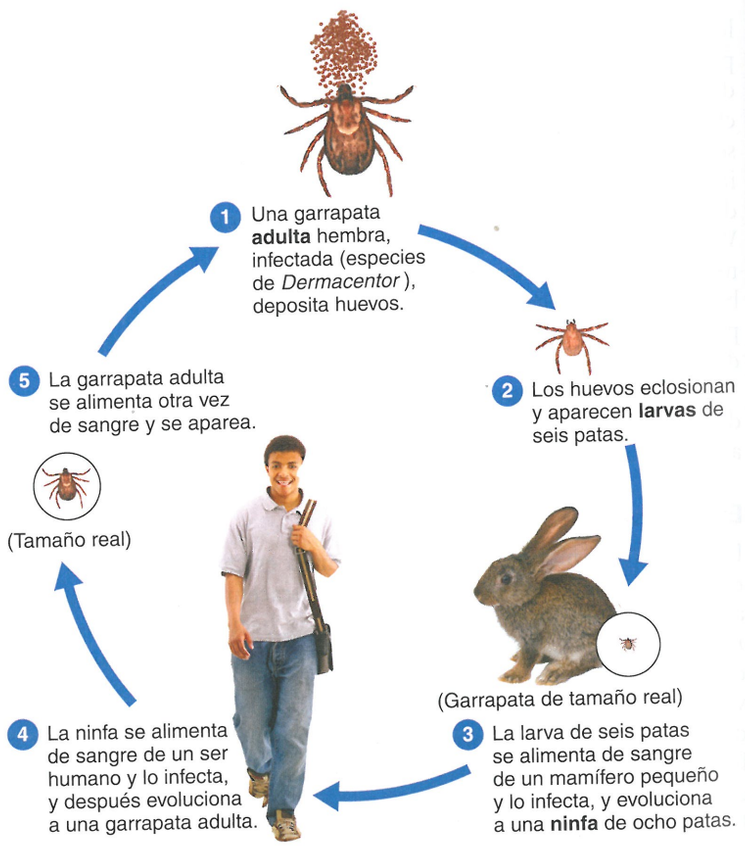



**Figura 23.16 Ciclo vital de la garrapatas vectora (especies de *Dermacentor*) de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas.** Los mamíferos no son esenciales para la supervivencia del patógeno, *Rickettsia rickettsii*, en la población de garrapatas; las bacterias se pueden transmitir por pasaje transovárico, de modo que con la eclosión se infectan nuevas garrapatas. Para que las garrapatas pasen al siguiente estadio de su ciclo vital, se requiere la alimentación con sangre.

? ¿Qué significa *pasaje transovárico*?



**Figura 23.17 Erupción causada por la fiebre manchada de las Montañas Rocosas.** A menudo, esta erupción se confunde con sarampión. En las personas de piel oscura, la tasa de mortalidad es más alta, porque con frecuencia la erupción no se reconoce lo bastante temprano para iniciar un tratamiento eficaz.

? ¿Cómo puede prevenirse la fiebre manchada de las Montañas Rocosas?

La muerte, que sobreviene en alrededor del 3% de los casi 2 000 casos comunicados por año, suele ser causada por insuficiencia renal y cardíaca.

Las pruebas serológicas no se tornan positivas hasta estadios tardíos de la enfermedad. Es difícil arribar al diagnóstico antes de la aparición de la erupción típica, porque los síntomas son muy variables. Asimismo, en los individuos de piel oscura es difícil observar la erupción. Los errores diagnósticos pueden tener consecuencias graves; si el tratamiento no es rápido y adecuado, la tasa de mortalidad es de alrededor del 20%.

Los antibióticos, como la tetraciclina y el cloranfenicol son muy eficaces si se los administra lo suficientemente temprano. No se dispone de ninguna vacuna.

## Caso clínico

Katie es derivada a un departamento de urgencias (DU) local para evaluación y tratamiento adicionales. En el DU, Katie tiene una temperatura normal de 37,1 °C. El hemograma completo muestra un recuento de leucocitos de 3 900/μL. Su evaluación incluye una tomografía computarizada (TC) craneoencefálica y punción lumbar. La TC no revela ningún traumatismo ni lesión cerebral, y el líquido cefalorraquídeo (LCR) no muestra la presencia de bacterias. El aturdimiento de Katie se resuelve más tarde esa noche y es enviada a su hogar después de pasar la mitad del día en el DU.

**¿Qué indican los resultados del hemograma? (Pista: véase Capítulo 16).**



### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Por qué la pulga infectada por peste está tan ansiosa de alimentarse en un mamífero? **23-10**
- ✓ ¿En qué animal se alimenta la garrapata infectante inmediatamente antes de transmitir la enfermedad de Lyme a un ser humano? **23-11**
- ✓ ¿Qué enfermedad es transmitida por garrapatas: tifus epidémico, tifus murino endémico o fiebre manchada de las Montañas Rocosas? **23-12**

# Enfermedades virales de los sistemas circulatorio y linfático

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**23-13** Describir la epidemiología del linfoma de Burkitt, la enfermedad de inclusión citomegálica y de la mononucleosis infecciosa.
**23-14** Comparar los agentes etiológicos, los vectores, los reservorios y los síntomas de la fiebre amarilla, el dengue, la fiebre hemorrágica por dengue y la fiebre chikungunya.
**23-15** Comparar los agentes etiológicos, los reservorios y los síntomas de la fiebre hemorrágica del Ébola y del síndrome pulmonar por *Hantavirus*.

Los virus causan varias enfermedades circulatorias y linfáticas, que prevalecen sobre todo en regiones tropicales. Sin embargo, una enfermedad viral de este tipo, la mononucleosis infecciosa, es una enfermedad infecciosa especialmente familiar entre los estadounidenses de edad universitaria.

## Linfoma de Burkitt

En la década de 1950, Denis Burkitt, un médico irlandés que trabajaba en el este de África, notó la aparición frecuente en niños de un tumor mandibular de crecimiento rápido (Fig. 23.18). Conocido como **linfoma de Burkitt**, este es el cáncer infantil más común en África. Tiene una distribución geográfica limitada, similar a la del paludismo en África central.

Burkitt sospechaba una causa viral del tumor y un mosquito vector. En ese momento, no se conocía ningún virus que causara cáncer humano, aunque varios virus se asociaban sin duda con cánceres en los animales. En 1964, intrigado por esta posibilidad, el virólogo británico Tony Epstein y su alumna, Yvonne Barr, realizaron biopsias de los tumores. En este material, se cultivó un virus, y la microscopia electrónica reveló la presencia de un virus similar al del herpes en los cultivos celulares; se lo denominó *virus Epstein-Barr (virus EB)*. El nombre oficial de este virus es *herpesvirus humano 4*.

El virus EB está claramente asociado con el linfoma de Burkitt, pero aún no se comprende el mecanismo por el cual causa el tumor. Sin embargo, con el tiempo la investigación mostró que los mosquitos no transmiten el virus ni la enfermedad. En cambio, las infecciones palúdicas transmitidas por mosquitos en apariencia promueven el desarrollo del linfoma de Burkitt al alterar la respuesta inmunitaria contra el virus EB, que está presente casi de modo universal en los seres humanos adultos de todo el mundo. De hecho, el virus está tan adaptado a los seres humanos que es uno de nuestros parásitos más eficaces. Establece una infección de

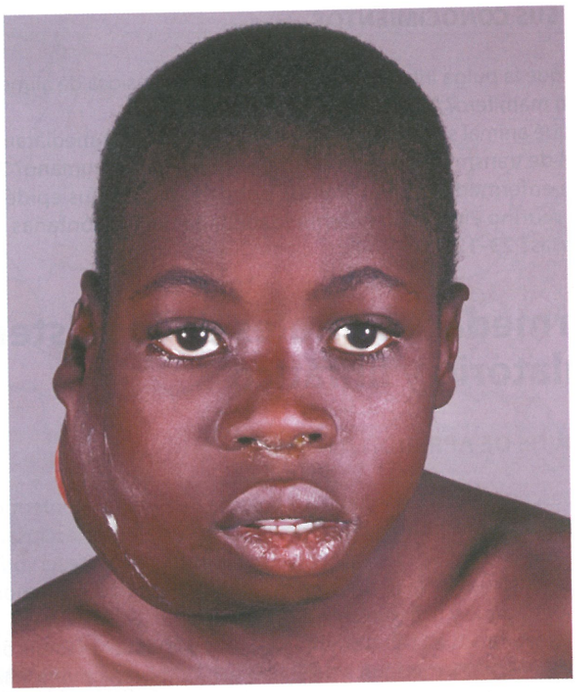


**Figura 23.18 Niño con linfoma de Burkitt.** Los tumores cancerosos de la mandíbula causados por el virus Epstein-Barr (virus EB) se ven sobre todo en niños. Este niño fue tratado con éxito.

? ¿Cuál es la relación entre las áreas con paludismo y las áreas con linfoma de Burkitt?

por vida en la mayoría de las personas (Fig. 23.19) que es inocua y rara vez causa enfermedad.

En regiones sin paludismo endémico, como los Estados Unidos, el linfoma de Burkitt es raro y por lo general abdominal. La aparición del linfoma en pacientes con sida es una indicación de la importancia de la vigilancia inmunitaria para prevenir la expresión de la enfermedad.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Si bien no es una enfermedad que tenga un mosquito vector, ¿por qué el linfoma de Burkitt es con suma frecuencia una enfermedad hallada en regiones de paludismo? **23-13**

## Mononucleosis infecciosa

La identificación del virus EB como la causa de la **mononucleosis infecciosa** fue el resultado de uno de los descubrimientos accidentales que a menudo determinan los adelantos de la ciencia. Una técnica de un laboratorio en el que se investigaba el virus de EB actuaba como control negativo para el virus. Durante unas vacaciones contrajo una infección caracterizada por fiebre, dolor de garganta, aumento de tamaño de los ganglios linfáticos del cuello y debilidad general. El aspecto más interesante de la enfermedad de la técnica fue que en ese momento comenzó a tener serología positiva para el virus EB. Muy pronto se confirmó que el mismo virus que se asocia con el linfoma de Burkitt causa casi todos casos de mononucleosis infecciosa.

En los países del mundo en desarrollo, la infección por el virus EB se produce en la primera infancia, y más del 95% de los adultos tiene anticuerpos adquiridos. Casi el 20% de los adultos de los Estados Unidos son portadores del virus EB en las secreciones orales. Las infecciones infantiles por virus EB suelen ser asintomáticas, pero si la infección se retrasa hasta los primeros años de la adultez, como sucede casi siempre en los Estados Unidos, el resultado es más sintomático, probablemente por una respuesta inmunitaria intensa. En ese país, la incidencia máxima de la enfermedad se observa entre los 15 y los 25 años de edad. La causa principal de los casos raros de muerte es la rotura del bazo agrandado (una respuesta habitual a una infección sistémica) durante la actividad enérgica. Por lo general, la recuperación es completa en algunas semanas, y la inmunidad es permanente.

La vía de infección habitual es la transferencia de saliva al besar o, por ejemplo, al compartir vasos. No se disemina entre contactos casuales del hogar, por lo que es improbable que se transmita por aerosoles. El período de incubación que precede a la aparición de los síntomas es de 4 a 7 semanas.

El virus EB mantiene una infección persistente en la boca y la garganta, lo que explica su presencia en la saliva. Es probable que las células B de memoria (véase Fig. 17.6, página 476) localizadas en el tejido linfoide sean el sitio primario de replicación y persistencia. La mayoría de los síntomas se atribuyen a las respuestas de las células T a la infección.

El nombre *mononucleosis* se refiere a los linfocitos con núcleos de lobulaciones inusuales que proliferan en la sangre durante la infección aguda (Fig. 23.20). Las células B infectadas producen anticuerpos heterófilos, así llamados a partir de las raíces griegas *hetero* (diferente) y *phile* (afinidad). Estos son anticuerpos débiles con actividades multiespecíficas; su significación deriva de su utilización en el diagnóstico de mononucleosis. Si la prueba es negativa, los síntomas pueden ser producidos por citomegalovirus (véase página 657) o por varias otras enfermedades. Una prueba de inmunofluorescencia que detecta anticuerpos IgM contra el virus EB es el método diagnóstico más específico. En la mayoría de los pacientes, no se recomienda ningún tratamiento específico.

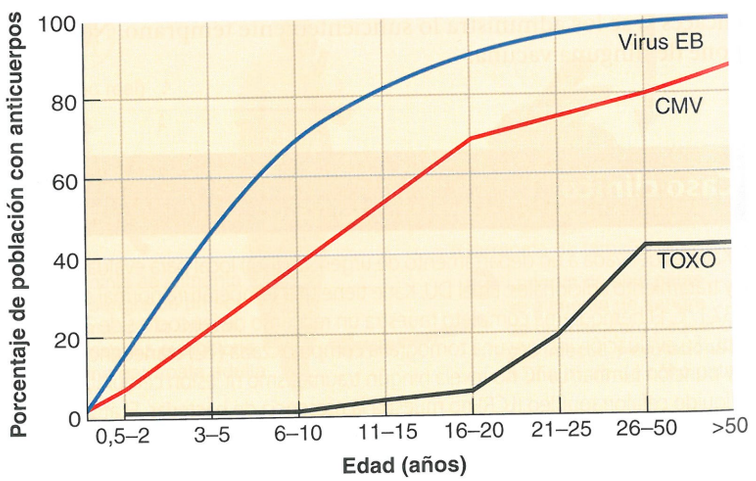



**Figura 23.19 Prevalencia estadounidense típica de anticuerpos contra virus Epstein-Barr (virus EB), citomegalovirus (CMV) y *Toxoplasma gondii* (TOXO) según la edad.**

*Fuente*: Laboratory Management, Junio 1987, pp. 23 y sig.

? A juzgar por este gráfico, ¿cuál de estas enfermedades es más probable que se deba a infecciones en la primera infancia?

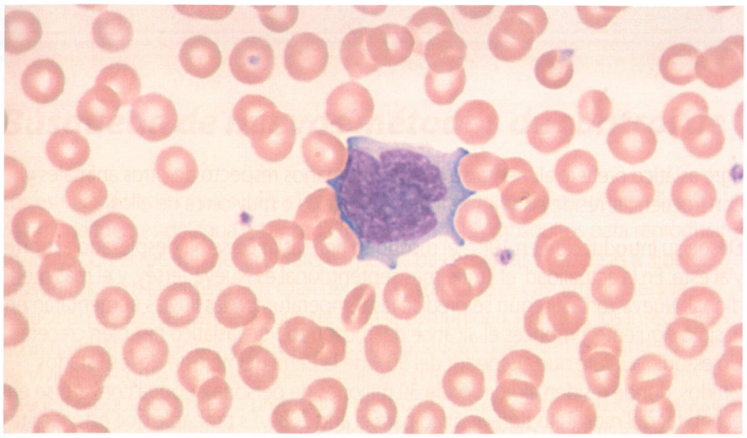



**Figura 23.20 Linfocito con el núcleo lobulado inusual característico de la mononucleosis.**

? ¿Qué anticuerpos indican que este paciente presenta mononucleosis?

## Otras enfermedades y virus Epstein-Barr

Hemos comentado solo dos enfermedades, el linfoma de Burkitt y la mononucleosis infecciosa, en las que existe una asociación clara con el virus EB. Hay una larga lista de enfermedades en las que se sospecha, pero no se ha probado, una relación con el virus EB. Algunas de las más familiares son la **esclerosis múltiple** (ataque autoinmunitario del sistema nervioso), el **linfoma de Hodgkin** (tumores del bazo, los ganglios linfáticos o el hígado) y el **cáncer nasofaríngeo** (nariz y faringe) entre ciertos grupos étnicos del sudeste de Asia y los esquimales.

## Infecciones por citomegalovirus

Durante la vida, casi todas las personas contraerán una infección por *citomegalovirus (CMV)*. El CMV es un herpesvirus muy grande que, como el virus Epstein-Barr, es probable que permanezca latente en leucocitos, como los monocitos, los neutrófilos y los linfocitos T. No es muy afectado por el sistema inmunitario, se replica con mucha lentitud y escapa de la acción de los anticuerpos desplazándose entre células que están en contacto. Los portadores del virus pueden eliminarlo en secreciones corporales, como la saliva, el semen y la leche materna. Cuando el CMV infecta una célula, causa la formación de cuerpos de inclusión distintivos que son visibles por microscopia. Cuando estos cuerpos aparecen de a pares, se los conoce como "ojos de búho" y son útiles para el diagnóstico. Estos cuerpos de inclusión se comunicaron por primera vez en 1905 en ciertas células de recién nacidos con anomalías congénitas. Las células también presentaban un aumento de tamaño, *citomegalia*, por lo que finalmente el virus recibió su nombre. Esta enfermedad de los recién nacidos se denominó *enfermedad de inclusión citomegálica (EIC)*. Al principio, se pensó que los cuerpos de inclusión correspondían a estadios del ciclo vital de un protozoo, y la causa viral de la enfermedad recién se postuló en 1925. El citomegalovirus no se aisló hasta unos 30 años después. El nombre oficial es *herpesvirus humano 5*.

En los Estados Unidos nacen alrededor de 8 000 niños por año con daño sintomático por enfermedad de inclusión citomegálica, en los casos más graves con retraso mental grave o pérdida de la audición. Si la madre ya ha sido infectada antes de la concepción, la tasa de transmisión al feto es menor del 2%, pero si la primoinfección tiene lugar durante el embarazo, la tasa de transmisión es del orden del 40-50%. Se dispone de pruebas para determinar el estado de inmunidad de las mujeres en edad fértil. Se debe informar a todas las mujeres no inmunes acerca de los riesgos de la infección durante el embarazo. Una complicación es que las mujeres que son positivas para CMV antes del embarazo aun así podrían infectarse con nuevas cepas de CMV y transmitirlo al feto.

En los adultos sanos, la adquisición de la infección por CMV no causa síntomas o, si los causa, se asemejan a los de un caso leve de mononucleosis infecciosa. Se ha afirmado que si el CMV se acompañara de erupción cutánea, sería una de las enfermedades infantiles mejor conocidas. Por lo tanto, no es sorprendente que, dado que se estima que el 80% de la población de los Estados Unidos porta el virus, el CMV sea un patógeno oportunista frecuente en personas inmunosuprimidas. La Figura 23.19 muestra la prevalencia de anticuerpos contra el CMV, el virus Epstein-Barr y *Toxoplasma gondii* (página 663). En las regiones de mundo en desarrollo, las tasas de infección por CMV se aproximan al 100%. En los individuos inmunosuprimidos, el CMV es una causa frecuente de neumonía potencialmente mortal, pero puede afectar casi cualquier órgano. Alrededor del 85% de los pacientes con sida presentan una infección ocular causada por CMV, la *retinitis por citomegalovirus*, que sin tratamiento provoca con el tiempo la pérdida de la visión. Para prevenir la transmisión de citomegalovirus durante procedimientos de trasplante, se recomienda un preparado de inmunoglobulinas que contenga una cantidad estandarizada de anticuerpos. El ganciclovir ha sido el pilar del tratamiento de la enfermedad por CMV. Si se desarrolla resistencia a este agente, una alternativa adecuada es el foscarnet.

En su mayor parte, el CMV se transmite por actividades que generan contacto con líquidos orgánicos que contienen el virus, por ejemplo besar, y es muy común entre los niños que asisten a guarderías. También puede transmitirse por contacto sexual, transfusiones de sangre y trasplantes de tejido. La transmisión por transfusiones de sangre puede evitarse por filtración de los leucocitos de la sangre o por investigación serológica del donante en busca del virus. Por lo general, se investiga el tejido trasplantado para detectar el virus, y en la actualidad se dispone de productos que contienen anticuerpos para neutralizar el CMV presente en tejidos donados. Se están desarrollando vacunas, pero por ahora no se dispone de ninguna.

## Fiebre chikungunya

La reciente introducción del virus del Nilo occidental en los Estados Unidos ha mostrado que una enfermedad tropical transmitida por mosquitos puede diseminarse en climas templados. Los viajes rápidos y el calentamiento climático, entre otros factores, están convirtiendo en un fenómeno global enfermedades similares transmitidas por vectores. Otra enfermedad tropical que en la actualidad provoca preocupación es la **fiebre chikungunya**. El nombre proviene de un idioma africano y significa "que se dobla

Ilustraciones destacadas

# Cambio climático y enfermedad

***Una enfermedad normalmente hallada solo en África y Asia se propaga a las Américas, y los funcionarios sanitarios advierten que el cambio climático puede traer una marea creciente de enfermedades transmitidas por vectores a los Estados Unidos.***

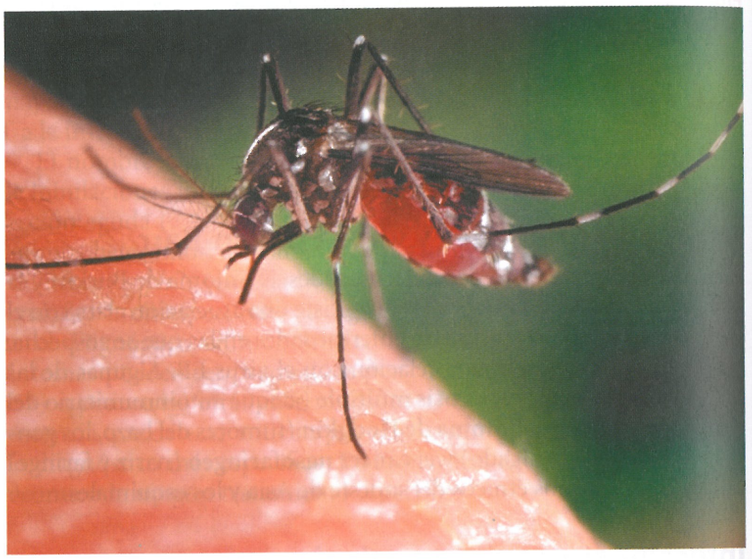
La fiebre chikungunya es una enfermedad que causa síntomas similares a los del dengue. Hasta hace poco, los casos fuera de África y Asia se hallaban solo en personas que habían viajado a regiones endémicas. Sin embargo, en 2013 aparecieron los primeros casos autóctonos en el hemisferio occidental. En febrero de 2013, los funcionarios comunicaron 3 700 casos confirmados en el Caribe, incluidos brotes en las Islas Vírgenes británicas, Dominicana, Guinea francesa, Guadalupe y Saint Barthelemy. En los Estados Unidos, ha habido 580 casos importados, y se comunicaron cuatro adquiridos en dicho país en Florida.

## El desafío de controlar los mosquitos que propagan la fiebre chikungunya

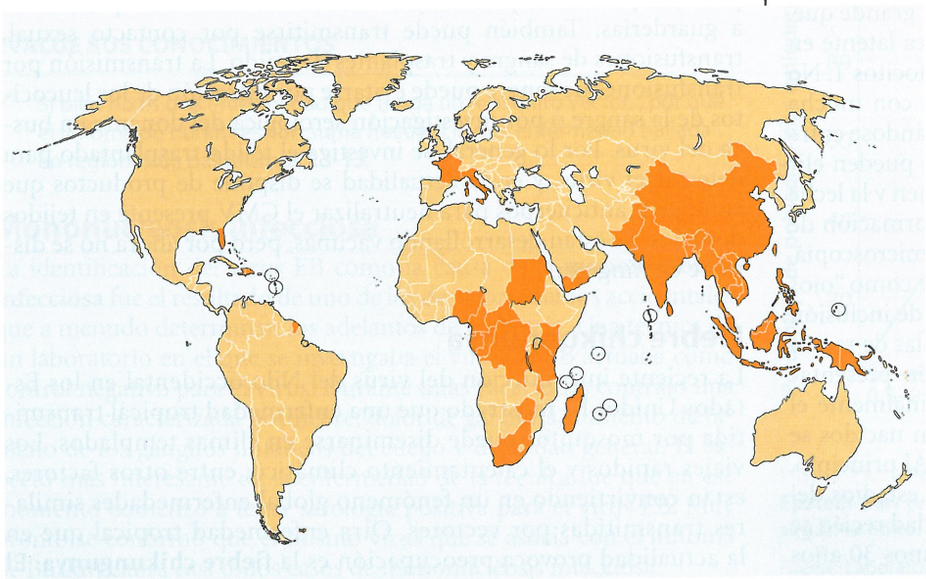
Como no hay vacuna, la mejor manera de prevenir la diseminación de la fiebre chikungunya es controlar el vector. Los vectores son *Aedes aegypti,* conocido como el mosquito de la fiebre amarilla, y *A. albopictus,* conocido como mosquito tigre asiático. Los mosquitos de la fiebre amarilla tienden a vivir en regiones tropicales o subtropicales y también son el principal vector del dengue. Es una especie invasora introducida en las Américas a través de contenedores de carga.

A diferencia de muchos otros mosquitos, ambas especies que transmiten chikungunya se alimentan durante todo el día en lugar de solo al atardecer. El mosquito tigre asiático prefiere alimentarse de seres humanos respecto de otros animales y, con frecuencia, reside en el interior de los edificios o muy cerca de ellos.

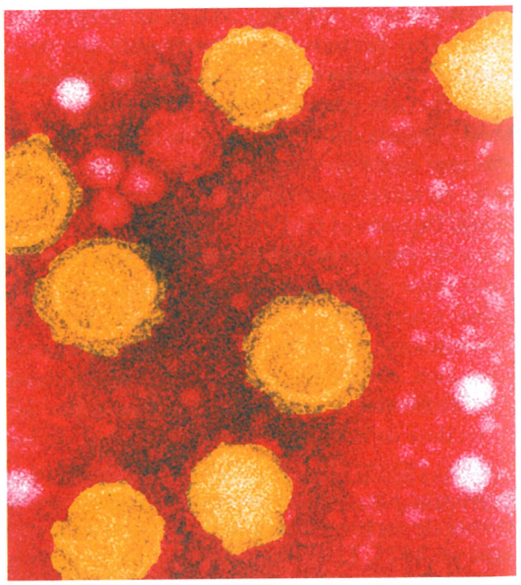
Desde su introducción en 1987, el mosquito tigre asiático se ha desplazado al norte y al este. En la actualidad, el límite más septentrional es Nueva Jersey, y el más meridional, Nueva York. Si según se predice las temperaturas y las lluvias aumentarán en el siglo siguiente, entonces el alcance del mosquito tigre asiático también crecerá. Un estudio sugiere que alrededor del 50% de la tierra del noreste de los Estados Unidos, donde residen alrededor de 30 millones de personas, podría convertirse en el hábitat del mosquito tigre asiático para el año 2080. Es probable que esto facilite la propagación de la fiebre chikungunya y de otras enfermedades, ahora consideradas tropicales, por la mayor parte de la costa este de los Estados Unidos.



**Mosquito tigre asiático, *A. albopictus*, un vector de chikungunya.**



**Países y territorios donde se han comunicado casos de chikungunya (hasta agosto de 2014).** *Fuente:* CDC.




**MET del virus chikungunya.**

## Búsqueda de nuevos métodos de control de vectores

Los esfuerzos tradicionales para el control de los mosquitos se centran en la eliminación de fuentes de agua estancada utilizadas por los mosquitos para reproducirse, junto con el rociado de larvicidas o insecticidas en zonas propensas a albergar mosquitos. Pero la eliminación total del agua estancada es casi imposible, y la reducción eficaz requiere el apoyo de toda la comunidad. Además, los insecticidas no actúan tan bien sobre los mosquitos tigre asiáticos que viven en el interior de las viviendas como sobre las especies que viven fuera de ellas. Los mosquiteros pueden proporcionar cierta protección dentro del hogar, pero como los mosquitos tigre asiáticos se alimentan durante todo el día, este método no resulta muy eficaz para controlar esta especie.

### Algunos métodos de control

- Las **cubiertas para reservas de agua** son cubiertas económicas de madera sobre recipientes de almacenamiento de agua de hormigón. Su utilización en una comunidad de India terminó con el principal sitio de cría de mosquitos tigre asiáticos.
- Las **ovitrampas** son recipientes cilíndricos diseñados para que resulten sitios atractivos para poner huevos. Contienen mallas que evitan que los mosquitos maduros escapen más adelante de los recipientes. Algunas ovitrampas también tienen paletas revestidas de material pegajoso que atrapan a las hembras que ponen huevos.
- Los **controles biológicos** incluyen la liberación de copépodos (un crustáceo) que se alimenta de larvas, pez mosquito, libélulas y larvas de escarabajo en las zonas de cría. Las "trampas para mosquitos", algunas de las cuales contienen bacterias *Bacillus thurigiensis israelensis,* son bloques que se disuelven con lentitud y pueden agregarse a estanques o fuentes para destruir larvas. Asimismo, ha habido algunos lugares en los que se liberaron mosquitos macho estériles genéticamente modificados para reducir el crecimiento de la población.



**Los controles biológicos incluyen "trampas para mosquitos", como la aquí mostrada, que se colocan en estanques o fuentes y destruyen larvas.**

**CONCEPTOS CLAVE**

- Cuando el clima cambia, ciertos insectos que son vectores de enfermedades pueden propagarse a nuevas zonas y causar nuevos brotes a medida que avanzan. **(Véase Capítulo 12, "Artrópodos como vectores", páginas 351-353, y Capítulo 14, "Transmisión de enfermedades", páginas 399-402).**
- Se utiliza *Bacillus thurigiensis* en las trampas para mosquitos, un método de control de mosquitos. (**Véase Capítulo 11, Bacillales, páginas 309-310**).

**Hábitats comunes del mosquito en el hogar**




**Eliminar las fuentes de agua estancada es una línea de ataque principal para controlar las poblaciones de mosquitos. La ilustración de arriba muestra fuentes habituales de agua estancada en los hogares.**

hacia arriba". Los síntomas son fiebre alta y dolores intensos invalidantes –especialmente en las muñecas, los dedos de las manos y los tobillos– que pueden persistir durante semanas o meses. A menudo, hay erupción y vesículas masivas. La tasa de mortalidad es muy baja. El vector es el mosquito *Aedes*, sobre todo *Aedes aegypti*, que disemina ampliamente la enfermedad por Asia y África. También ha habido brotes recientes causados por *A. albopictus*. Una mutación del virus, que está relacionado con el virus de la encefalitis equina del oeste y de la encefalitis equina del este (página 624), ha adaptado al virus para que se multiplique en este insecto. No se sabe con certeza si hay un reservorio animal. Desde 2013, año en que se comunicó el primer caso en el hemisferio occidental, ha habido más de medio millón de casos en el Caribe. Ya se ha producido un brote en Italia, y ha habido casos localmente adquiridos en Florida.

*A. albopictus* también se conoce como mosquito tigre asiático debido a sus brillantes rayas blancas. Bien adaptado a asentamientos urbanos, sobrevive también en climas fríos y es probable que finalmente se establezca en las partes septentrionales de los Estados Unidos y las zonas costeras de Escandinavia. Como pica de manera muy agresiva durante el día, es una molestia importante para las actividades al aire libre. La mayor preocupación para los funcionarios sanitarios es que hasta ahora se sabe que *A. albopictus* transmite tanto fiebre chikungunya como dengue, una enfermedad que se considerará enseguida.

## Fiebres hemorrágicas virales clásicas

### Fiebre amarilla

Casi todas las fiebres hemorrágicas son zoonosis; aparecen en los seres humanos solo a partir del contacto infeccioso con los huéspedes animales habituales. Algunas de ellas resultan tan familiares desde el punto de vista médico que se consideran fiebres hemorrágicas "clásicas". La primera es la **fiebre amarilla**. El virus de la fiebre amarilla es inyectado en la piel por un mosquito, *Aedes aegypti*.

En los estadios iniciales de los casos graves de la enfermedad, la persona presenta fiebre, escalofríos y cefalea, seguidos por náuseas y vómitos. Después de este estadio, aparece la ictericia, una pigmentación amarilla de la piel que dio el nombre a la enfermedad. Esta coloración refleja daño hepático, que da por resultado el depósito de pigmentos biliares en la piel y las mucosas. La tasa de mortalidad de la fiebre amarilla es alta, alrededor del 20%.

La fiebre amarilla todavía es endémica en muchas zonas tropicales, como América Central, la parte tropical de América del Sur y África Central. En alguna época, la enfermedad era endémica en los Estados Unidos y aparecía tan al norte como Filadelfia. El último caso estadounidense de fiebre amarilla tuvo lugar en Louisiana en 1905, durante un brote que provocó alrededor de 1 000 muertes. Las campañas de erradicación del mosquito iniciadas por Walter Reed, cirujano del Ejército de los Estados Unidos, fueron eficaces para eliminar la fiebre amarilla de ese país.

Los monos son el reservorio natural del virus, pero la transmisión interhumana puede mantener la enfermedad. El control local del mosquito y la inmunización de la población expuesta son medidas eficaces en las áreas urbanas.

Por lo general, el diagnóstico se basa en los signos clínicos, pero puede ser confirmado por el aumento del título de anticuerpos o por el aislamiento del virus en la sangre. No hay ningún tratamiento específico contra la fiebre amarilla. La vacuna es una cepa viral viva atenuada, que confiere inmunidad muy eficaz.

### Dengue y dengue grave

En comparación con la fiebre amarilla, el dengue es una enfermedad similar pero más leve transmitida también por mosquitos *Aedes aegypti*. Esta enfermedad es endémica en el Caribe y otras zonas tropicales. En términos generales, se estima que hay 50 millones de casos anuales en por lo menos 100 países. Los países situados alrededor del Caribe están comunicando una cantidad cada vez mayor de casos de dengue. En la mayoría de los años, hay en los Estados Unidos más de 100 casos importados sobre todo por viajeros procedentes del Caribe y de América del Sur.

La mayoría de las infecciones por el virus del dengue son asintomáticas, y la enfermedad en sí misma puede variar de un caso leve de fiebre a una enfermedad grave y mortal. En algún momento, se clasificaba a los pacientes con dengue como casos de dengue o de fiebre hemorrágica por dengue. Hace poco, la OMS ha modificado el sistema de clasificación. Los pacientes que se recuperan sin incidentes mayores se clasifican como casos de **dengue**. Si el paciente presenta hemorragia grave y compromiso de órganos, el caso se clasifica como **dengue grave**.

La enfermedad es la principal causa de muerte en los niños del sudeste asiático. No parece haber un reservorio animal. El mosquito vector primario del dengue es común en los estados del golfo. Varios casos de dengue adquiridos en Florida desde 2010 han planteado la preocupación acerca de la posible aparición de dengue en los Estados Unidos. Un vector secundario eficaz, *Aedes albopictus*, también ha ampliado mucho su alcance en los últimos años. Los intentos de controlar el dengue mediante el control del vector no han sido exito-

### Caso clínico

La leucopenia de Katie puede indicar una infección viral. Cuatro días más tarde, Katie regresa a su médico de atención primaria: le sangran las encías y, "simplemente, no se siente bien". En el examen, Katie tiene una temperatura de 37,1 °C, pero ahora presenta una erupción en las piernas. Cuando se la interroga, ella explica que la erupción se debe a que se ha rascado las numerosas picaduras de mosquito que sufrió mientras estaba en Key West. El médico de Katie no opina que la erupción se deba a picaduras de mosquito; envía una muestra de suero a un laboratorio privado para estudio. Se informan anticuerpos IgM contra dengue en suero. Después de que el médico de Katie notifica al Departamento de Salud Pública el resultado de la prueba, la muestra previa de suero y de LCR de Katie, y una nueva muestra de suero se envían al CDC para pruebas confirmatorias.

**¿Qué significa la presencia de anticuerpos IgM?**

sos. Ha resultado difícil desarrollar una vacuna segura y eficaz, y por ahora no se dispone de ninguna. Tampoco se han desarrollado aún fármacos antivirales eficaces.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Por qué el mosquito *Aedes albopictus* representa una preocupación especial para las poblaciones de climas templados? **23-14**

## Fiebres hemorrágicas virales emergentes

Otras enfermedades hemorrágicas se consideran fiebres hemorrágicas nuevas o "emergentes". En 1967, 31 personas enfermaron y 7 fallecieron después del contacto con algunos monos africanos importados a Europa. El virus presentaba una forma extraña (semejante a un filamento [filovirus]), y por la región de Alemania en la que surgió el brote se lo denominó **virus de Marburgo** o **virus del mono verde**. Los síntomas de la infección por virus hemorrágicos son leves al principio: cefalea y mialgias, pero después de unos días la víctima presenta fiebre alta y aparecen los vómitos de sangre y las hemorragias profusas, tanto internas como nasales y oculares. La muerte sobreviene en algunos días por insuficiencia orgánica y shock.

Una fiebre hemorrágica similar, la **fiebre de Lassa**, apareció en África Occidental en 1969 y fue rastreada hasta un reservorio roedor. El *virus de Lassa*, un arenavirus, está presente en la orina del roedor y es la fuente de las infecciones humanas. Los brotes de fiebre de Lassa causaron miles de muertes.

Siete años después se produjeron en África brotes de otra fiebre hemorrágica sumamente letal causada por el *virus del Ébola*, un filovirus similar al virus de Marburgo (Fig. 23.21). Este virus lesiona las paredes de los vasos sanguíneos, interfiere en la coagulación, y la sangre se extravasa a los tejidos circundantes. Denominada **fiebre hemorrágica del Ébola** por un río de la región, es en la actualidad una enfermedad muy publicitada, con una mortalidad cercana al 90%. Es probable que el reservorio natural del virus del Ébola sea un murciélago de las cuevas que frecuenta frutas, que se usan como alimentos y que no son afectadas de manera aguda por el virus que porta. Una vez que un ser humano se infecta y sangra, la infección se propaga por contacto con la sangre y los líquidos orgánicos, y en muchos casos, por la reutilización de agujas usadas en los pacientes. La costumbre local de lavar el cuerpo antes de enterrarlo a menudo desencadena nuevas infecciones. La aparición de fiebre hemorrágica del Ébola en los Estados Unidos en 2014 demuestra cómo los viajes modernos por vía aérea contribuyen al surgimiento de enfermedades.

En América del Sur, hay varias fiebres hemorrágicas causadas por virus similares al de Lassa (arenavirus) que se mantienen en la población de roedores. Las **fiebres hemorrágicas argentina** y **boliviana** se transmiten en zonas rurales por el contacto con excreciones de roedores. Algunas muertes recientes en California se han atribuido al **virus del arroyo Whitewater** (arroyo aguablanca), un arenavirus que tiene como reservorio a las ratas de la madera. Estas son las primeras comunicaciones de enfermedad hemorrágica causada por arenavirus en el hemisferio norte.

El **síndrome pulmonar por *Hantavirus***, causado por el *virus Sin Nombre*,* un bunyavirus, llegó a conocerse bien en los Estados Unidos debido a que se produjeron varios brotes, en su mayor parte en los estados occidentales. Se manifiesta como una infección pulmonar, con frecuencia mortal, en la que los pulmones se llenan de líquido. El tratamiento principal consiste en respiración mecánica; se recomienda el antiviral ribavirina, pero no se conoce con certeza su utilidad. En realidad, las enfermedades causadas por *Hantavirus* tienen una larga historia, sobre todo en Asia y Europa. Allí se la conoce mejor como **fiebre hemorrágica con síndrome renal** y afecta, fundamentalmente, la función renal. Todas estas enfermedades relacionadas se transmiten por la inhalación de virus presentes en la orina y las heces desecadas de pequeños roedores infectados. En todo el mundo, hay por los menos 14 hantavirus conocidos que causan enfermedad.

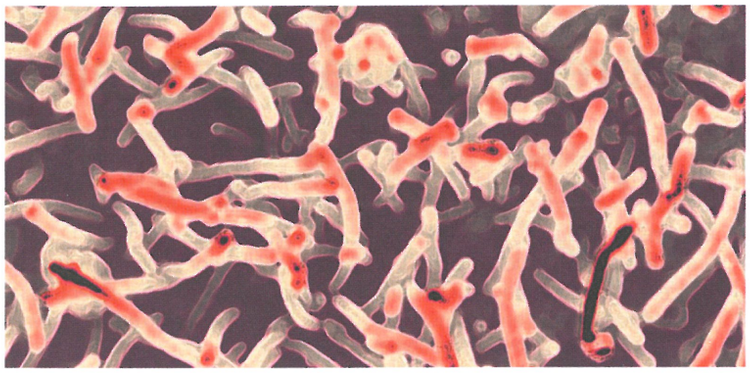



**Figura 23.21 Virus de la fiebre hemorrágica del Ébola.** Aquí se muestran los virus causantes de la fiebre hemorrágica del Ébola, que alteran el sistema de la coagulación de la sangre.

? ¿Puede ver por qué el virus del Ébola se denomina filovirus?

**Enfoque en las enfermedades 23.4** describe las distintas fiebres hemorrágicas virales.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿A qué enfermedad se parece más la fiebre hemorrágica del Ébola?, ¿a la fiebre de Lassa o al síndrome pulmonar por *Hantavirus*? **23-15**

# Enfermedades por protozoos de los sistemas circulatorio y linfático

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**23-16** Comparar los agentes causales, los modos de transmisión, los reservorios, los síntomas y los tratamientos de la enfermedad de Chagas, la toxoplasmosis, el paludismo, la leishmaniasis y de la babesiosis.

**23-17** Analizar los efectos mundiales de estas enfermedades sobre la salud humana.

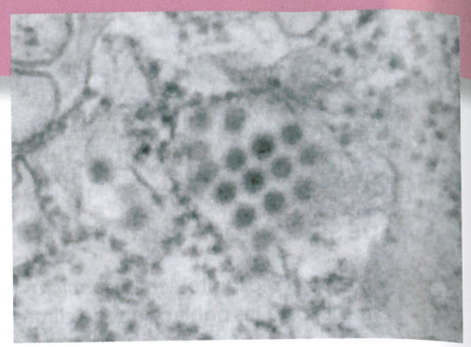
Los protozoos que causan enfermedades de los sistemas circulatorio y linfático a menudo tienen ciclos vitales complejos, y su presencia puede afectar gravemente a los huéspedes humanos.

*El virus que causó el brote pulmonar por *Hantavirus* en 1993 en la región de Four Corners del sudoeste de los Estados Unidos (Arizona, Utah, Colorado y Nuevo México) se denominó originalmente virus de Four Corners. Las autoridades locales estaban preocupadas y se quejaron por el efecto de este nombre sobre el turismo en la región. Entonces, se adoptó la denominación Sin Nombre, el equivalente en español de *no name*.

ENFOQUE EN LAS ENFERMEDADES 23.4

# Fiebres hemorrágicas virales

Las fiebres hemorrágicas virales son endémicas en los países tropicales donde, excepto el dengue, se observan en pequeños mamíferos. Sin embargo, el aumento de los viajes internacionales ha dado como resultado la importación de estos virus a los Estados Unidos. No existe tratamiento.
La Rama de Patógenos Especiales de los CDC tiene instalaciones de contención especializadas para confirmar el diagnóstico de las fiebres hemorrágicas virales por serología, ácidos nucleicos y cultivo del virus. Utilice el siguiente cuadro para plantear un diagnóstico diferencial e identifique la causa de la erupción y las artralgias intensas en una mujer de 20 años. Véase la solución en el sitio web de este libro.



MET 100 nm

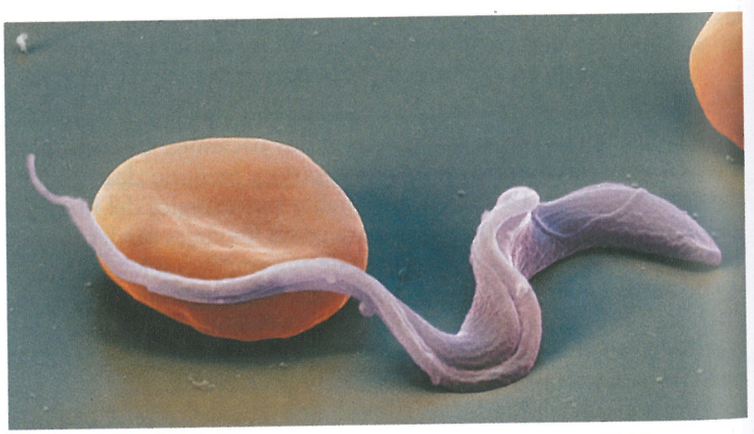
**Pequeños virus observados por microscopia electrónica en los tejidos de un paciente. Tras el aislamiento, se los identificó como virus de RNA monocatenario de la familia Flaviviridae.**

| Enfermedad | Patógeno | Puerta de entrada | Síntomas | Reservorio | Modo de transmisión | Prevención |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Fiebre amarilla** | Flavivirus (virus de la fiebre amarilla) | Piel | Fiebre, escalofríos, cefalea; ictericia | Monos | *Aedes aegypti* | Vacunación; control del mosquito |
| **Dengue** | Flavivirus (virus del dengue) | Piel | Fiebre, mialgias y artralgias, erupción | Seres humanos | *Aedes aegypti; A. albopictus* | Control del mosquito |
| **Fiebres hemorrágicas virales emergentes** (Marburgo, Ébola, Lassa) | Filovirus, arenavirus | Mucosas | Hemorragia profusa | Posiblemente, murciélagos de la fruta y otros mamíferos pequeños | Contacto con sangre | Ninguna |
| **Síndrome pulmonar por *Hantavirus*** | Bunyavirus (hantavirus Sin Nombre) | Vía respiratoria | Neumonía | Ratones de campo | Inhalación | Ninguna |

## Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana)

La **enfermedad de Chagas**, también conocida como **tripanosomiasis americana**, es una enfermedad del sistema circulatorio producida por un protozoo. El agente etiológico es *Trypanosoma cruzi*, un protozoo flagelado (Fig. 23.22). Este protozoo fue descubierto en 1910 en su insecto vector por el microbiólogo brasileño Carlos Chagas. La enfermedad se observa en América Central y partes de América del Sur, donde se estima que hay 18 millones de casos de infección crónica y hasta 50 000 muertes por año. Fue introducida en los Estados Unidos por la migración poblacional. En 2006, los bancos de sangre comenzaron a investigar de manera sistemática la enfermedad, una práctica que permitirá identificar numerosos casos.

El reservorio de *T. cruzi* consiste en una amplia variedad de animales silvestres, como roedores, zarigüeyas y armadillos. El artrópodo vector es la vinchuca (chinche reduvídea), denominada "chinche besadora" porque suele picar cerca de los labios (véase Fig. 12.32d, página 352). Los insectos viven en las grietas y las hendiduras de barro o en cabañas de piedra con techos de paja. Un estudio reciente de vinchucas en el estado de Arizona mostró que, en la región de Tucson, el 40% de estos insectos albergaban el parásito. El alcance de este insecto se puede extender tan al norte como Illinois. Los tripanosomas, que crecen en el intestino de la vinchuca, se transmiten si esta defeca mientras se alimenta. Con frecuencia, el hombre o los animales picados frotan las heces de la vinchuca sobre la picadu-



MEB 2,5 μm

**Figura 23.22 *Trypanosoma cruzi*, la causa de la enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana).** El tripanosoma posee una membrana ondulante; el flagelo sigue el borde externo de la membrana y luego se proyecta más allá del cuerpo del tripanosoma como flagelo libre. Obsérvense los eritrocitos en la fotografía.

? Nombre una tripanosomiasis frecuente en otra región del mundo. (*Ayuda:* se la describió en el capítulo 22).

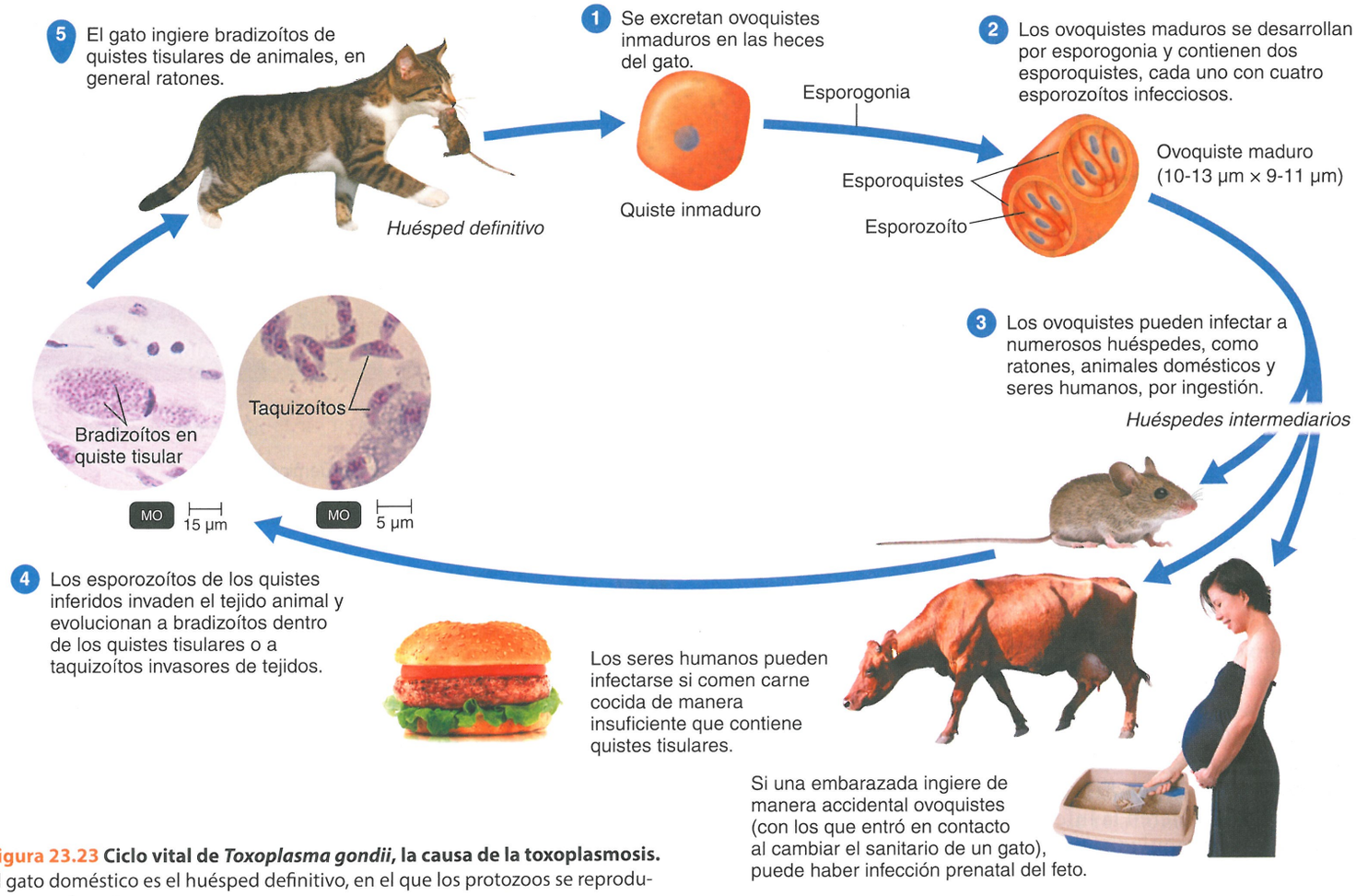



**Figura 23.23 Ciclo vital de *Toxoplasma gondii*, la causa de la toxoplasmosis.** El gato doméstico es el huésped definitivo, en el que los protozoos se reproducen sexualmente.

**?** ¿Cómo contraen la toxoplasmosis los seres humanos?

ra u otras abrasiones de la piel al rascarse o las ponen en contacto con los ojos al frotárselos. La infección evoluciona en estadios. El estadio agudo, caracterizado por fiebre y tumefacción ganglionar, dura algunas semanas y puede no causar alarma. Sin embargo, el 20-30% de las personas infectadas presentarán una forma crónica de la enfermedad, en algunos casos, 20 años más adelante. El daño de los nervios que controlan las contracciones peristálticas del esófago o del colon puede impedir el transporte de los alimentos. Esto determina un notable aumento de tamaño, cuadros conocidos como *megaesófago* y *megacolon*. La mayoría de las muertes son provocadas por daño cardíaco, que se observa en alrededor del 40% de los casos crónicos. El embarazo durante el estadio crónico conlleva el riesgo de infecciones congénitas.

En las zonas endémicas, el diagnóstico suele basarse en los síntomas. En la fase aguda, a veces es posible detectar tripanosomas en muestras de sangre. Durante la fase crónica, estos son indetectables, aunque los pacientes pueden transmitir la enfermedad por transfusiones, trasplantes y por vía transplacentaria. El diagnóstico de la enfermedad crónica depende de las pruebas serológicas, que no son muy sensibles ni específicas. Se pueden requerir dos o incluso tres muestras repetidas.

El tratamiento de la enfermedad de Chagas es muy difícil cuando se han alcanzado los estadios crónicos progresivos. El tripanosoma se multiplica en el interior de las células y es difícil de alcanzar con agentes quimioterápicos. Por ahora, los únicos fármacos disponibles son nifurtimox y benznidazol, que son derivados de triazoles (véase página 564). Se observó que el tratamiento con benznidazol elimina la infección en alrededor del 60% de los niños infectados y es menos tóxico que el nifurtimox. Estos fármacos son eficaces solo durante la fase temprana, activa, cuando poca gente advierte que está infectada, y deben administrarse durante un período prolongado, de 30 a 60 días. Ninguno de los fármacos es eficaz durante el estadio crónico, y además, ambos tienen efectos colaterales graves.

## Toxoplasmosis

La **toxoplasmosis**, una enfermedad de la sangre y los vasos linfáticos, es causada por el protozoo *Toxoplasma gondii*, que produce esporas como el parásito del paludismo.

Los gatos representan una parte esencial del ciclo vital de *T. gondii* (Fig. 23.23). En pruebas realizadas al azar en gatos de zonas urbanas, se demostró que muchos de ellos están infectados por el microorganismo, que no causa ninguna enfermedad evi-

dente en el gato. (Una curiosidad de la infección en los roedores es que, en apariencia, les hace perder su comportamiento normal de evitar a los gatos, lo que determina que sean capturados con más facilidad, con la consiguiente infección del gato). El parásito atraviesa su única fase sexual en el tubo digestivo del gato, que durante 7 a 21 días elimina en las heces millones de ovoquistes que contaminan alimentos o agua que pueden ser ingeridos por otros animales. Los *ovoquistes* contienen *esporozoítos* que invaden las células huésped y forman los trofozoítos denominados *taquizoítos* (del tamaño aproximado de bacterias grandes, 2 × 7 μm). El parásito intracelular se reproduce con rapidez (*tachys* proviene de un vocablo griego que significa rápido). La gran cantidad de parásitos causa la ruptura de la célula huésped y la liberación de más taquizoítos, lo que provoca una intensa respuesta inflamatoria.

A medida que aumenta la eficacia del sistema inmunitario, la enfermedad entra en una fase crónica en los animales y los seres humanos; la célula huésped infectada crea una pared para formar un *quiste tisular*. Los numerosos parásitos contenidos dentro de este quiste (denominados en esta fase *bradizoítos; bradys* proviene de un vocablo griego que significa lento) se reproducen con mucha lentitud y persisten durante años, sobre todo en el cerebro. Estos quistes son infecciosos cuando son ingeridos por los huéspedes intermediarios o definitivos.

En las personas con un sistema inmunitario competente, la toxoplasmosis causa solo síntomas muy leves o es asintomática. Algunos estudios han mostrado que alrededor del 22 al 40% de la población, incluso sin saberlo, en algún momento desarrolla anticuerpos contra *T. gondii* (véase **Fig. 23.19**). Por lo general, los seres humanos adquieren la infección al ingerir carnes poco cocidas que contienen taquizoítos o quistes tisulares, aunque existe la posibilidad de contraer la enfermedad por contacto directo con heces de gato. El peligro principal es la infección congénita de un feto, que provoca muerte fetal o el nacimiento de un niño con daño cerebral importante o problemas de visión. Este daño fetal solo se produce cuando la infección inicial se adquiere durante el embarazo. En los Estados Unidos se estima que hay alrededor de 4 000 casos anuales. El problema también afecta a la fauna silvestre. Cerca de la costa de California ha aparecido una encefalitis mortal causada por *T. gondii* en nutrias de mar, aparentemente infectadas por ovoquistes presentes en aguas residuales contaminadas por el contenido de los recipientes usados como sanitarios para gatos. La pérdida de la función inmunitaria, por ejemplo en el sida, permite que se reactive la infección subclínica de los quistes tisulares. Esto suele provocar deterioro neurológico grave y puede dañar la visión por reactivación de quistes tisulares en el ojo.

La toxoplasmosis puede detectarse mediante pruebas serológicas, pero su interpretación es incierta. Esta incertidumbre tiene especial importancia en algunos países europeos, en los que se le recomienda a la mujer interrumpir el embarazo en caso de seroconversión para toxoplasmosis. Recientemente, ha aparecido la PCR que, de no mediar contaminación, tiene una exactitud cercana al 100%, lo que ha revolucionado el diagnóstico prenatal. La toxoplasmosis puede tratarse con pirimetamina combinada con sulfadiazina y ácido folínico. Sin embargo, este tratamiento no incide en el estadio crónico de bradizoíto y es bastante tóxico.

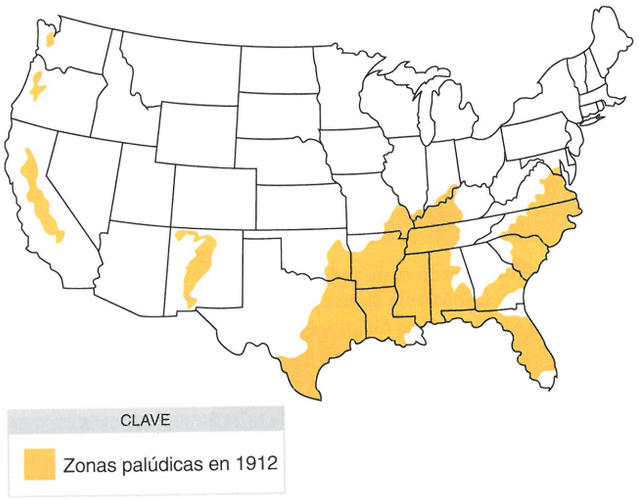



**Figura 23.24 Paludismo en los Estados Unidos.**

**?** ¿Qué factores podrían contribuir al aumento de los casos de paludismo desde 1990?

## Paludismo

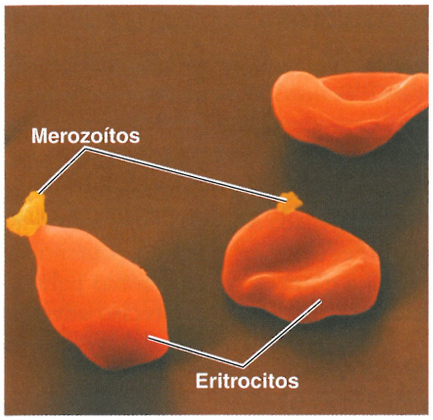
El paludismo se caracteriza por escalofríos y fiebre, y a menudo por vómitos y cefalea intensa. Por lo general, estos síntomas aparecen con intervalos de dos a tres días, que alternan con períodos asintomáticos. El paludismo aparece dondequiera que se encuentre el mosquito vector *Anopheles* y haya huéspedes humanos para el protozoo parasitario *Plasmodium*.

En alguna época, la enfermedad estaba generalizada en los Estados Unidos (**Fig. 23.24**), pero el control eficaz del mosquito y la reducción del número de portadores humanos determinaron que los casos comunicados disminuyeran a menos de 100 en 1960. Sin embargo, en los últimos años ha habido una tendencia creciente en el número de casos estadounidenses, lo que refleja un resurgi-

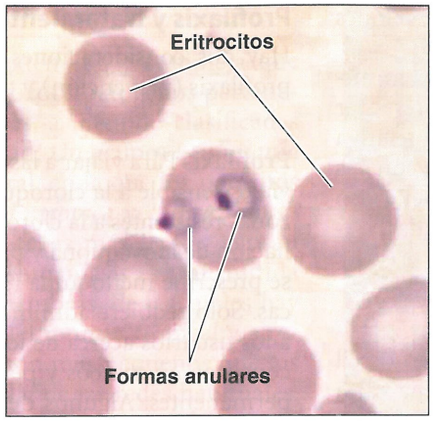
### Caso clínico

Los IgM son los primeros anticuerpos sintetizados en respuesta a una infección y persisten por un período relativamente breve. Por consiguiente, su presencia indica una infección actual. En los CDC, los técnicos descubren que ambas muestras de suero de Katie son positivas para anticuerpos IgM contra el dengue. Se detecta el serotipo 1 del virus del dengue (DENV-1) mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en la muestra de LCR. Cuando el departamento de salud entrevista a Katie, han transcurrido 2 semanas desde que ella refirió sus síntomas originales. Katie ha estado mejorando de manera sostenida y, ahora, su recuperación es casi completa.

**¿Cómo se transmite el dengue?**




**(a)** Merozoítos liberados de eritrocitos que sufrieron lisis. SEM 1,5 μm




**(b)** Extendido de sangre palúdica; obsérvense las formas anulares. LM 1,5 μm

**Figura 23.25 Paludismo. (a)** Algunos de los eritrocitos presentan lisis y liberan merozoítos que infectarán nuevos eritrocitos. **(b)** Para el diagnóstico de paludismo se utilizan extendidos de sangre; se pueden detectar los protozoos que crecen en los eritrocitos. En los estadios tempranos, el protozoo se asemeja a un anillo dentro del eritrocito. El área central clara dentro del anillo circular es la vacuola alimenticia del protozoo, y la mancha oscura en el anillo es el núcleo.

? Observe el ciclo vital del parásito del paludismo en la **Figura 12.20**. ¿Cuál de estos estadios, (a) o (b), tiene lugar, en realidad, primero?

miento mundial del paludismo, un incremento de los viajes a zonas endémicas y un aumento de la inmigración procedente de regiones con paludismo. En ocasiones, el paludismo se ha transmitido por jeringas sin esterilizar utilizadas por drogadictos. Las transfusiones de sangre de personas que han estado en una zona endémica también representan un posible riesgo. En las regiones tropicales de Asia, África, y América Central y del Sur, el paludismo todavía es un problema grave. Se estima que afecta a 300-500 millones de personas en todo el mundo y que causa de 2 a 4 millones de muertes por año. En realidad, es probable que en la actualidad haya más muertes por paludismo que hace 30 años. La enfermedad está volviendo a regiones de las que casi había sido erradicada, como Europa oriental y Asia central. África, donde se observa el 90% de la mortalidad por esta enfermedad, es la más afectada por el paludismo. Se estima que esta enfermedad causa la muerte de un niño africano cada 30 segundos.

Hay cuatro formas importantes de paludismo. *Plasmodium vivax* está ampliamente distribuido, porque puede desarrollarse en los mosquitos a una temperatura más baja y es la causa de la forma más prevalente de paludismo. A veces denominado "paludismo benigno", el ciclo de paroxismos (exacerbaciones recurrentes de los síntomas) tiene lugar cada 2 días, y los pacientes suelen sobrevivir aun sin tratamiento. Un factor importante del ciclo vital de *P. vivax* es que puede permanecer latente en el hígado del paciente durante meses, e incluso años. Esto permite salvar el período de tiempo frío en el ciclo vital de los mosquitos en países templados, lo que les aporta un suministro continuo de sujetos infectados. *P. ovale* y *P. malariae* también causan un paludismo relativamente benigno, pero aun así las víctimas carecen de energía. Estos dos últimos tipos de paludismo tienen una incidencia más baja y están más restringidos desde el punto de vista geográfico.

El paludismo más peligroso es el causado por *P. falciparum*. Quizás una razón de la virulencia de este tipo de paludismo consista en que los seres humanos y el parásito han tenido menos tiempo de adaptarse uno al otro. Se considera que los seres humanos han estado expuestos a este parásito (a través del contacto con aves) solo en la historia relativamente reciente. Sin tratamiento, esta forma, denominada "paludismo maligno", finalmente causa la muerte de la mitad de las personas infectadas. Las tasas de mortalidad más altas se observan en niños pequeños. En este tipo de paludismo se infectan y destruyen más eritrocitos que en las otras formas. La anemia resultante debilita mucho a la víctima. Además, los eritrocitos presentan protuberancias en la superficie que hacen que se adhieran a las paredes de los capilares, con la consiguiente obstrucción. Esta obstrucción impide que los eritrocitos infectados alcancen el bazo, donde las células fagocíticas los eliminarían. Los capilares obstruidos y la pérdida ulterior de la irrigación provocan muerte tisular. El daño renal y hepático obedece a este mecanismo. Suele haber compromiso encefálico, y *P. falciparum* es la causa habitual de paludismo cerebral.

La enfermedad y sus síntomas se relacionan estrechamente con el ciclo reproductivo complejo del parásito (véase **Fig. 12.20**, página 341). La infección comienza con la picadura de un mosquito que lleva en su saliva el estadio de *esporozoíto* del protozoo *Plasmodium*. Alrededor de 300 a 500 esporozoítos ingresan en el torrente sanguíneo del ser humano picado y, en el término de 30 minutos, entran en las células hepáticas. Allí, los esporozoítos presentan un proceso reproductivo de *esquizogonia* por una serie de pasos que, por último, determina la liberación de alrededor de 30 000 *merozoítos* al torrente sanguíneo.

Los merozoítos infectan los eritrocitos. En el interior de estas células vuelven a presentar esquizogonia, y después de alrededor del 48 horas, los eritrocitos se rompen y cada uno libera alrededor de 20 merozoítos nuevos (**Fig. 23.25a**). Por lo general, el diagnóstico de laboratorio de paludismo se realiza por examen del extendido de sangre (**Fig. 23.25b**) para detectar eritrocitos infectados. La liberación de los merozoítos se acompaña de la liberación simultánea de compuestos tóxicos, lo que causa los paroxismos de escalofríos y fiebre característicos del paludismo. La fiebre alcanza los 40 °C y, a medida que cede la fiebre, se inicia el estadio de sudoración. Durante los intervalos entre los paroxismos, el paciente se siente bien.

Muchos de los merozoítos liberados infectan a otros eritrocitos en el término de segundos para renovar el ciclo en el torrente sanguíneo. Si solo el 1% de los eritrocitos contuviera parásitos, se estima que un paciente con paludismo típico tendría 100 000 000 000 de parásitos en la circulación a la vez. Algunos de los merozoítos evolucionan a *gametocitos* masculinos o femeninos. Cuando estos ingresan en el tubo digestivo de un mosquito que se está alimentando, cumplen un ciclo sexual que produce nuevos esporozoítos infectantes. Desentrañar este ciclo vital complejo del parásito del

paludismo demandó el trabajo combinado de varias generaciones de científicos.

Las personas que sobreviven al paludismo adquieren una inmunidad limitada. Aunque pueden reinfectarse, tienden a presentar una forma menos grave de la enfermedad. Esta inmunidad relativa casi desaparece si la persona abandona una zona endémica con sus reinfecciones periódicas. El paludismo es especialmente peligroso durante el embarazo, debido a la supresión de la inmunidad adquirida.

## Vacunas antipalúdicas

El parásito del paludismo se reproduce en una serie de estadios. El número de parásitos que servirían de diana para una vacuna varía mucho en estos estadios. El estadio de esporozoíto implica pocos patógenos y fue una diana temprana de vacunas experimentales. En el estadio hepático, la vacuna debería enfrentar cientos de patógenos. Una vez que el parásito comienza a proliferar en la sangre, estos números alcanzan con rapidez billones. Es probable que las vacunas dirigidas contra este estadio solo moderen los síntomas. Un concepto interesante es el de *vacuna bloqueadora de la transmisión*. La idea consiste en utilizar al huésped humano para generar anticuerpos y administrárselos al mosquito que lo pica. Ahí, la vacuna debe lidiar solo con un puñado de parásitos en lugar de con billones. Es evidente que la desventaja es que los receptores de la vacuna todavía se enferman, pero tendrían la cuestionable satisfacción de saber que no es probable que transmitan la enfermedad a alguien más.

En cualquier caso, hoy en día se destinan grandes cantidades de dinero y recursos al desarrollo de una vacuna o vacunas. Una vacuna verdaderamente global debería controlar no solo a *P. falciparum*, sino también al difundido, aunque causante de cuadros más leves, *P. vivax*. Existen problemas especiales para desarrollar una vacuna antipalúdica. Por ejemplo, en sus diversos estadios, el patógeno tiene hasta 7 000 genes que pueden mutar. El resultado es que el parásito es muy eficaz para evadir la respuesta inmunitaria humana. El objetivo actual es contar con una vacuna que tenga una eficacia de por lo menos el 50% y que persista durante más de un año. Una vacuna de este tipo, elaborada a partir de proteína de esporozoítos producida en levaduras, se encuentra en etapa de investigación clínica.

## Diagnóstico de paludismo

La prueba diagnóstica más común para el paludismo es el extendido de sangre, que requiere un microscopio, además de insumir tiempo y exigir pericia para la interpretación. Todavía es el "patrón de referencia" para el diagnóstico cuando se cuenta con personal bien capacitado. Se han desarrollado pruebas diagnósticas rápidas de detección de antígenos que pueden ser realizadas por personas con mínima capacitación, pero son relativamente costosas. Se requieren con urgencia pruebas diagnósticas rápidas de alta calidad que sean accesibles y tengan un rendimiento fiable en condiciones de campo. En zonas endémicas, el paludismo suele diagnosticarse simplemente por la observación de los síntomas, sobre todo la fiebre, pero esto a menudo lleva a errores de diagnóstico. Se ha observado que solo alrededor de la mitad de estos pacientes que reciben prescripciones de fármacos antipalúdicos presentan en realidad la enfermedad.

## Profilaxis y tratamiento del paludismo

Hay dos consideraciones respecto de los fármacos antipalúdicos: profilaxis (prevención) y tratamiento.

**Profilaxis** Para viajar a las pocas zonas en las que el paludismo todavía es sensible a la cloroquina, esta es el fármaco de elección. En las zonas resistentes a la cloroquina, el fármaco Malarone® (una combinación de atovaquona y proguanil) es el mejor tolerado. A menudo, se prescribe mefloquina (Lariam®) a quienes viajan a zonas palúdicas. Solo requiere administración semanal, pero es preciso advertir a los usuarios acerca de los posibles efectos colaterales graves. Estos consisten en mareos y pérdida del equilibrio, que pueden tornarse permanentes. Algunos de los síntomas psiquiátricos, como depresión y alucinaciones, pueden persistir durante años, aunque ya no se utilice el fármaco.

**Tratamiento** Hay una larga lista de fármacos antipalúdicos; las recomendaciones y los requerimientos varían según el costo, la probabilidad de desarrollar resistencia y otros factores. En los Estados Unidos (donde hay alrededor de 1 200 casos importados de paludismo por año), si no es posible identificar la especie, se debe asumir que el paciente está infectado por *P. falciparum*. Si el paciente proviene de un área sensible a la cloroquina, este es el fármaco de elección; para los pacientes que provienen de zonas resistentes a la cloroquina, hay varias opciones. En la actualidad, las dos preferidas son Malarone® o quinina oral más un antibiótico como doxiciclina.

La OMS recomienda tratamientos combinados con artemisinina para tratar el paludismo en todo el mundo. No se los utiliza para la profilaxis. Ejemplos de derivados de la artemisinina son el artesunato (no autorizado en los Estados Unidos) y el arteméter. El componente de vida breve artemisinina del tratamiento combinado busca eliminar la mayoría de los parásitos; el fármaco asociado, con un período de actividad prolongado, busca eliminar el resto. Un ejemplo de tratamiento combinado con artemisinina es Coartem® (arteméter y lumefrantina).

Al igual que en otras enfermedades tropicales, el acceso a los medicamentos se ve limitado por el muy bajo ingreso económico de las personas afectadas, lo que torna poco rentable su desarrollo. Es probable que la aplicación más lucrativa de los antipalúdicos continúe siendo la profilaxis de los que viajan a regiones con paludismo.

## Prevención

El control eficaz del paludismo todavía no está a la vista. Es probable que requiera una combinación de control del vector y enfoques farmacológicos e inmunológicos. En la actualidad, el método preventivo más prometedor es el uso de mosquiteros tratados con insecticidas, porque el mosquito *Anopheles* se alimenta de noche. En las zonas con paludismo, a menudo un dormitorio contendrá centenares de mosquitos, de los cuales el 1-5% son infecciosos. Es probable que el gasto de estos esfuerzos y la necesidad de una organización política eficaz en las áreas palúdicas vayan a ser tan importantes para el control de la enfermedad como los adelantos en la investigación médica.

## Leishmaniasis

La **leishmaniasis** es una enfermedad extendida y compleja que presenta varias formas clínicas. Los protozoos patógenos pertenecen a alrededor de 20 especies diferentes, a menudo clasificadas en tres grupos por razones de simplicidad. Un grupo, *Leishmania donovani*, causa una leishmaniasis visceral, en la que los parásitos invaden órganos internos. Los grupos *L. tropica* y *L. braziliensis* crecen de modo preferencial a temperaturas más frías y causan lesiones de la piel o las mucosas. La leishmaniasis es transmitida por la picadura de moscas de la arena hembras, de las cuales hay alrededor de 30 especies en gran parte del mundo tropical y alrededor del Mediterráneo. Estos insectos son más pequeños que los mosquitos y a menudo atraviesan la malla de las redes habituales. Los mamíferos pequeños constituyen un reservorio no afectado de los protozoos. La forma infectante, el *promastigote*, se encuentra en la saliva del insecto. Pierde su flagelo cuando atraviesa la piel del mamífero víctima y se convierte en un *amastigote* que prolifera en las células fagocíticas, sobre todo en localizaciones tisulares fijas. Luego, estos amastigotes son ingeridos por moscas de la arena durante su alimentación, lo que renueva el ciclo. El contacto con sangre contaminada de transfusiones o agujas compartidas también puede causar infección.

Hubo una serie de casos de leishmaniasis, en su mayor parte cutánea, entre las tropas que lucharon en las regiones del Golfo Pérsico. Alguna vez, la enfermedad fue endémica en países del sur de Europa, como España, Italia, Portugal y la Península balcánica. En esas regiones están empezando a reaparecer casos ocasionales de leishmaniasis como enfermedad oportunista de personas infectadas por HIV.

### Infección por *Leishmania donovani* (leishmaniasis visceral)

La infección por *Leishmania donovani* se produce en gran parte del mundo tropical, aunque el 90% de los casos corresponden a la India, Bangladesh, Sudán y Brasil. Se estima que hay alrededor de medio millón de casos por año. Conocida como *kala azar* en la India, la leishmaniasis visceral a menudo es mortal. Los primeros síntomas, que aparecen hasta un año después de la infección, se asemejan a los escalofríos y la sudoración del paludismo. A medida que los protozoos proliferan en el hígado y el bazo, estos órganos aumentan mucho de tamaño. Por último, también se pierde la función renal cuando se produce la invasión de estos órganos. La leishmaniasis es una enfermedad debilitante que, si no se trata, provoca la muerte en un año o dos.

Se han desarrollado varias pruebas serológicas económicas que son fáciles de usar para diagnosticar la leishmaniasis visceral. Por lo general, estas pruebas han reemplazado la observación microscópica de la sangre y los tejidos para demostrar la presencia del parásito. Las pruebas de PCR son muy buenas para confirmar el diagnóstico, pero suelen requerir un laboratorio central.

Durante mucho tiempo, el tratamiento primario consistió en inyectar fármacos como el estibogluconato de sodio, que contienen el metal tóxico antimonio. Hoy en día, otros fármacos están reemplazando a los preparados a base de antimonio. En Europa y los Estados Unidos, el tratamiento de primera línea es la anfotericina B liposómica, pero esta resulta relativamente costosa en los países endémicos. En muchas de estas zonas se utilizan las formulaciones convencionales de anfotericina B. El primer fármaco oral eficaz es la miltefosina, que ha mostrado inducir una tasa de curación de hasta el 82%, pero es teratogénica, induce con rapidez el desarrollo de resistencia y es tóxica para una cantidad significativa de receptores. Un antibiótico aminoglucósido inyectable, económico, paromomicina, ha mostrado buena eficacia.



**Figura 23.26 Leishmaniasis cutánea.** Lesión en el dorso de la mano de un paciente.

? ¿Es probable que este caso progrese a leishmaniasis visceral?

### Infección por *Leishmania tropica* (leishmaniasis cutánea)

La infección por *Leishmania tropica* y *L. major* causa una forma cutánea de leishmaniasis que a veces se denomina *úlcera oriental*. Después de algunas semanas de incubación, aparece una pápula en el sitio de la picadura (Fig. 23.26). La pápula se ulcera y, tras la curación, deja una cicatriz importante. Esta forma de la enfermedad se encuentra en gran parte de Asia, África y la región mediterránea. Se han comunicado casos en México, América Central y la parte norte de América del Sur.

### Infección por *Leishmania braziliensis* (leishmaniasis mucocutánea)

La infección por *Leishmania braziliensis* se conoce como leishmaniasis mucocutánea porque afecta las mucosas y la piel. Causa destrucción con desfiguración de la nariz, la boca y la parte superior de la garganta. La mayoría de las veces, esta forma de leishmaniasis se observa en la Península de Yucatán de México y en las zonas de selva tropical de América Central y del Sur; con frecuencia, afecta a trabajadores que cosechan la savia del chicle usada para elaborar la goma de mascar. Esta enfermedad se denomina a menudo *leishmaniasis americana*.

El diagnóstico de las leishmaniasis cutánea y mucocutánea en las regiones donde son endémicas depende de su manifestación clínica y de la observación microscópica de los raspados de la lesión.

W ENFOQUE EN LAS ENFERMEDADES 23.5

# Infecciones transmitidas por el suelo y el agua

Una minoría de infecciones sistémicas se adquiere por contacto con el suelo y el agua. Por lo general, los patógenos ingresan a través de una solución de continuidad de la piel. Por ejemplo, un hombre de 65 años con mala circulación en las piernas presenta una infección tras una lesión en un dedo del pie. El tejido necrótico reduce aún más la circulación, lo que exige la amputación de dos dedos. Utilice el siguiente cuadro para plantear un diagnóstico diferencial e identifique infecciones que podrían causar estos síntomas. Véase la solución en el sitio web de este libro.



**Bacterias teñidas con coloración de Gram del dedo del pie del paciente.** MO 2,5 µm

| Enfermedad | Patógeno | Síntomas | Reservorio | Modo de transmisión | Tratamiento |
|---|---|---|---|---|---|
| **ENFERMEDAD BACTERIANA** | | | | | |
| **Gangrena** | *Clostridium perfringens* | Muerte tisular en el sitio de infección | Suelo | Herida punzante | Resección quirúrgica del tejido necrótico |
| **ENFERMEDAD POR HELMINTOS** | | | | | |
| **Esquistosomiasis** | Especies de *Schistosoma* | Inflamación y daño tisular en el sitio de los granulomas (p. ej., hígado, pulmones, vejiga) | Huésped definitivo; seres humanos | Las cercarias atraviesan la piel | Praziquantel; oxamniquina<br>Prevención: saneamiento; eliminación del huésped caracol |

A menudo, los casos leves de enfermedad cutánea y mucocutánea finalmente se curan, pero los compuestos de antimonio inyectables suelen ser eficaces cuando se los requiere.

## Babesiosis

Se ha observado un aumento de los informes de **babesiosis**, una enfermedad transmitida por garrapatas que alguna vez se consideró limitada a los animales. Los roedores son el reservorio en la vida silvestre; la mayoría de las veces, los vectores son garrapatas de especies *Ixodes*. En gran medida, el campo de la entomología médica se originó en las investigaciones que el microbiólogo norteamericano Theobald Smith llevó a cabo en el siglo XIX sobre la babesiosis bovina, o fiebre por garrapatas, en el ganado de Texas. En los Estados Unidos, la enfermedad humana es causada por un protozoo, por lo general *Babesia microti*. En algunos aspectos, la enfermedad se asemeja al paludismo y ha sido confundida con este; los parásitos se reproducen en los eritrocitos y causan una enfermedad prolongada, con fiebre, escalofríos y sudoración nocturna. En los pacientes inmunosuprimidos puede ser mucho más grave, a veces mortal. Por ejemplo, los primeros casos humanos se observaron en personas que habían sido sometidas a una esplenectomía (extirpación del bazo). El tratamiento simultáneo con atovaquona y azitromicina ha resultado eficaz.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Qué enfermedad transmitida por garrapatas en los Estados Unidos se confunde a veces con paludismo cuando se inspeccionan los extendidos de sangre? **23-16**
- ✓ ¿La eliminación de cuál de estas enfermedades, paludismo o enfermedad de Chagas, tendría mayor efecto sobre el bienestar de la población de África? **23-17**

# Enfermedades por helmintos de los sistemas circulatorio y linfático

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

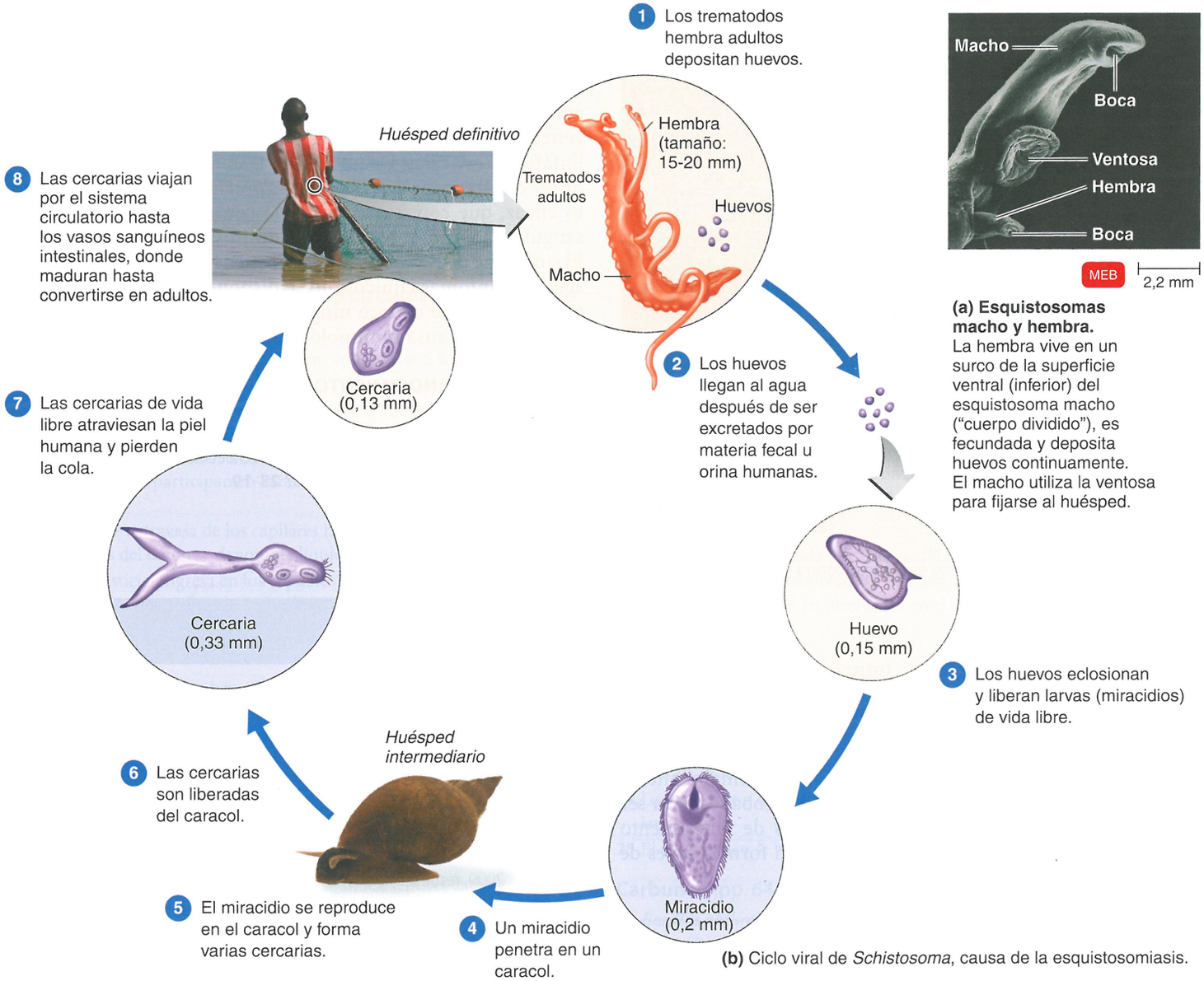
**23-18** Diagramar el ciclo vital de *Schistosoma* y mostrar dónde puede interrumpirse para prevenir la enfermedad humana.

Muchos helmintos utilizan el sistema circulatorio para cumplir parte de su ciclo vital. Los esquistosomas encuentran ahí un hogar y depositan huevos que se distribuyen por el torrente sanguíneo. Véase Enfoque en las enfermedades 23.5.

## Esquistosomiasis

La **esquistosomiasis** es una enfermedad debilitante causada por un trematodo pequeño. Es probable que solo sea superada por el paludismo en la cantidad de personas a las que mata o incapacita. Los síntomas de la enfermedad se deben al desove de los esquistosomas adultos en el huésped humano. Estos helmintos adultos miden de 15 a 20 mm de longitud, y la delgada hembra vive permanentemente en un surco del cuerpo del macho, de lo que deriva su nombre: *esquistosoma* o cuerpo dividido (Fig. 23.27a). La unión entre el macho y la hembra produce un suministro continuo de huevos nuevos. Algunos de estos huevos se alojan en los tejidos. Las reacciones defensivas del huésped humano frente a estos cuerpos extraños causan lesiones tisulares locales denominadas **granulomas** (Fig. 23.28). Otros huevos son excretados e ingresan en el agua para continuar el ciclo.

La Figura 23.27b ilustra el ciclo vital de *Schistosoma*. La enfermedad se disemina por las heces o la orina humanas que contienen




**(a) Esquistosomas macho y hembra.** La hembra vive en un surco de la superficie ventral (inferior) del esquistosoma macho ("cuerpo dividido"), es fecundada y deposita huevos continuamente. El macho utiliza la ventosa para fijarse al huésped.

**(b)** Ciclo viral de *Schistosoma*, causa de la esquistosomiasis.

**Figura 23.27 Esquistosomiasis.**

**?** ¿Cuál es el papel de las medidas de saneamiento y de los caracoles en el mantenimiento de la esquistosomiasis en una población?

huevos del esquistosoma, que entran en suministros de agua con la que los seres humanos entran en contacto. En el mundo desarrollado, el tratamiento de las aguas residuales y del agua de consumo minimiza la contaminación de los suministros de agua. Asimismo, los caracoles de ciertas especies son esenciales para un estadio del ciclo vital de los esquistosomas. De ellos salen las cercarias que atraviesan la piel de una persona cuando entra en contacto con agua contaminada. En la mayoría de las regiones de los Estados Unidos no existe un caracol huésped adecuado. Por consiguiente, aunque se estima que muchos inmigrantes eliminan huevos de esquistosoma, la enfermedad no se propaga.

Hay tres tipos principales de esquistosomiasis. La enfermedad causada por *Schistosoma haematobium*, a veces denominada esquistosomiasis urinaria, provoca inflamación de la pared vesical. De manera similar, *S. japonicum* y *S. mansoni* causan inflamación intestinal. Según la especie, la esquistosomiasis puede dañar muchos órganos diferentes cuando los huevos migran por el torrente sanguíneo a distintas zonas; por ejemplo, puede causar daño hepático o pulmonar, cáncer de vejiga o, cuando los huevos se alojan en el cerebro, síntomas neurológicos. Geográficamente, *S. japonicum* se encuentra en el este de Asia. *S. haematobium* infecta a muchas personas por toda África y Oriente Medio, sobre todo en Egipto. *S. mansoni* tiene una distribución similar, pero también es endémico en América del Sur y el Caribe, incluido Puerto Rico. Se estima que más de 250 millones de personas de la población mundial están afectadas.

Al parecer, el sistema inmunitario del huésped no afecta a los gusanos adultos, que aparentemente se cubren con rapidez de una capa que imita los tejidos del huésped.

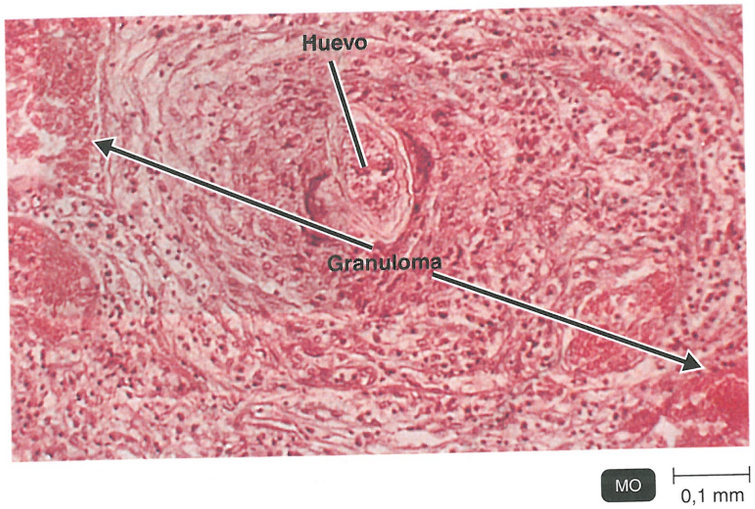



**Figura 23.28 Granuloma de un paciente con esquistosomas.** Algunos de los huevos depositados por los esquistosomas adultos se alojan en el tejido, y el organismo responde al irritante rodeándolo de tejido de tipo cicatricial, lo que forma un granuloma.

? ¿Por qué el sistema inmunitario es ineficaz contra los esquistosomas adultos?

El diagnóstico de laboratorio consiste en la identificación microscópica de los trematodos o sus huevos en muestras de materia fecal o de orina, pruebas intradérmicas y pruebas serológicas, como fijación del complemento y precipitación.

En los Estados Unidos, el praziquantel (fundamentalmente) y la oxamniquina (solo contra *S. mansoni*) están aprobados para ser utilizados contra los esquistosomas. Las medidas de saneamiento y la eliminación del huésped caracol también son formas útiles de control.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Qué criatura de agua dulce es esencial para el ciclo vital del patógeno que causa la esquistosomiasis? **23-18**

## Enfermedad de etiología desconocida

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**23-19** Reconocer las manifestaciones clínicas del síndrome de Kawasaki.

### Síndrome de Kawasaki

El **síndrome de Kawasaki**, una enfermedad febril aguda de etiología desconocida, es probablemente la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en los Estados Unidos (ha reemplazado a la fiebre reumática). En los Estados Unidos se diagnostican hasta 4 000 casos por año. La mayoría de las veces afecta a niños pequeños, en especial a varones menores de 5 años. Los pacientes con la enfermedad presentan fiebre alta y persistente, erupción cutánea generalizada y tumefacción de las manos y los pies, y los ganglios linfáticos cervicales. De no mediar tratamiento, la mortalidad puede ser de alrededor del 1%, pero es mucho más baja con tratamiento eficaz, que consiste en aspirina (que incide en la coagulación sanguínea) e inmunoglobulina administrada por vía intravenosa. El síndrome de Kawasaki se diagnostica fundamentalmente por sus signos y síntomas clínicos; no se dispone de ningún estudio de laboratorio. No se conoce ningún patógeno específico, y es posible que haya una causa inmunológica.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Qué enfermedades de los sistemas circulatorio y linfático deben descartarse antes de que un médico pueda concluir en que un paciente presenta síndrome de Kawasaki? **23-19**

### Caso clínico resuelto

El dengue es transmitido por mosquitos. En todo el mundo, hay 100 millones de casos de dengue por año. Los casos de dengue en viajeros que regresan a los Estados Unidos aumentaron de manera sostenida durante los últimos 20 años. En la actualidad, el dengue es la causa principal de enfermedad febril aguda en viajeros estadounidenses que regresan del Caribe, Sudamérica y Asia. Muchos de estos viajeros todavía presentan viremia al regresar a los Estados Unidos y pueden introducir el virus del dengue en una comunidad con mosquitos vectores competentes. La enfermedad de Katie, que tuvo lugar en 2009, representa el primer caso de dengue adquirido en Estados Unidos continental fuera de la frontera entre Texas y México desde 1945, y el primer caso localmente adquirido en Florida desde 1934. En los últimos años ha aumentado la preocupación acerca de la posible aparición de dengue en Estados Unidos continental. El mosquito vector más eficaz, *Aedes aegypti*, se encuentra en el sur y el sudeste de los Estados Unidos. Un vector secundario, *A. albopictus*, se ha extendido por todo el sudeste de ese país desde su introducción en 1985 y fue responsable del brote de dengue de 2001 en Hawái.

# Reseña de estudio

Visite el área de estudio en el sitio web para explorar la microbiología interactiva. Evalúe sus conocimientos con las preguntas de cada capítulo.

## Estructura y función de los sistemas circulatorio y linfático (pp. 638-639)

1. El corazón, la sangre y los vasos sanguíneos componen el sistema circulatorio.
2. La linfa, los vasos linfáticos, los ganglios linfáticos y los órganos linfoides constituyen el sistema linfático.
3. El plasma transporta sustancias disueltas. Los eritrocitos transportan oxígeno. Los leucocitos participan en la defensa del organismo contra la infección.
4. El líquido que se extravasa de los capilares hacia los espacios existentes entre las células del tejido se denomina líquido intersticial.
5. El líquido intersticial ingresa en los capilares linfáticos y se denomina linfa; los vasos linfáticos devuelven la linfa a la sangre.
6. Los ganglios linfáticos contienen macrófagos fijos, linfocitos B y linfocitos T.

## Enfermedades bacterianas de los sistemas circulatorio y linfático (pp. 639-655)

### Sepsis y shock séptico (p. 639-641)

1. La sepsis es una respuesta inflamatoria causada por la diseminación de bacterias o de sus toxinas desde un foco de infección; la septicemia es la sepsis que implica la proliferación de los patógenos en la sangre.
2. La sepsis por gramnegativos puede provocar shock séptico, caracterizado por descenso de la presión arterial. La endotoxina es la causa de los síntomas.
3. Los enterococos resistentes a los antibióticos y los estreptococos del grupo B causan sepsis por grampositivos.
4. La sepsis puerperal comienza como una infección uterina tras el parto o un aborto; puede progresar a peritonitis o a septicemia.
5. *Streptococcus pyogenes* es la causa más frecuente de sepsis puerperal.
6. Oliver Wendell Holmes e Ignaz Semmelweiss demostraron que la sepsis puerperal se transmitía a través de las manos y los instrumentos de las parteras y los médicos.

### Infecciones bacterianas del corazón (p. 641)

7. La capa interna del corazón es el endocardio.
8. La endocarditis bacteriana subaguda suele ser causada por estreptococos alfa-hemolíticos, estafilococos o enterococos.
9. La infección se origina en un foco infeccioso, como una extracción dental.
10. Las anomalías cardíacas preexistentes son factores predisponentes.
11. Los signos son fiebre, anemia y soplo cardíaco.
12. Por lo general, la endocarditis bacteriana aguda es causada por *Staphylococcus aureus.*
13. Las bacterias causan una rápida destrucción de las válvulas cardíacas.

### Fiebre reumática (pp. 641-642)

14. La fiebre reumática es una complicación autoinmunitaria de las infecciones estreptocócicas.
15. La fiebre reumática se manifiesta por artritis o inflamación del corazón. Puede provocar daño cardíaco permanente.
16. Los anticuerpos contra los estreptococos beta-hemolíticos del grupo A reaccionan con antígenos estreptocócicos depositados en las articulaciones o las válvulas cardíacas o presentan reacciones cruzadas con el miocardio.
17. La fiebre reumática puede seguir a una infección causada por estreptococos, como una angina estreptocócica. Los estreptococos podrían no estar presentes en el momento de la fiebre reumática.
18. El tratamiento rápido de las infecciones estreptocócicas puede reducir la incidencia de la fiebre reumática.
19. Se administra penicilina como medida preventiva contra infecciones estreptocócicas ulteriores.

### Tularemia (pp. 642-643)

20. La tularemia es causada por *Francisella tularensis.* El reservorio son los pequeños mamíferos silvestres, en especial, conejos.
21. Los signos consisten en ulceración en el sitio de entrada, seguida por septicemia y neumonía.

### Brucelosis (fiebre ondulante) (pp. 643-644)

22. La brucelosis puede ser causada por *Brucella abortus, B. melitensis* y *B. suis.*
23. Las bacterias ingresan a través de soluciones de continuidad diminutas de las mucosas o de la piel, se reproducen en los macrófagos y se diseminan por vía linfática al hígado, el bazo o la médula ósea.
24. Los signos son malestar general y fiebre, con picos cada noche (fiebre ondulante).
25. El diagnóstico se basa en pruebas serológicas.

### Carbunco (pp. 644-646)

26. *Bacillus anthracis* causa el carbunco. Los endosporas pueden sobrevivir hasta 60 años en la tierra.
27. Los animales que pastorean adquieren la infección después de ingerir las endosporas.
28. Los seres humanos contraen carbunco cuando manipulan cueros de animales infectados. Las endosporas ingresan a través de cortes de la piel, por las vías respiratorias o por la boca.
29. La entrada a través de la piel causa una pústula que puede progresar a sepsis. La entrada a través de la vía respiratoria puede provocar shock séptico.
30. El diagnóstico se basa en el aislamiento y la identificación de las bacterias.

### Gangrena (p. 646)

31. La muerte del tejido blando por isquemia (pérdida de la irrigación) se denomina gangrena.
32. Los microorganismos crecen utilizando los nutrientes liberados por las células gangrenosas.
33. El tejido gangrenoso es especialmente susceptible al crecimiento de bacterias anaerobias como *Clostridium perfringens,* el agente etiológico de la gangrena gaseosa.
34. *C. perfringens* puede invadir la pared del útero durante los abortos practicados de manera inapropiada.
35. Para tratar la gangrena gaseosa se recurre a resección quirúrgica del tejido necrótico, cámaras hiperbáricas y amputación.

### Enfermedades sistémicas causadas por mordeduras y arañazos (pp. 646-647)

36. *Pasteurella multocida,* introducida por la mordedura de un perro o un gato, puede causar septicemia.
37. Las bacterias anaerobias pueden infectar mordeduras profundas de animales.
38. La enfermedad por arañazo de gato es causada por *Bartonella henselae.*
39. La fiebre por mordedura de rata es producida por *Streptobacillus moniliformis* y *Spirillum minus.*

### Enfermedades transmitidas por vectores (pp. 647-655)

40. La peste es causada por *Yersinia pestis.* Por lo general, el vector es la pulga de la rata (*Xenopsylla cheopis*).
41. La fiebre recurrente es causada por especies de *Borrelia* y transmitida por garrapatas blandas.
42. La enfermedad de Lyme es causada por *Borrelia burgdorferi* y transmitida por una garrapata (*Ixodes*).
43. La erliquiosis y la anaplasmosis humanas son causadas por *Ehrlichia* y *Anaplasma,* y transmitidas por garrapatas *Ixodes.*
44. El tifus es causado por rickettsias, parásitos intracelulares estrictos de las células eucariontes.

## Enfermedades virales de los sistemas circulatorio y linfático (pp. 655-661)

### Linfoma de Burkitt (pp. 655-656)

1. El virus Epstein-Barr (virus EB, HHV-4) causa el linfoma de Burkitt.
2. El linfoma de Burkitt tiende a afectar a pacientes cuyo sistema inmunitario está debilitado, por ejemplo, por paludismo o sida.

### Mononucleosis infecciosa (pp. 656-657)

3. La mononucleosis infecciosa es causada por el virus EB.
4. El virus se multiplica en las glándulas parótidas y está presente en la saliva. Causa proliferación de linfocitos atípicos.
5. La enfermedad es transmitida por la ingestión de saliva de individuos infectados.
6. Se arriba al diagnóstico mediante una técnica de inmunofluorescencia indirecta.
7. El virus EB puede causar otras enfermedades, como cánceres y esclerosis múltiples.

### Otras enfermedades y virus Epstein-Barr (p. 657)

8. El virus EB se asocia con ciertos cánceres y enfermedades autoinmunitarias.

### Infecciones por citomegalovirus (p. 657)

9. El CMV (HHV-5) produce cuerpos de inclusión intranucleares y citomegalia de las células huésped.
10. El CMV se transmite a través de la saliva y otros líquidos orgánicos.
11. La enfermedad de inclusión citomegálica puede ser asintomática, leve, o progresiva y mortal. Los pacientes inmunosuprimidos pueden presentar neumonía.
12. Si el virus atraviesa la placenta, puede provocar infección congénita del feto, que causa deterioro del desarrollo mental, daño neurológico y muerte fetal.

### Fiebre chikungunya (pp. 657-660)

13. El virus chikungunya, que causa fiebre y artralgias intensas, es transmitido por mosquitos *Aedes.*

### Fiebres hemorrágicas virales clásicas (pp. 660-661)

14. La fiebre amarilla es causada por el virus del mismo nombre. El vector es el mosquito *Aedes aegypti.*
15. Los signos y síntomas son fiebre, escalofríos, cefalea, náuseas e ictericia.
16. El diagnóstico se basa en la presencia de anticuerpos neutralizantes del virus en el huésped.
17. No se dispone de ningún tratamiento, pero hay una vacuna de virus vivos atenuados.
18. El dengue es causado por el virus del dengue y transmitido por el mosquito *Aedes aegypti.*
19. Los signos son fiebre, mialgias y artralgias, y erupción.
20. El dengue grave se caracteriza por hemorragia y falla de órganos.
21. Es preciso eliminar al mosquito para controlar la enfermedad.

### Fiebres hemorrágicas virales emergentes (p. 661)

22. Las enfermedades humanas causadas por los virus de Marburgo, del Ébola y de Lassa se observaron por primera vez a fines de la década de los sesenta.
23. El virus del Ébola se encuentra en los murciélagos de la fruta; los virus de la fiebre de Lassa se encuentran en los roedores. Los roedores son los reservorios de los virus causantes de las fiebres hemorrágicas argentina y boliviana.
24. El síndrome pulmonar por *Hantavirus* y la fiebre hemorrágica con síndrome renal son causados por *Hantavirus.* El virus se contrae por inhalación de orina y heces desecadas de roedores.

## Enfermedades por protozoos de los sistemas circulatorio y linfático (pp. 661-668)

### Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana) (pp. 662-663)

1. *Trypanosoma cruzi* causa la enfermedad de Chagas. El reservorio incluye numerosos animales silvestres. El vector es un reduvídeo, la vinchuca o "chinche besadora".

### Toxoplasmosis (pp. 663-664)

2. La toxoplasmosis es producida por *Toxoplasma gondii.*
3. *T. gondii* lleva a cabo su ciclo de reproducción sexual en el tubo digestivo de gatos domésticos, y los ovoquistes se eliminan con las heces del gato.
4. En la célula huésped, los esporozoítos se reproducen para formar taquizoítos o bradizoítos, que invaden los tejidos.
5. Los seres humanos contraen la infección al ingerir los taquizoítos o los quistes tisulares en carne mal cocida proveniente de un animal infectado o por contacto con heces de gato.
6. Puede haber infecciones congénitas. Los signos y los síntomas consisten en daño cerebral grave o problemas de visión.

### Paludismo (pp. 664-666)

7. Los signos y síntomas de paludismo consisten en escalofríos, fiebre, vómitos y cefalea, que aparecen con intervalos de 2 a 3 días.
8. El paludismo es transmitido por el mosquito *Anopheles.* El agente etiológico es alguna de las cuatro especies de *Plasmodium.*
9. Los esporozoítos se reproducen en el hígado y liberan merozoítos en el torrente sanguíneo, donde infectan a los eritrocitos y producen más merozoítos.

### Leishmaniasis (p. 667-698)

10. Las especies de *Leishmania,* transmitidas por moscas de la arena, son la causa de la leishmaniasis.
11. Los protozoos se reproducen en el hígado, el bazo y los riñones.
12. Para el tratamiento se utilizan compuestos de antimonio.

### Babesiosis (p. 668)

13. La babesiosis es causada por el protozoo *Babesia microti* y transmitida a los seres humanos por garrapatas.

## Enfermedades por helmintos de los sistemas circulatorio y linfático (pp. 668-670)

### Esquistosomiasis (pp. 668-670)

1. Las especies del trematodo sanguíneo *Schistosoma* causan esquistosomiasis.
2. Los huevos eliminados con las heces eclosionan en larvas que infectan al huésped intermediario, un caracol. A partir de este, se liberan cercarias que nadan libremente y atraviesan la piel del ser humano.
3. Los trematodos adultos viven en las venas del hígado o de la vejiga de los seres humanos.
4. Se forman granulomas como defensa del huésped contra los huevos que permanecen en el cuerpo.
5. Para el diagnóstico es posible utilizar la observación de huevos o trematodos en materia fecal, pruebas cutáneas o pruebas serológicas indirectas.
6. La enfermedad se trata con farmacoterapia; para prevenirla, se implementan medidas de saneamiento y la erradicación del caracol.

## Enfermedad de etiología desconocida (p. 670)

### Síndrome de Kawasaki (p. 670)

1. El síndrome de Kawasaki se caracteriza por fiebre, erupción y tumefacción de los ganglios cervicales. Se desconoce la causa.

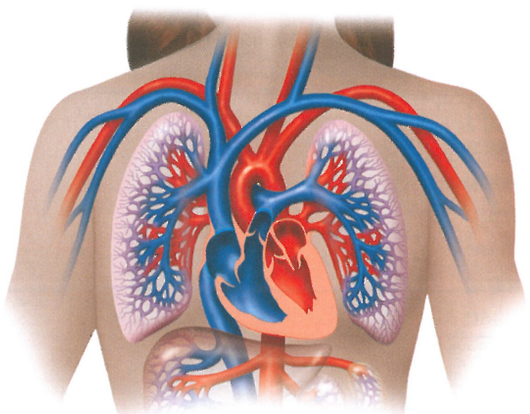
# Cuestionario de estudio

Al final del libro pueden consultarse las respuestas de las Preguntas de revisión, opciones múltiples, de razonamiento y de aplicación clínica.

## Conocimientos y comprensión

### Preguntas de revisión

1. DIBÚJELO Muestre el recorrido de *Streptococcus* desde una infección focal hasta el pericardio. Identifique las puertas de entrada de *Trypanosoma cruzi*, *Hantavirus* y citomegalovirus.



2. Complete el siguiente cuadro.

| Enfermedad | Agente etiológico frecuente | Condición o condiciones predisponentes |
|---|---|---|
| Sepsis puerperal | | |
| Endocarditis bacteriana subaguda | | |
| Endocarditis bacteriana aguda | | |
| Fiebre reumática | | |

3. Compare el tifus epidémico, el tifus murino endémico y el tifus transmitido por garrapatas.

4. Complete el siguiente cuadro.

| Enfermedad | Agente etiológico | Vector | Tratamiento |
|---|---|---|---|
| Paludismo | | | |
| Fiebre amarilla | | | |
| Dengue | | | |
| Fiebre recurrente | | | |
| Leishmaniasis | | | |

5. Complete el siguiente cuadro.

| Enfermedad | Agente etiológico | Transmisión | Reservorio |
|---|---|---|---|
| Tularemia | | | |
| Brucelosis | | | |
| Carbunco | | | |
| Enfermedad de Lyme | | | |
| Erliquiosis | | | |
| Enfermedad de inclusión citomegálica | | | |
| Peste | | | |

6. Enumere el agente etiológico, el modo de transmisión y el reservorio de la esquistosomiasis, la toxoplasmosis y la enfermedad de Chagas. ¿Qué enfermedad tiene más probabilidad de contraer en los Estados Unidos? ¿En qué lugar son endémicas las otras enfermedades?
7. Compare la enfermedad por arañazo de gato y la toxoplasmosis.
8. ¿Por qué es probable que *Clostridium perfringens* crezca en heridas gangrenosas?
9. Mencione el agente etiológico y el modo de transmisión de la mononucleosis infecciosa.
10. NÓMBRELO La mayoría de las personas han sido infectadas por este microorganismo, a menudo sin presentar síntomas. La infección durante el embarazo puede provocar sordera y retraso mental en el recién nacido.

## Preguntas de opciones múltiples

Utilice las siguientes opciones para responder las preguntas 1 a 4:

**a.** Erliquiosis
**b.** Enfermedad de Lyme
**c.** Shock séptico
**d.** Toxoplasmosis
**e.** Fiebre hemorrágica viral

1. Un paciente presenta vómitos, diarrea y antecedentes de fiebre y cefalea. Los cultivos de sangre, líquido cefalorraquídeo y materia fecal son negativos. ¿Cuál es su diagnóstico?
2. Un paciente fue hospitalizado por fiebre persistente y progresión de síntomas que consistían en cefalea, fatiga y dolor de espalda. Las pruebas para anticuerpos contra *Borrelia burgdorferi* fueron negativas. ¿Cuál es su diagnóstico?
3. Un paciente refirió cefalea. La TC (tomografía computarizada) reveló quistes cerebrales de tamaño variable. ¿Cuál es su diagnóstico?
4. Un paciente presenta confusión mental, aumento de la frecuencia respiratoria y cardíaca e hipotensión arterial. ¿Cuál es su diagnóstico?
5. Un paciente presenta una erupción circular roja en el brazo y fiebre, malestar general y artralgias. El tratamiento más adecuado es
   **a.** antibióticos.
   **b.** cloroquina.
   **c.** antiinflamatorios.
   **d.** antimonio.
   **e.** ningún tratamiento.
6. ¿Cuál de las siguientes enfermedades no es transmitida por garrapatas?
   **a.** Babesiosis
   **b.** Erliquiosis
   **c.** Enfermedad de Lyme
   **d.** Fiebre recurrente
   **e.** Tularemia

Utilice las siguientes opciones para responder las preguntas 7 y 8:

**a.** Brucelosis
**b.** Paludismo
**c.** Fiebre recurrente
**d.** Fiebre manchada de las Montañas Rocosas
**e.** Fiebre hemorrágica del Ébola

7. El paciente presenta picos febriles todas las noches. De una lesión del brazo, se aislaron cocobacilos gramnegativos oxidasa-positivos. ¿Cuál es su diagnóstico?
8. La paciente fue hospitalizada por fiebre y cefalea. Se observaron espiroquetas en su sangre. ¿Cuál es su diagnóstico?
9. ¿Cuál de las siguientes enfermedades tiene la incidencia más alta en los Estados Unidos?
   **a.** Brucelosis
   **b.** Fiebre hemorrágica del Ébola
   **c.** Paludismo
   **d.** Peste
   **e.** Fiebre manchada de las Montañas Rocosas
10. Diecinueve obreros de un matadero presentaron fiebre y escalofríos, con fiebre que alcanzaba picos de 40 °C cada noche. El modo de transmisión más probable de esta enfermedad es:
    **a.** un vector.
    **b.** la vía respiratoria.
    **c.** una herida punzante.
    **d.** una mordedura animal.
    **e.** el agua.

## Preguntas de razonamiento

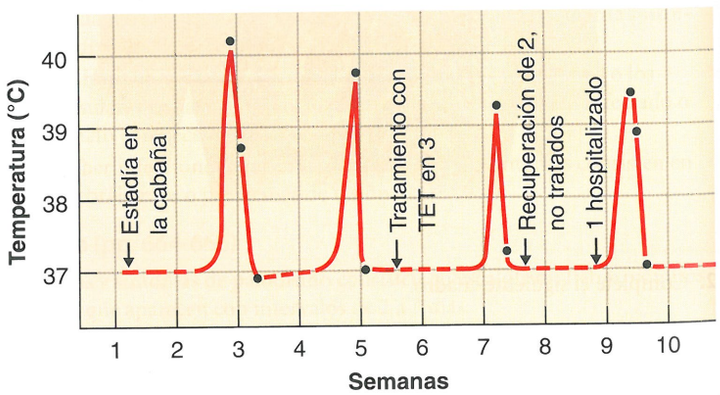
1. Las pruebas de inmunofluorescencia indirecta efectuadas en el suero de tres mujeres de 25 años, que consideraban la posibilidad de un embarazo, aportó la siguiente información. ¿Cuál de estas mujeres podría tener toxoplasmosis? ¿Qué consejo se le podría dar a cada mujer con respecto a la toxoplasmosis?

| Paciente | Título de anticuerpos | | |
|---|---|---|---|
| | Día 1 | Día 5 | Día 12 |
| Paciente A | 1 024 | 1 024 | 1 024 |
| Paciente B | 1 024 | 2 048 | 3 072 |
| Paciente C | 0 | 0 | 0 |

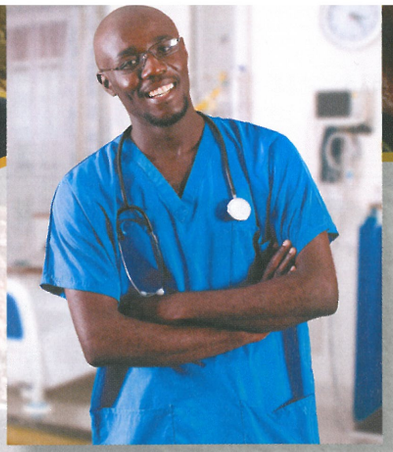
2. ¿Cuál es la manera más eficaz de controlar el paludismo y el dengue?
3. En los adultos, la segunda infección por el virus del dengue provoca dengue grave, caracterizado por hemorragias cutáneas y mucosas. En los lactantes menores de 1 año, la primera infección por el virus del dengue provoca dengue grave. Explique este hecho.

## Preguntas de aplicación clínica

1. Un hombre de 19 años fue a cazar ciervos. En el trayecto encontró un conejo muerto parcialmente descuartizado. El cazador recogió las patas delanteras como amuleto de la buena suerte y se las regaló a otro cazador. Había tocado al conejo con las manos desnudas que tenían contusiones y rasguños por su actividad como cazador y como mecánico de automóviles. Dos días más tarde, observó llagas purulentas en las manos, las piernas y las rodillas. ¿Qué enfermedad infecciosa piensa usted que tiene el cazador? ¿Cómo procedería para demostrarlo?
2. El 30 de marzo, un veterinario de 35 años presentó fiebre, escalofríos y vómitos. El 31 de marzo, fue hospitalizado con diarrea, un bubón en la axila izquierda y neumonía bilateral secundaria. El 27 de marzo, había tratado a un gato que presentaba dificultad respiratoria; la radiografía reveló un infiltrado pulmonar. El gato murió el 28 de marzo y ya se había desecho de él. Se le administró cloranfenicol al veterinario. El 10 de abril, la temperatura se normalizó, y el 20 de abril recibió el alta del hospital. Se administró tetraciclina a 60 contactos humanos. Identifique los períodos de incubación y prodrómicos de este caso. Explique por qué se trató a los 60 contactos. ¿Cuál fue el agente etiológico? ¿Cómo identificaría al agente?
3. Tres de cinco pacientes a los que se les había realizado una cirugía de reemplazo valvular presentaron bacteriemia. El agente etiológico era *Enterobacter cloacae*. ¿Cuáles eran los signos y los síntomas de los pacientes? ¿Cómo identificaría esta bacteria? Se observó un cultivo positivo para *E. cloacae* en un manómetro utilizado en estas operaciones. ¿Cuál es la fuente más probable de este contaminante? Sugiera una manera de prevenir estos casos.
4. En agosto y septiembre, seis personas que en momentos diferentes pasaron una noche en la misma cabaña presentaron fiebre, como se muestra en el siguiente gráfico. Tres se recuperaron después del tratamiento con tetraciclina (TET), dos se recuperaron sin tratamiento y uno fue hospitalizado por shock séptico. ¿Cuál es la enfermedad? ¿Cuál es el período de incubación de esta enfermedad? ¿Cómo explica usted los cambios de temperatura periódicos? ¿Qué causó el shock séptico en el sexto paciente?




5. Un hombre de 67 años, que trabajaba en una fábrica textil que procesaba pelo de cabra importado en las telas, advirtió un grano indoloro y ligeramente tumefacto en el mentón. Dos días después, presentó una úlcera del 1 cm en el lugar del grano y una temperatura de 37,6 °C. Fue tratado con tetraciclina. ¿Cuál es la etiología de esta enfermedad? Sugiera maneras de prevenirla.



## Desde la clínica

Como educador de enfermería de un hospital urbano grande, se le solicita que dé clases sobre gripe a pacientes y al personal. Diferenciar la gripe del resfriado común. **¿Qué medidas de prevención les recomendará a sus estudiantes?**

*Pista: lea acerca del resfriado común en la página 680 y acerca de la gripe en la página 695.*

**W** Nota: las respuestas de **Desde la clínica** se encuentran en el sitio web de este libro.

# 24 Enfermedades microbianas del aparato respiratorio

Con cada respiración, inhalamos varios microorganismos; por consiguiente, las vías respiratorias altas constituyen una puerta de entrada importante para los patógenos. De hecho, las infecciones del aparato respiratorio son las más frecuentes y figuran entre las que causan más daño. Algunos patógenos que ingresan por vía respiratoria pueden infectar otras partes del cuerpo y ocasionar enfermedades como el sarampión, la parotiditis epidémica y la rubéola.

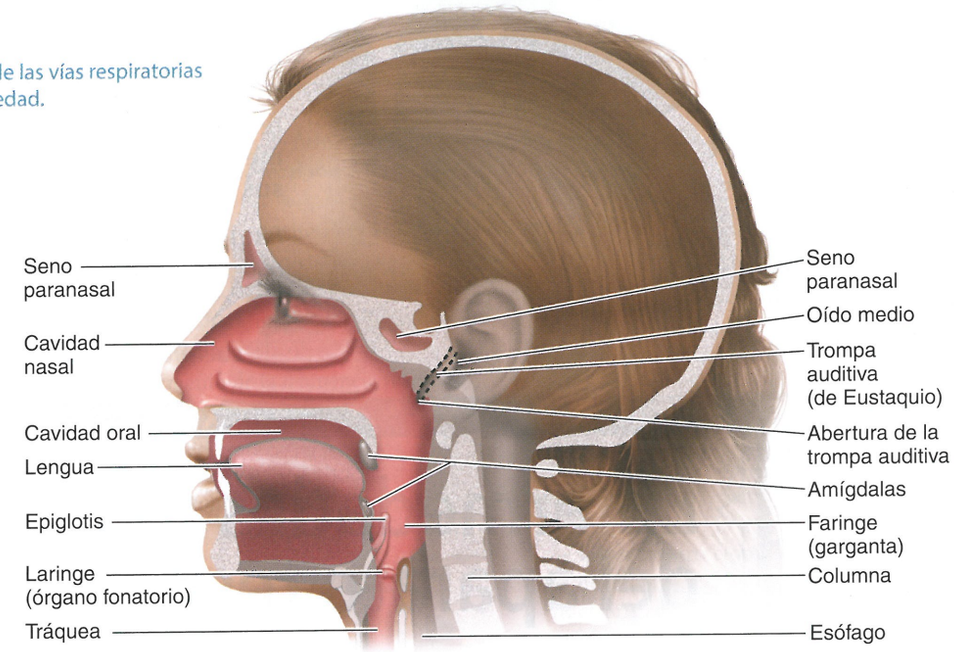
Las vías respiratorias altas tienen varias defensas anatómicas contra los patógenos transmitidos por el aire. Los vellos gruesos de la nariz filtran las grandes partículas de polvo del aire. La nariz está revestida por una mucosa que contiene numerosas células que secretan moco y poseen cilios. La porción superior de las fauces también tiene una membrana mucosa ciliada. El moco humedece el aire inhalado y atrapa polvo y microorganismos. Los cilios ayudan a eliminar estas partículas desplazándolas hacia la boca para su eliminación.

En la unión de la nariz y la garganta, hay masas de tejido linfoide, las amígdalas, que contribuyen a la inmunidad contra ciertas infecciones. Como la nariz y la garganta están conectadas con los senos paranasales, el aparato nasolagrimal y el oído medio, las infecciones suelen propagarse de una región a otra. Los microbios que escapan a estas defensas pueden ser capaces de causar infección. En el **Caso clínico** de este capítulo se describe una infección de este tipo causada por *Chlamydophila psittaci,* mostrada en la fotografía.

**Cuando infectan una célula huésped, las bacterias *Chlamydia* producen cuerpos reticulados no infecciosos (marrones) y cuerpos elementales infecciosos (rojos).**

**Figura 24.1 Estructuras de la vías respiratorias altas.**

? Nombre las defensas de las vías respiratorias altas contra la enfermedad.




## Estructura y función del aparato respiratorio

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**24-1** Describir cómo se previene el ingreso de microorganismos en el aparato respiratorio.

Es conveniente considerar el aparato respiratorio como compuesto por dos partes: las vías respiratorias altas y las vías respiratorias bajas. Las **vías respiratorias altas** comprenden la nariz, la faringe (garganta) y las estructuras asociadas con ellas, como el oído medio y las trompas auditivas (de Eustaquio) (Fig. 24.1). Los conductos provenientes de los senos paranasales y los conductos lacrimonasales provenientes del aparato lagrimal (formador de las lágrimas) desembocan en la cavidad nasal (véase Fig. 16.2, página 443). Las trompas auditivas presentes en el oído medio desembocan en la porción superior de la faringe.

Las **vías respiratorias bajas** están compuestas por la laringe (órgano fonador), la tráquea, los bronquios y los *alvéolos* (Fig. 24.2). Estos últimos son sacos de aire que constituyen el tejido pulmonar; dentro de ellos tiene lugar el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono entre los pulmones y la sangre. Nuestros pulmones contienen más de 300 millones de alvéolos, con una superficie para el intercambio gaseoso de 70 o más metros cuadrados en un adulto promedio. La membrana de doble capa que envuelve los pulmones es la *pleura*, o membrana pleural. Una mucosa ciliada reviste las vías respiratorias bajas hasta los bronquíolos y ayuda a evitar que los microorganismos alcancen los pulmones.

Las partículas atrapadas en la laringe, la tráquea y los bronquios se movilizan hacia la faringe por una acción ciliar conocida como *escalador ciliar* (véase Fig. 16.3, página 444). Si los microorganismos en verdad llegan a los pulmones, células fagocíticas denominadas *macrófagos alveolares* suelen localizarlos, ingerirlos y destruir a la mayoría de ellos. Los anticuerpos IgA presentes en secreciones como el moco respiratorio, la saliva y las lágrimas también ayudan a proteger las superficies de la mucosa del aparato respiratorio de muchos patógenos. Así, el cuerpo cuenta con varios mecanismos para eliminar los patógenos que causan las infecciones transmitidas por el aire.

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

✓ ¿Cuál es la función de los vellos de los conductos nasales? **24-1**

### Caso clínico: por las aves

Durante los últimos 2 días, Caille Nguyen ha tenido fiebre y está de mal humor. De hecho, toda la familia está enferma. Sus tres hijos, Gabbie, Steven y Tre, también tienen fiebre. El marido de Caille, Art, y Gabbie y Steven no tienen apetito y están comenzando a bajar de peso. Todos presentan tos seca. Al principio, Caille piensa que los niños solo están tristes por la pérdida de Bitsy, su querida cacatúa. La familia la había comprado en una tienda de mascotas 2 meses antes. Lamentablemente, Bitsy presentó cada vez más dificultad respiratoria y no pudo mantenerse erguida; debió ser sometida a eutanasia por un veterinario local la semana anterior.

**¿Qué podría estar causando los síntomas de la familia Nguyen? Siga leyendo para descubrirlo.**

676 692 693 695 698 701

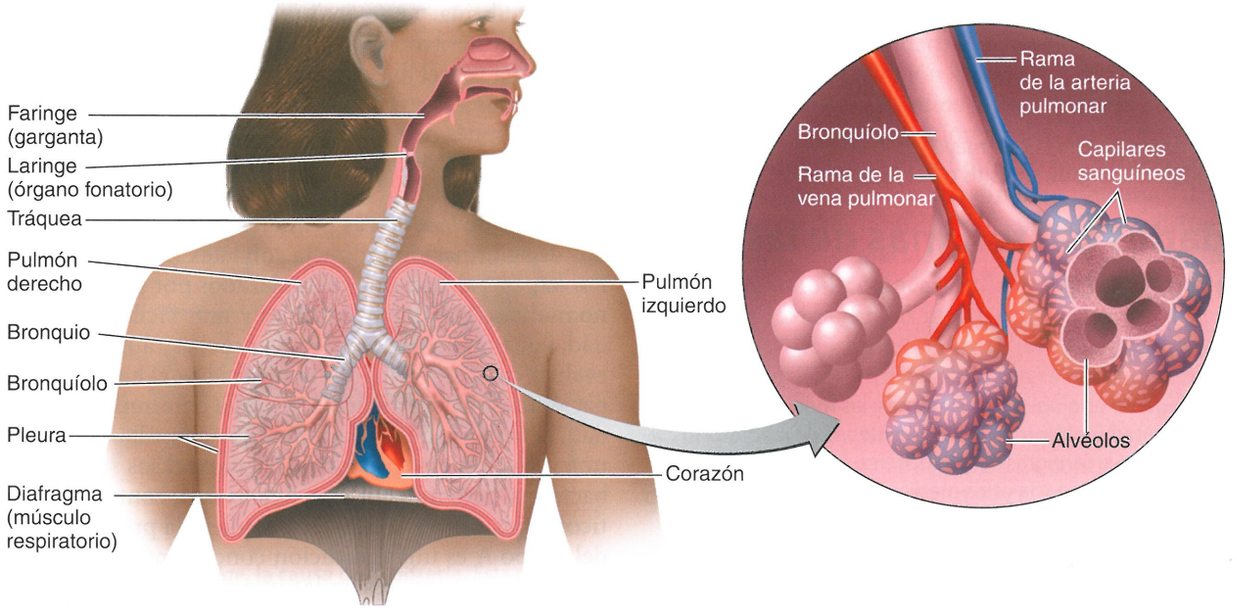



**Figura 24.2 Estructuras de las vías respiratorias bajas.**

? Nombre las defensas de las vías respiratorias bajas contra la enfermedad.

## Microflora normal del aparato respiratorio

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**24-2** Caracterizar la microflora normal de las vías respiratorias altas y bajas.

Una serie de microorganismos potencialmente patógenos forman parte de la microflora normal de las vías respiratorias altas. Sin embargo, por lo general no causan enfermedad, porque los microorganismos predominantes de la microflora normal suprimen su crecimiento al competir con ellos por los nutrientes y al producir sustancias inhibidoras.

Por el contrario, las vías respiratorias bajas son casi estériles –si bien la tráquea puede contener algunas bacterias– debido al funcionamiento en general eficaz del escalador ciliar de los bronquios.

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

✓ Normalmente, las vías respiratorias bajas son casi estériles. ¿Cuál es el principal mecanismo responsable? **24-2**

# Enfermedades microbianas de las vías respiratorias altas

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**24-3** Diferenciar entre faringitis, laringitis, amigdalitis, sinusitis y epiglotitis.

Como la mayoría de la gente sabe por experiencia personal, el aparato respiratorio es el sitio de muchas infecciones comunes. Enseguida se considerará la **faringitis**, inflamación de las mucosas de la garganta, o angina. Cuando la infección se localiza en la laringe, se habla de una **laringitis**, trastorno que afecta la capacidad de hablar. Los microorganismos que causan faringitis también pueden ocasionar inflamación de las amígdalas, o **amigdalitis**.

Los senos paranasales son cavidades en ciertos huesos craneales que se abren en la cavidad nasal. Tienen un revestimiento mucoso que se continúa con el de dicha cavidad. La infección de un seno paranasal con abundante secreción nasal de moco se denomina **sinusitis**. Si se obstruye el orificio a través del cual el moco abandona el seno paranasal, la presión interna puede causar dolor o cefalea. Estas enfermedades casi siempre son *autolimitadas*, lo que significa que suele haber recuperación incluso sin intervención médica.

Es probable que la enfermedad infecciosa más peligrosa de las vías respiratorias altas sea la **epiglotitis**, es decir la inflamación de la epiglotis, una estructura similar a un colgajo de cartílago que impide que el material ingerido ingrese en la laringe (véase Fig. 24.1). La epiglotitis es una enfermedad de evolución rápida que puede provocar la muerte en el término de unas horas. Es causada por patógenos oportunistas, en general *Haemophilus influenzae* tipo b. La vacuna anti-Hib, aunque dirigida sobre todo contra la meningitis (página

610), ha reducido de manera significativa la incidencia de epiglotitis en la población vacunada.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Cuál de los siguientes cuadros tiene mayor probabilidad de asociarse con cefalea: faringitis, laringitis, sinusitis o epiglotitis? **24-3**

# Enfermedades bacterianas de las vías respiratorias altas

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**24-4** Mencionar el agente etiológico, los síntomas, las medidas de prevención, el tratamiento preferido y las pruebas de laboratorio de identificación de la faringitis estreptocócica, la escarlatina, la difteria, la difteria cutánea y la otitis media.

Los patógenos transportados por el aire hacen su primer contacto con las mucosas del cuerpo cuando ingresan en las vías respiratorias altas. Varias enfermedades respiratorias o sistémicas inician ahí las infecciones.

## Faringitis estreptocócica (angina estreptocócica)

La **faringitis estreptocócica (angina estreptocócica)** es una infección respiratoria alta causada por *estreptococos del grupo A (GAS)*. Este grupo de bacterias grampositivas está formado únicamente por *Streptococcus pyogenes*, la misma bacteria responsable de muchas infecciones de piel y partes blandas, como el impétigo, la erisipela y la endocarditis bacteriana aguda.

La faringitis se caracteriza por inflamación local y fiebre (Fig. 24.3). Con frecuencia se observa amigdalitis, y los ganglios linfáticos cervicales aumentan de tamaño y son dolorosos a la palpación. Otra complicación frecuente es la otitis media (véase página 679).

La resistencia a la fagocitosis de los estreptococos del grupo A aumenta su patogenicidad. Estas bacterias también pueden producir enzimas especiales conocidas como *estreptocinasas*, que lisan los coágulos de fibrina, y *estreptolisinas*, que son citotóxicas para las células tisulares, los eritrocitos y los leucocitos protectores.

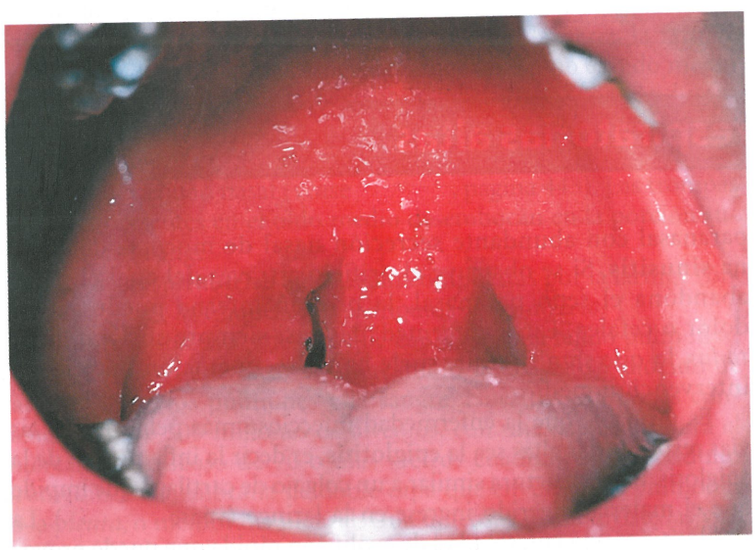


**Figura 24.3 Faringitis estreptocócica.** Obsérvese la inflamación.

? ¿Cómo se diagnostica la faringitis estreptocócica?

Alguna vez, el diagnóstico de la faringitis se basó en el cultivo de las bacterias a partir de un hisopado de fauces. Los resultados se obtenían después de una noche o más pero, a comienzos de la década de 1980, aparecieron las pruebas de detección rápida de antígenos capaces de identificar estreptococos del grupo A directamente en los hisopados de fauces. Las primeras pruebas rápidas utilizaban métodos de aglutinación indirecta con látex (véase Fig. 18.7, página 505). Por lo general, han sido reemplazados por pruebas de **enzimoinmunoanálisis (EIA),** más sensibles y más fáciles de leer. En la actualidad, hay un amplio espectro de pruebas rápidas en el mercado para evaluar casos de faringitis, lo que refleja el hecho de que millones de pacientes solicitan atención por esta enfermedad cada año. En realidad, la mayoría de los pacientes que consultan por angina no tienen una infección estreptocócica. Algunos casos son causados por otras bacterias, pero muchos se deben a virus, contra los cuales la antibioticoterapia resulta ineficaz. Ni siquiera la presencia de estreptococos del grupo A es una indicación concluyente de que sean la causa de la angina. En regiones en las que aparecen casos de fiebre reumática aguda, la recomendación es utilizar cultivo bacteriano y pruebas rápidas. Por fortuna, los estreptococos del grupo A siguen siendo sensibles a la penicilina, aunque ha aparecido cierta resistencia a la eritromicina.

En la actualidad, la mayoría de las veces la faringitis es transmitida por secreciones respiratorias, pero en alguna época se producían epidemias de faringitis estreptocócica transmitidas por la leche no pasteurizada.

## Escarlatina

Cuando la cepa de *Streptococcus pyogenes* que causa faringitis estreptocócica produce una *toxina eritrogénica* (enrojecimiento), la infección resultante se denomina **escarlatina**. Cuando la cepa produce esta toxina, está lisogenizada, es decir, infectada por un bacteriófago (véase Fig. 13.12, página 371). Recuérdese que esto significa que la información genética del bacteriófago (virus bacteriano) ha sido incorporada al cromosoma de la bacteria, de modo que se han alterado las características bacterianas. La toxina causa fiebre elevada y una erupción cutánea de color rosado o rojo, que probablemente se deba a una reacción de hipersensibilidad de la piel a la toxina circulante. La lengua tiene un aspecto manchado similar a una fresa y luego, cuando pierde su membrana superior, se torna muy roja y aumenta de tamaño. Clásicamente, se ha considerado que la escarlatina se asocia con faringitis estreptocócica, pero podría acompañar a una infección estreptocócica cutánea.

A lo largo del tiempo, la incidencia de la escarlatina ha variado en cuanto a la gravedad y la frecuencia. Hoy en día, es una enfermedad relativamente leve y rara.

## Difteria

Otra infección bacteriana de las vías respiratorias altas es la **difteria**, que hasta 1935 era la principal causa infecciosa de muerte en niños de los Estados Unidos. La enfermedad comienza con angina y fiebre, seguido de malestar general y tumefacción del cuello. El microorganismo responsable es *Corynebacterium diphtheriae*, un bacilo grampositivo que no forma endosporas y es pleomorfo, suele tener forma de maza y se tiñe de manera irregular (Fig. 24.4).

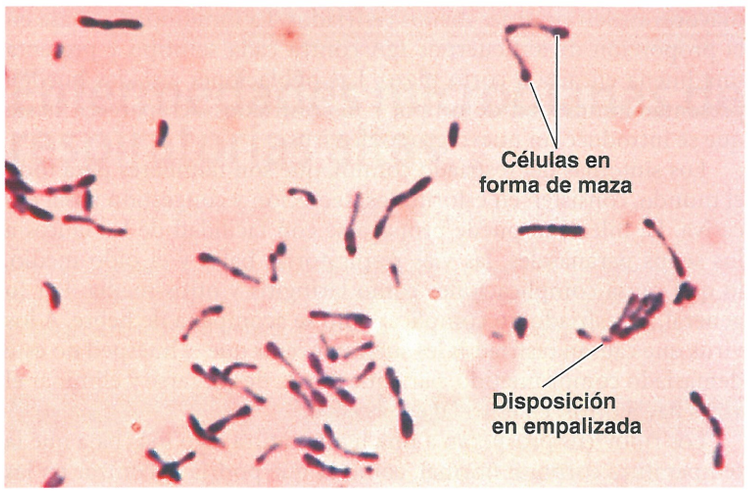



**Figura 24.4 *Corynebacterium diphteriae*, la causa de la difteria.** Esta coloración de Gram muestra la morfología en forma de maza; a menudo, se observa que las células en división se pliegan para formar figuras en forma de V e Y. Obsérvese también la disposición en empalizada.

? ¿Las corinebacterias son grampositivas o gramnegativas?

Parte del programa de vacunación habitual de los niños de los Estados Unidos es la **vacuna DTaP**, que protege contra la difteria, el tétanos y la tos ferina. En este nombre, la D representa toxoide diftérico, una toxina inactivada que induce la producción de anticuerpos contra la toxina diftérica. Véase más información sobre esta vacuna en las **Ilustraciones destacadas** sobre tos ferina (páginas 682-683).

*C. diphtheriae* se ha adaptado a una población en general inmunizada, y se detectan cepas relativamente no virulentas en las fauces de muchos portadores asintomáticos. La bacteria se transmite bien por vía aérea y es muy resistente a la desecación.

La característica de la difteria (de la palabra griega que significa cuero) es una membrana grisácea y resistente que se forma en las fauces en respuesta a la infección. Contiene fibrina, tejido muerto y células bacterianas, y puede obstruir por completo el ingreso de aire a los pulmones.

Estas bacterias no invaden los tejidos, pero cuando se encuentran lisogenizadas por un fago pueden producir una exotoxina poderosa que después circula por el torrente sanguíneo e interfiere en la síntesis de proteínas. Históricamente, la difteria fue la primera enfermedad en la que se identificó una causa tóxica. Solo 0,01 mg de esta toxina sumamente virulenta puede ser mortal. Por lo tanto, para que el tratamiento contra la toxina sea eficaz, este debe ser administrado antes de que la toxina ingrese en las células de los tejidos. Cuando la toxina afecta órganos como el corazón o los riñones, la enfermedad puede resultar rápidamente mortal. En otros casos, puede comprometer los nervios y provocar una parálisis parcial.

En la actualidad, el número de casos de difteria informados en los Estados Unidos cada año es de cinco o menos. En los niños pequeños, la enfermedad aparece sobre todo en grupos que no han sido vacunados por razones religiosas o de otra índole. Cuando la difteria era más frecuente, los contactos repetidos con cepas toxigénicas reforzaban la inmunidad, que de otro modo se debilita con el tiempo. En la actualidad, muchos adultos carecen de inmunidad debido a que la vacunación sistemática era menos accesible durante su infancia. Algunos estudios indican niveles de inmunidad eficaces en solo el 20% de la población adulta. En los Estados Unidos, cuando algún traumatismo en adultos exige aplicar toxoide tetánico, este suele combinarse con toxoide diftérico (vacuna Td).

La enfermedad también se expresa como **difteria cutánea**. En esta forma, *C. diphtheriae* infecta la piel, por lo general en una herida o una lesión cutánea similar, y hay mínima circulación sistémica de la toxina. En las infecciones cutáneas, las bacterias causan ulceraciones de cicatrización lenta que están cubiertas por una membrana gris. La difteria cutánea es bastante común en los países tropicales.

En el pasado, la difteria se propagaba sobre todo a los portadores sanos mediante gotitas infectadas. Se conocen casos respiratorios secundarios al contacto con difteria cutánea.

El diagnóstico de laboratorio por identificación bacteriana es difícil y requiere varios medios selectivos y diferenciales. La identificación se complica por la necesidad de diferenciar entre las cepas formadoras de toxina y no toxigénicas; ambas pueden encontrarse en el mismo paciente.

Los antibióticos, como la penicilina y la eritromicina, controlan el crecimiento de las bacterias, pero no neutralizan la toxina diftérica. Por lo tanto, solo deben utilizarse en combinación con la antitoxina.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Entre faringitis estreptocócica, escarlatina o difteria, ¿qué dos enfermedades suelen ser causadas por el mismo género de bacterias? **24-4**

## Otitis media

Una de las complicaciones más molestas del resfriado común o de cualquier infección de la nariz o la garganta es la infección del oído medio, **otitis media** u otalgia. Los patógenos provocan la formación de pus, lo que aumenta la presión contra el tímpano, con la consiguiente inflamación y dolor (**Fig. 24.5**). Este cuadro es muy frecuente en la primera infancia, porque la trompa auditiva que conecta el oído medio con la faringe es pequeña y más horizontal que en los adultos, por lo que se obstruye con mayor facilidad en caso de infección (véase **Fig. 24.1**).

Una serie de bacterias pueden causar otitis media. El patógeno aislado con más frecuencia es *Streptococcus pneumoniae* (alrededor del 35% de los casos). Otras bacterias implicadas con frecuencia son *Haemophilus influenzae* no encapsulado (20-30%), *Moraxella catarrhalis* (10-15%), *S. pyogenes* (8-10%) y *S. aureus* (1-2%). En alrededor de 3-5% de los casos no es posible detectar ninguna bacteria. Estos pueden ser ocasionados por infecciones virales; el aislamiento más frecuente corresponde a virus sincitial respiratorio (véase página 695).

La otitis media afecta al 85% de los niños menores de 3 años y es responsable de casi la mitad de las consultas a pediatras –se estima que en los Estados Unidos hay 8 millones de casos por año–. El tratamiento siempre supone que la causa es bacteriana, y se calcula que las infecciones óticas representan alrededor de la cuarta parte de las prescripciones de antibióticos. Las penicilinas de amplio espectro,

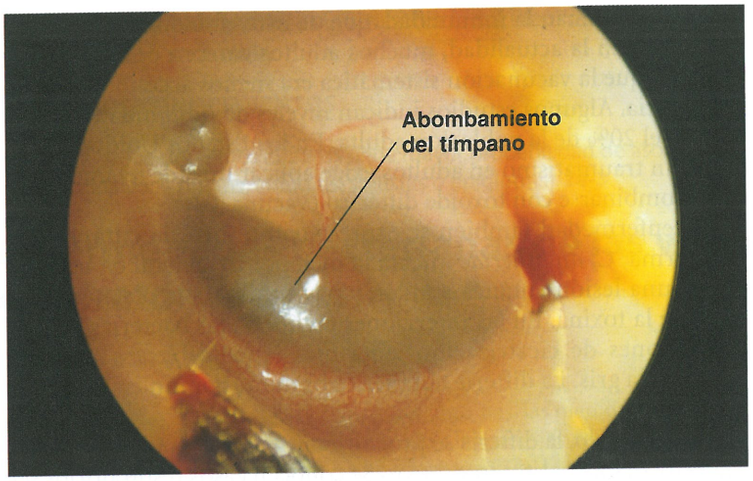



**Figura 24.5 Otitis media aguda, con abombamiento del tímpano.**

? ¿Cuál es la bacteria que con más frecuencia causa infecciones del oído medio?

como la amoxicilina, suelen ser la primera opción para los niños. En la actualidad, muchos médicos cuestionan el valor de los antibióticos porque no están seguros de que estos fármacos acorten la evolución de la enfermedad. Existe una vacuna conjugada cuyo objetivo es prevenir la neumonía causada por *S. pneumoniae*. Hasta ahora, la experiencia ha demostrado que la vacuna tiene el bienvenido efecto colateral de reducir la incidencia de otitis media en un 6-7%. Esta reducción puede no parecer muy importante, pero implica más de un millón de casos menos por año.

# Enfermedades virales de las vías respiratorias altas

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**24-5** Mencionar los agentes etiológicos y los tratamientos del resfriado común.

El resfriado común, quizá la afección con mayor prevalencia en los seres humanos (por lo menos en aquellos que viven en zonas templadas), es una enfermedad viral que afecta las vías respiratorias altas.

## Resfriado común

Más de un virus está implicado en la etiología del **resfriado común**. De hecho, hay cientos: se sabe que más de 200 virus diferentes que son miembros de varias familias virales distintas causan resfriados. En general, los procedimientos de identificación que requieren aislamiento y cultivo no logran identificar la causa de un resfrío. En cambio, nuevas técnicas que emplean PCR para investigar el DNA o el RNA viral tornan innecesario el cultivo, y con frecuencia detectan virus del resfriado antes desconocidos. La mayoría de los virus del resfriado son rinovirus (30-50%); los coronavirus también son importantes. De todos modos, los investigadores clasifican el 20-30% de los virus que causan resfriado como previamente desconocidos.

Las personas tienden a acumular inmunidad contra los virus de resfriados durante la vida, lo que puede explicar por qué las personas mayores suelen contraer menos resfriados. La inmunidad se basa en la proporción de anticuerpos IgA contra cada serotipo y presenta una buena eficacia a corto plazo. Las poblaciones aisladas pueden presentar inmunidad de grupo, y los resfriados desaparecen hasta que se introduce un nuevo grupo de virus.

Los síntomas del resfriado común, que son familiares para todo el mundo, consisten en estornudos, secreción y congestión nasal excesiva. La infección puede propagarse con facilidad de las fauces a los senos paranasales, las vías respiratorias bajas y el oído medio, lo que causa complicaciones como laringitis y otitis media. Por lo general, el resfriado no complicado no se acompaña de fiebre. A los virus que causan resfriados les suele convenir que el huésped no esté demasiado comprometido, para que pueda desplazarse y eliminar el virus hacia otros, en especial en el moco.

Los rinovirus prosperan a una temperatura algo más baja que la temperatura corporal normal, como la que podría encontrar en las vías respiratorias altas, que comunican con el medio externo. Nadie sabe con exactitud por qué el número de resfriados parece aumentar con el tiempo frío en las zonas templadas. No se sabe si el contacto más íntimo en interiores promueve una transmisión de tipo epidémico o si los cambios fisiológicos aumentan la susceptibilidad.

Un solo rinovirus depositado en la mucosa nasal suele ser suficiente para causar un resfriado. Sin embargo, es sorprendente el escaso acuerdo que existe sobre el modo en que los virus del resfriado se transmiten a un sitio de la nariz. Experimentos con cobayos y virus de la gripe muestran que los virus tienden a ser transportados en gotitas de vapor de agua transmitidas por el aire. En el aire seco (baja humedad) típico de la bajas temperaturas, las gotitas son más pequeñas y se mantienen más tiempo en el aire, lo que facilita la transmisión interpersonal. Al mismo tiempo, el aire más frío determina que el escalador ciliar funcione con más lentitud, lo que permite que los virus inhalados se diseminen por las vías respiratorias altas.

La investigación ha mostrado que, durante los primeros 3 días de un resfriado, el moco nasal contiene una alta concentración de virus del resfriado que se multiplican en las células nasales. (Si el moco es verde, la razón es que contiene muchos leucocitos con componentes que tienen hierro dirigidos a destruir patógenos). Los virus del moco permanecen viables en las superficies tocadas por dedos contaminados durante por lo menos varias horas. La sabiduría convencional es que el virus tiene mayor probabilidad de transmitirse por contacto de los dedos con las fosas nasales y los ojos (los conductos lagrimales están comunicados con la nariz). La transmisión también tiene lugar cuando los virus del resfriado de las gotitas generadas al toser o estornudar, transmitidas por el aire, se depositan en tejidos adecuados de la nariz y los ojos.

Como los resfriados son producidos por virus, los antibióticos no resultan útiles para su tratamiento. Los síntomas pueden aliviarse con antitusivos y antihistamínicos, pero estas medicaciones no aceleran la recuperación. Aún sigue siendo bastante válido el adagio médico que dice que un resfriado no tratado seguirá su evolución normal hasta la recuperación en una semana, mientras que con tratamiento la recuperación demandará 7 días.

Las enfermedades que afectan las vías respiratorias altas se resumen en **Enfoque en las enfermedades 24.1**.

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

✓ ¿Qué virus causan alrededor de la mitad de los casos de resfriado común, rinovirus o coronavirus? **24-5**

W

**ENFOQUE EN LAS ENFERMEDADES 24.1**

# Enfermedades microbianas de las vías respiratorias altas

El diagnóstico diferencial de las siguientes enfermedades suele basarse en los síntomas clínicos, y es posible utilizar el hisopado de fauces para cultivar bacterias. Por ejemplo, un paciente presenta fiebre y angina roja. Más tarde, aparece una membrana grisácea en la garganta. Se cultivaron bacilos grampositivos de la membrana. Utilice el siguiente cuadro para plantear un diagnóstico diferencial e identifique las infecciones que podrían causar estos síntomas. Véase la solución en el sitio web de este libro.



**La membrana grisácea en las fauces es una característica de esta enfermedad.**

| Enfermedad | Patógeno | Síntomas | Tratamiento |
|---|---|---|---|
| **ENFERMEDADES BACTERIANAS** | | | |
| **Epiglotitis** | *Haemophilus influenzae* | Inflamación de la epiglotis | Antibióticos; mantener la vía aérea<br>Prevención: vacuna anti-Hib |
| **Faringitis estreptocócica** (angina estreptocócica) | Estreptococos, en especial *Streptococcus pyogenes* | Inflamación de las mucosas de las fauces | Penicilina |
| **Escarlatina** | Cepas de *Streptococcus pyogenes* productoras de toxina eritrogénica | Exotoxina estreptocócica que causa enrojecimiento de la piel y la lengua, y descamación de la piel afectada | Penicilina |
| **Difteria** | *Corynebacterium diphteriae* | Formación de una membrana grisácea en la garganta; también hay una forma cutánea | Penicilina y antitoxina<br>Prevención: vacuna DTaP |
| **Otitis media** | Varios agentes, en especial *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* | Acumulación de pus en el oído medio que causa presión dolorosa sobre el tímpano | Antibióticos de amplio espectro<br>Prevención: vacuna antineumocócica |
| **ENFERMEDAD VIRAL** | | | |
| **Resfriado común** | Rinovirus, coronavirus | Síntomas familiares de tos, estornudos, secreción nasal | Sintomático |

# Enfermedades microbianas de las vías respiratorias bajas

Muchas de las mismas bacterias y virus que infectan las vías respiratorias altas también pueden infectar las vías bajas. Cuando hay compromiso de los bronquios, sobreviene una **bronquitis** o **bronquiolitis** (véase Fig. 24.2). Una complicación grave de la bronquitis es la **neumonía**, que afecta los alvéolos pulmonares.

## Enfermedades bacterianas de las vías respiratorias bajas

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

**24-6** Mencionar el agente etiológico, los síntomas, la prevención, el tratamiento preferido y las pruebas de laboratorio para la identificación de tos ferina y tuberculosis.

**24-7** Comparar las siete neumonías bacterianas consideradas en este capítulo.

**24-8** Mencionar la etiología, el modo de transmisión y los síntomas de la melioidosis.

Las enfermedades bacterianas de las vías respiratorias bajas comprenden la tuberculosis y los numerosos tipos de neumonía causada por bacterias. También pertenecen a esta categoría enfermedades menos conocidas, como la psitacosis y la fiebre Q.

### Tos ferina (pertussis)

La infección por la bacteria *Bordetella pertussis* causa **tos ferina**, o **pertussis**. *B. pertussis* es un pequeño cocobacilo gramnegativo y aerobio estricto, cuyas cepas virulentas poseen cápsula. Las bacterias se adhieren específicamente a las células ciliadas de la tráquea, lo que impide primero su acción ciliar y, después, las destruyen de manera progresiva (Fig. 24.6). Esto evita que el sistema escalador ciliar movilice el moco. *B. pertussis* produce varias toxinas. La *citotoxina traqueal*, una fracción fija de la pared celular de la bacteria, provoca

Ilustraciones destacadas

# Tos ferina

***Después de disminuir durante décadas, los casos de tos ferina comenzaron a aumentar otra vez en la década de 1990 y alcanzaron un máximo de más de 48 000 casos en una epidemia de 2012 en los Estados Unidos. ¿Por qué?***

### El triunfo sanitario de las vacunas contra la tos ferina

Antes de que existieran las vacunas, casi todos los niños de los Estados Unidos contraían tos ferina, y había cientos de miles de infecciones anuales. Alrededor de 6 000 personas morían cada año, en su mayoría niños menores de 5 años. Los que sobrevivían presentaban inmunidad de por vida.

### Deseo de una vacuna más segura

El componente pertussis de la vacuna DTP era originalmente una vacuna de células enteras inactivada por calor. La DTP era muy eficaz y confería excelente inmunidad a largo plazo. Pero la elaboración de cualquier vacuna de células enteras conlleva el riesgo de un error en el proceso que destruye a las bacterias. Un lote de vacuna con bacterias vivas puede causar infecciones en lugar de la deseada respuesta inmunitaria sin enfermedad.

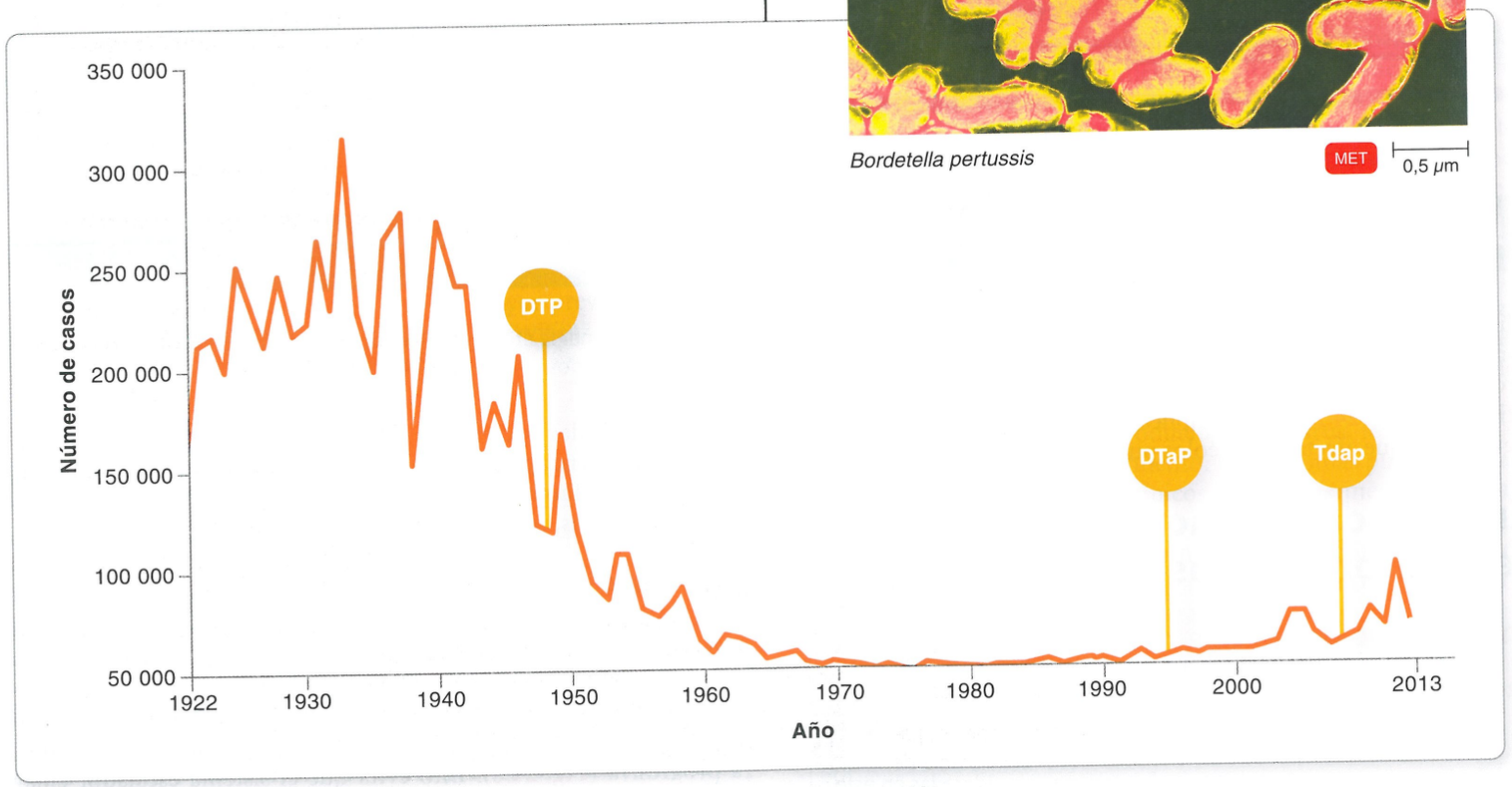
Este temor, junto con la evidencia de que la vacuna DTP causaba cuadros neurológicos en algunos niños, llevó a los funcionarios de salud de los Estados Unidos a buscar una vacuna más segura contra la tos ferina. En 1997, se eliminó por completo la DTP en ese país y se la reemplazó por la vacuna antidiftérica, antitetánica y antipertussis acelular (DTaP).

Como indica su nombre, la DTaP es una *vacuna acelular*. Dado que no contiene células enteras de pertussis, es más segura. Los niños reciben vacunación sistemática con DTaP.





*Bordetella pertussis* MET 0,5 μm




**Casos comunicados de tos ferina en los Estados Unidos: 1922-2013.** *Fuente*: CDC.

## *Nuevas vacunaciones de refuerzo combaten el resurgimiento de la tos ferina*

### Rastrear la incidencia y buscar respuestas

Tras la introducción gradual de la vacuna DTaP, los prestadores de salud comenzaron a comunicar casos de tos ferina a los departamentos de salud locales, estadísticas que se incorporaron a los informes nacionales publicados por los CDC. Los epidemiólogos observaron una tendencia al aumento de casos de tos ferina y comenzaron a estudiar posibles causas, como las siguientes:

- Puede haber habido una ruptura de la inmunidad colectiva. Parte del problema fue una declinación de la tasa de vacunación a partir de la década de 1990, cuando algunos padres evitaban o diferían la vacunación debido a temores infundados sobre los vínculos entre autismo y vacunaciones infantiles. Sin embargo, décadas de investigación no han detectado ninguna relación entre autismo y vacunación.
- *Bordetella pertussis* puede haber mutado de maneras que tornan menos eficaz la vacuna.
- La formulación más nueva DTaP puede haber sido menos eficaz que la formulación DTP antigua.
- Las mejores pruebas diagnósticas, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), pueden haber determinado una mayor comunicación de casos de tos ferina sin un aumento correspondiente de los casos entre la población.

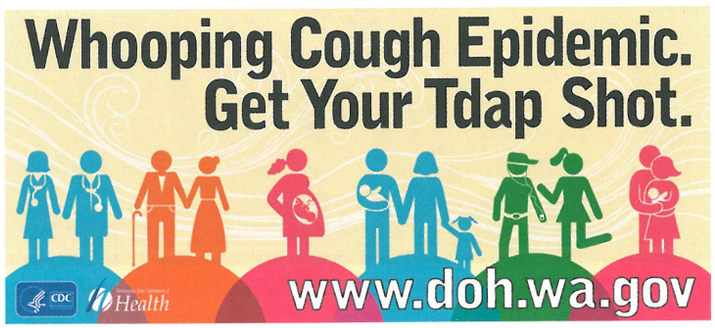
### Se detectó desaparición rápida de la inmunidad conferida por DTaP

Durante el brote de 2012, los investigadores observaron que una cantidad significativa de personas de 13-14 años habían contraído la enfermedad. Estos adolescentes tenían altas tasas de vacunación en la infancia, pero habían transcurrido algunos años desde la última de las cinco dosis de DTaP. Asimismo, este grupo correspondía a la primera generación que solo había recibido vacuna acelular. Los investigadores comenzaron a sospechar una desaparición rápida de la inmunidad conferida por la DTaP. Más investigaciones llevadas a cabo por el *Kaiser Permanente Vaccine Study Center* (Centro de estudios de vacunas Kaiser permanente) confirmaron la hipótesis de que la inmunidad a largo plazo lograda con la vacuna antipertussis acelular era menor que la esperada.

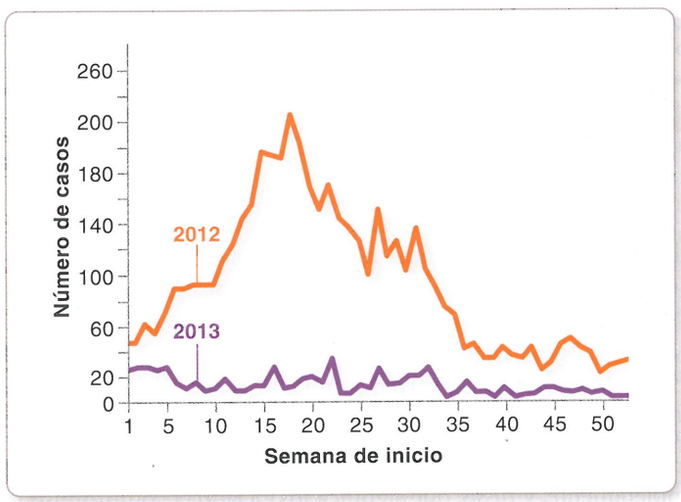
### Nuevas estrategias para combatir la tos ferina

Una vez que los epidemiólogos observaron la desaparición de la inmunidad en la población adolescente, elaboraron un plan para reducir la incidencia, que incluyó las siguientes medidas:

- Se recomendó un nuevo refuerzo de vacuna (una formulación ligeramente distinta de la DTaP, denominada Tdap) para adolescentes y adultos.
- En la actualidad, los CDC recomiendan que las embarazadas reciban refuerzos para proporcionar protección adicional a los recién nacidos.
- Algunas regiones implementaron un requisito de vacunación de refuerzo adicional contra tos ferina para asistir a escuelas públicas.
- Las campañas sanitarias del gobierno apuntaron a que tanto los pacientes como los cuidadores tomaran conciencia de la epidemia, de la desaparición de la inmunidad y de la necesidad de vacunaciones adicionales.




**Póster de salud pública de los CDC.**




**Número de casos de pertussis comunicados en el estado de Washington por semana de notificación, 2012 frente a 2013: *Weekly Pertussis Update for Washington State,*** October 5, 2013, Washington State Department of Health.

### ¿Están dando resultado las nuevas medidas?

Hay evidencia de que los aumentos de las tasas de refuerzo están disminuyendo la incidencia de la enfermedad. En Washington, un estado muy afectado por la tos ferina, las vacunaciones aumentaron 140% en 2012 respecto del año previo a la epidemia. Como muestra el gráfico de arriba, los casos de tos ferina de Washington en 2013 regresaron a niveles casi preepidémicos.

**CONCEPTOS CLAVE**

- El rastreo de la incidencia de la enfermedad y otros estudios de seguimiento son clave para identificar y encarar los problemas sanitarios. **(Véase Capítulo 14, "Epidemiología", páginas 407-412).**
- Las personas vacunadas actúan como una barrera importante contra la infección para los individuos que no son inmunes. **(Véase en Capítulo 14 "Inmunidad colectiva", página 397).**
- Las vacunas conllevan diferentes factores de riesgo y efectos, lo que en parte depende de cómo sean elaboradas. **(Véase Capítulo 18, "Tipos de vacuna y sus características", páginas 495-500).** En el caso de la tos ferina, la adopción de una vacuna con menos efectos colaterales ha implicado inmunidad de menor duración.

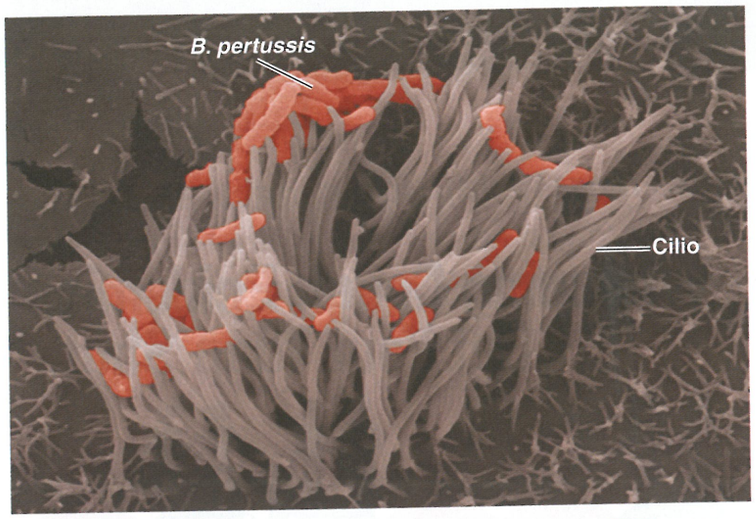



**Figura 24.6 Células ciliadas del aparato respiratorio infectadas por *Bordetella pertussis*.** Se observan células de *B. pertussis* (anaranjadas) que crecen en los cilios y que finalmente causarán la pérdida de las células ciliadas.

? ¿Cuál es el nombre de la toxina producida por *B. pertussis* que causa la pérdida de los cilios?

el daño de las células ciliadas, mientras que la *toxina pertusis* ingresa en el torrente sanguíneo y se asocia con los síntomas sistémicos de la enfermedad.

La tos ferina, que es fundamentalmente una enfermedad de la infancia, puede ser muy grave. El estadio inicial, denominado *estadio catarral*, se asemeja a un resfriado común. El segundo estadio, o *estadio paroxístico*, se caracteriza por ataques prolongados de tos. (El nombre *pertussis* proviene de los vocablos latinos *per*, que significa completamente, y *tussis*, que significa tos). Dado el compromiso de la actividad ciliar, se acumula moco, y la persona afectada intenta desesperadamente eliminar estas acumulaciones de moco mediante la tos. La intensidad de la tos en los niños pequeños realmente puede causar rotura de costillas. Las boqueadas inspiratorias entre los episodios de tos producen un gemido característico, que determina el nombre habitual de la enfermedad. Los episodios de tos tienen lugar varias veces al día durante 1 a 6 semanas. El tercer estadio, *estadio de convalecencia*, puede durar meses. Como los lactantes tienen menor capacidad de sobrellevar el esfuerzo de toser para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias, en ocasiones puede haber daño irreversible del cerebro.

El diagnóstico de la tos ferina se basa sobre todo en los signos y los síntomas clínicos. El patógeno puede cultivarse a partir de un hisopado de fauces; para obtenerlo, se introduce un alambre delgado a través de la nariz y se lo mantiene en la garganta mientras el paciente tose. El cultivo del microorganismo con requerimientos especiales exige especial cuidado. Como alternativas al cultivo, también es posible recurrir a PCR para investigar la presencia del patógeno en los hisopados, un procedimiento necesario para diagnosticar la enfermedad en lactantes.

El tratamiento de la tos ferina con antibióticos, la mayoría de las veces eritromicina u otros macrólidos, no es eficaz después del comienzo del estadio de tos paroxística, pero puede reducir la transmisión.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Otro nombre para pertussis es tos ferina. Este síntoma es causado por el ataque del patógeno a qué células. **24-6**

## Tuberculosis

En Europa, durante los siglos XVII a XIX, la **tuberculosis (TBC)** era responsable de un 20-30% de las muertes. Es probable que esto ejerciera una fuerte presión de selección para los genes que protegían contra la TBC en esta población. Sin embargo, en las últimas décadas, la infección concomitante con HIV ha sido una causa notoria de mayor susceptibilidad a la infección y también de rápida progresión de infección a enfermedad activa. Otros factores son las poblaciones cada vez mayores de individuos susceptibles en prisiones y otras instalaciones superpobladas, así como los ancianos o los desnutridos.

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, un bacilo delgado y aerobio estricto. Los bacilos crecen con lentitud (con un tiempo de generación de 20 horas o más), a veces forman filamentos y tienden a formar grupos (Fig. 24.7). Sobre la superficie de un medio líquido, su crecimiento se asemeja al de un hongo, lo que sugirió el nombre del género *Mycobacterium* (*myco* significa hongo).

Otra especie micobacteriana, *Mycobacterium bovis*, un patógeno sobre todo del ganado bovino, es la causa de la **tuberculosis bovina**, que se transmite a los seres humanos a través de leche o alimentos contaminados. La tuberculosis bovina representa menos del 1% de los casos de TBC en los Estados Unidos. Pocas veces hay transmisión interpersonal, pero antes de que se implementara la pasteurización de la leche y el desarrollo de métodos de control, como la prueba de

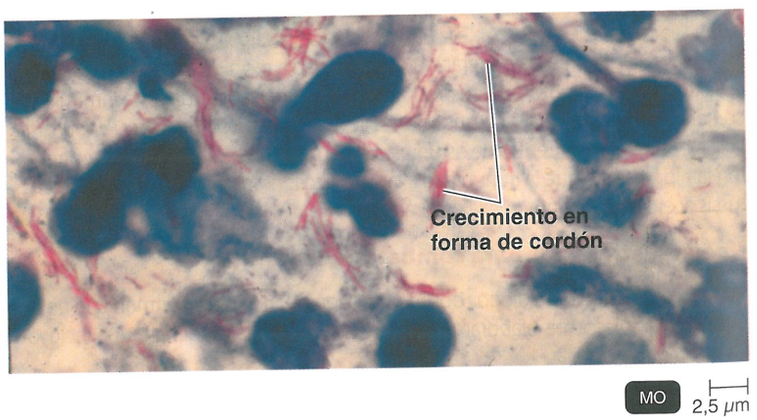



**Figura 24.7 *Mycobacterium tuberculosis*.** El crecimiento filamentoso similar a un hongo teñido de rojo aquí mostrado en un extendido de tejido pulmonar es responsable del nombre del microorganismo. En otras condiciones, crece como bacilos delgados e individuales. Un componente céreo de la célula, el factor cordón, determina esta disposición similar a una cuerda. La inyección del factor cordón causa efectos patógenos exactamente iguales a los ocasionados por los bacilos de la tuberculosis.

? ¿Qué característica de esta bacteria sugiere el uso del prefijo *mico-*?

la tuberculina para el ganado vacuno, esta enfermedad era una forma frecuente de tuberculosis en los seres humanos. Las infecciones por *M. bovis* causan una forma de tuberculosis que afecta sobre todo a los huesos o al sistema linfático. En otros tiempos, una manifestación frecuente de este tipo de tuberculosis era la deformación de la columna vertebral en forma de joroba.

Otras enfermedades micobacterianas también afectan a las personas que atraviesan los estadios tardíos de la infección por HIV. La mayoría de los aislamientos pertenecen a un grupo relacionado de microorganismos conocido como complejo *M. avium-intracellulare*. En la población general, las infecciones por estos patógenos son infrecuentes.

Tras la tinción con carbolfucsina, las micobacterias no pueden ser decoloradas con una mezcla de ácido y alcohol; por consiguiente, se las clasifica como *ácido-alcohol resistentes* (véase página 66). Esta característica refleja la composición inusual de su pared celular, que contiene gran cantidad de lípidos. Estos lípidos también podrían ser responsables de la resistencia de las micobacterias a agresiones ambientales, como la desecación. De hecho, estas bacterias pueden sobrevivir semanas en el esputo desecado y son muy resistentes a los antimicrobianos químicos utilizados como antisépticos y desinfectantes (véase **Cuadro 7.7**, página 195).

La tuberculosis es un buen ejemplo de equilibrio ecológico entre el huésped y el parásito en la enfermedad infecciosa. El huésped no suele advertir a los patógenos de tuberculosis que invaden su organismo y son derrotados, lo que ocurre el 90% de las veces. En cambio, si fallan las defensas inmunitarias, el huésped se vuelve muy consciente de la enfermedad resultante.

Una demostración trágica de la variación individual de la resistencia fue el desastre de Lübeck en Alemania en 1926. Por error, se inocularon cepas virulentas de *Mycobacterium tuberculosis* a 249 bebés, en lugar de la cepa atenuada de la vacuna. Aunque todos los niños recibieron el mismo inóculo, solo hubo 76 muertes, y el resto no presentó un cuadro grave.

La mayoría de las veces, la tuberculosis se adquiere por inhalación del bacilo. Solo las partículas muy pequeñas que contienen de uno a tres bacilos alcanzan los pulmones, donde suelen ser fagocitadas por un macrófago en los alvéolos (véase **Fig. 24.2**). Los macrófagos de un individuo sano se activan ante la presencia de los bacilos, y en general los destruyen. Alrededor de tres cuartos de los casos de TBC afectan los pulmones, pero también pueden ser infectados otros órganos.

## Patogenia de la tuberculosis

La **Figura 24.8** muestra la patogenia de la tuberculosis. Es probable que un factor importante de la patogenicidad de las micobacterias sea la intensa estimulación de una respuesta inflamatoria en el huésped por los ácidos micólicos de la pared celular. La figura ilustra la situación en la que fallan las defensas del organismo y la enfermedad progresa a un desenlace fatal. Sin embargo, la mayoría de las personas derrotarán una posible infección mediante macrófagos activados, en especial si la dosis infectante es baja.

1-2 Si la infección progresa, el huésped aísla los patógenos en una lesión separada por una pared denominada *tubérculo* (que significa bulto o nudo), una característica de la que deriva el nombre de la enfermedad.

3-4 Cuando la enfermedad se detiene en este punto, las lesiones curan con lentitud y se calcifican. Se las visualiza con claridad en las radiografías y se denominan *complejos de Ghon*. (La tomografía computarizada [TC] es más sensible que las radiografías para detectar lesiones tuberculosas).

5 Si las defensas del organismo fracasan en este estadio, el tubérculo se rompe y libera bacilos virulentos a las vías respiratorias pulmonares y, después, a los sistemas circulatorio y linfático.

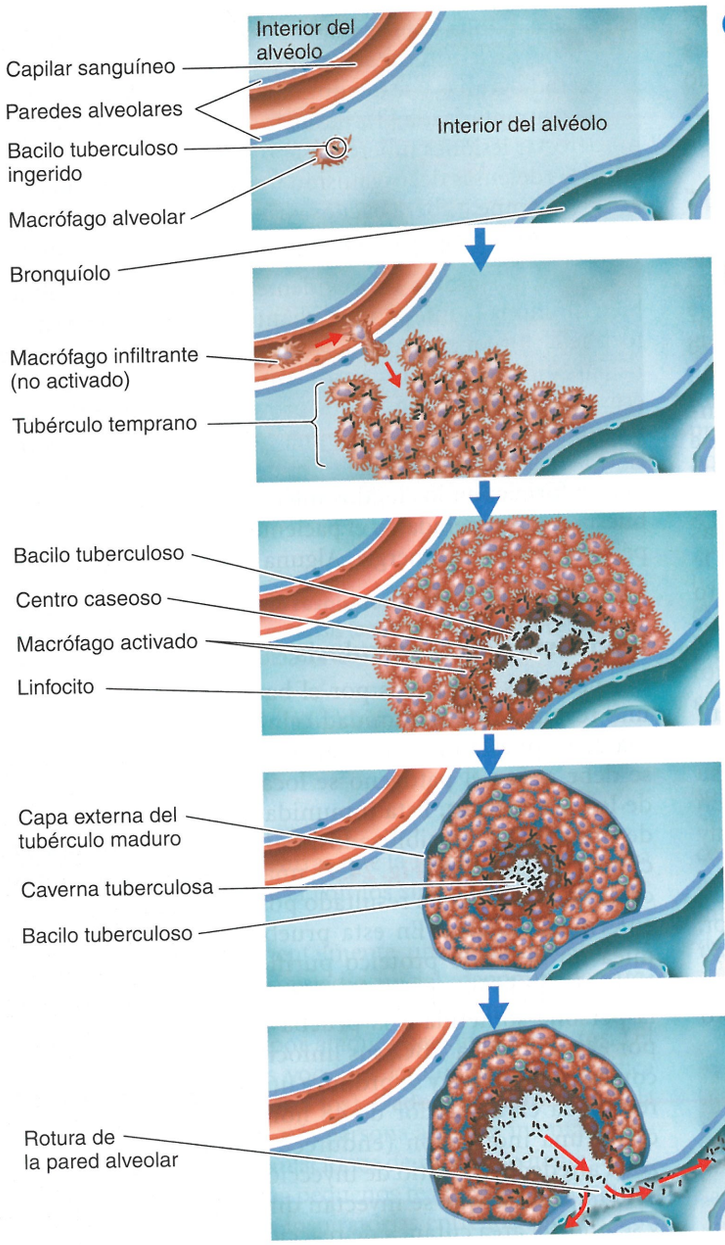
La tos, el síntoma más evidente de la infección pulmonar, también disemina la infección mediante aerosoles bacterianos. El esputo puede tornarse sanguinolento a medida que sobreviene lesión tisular, y finalmente los vasos sanguíneos pueden presentar tanta erosión que se rompen, lo que provoca una hemorragia fatal. La infección diseminada se denomina *tuberculosis miliar* (el nombre deriva de los numerosos tubérculos del tamaño de una semilla de mijo que se forman en los tejidos infectados). Las defensas restantes del huésped son superadas, y el paciente presenta pérdida de peso y una pérdida general de energía. Alguna vez, la TBC se conocía también como *consunción*.

## Diagnóstico de tuberculosis

Las personas infectadas por el bacilo de la tuberculosis generan una respuesta de inmunidad celular contra la bacteria. Esta forma de respuesta inmunitaria, en lugar de la inmunidad humoral, se debe a que el patógeno se localiza en su mayor parte dentro de los macrófagos. Esta inmunidad, que implica la participación de linfocitos T sensibilizados, es la base de la **intradermorreacción tuberculínica** (**Fig. 24.9**), una prueba de detección sistemática de la infección. Un resultado positivo no indica necesariamente enfermedad activa. En esta prueba, se inyecta por vía intradérmica un derivado proteico purificado del bacilo de la tuberculosis obtenido por precipitación a partir de cultivos en caldo. Si la persona sometida a la prueba ha sido infectada en el pasado por el bacilo de la TBC, sus linfocitos T sensibilizados reaccionan con estas proteínas y se produce una reacción de hipersensibilidad retardada en alrededor de 48 horas. Esta reacción se manifiesta como una induración (endurecimiento) y enrojecimiento de la zona alrededor del sitio de inyección. Es probable que la *prueba de Mantoux*, en la que se inyectan diluciones de 0,1 mL de antígeno y se mide el área cutánea de reacción, sea la prueba de tuberculina más precisa.

Una intradermorreacción tuberculínica positiva en un niño muy pequeño es una indicación probable de un caso activo de tuberculosis. En las personas de más edad, es probable que solo indique hipersensibilidad secundaria a una infección previa o a vacunación, no un caso activo actual. No obstante, señala la necesidad de realizar un examen posterior, por ejemplo, una radiografía o una TC de tórax para detectar lesiones pulmonares, y de intentar aislar la bacteria.

El paso inicial en el diagnóstico de laboratorio de los casos activos es el examen microscópico de extendidos, como esputo. Según la opinión médica reciente, el examen microscópico de 125 años de antigüedad utilizado habitualmente no detecta la mitad de los casos. La confirmación del diagnóstico de TBC por aislamiento de la bacteria plantea dificultades, porque el patógeno crece son suma lentitud. La formación de una colonia podría demandar de 3 a 6 semanas, y se suman otras 3 a 6 semanas para completar una identificación fiable.




1. Los bacilos tuberculosos que alcanzan los alvéolos pulmonares son ingeridos por los macrófagos, pero a menudo algunos sobreviven. Hay infección, pero no síntomas de la enfermedad.
2. Los bacilos tuberculosos que se multiplican en los macrófagos causan una respuesta quimiotáctica que trae más macrófagos y otras células defensivas a la zona. Estas forman una capa circundante y, a su vez, un tubérculo temprano. La mayoría de los macrófagos circundantes no son exitosos para destruir las bacterias, pero liberan enzimas y citocinas que causan inflamación lesiva para el pulmón.
3. Después de algunas semanas, aparecen los síntomas de la enfermedad cuando muchos de los macrófagos mueren, liberan bacilos tuberculosos y forman un centro caseoso en el tubérculo. Los bacilos tuberculosos aerobios no crecen bien en esta localización. Sin embargo, muchos pueden permanecer latentes (TBC latente) y servir de base para una reactivación ulterior de la enfermedad. La enfermedad puede detenerse en este estadio, y las lesiones se calcifican.
4. En algunos individuos, los síntomas de la enfermedad aparecen cuando se forma un tubérculo maduro. La enfermedad progresa a medida que el centro caseoso se agranda en el proceso denominado licuefacción. Ahora, el centro caseoso se agranda y forma una *caverna tuberculosa* ocupada por aire, en la que los bacilos aerobios se multiplican fuera de los macrófagos.
5. La licuefacción continúa hasta que el tubérculo se rompe, lo que permite que los bacilos se derramen en un bronquíolo y, así, se diseminen por todo el pulmón y después, por los sistemas circulatorio y linfático.

**Figura 24.8 Patogenia de la tuberculosis.** Esta figura representa la progresión de la enfermedad cuando fallan las defensas del organismo. En la mayoría de los individuos por lo demás sanos, la infección se detiene y no sobreviene tuberculosis mortal.

? Casi una tercera parte de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*. ¿Muestra el estudio de esta figura por qué esto no es igual a que la tercera parte de la población mundial *tenga* tuberculosis?

En los últimos años ha habido progresos considerables en el desarrollo de pruebas diagnósticas rápidas, por lo menos en los países más prósperos. Estas pruebas en sangre, las pruebas QuantiFERON-TB Gold In-Tube® (QFT-GIT) y T-SPOT TB® (T-Spot), miden el interferón γ de una persona. Son las pruebas preferidas para personas que han recibido vacunación.

Una nueva prueba de PCR automatizada (Xpert MTB/RIF®) permite diagnosticar TBC por detección de *M. tuberculosis* en el término de 90 minutos. Al mismo tiempo, determina la resistencia un antibiótico importante contra la TBC, la rifampicina. Puede ser utilizada por empleados con escasa capacitación, pero su desventaja es el alto coste.

La evidencia indica que, en comparación con la intradermorreacción, estas pruebas rápidas tienen especificidad más alta y menos reactividad cruzada con la vacuna BCG (véase a continuación la sección sobre vacunas contra la TBC). No distinguen infección latente de infección activa. Parece probable que estos análisis reemplacen la intradermorreacción tuberculínica en muchos usos, en especial cuando la reactividad cruzada con la vacunación con BCG representa un problema. Si se

pudieran adoptar en todo el mundo en los centros de tratamiento de la TBC, ayudarían a evitar millones de muertes relacionadas con TBC.

## Tratamiento de la tuberculosis

El primer antibiótico eficaz para el tratamiento de la TBC fue la estreptomicina, que se introdujo en 1944 y que aún se utiliza. Todos los fármacos empleados en la actualidad fueron desarrollados hace décadas. Aun el *curso breve* de tratamiento de la TBC (hay variaciones del esquema según la sensibilidad del microorganismo y otros factores) exige que el paciente cumpla con un mínimo de 6 meses de tratamiento. Se requiere tratamiento con múltiples fármacos para evitar la aparición de cepas resistentes. Por lo general, este incluye cuatro fármacos: isoniazida, etambutol, pirazinamida y rifampicina, que se consideran **fármacos de primera línea**. Si la cepa de *M. tuberculosis* es susceptible a los fármacos, el esquema puede inducir la curación. La probabilidad de que pueda aparecer resistencia es mayor, porque muchos pacientes no cumplen fielmente este esquema tan prolongado, que puede comprender 130 dosis de los fármacos.

Además de los fármacos de primera línea, hay una serie de **fármacos de segunda línea** que pueden prescribirse, sobre todo si aparece resistencia a las alternativas. Comprenden varios aminoglucósidos, fluoroquinolonas y ácido para-aminosalicílico (PAS). Son menos eficaces que los fármacos de primera línea, tienen efectos colaterales tóxicos o pueden no comercializarse en algunos países.

Se requiere tratamiento prolongado porque el bacilo de la tuberculosis crece con mucha lentitud o solo está latente (el único fármaco eficaz contra el bacilo latente es la pirizinamida), y muchos antibióticos solo son eficaces contra células en crecimiento. Asimismo, el bacilo puede ocultarse durante períodos prolongados en los macrófagos o en otras localizaciones difíciles de alcanzar con los antibióticos.

No resulta sorprendente que hayan surgido problemas con casos de TBC causados por cepas **resistentes a múltiples fármacos (RMF)**. Estas se definen como resistentes a los dos fármacos de primera línea más eficaces, isoniazida y rifampicina. Además, han aparecido cepas que también son resistentes a los fármacos de segunda línea más eficaces, como cualquier fluoroquinolona, y a por lo menos uno de los tres fármacos de segunda línea inyectables, como los aminoglucósidos *amikacina* o *kanamicina*, así como al polipéptido *capreomicina*. Estos casos, definidos como **extensamente farmacorresistentes (XFR)**, son casi intratables y están emergiendo en todo el mundo. Otra consideración es que del 30 al 90% de las personas con TBC también son positivas para HIV, con el daño asociado del sistema inmunitario. En un estudio, todos los pacientes con pruebas positivas tanto para HIV como para tuberculosis extensamente farmacorresistente murieron dentro de los 3 meses del diagnóstico.

Es evidente que existe una urgente necesidad de nuevos fármacos eficaces para tratar la TBC, en especial los casos extensamente farmacorresistentes. En 2012, se aprobó la bedaquilina para el tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos en adultos.

## Investigación de la sensibilidad a fármacos

Los métodos actuales basados en cultivos para investigar la sensibilidad a fármacos, que se considera el así llamado patrón de referencia, pueden demandar hasta 4-8 semanas para conocer los resultados finales. Ciertos análisis desarrollados en forma reciente aprovechan el hecho de que el patógeno crece más rápido en medios líquidos. Estos análisis son útiles para determinar de manera simultánea el diagnóstico y la sensibilidad a fármacos. El *Microscopic-Observation Drug-Susceptibility Assay* (MODS, Análisis de sensibilidad a fármacos por observación microscópica) se basa en la observación directa del crecimiento en forma de cordón (véase Fig. 24.7) de *M. tuberculosis* en cultivos líquidos, requiere solo 6-8 días y es relativamente económico. La determinación de la sensibilidad a la rifampicina es de alrededor del 100% y se puede considerar un marcador de posible resistencia a otro fármacos. Recuérdese que el análisis diagnósticos Xpert MTB/RIF® también investiga con rapidez la resistencia a la rifampicina. Otro análisis, Hain Genotype MTBDRplus®, es una prueba diagnóstica fiable, rápida y bastante económica que también puede emplearse para detectar cepas farmacorresistentes. Es un análisis por PCR que incluso es posible utilizar en muestras de esputo. En el término de 1 o 2 días permite la detección diagnóstica de *M. tuberculosis* y también posibilita evaluar la resistencia a rifampicina e isoniazida.

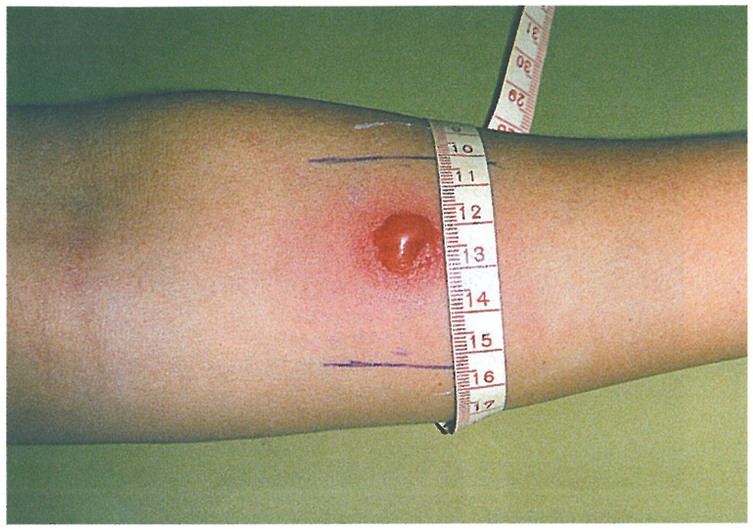
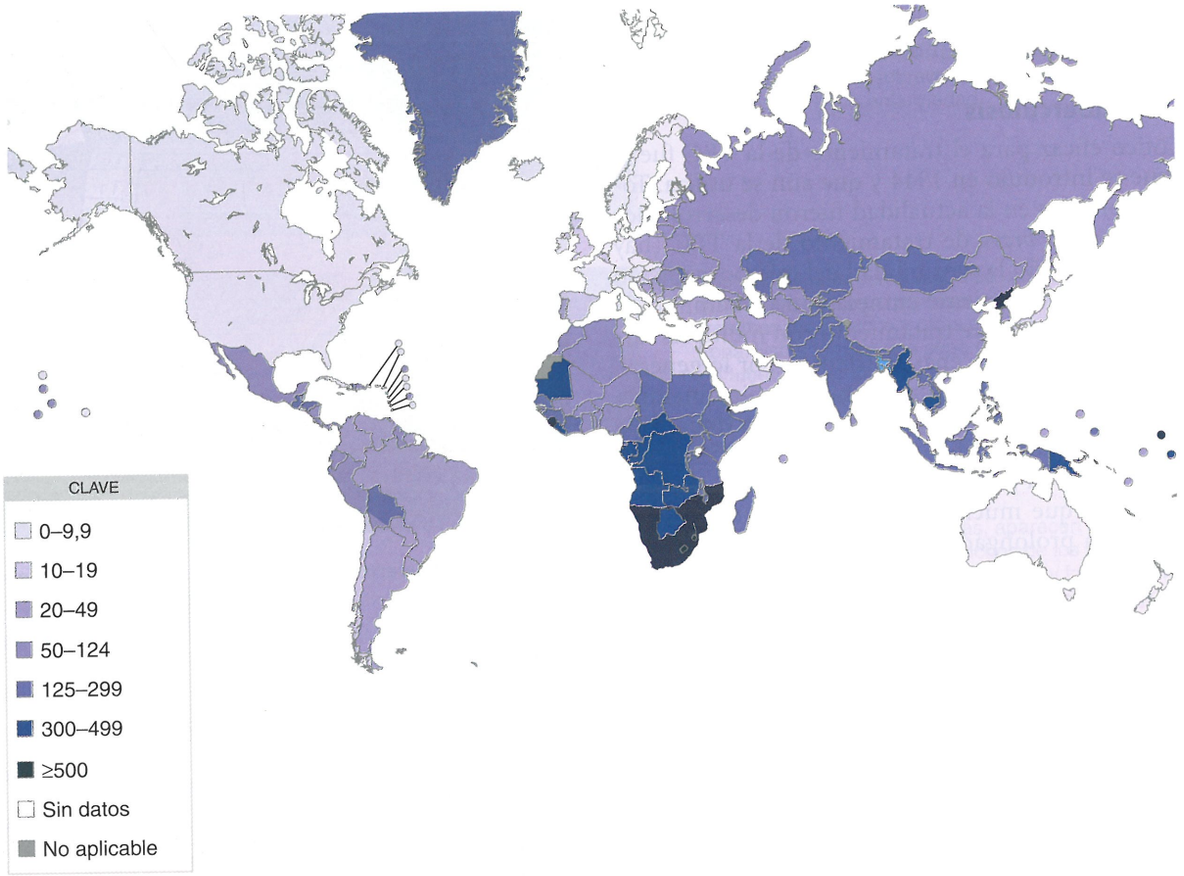



**Figura 24.9 Intradermorreacción tuberculínica en el antebrazo.**

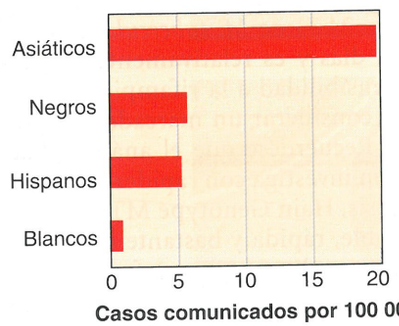
? ¿Qué indica una intradermorreacción tuberculínica positiva?

## Vacunas contra la tuberculosis

La **vacuna BCG** es un cultivo vivo de *M. bovis* que se ha tornado avirulento tras cultivos prolongados en medios artificiales (BCG significa bacilo de Calmette y Guérin, los científicos franceses que aislaron originalmente la cepa). La vacuna BCG está disponible desde la década de 1920 y es una de las vacunas más utilizadas en el mundo. En 1990 se estimó que el 70% de los niños de edad escolar del mundo la habían recibido. Sin embargo, en los Estados Unidos, la vacuna solo se recomienda hoy en día para ciertos niños de alto riesgo con intradermorreacciones negativas. Las personas que han recibido la vacuna presentan una reacción positiva a la intradermorreacción tuberculínica. Este siempre ha sido un argumento en contra de su uso generalizado en los Estados Unidos. Otro argumento contra la administración universal de la vacuna BCG es su




**(a)** Incidencia mundial estimada de tuberculosos, por 100 000 habitantes




**(b)** Casos de tuberculosis comunicados por 100 000 habitantes entre grupos étnicos estadounidenses en 2012.

**Figura 24.10 Distribución de la tuberculosis. (a)** Tuberculosis en todo el mundo. **(b)** Tuberculosis en los Estados Unidos. Tasas entre grupos étnicos estadounidenses.

*Fuente:* Organización Mundial de la Salud (OMS), 2014. *MMWR* 12(11):201-205, March 22, 2013.

? ¿Cómo se puede eliminar la tuberculosis?

eficacia muy irregular. La experiencia ha mostrado que es bastante eficaz cuando se la administra a niños de corta edad, pero que en los adolescentes y los adultos a veces tiene una eficacia cercana a cero. Lo que es peor, se ha observado que los niños infectados por HIV, que son los que más la necesitan, suelen presentar una infección fatal por vacuna BCG. Un trabajo reciente indica que la exposición a miembros del complejo *M. avium-intracellulare* que a menudo se encuentran en el ambiente puede interferir en la eficacia de la vacuna BCG, lo que podría explicar por qué esta resulta más eficaz en etapas tempranas de la vida, antes de que haya gran exposición a esas micobacterias del ambiente. Se encuentran en etapa experimental varias vacunas nuevas, pero requerirán grandes cantidades de muestras humanas y varios años de seguimiento para su evaluación.

## Incidencia mundial de tuberculosis

La tuberculosis ha surgido como una pandemia global (Fig. 24.10a). Se estima que 9 millones de personas presentan tuberculosis ac-

tiva todos los años, y que la infección provoca más de 2 millones de muertes anuales. (En todo el mundo, la incidencia de TBC per cápita está descendiendo a alrededor del 1% por año. Sin embargo, la población mundial crece aproximadamente 2% por año; por consiguiente, la cantidad total de casos nuevos de TBC todavía está aumentando). Es probable que un tercio de la población mundial esté infectada. Asimismo, el HIV y la tuberculosis son casi inseparables, y la tuberculosis es la principal causa directa de muerte en gran parte del mundo afectado por HIV. En los Estados Unidos, la mayoría de los casos de TBC, alrededor de 10 000 casos anuales, afectan a individuos nacidos en el extranjero que son infectados en sus países de origen (Fig. 24.10b).

## Neumonías bacterianas

El término *neumonía* se aplica a muchas infecciones pulmonares, la mayoría de las cuales son causadas por bacterias. La neumonía más frecuente es la causada por *Streptococcus pneumoniae*, que representa alrededor de las dos terceras partes de los casos y, por consiguiente, se denomina *neumonía típica*. Las neumonías causadas por otros microorganismos, que pueden incluir hongos, protozoos, virus y otras bacterias, se conocen como *neumonías atípicas*. En la práctica, esta diferenciación es cada vez menos clara.

Las neumonías también se denominan de acuerdo con las porciones de las vías respiratorias bajas que afectan. Por ejemplo, si se infectan los lóbulos pulmonares, la neumonía se denomina *neumonía lobular*; las neumonías causadas por *S. pneumoniae* suelen ser de este tipo. *Bronconeumonía* indica la infección de los alvéolos pulmonares adyacentes a los bronquios. La *pleuritis* es una complicación frecuente de diversas neumonías, en las que la pleura presenta inflamación dolorosa. (Véase **Enfoque en las enfermedades 24.2**).

### Neumonía neumocócica

La neumonía causada por *S. pneumoniae* se denomina **neumonía neumocócica**. *S. pneumoniae*, una bacteria grampositiva ovoide (Fig. 24.13), también es una causa frecuente de otitis media, meningitis y sepsis. Los pares de células están rodeados por una cápsula densa, que determina su resistencia a la fagocitosis. Estas cápsulas también son la base de la diferenciación serológica de los neumococos en por lo menos 90 serotipos. La mayoría de las infecciones humanas son causadas solo por 23 variantes, que son la base de las vacunas actuales. Antes de la antibioticoterapia, se utilizaban antisueros dirigidos contra estos antígenos capsulares para tratar la enfermedad.

La neumonía neumocócica afecta los bronquios y los alvéolos (véase Fig. 24.2). Los síntomas consisten en fiebre elevada, dificultad respiratoria y dolor torácico. (Por lo general, las neumonías atípicas tienen un comienzo más lento, y fiebre y dolor torácico de menor intensidad). Los pulmones presentan un aspecto rojizo, debido a la dilatación de los vasos sanguíneos. Como respuesta a la infección, los alvéolos son ocupados por algunos eritrocitos, neutrófilos (véase **Cuadro 16.1**, página 447) y líquido proveniente de los tejidos circundantes. El esputo tiene color oxidado por la sangre proveniente de los pulmones que se elimina con la tos. Los neumococos pueden invadir el torrente sanguíneo, la cavidad pleural que rodea el pulmón y, en ocasiones, las meninges. No hay ninguna toxina bacteriana que tenga una relación clara con la patogenicidad.

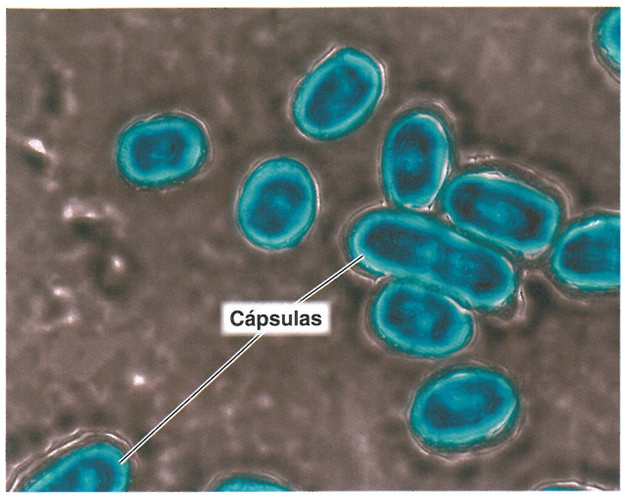



**Figura 24.11 *Streptococcus pneumoniae*, la causa de la neumonía neumocócica.** Algunos de los cocos de la fotografía se están dividiendo y aparecen como óvalos extendidos. La cápsula prominente refracta luz y se visualiza como un contorno brillante.

**?** ¿Qué componente de la célula es el antígeno primario?

Es posible arribar a un diagnóstico presuntivo mediante el aislamiento de los neumococos en las fauces, el esputo y otros líquidos orgánicos. Los neumococos se pueden distinguir de otros estreptococos alfa-hemolíticos si se observa la inhibición de su crecimiento alrededor de un disco de optocina (clorhidrato de etilhidrocupreína) o se puede practicar una prueba de solubilidad en bilis. Una nueva prueba que detecta un antígeno específico de *S. pneumoniae* en orina, que se practica en el consultorio del médico, permite arribar al diagnóstico con una exactitud del 93% en 15 minutos.

Hay muchos portadores sanos de neumococos. La virulencia de las bacterias parece basarse sobre todo en la resistencia del portador, que puede disminuir a causa del estrés. Muchas de las enfermedades de los adultos mayores terminan en una neumonía neumocócica.

La recurrencia de la neumonía neumocócica no es infrecuente, pero los tipos serológicos suelen ser distintos. Antes de la antibioticoterapia, la tasa de mortalidad alcanzaba el 25%; en la actualidad, disminuyó a menos del 1% en los pacientes más jóvenes tratados en un estadio evolutivo temprano de su enfermedad. En pacientes mayores hospitalizados, la tasa de mortalidad se aproxima al 20%.

La resistencia a la penicilina representa un problema cada vez mayor, y está siendo reemplazada por varios otros fármacos, en especial macrólidos y fluoroquinolonas.

Recientemente, se ha introducido una vacuna antineumocócica conjugada que ha resultado eficaz para prevenir la infección por los siete serotipos incluidos en ella. Asimismo, ha ejercido un efecto colectivo indirecto mostrado por la reducción de otras enfermedades, como otitis media, atribuibles a neumococo.




**Figura 24.12 Colonias de *Mycoplasma pneumoniae*, la causa de la neumonía por micoplasmas.**

? ¿Estas colonias podrían verse sin aumento?

## Neumonía por *Haemophilus influenzae*

*Haemophilus influenzae* es un cocobacilo gramnegativo, y la coloración de Gram del esputo diferenciará este tipo de neumonía de la neumocócica. Los pacientes que presentan alcoholismo, desnutrición, cáncer o diabetes muestran una susceptibilidad especial. La identificación diagnóstica del patógeno utiliza medios especiales que determinan requerimientos de factores X y V (véase página 301). Las cefalosporinas de segunda generación son resistentes a las β-lactamasas producidas por muchas cepas de *H. influenzae* y, por consiguiente, suelen ser los fármacos de elección.

## Neumonía por micoplasmas

Los micoplasmas, que carecen de paredes celulares, no crecen en las condiciones utilizadas habitualmente para recuperar la mayoría de los patógenos bacterianos. Debido a esta característica, las neumonías causadas por micoplasmas a menudo se confunden con neumonías virales.

La bacteria *Mycoplasma pneumoniae* es el agente etiológico de la **neumonía por micoplasmas**. Este tipo de neumonía fue descubierto cuando estas infecciones atípicas respondieron a las tetraciclinas, lo que indicó que el patógeno no era un virus. La neumonía por micoplasmas es un tipo frecuente de neumonía en adultos jóvenes y niños. Puede representar hasta el 20% de las neumonías, aunque ya no es una enfermedad de notificación obligatoria. Los síntomas, que persisten durante tres semanas o más, consisten en fiebre de bajo grado, tos y cefalea. En ocasiones, son lo bastante graves para exigir hospitalización. Otros términos para denominar a esta enfermedad son *neumonía atípica primaria* (es decir, la neumonía más común no causada por neumococo) y *neumonía errante*.

Cuando los aislamientos provenientes de hisopados de fauces y esputo crecen en un medio de cultivo que contiene suero de caballo y extracto de levadura, algunos forman colonias características con aspecto de "huevo frito" (Fig. 24.12). Las colonias son tan pequeñas que deben observarse con aumento. Los micoplasmas tienen aspectos muy variados porque carecen de paredes celulares (véase Fig. 11.24, página 311).

El diagnóstico basado en la recuperación de los patógenos podría ser inútil para el tratamiento, porque se requieren tres o más semanas para el desarrollo de estos microorganismos de crecimiento lento. Sin embargo, en los últimos años hubo una avance importante en las pruebas diagnósticas, que incluyen la PCR y pruebas serológicas que detectan anticuerpos IgM contra *M. pneumoniae*.

El tratamiento con antibióticos, por ejemplo tetraciclina, suele acelerar la desaparición de los síntomas, pero no elimina la bacteria, de modo que el paciente continúa portándola durante varias semanas.

## Legionelosis

La **legionelosis,** o **enfermedad de los legionarios,** recibió atención pública por primera vez en 1976, cuando se produjeron varias muertes entre miembros de la Legión Americana que habían asistido a una reunión en Filadelfia. Como no pudo hallarse una causa bacteriana evidente, las muertes se atribuyeron a una neumonía viral. La investigación exhaustiva, en su mayor parte dirigida a localizar una presunta rickettsia, finalmente permitió identificar una bacteria desconocida hasta ese momento, un bacilo gramnegativo aerobio conocido ahora como *Legionella pneumophila*, capaz de replicarse dentro de los macrófagos. En la actualidad, se han identificado más de 44 especies de *Legionella*, no todas las cuales causan enfermedad.

La enfermedad se caracteriza por fiebre elevada (de 40,5 °C), tos y síntomas generales de neumonía. No parece haber transmisión de persona a persona. Estudios recientes mostraron que la bacteria puede aislarse con facilidad de las aguas naturales. Además, los microbios pueden crecer en el agua de las torres de enfriamiento de los sistemas de aire acondicionado, lo que podría implicar que algunas epidemias producidas en hoteles, zonas comerciales urbanas y hospitales fueron causadas por transmisión aérea. Se han rastreado brotes recientes hasta piscinas de hidromasaje, humidificadores, duchas, fuentes decorativas e, incluso, tierra para jardinería.

Asimismo, se ha observado que el microorganismo habita en las tuberías de agua de muchos hospitales. La mayoría de los hospitales mantienen la temperatura del agua caliente relativamente baja (43-55 °C) como medida de seguridad, y en las partes más frías del sistema se mantiene de manera inadvertida una buena temperatura para el crecimiento de *Legionella*. Esta bacteria es considerablemente más resistente al cloro que la mayor parte de las otras bacterias y puede sobrevivir durante períodos prolongados en agua con una concentración baja de cloro. La evidencia indica que *Legionella* existe fundamentalmente en biopelículas que son muy protectoras. A menudo, las bacterias son ingeridas por las amebas que se transmiten por el agua cuando estas están presentes, pero continúan su proliferación, e incluso pueden sobrevivir dentro de amebas enquistadas. El método más satisfactorio para la desinfección del agua en los hospitales que necesitan controlar la contaminación por *Legionella* ha sido la instalación de sistemas de ionización de cobre-plata.

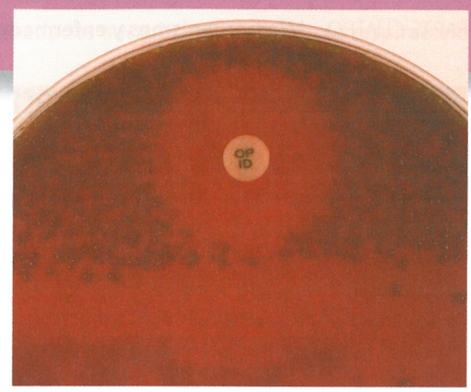
Según parece, la enfermedad siempre ha sido bastante frecuente, aun cuando no era reconocida. Cada año se comunican más de 1 000 casos, pero se estima que la incidencia real supera los 25 000 anuales. Los hombres mayores de 50 años son los que tienen mayor probabilidad de contraer legionelosis, en especial grandes fumadores, los que abusan de alcohol y los que tienen enfermedades crónicas. (Véase **Enfoque clínico**, página 694).

ENFOQUE EN LAS ENFERMEDADES 24.2

# Neumonías bacterianas frecuentes

La neumonía es una causa importante de enfermedad y muerte en niños de todo el mundo, y la séptima causa de muerte en orden de frecuencia en los Estados Unidos. Puede ser causada por diversos virus, bacterias y hongos. Para probar que una bacteria es la causa de la neumonía, se la aísla de hemocultivos o, en algunos casos, de aspirados pulmonares.

Un hombre de 27 años con antecedentes de asma es hospitalizado por tos progresiva de 4 días de evolución y 2 días de picos febriles. Se cultivan cocos grampositivos en pares en una muestra de sangre. Utilice el siguiente cuadro para identificar infecciones que podrían causar estos síntomas. Véase la solución en el sitio web de este libro.



**Prueba de inhibición con optocina de las bacterias cultivadas en agar-sangre.**

| Enfermedad | Patógeno | Síntomas | Reservorio | Diagnóstico | Tratamiento |
|---|---|---|---|---|---|
| **Neumonía neumocócica** | *Streptococcus pneumoniae* | Los alvéolos pulmonares infectados se llenan de líquido; interfiere en la captación de oxígeno | Seres humanos | Prueba de inhibición con optocina o prueba de solubilidad en bilis positivas; tipificación serológica de las bacterias | Fluoroquinolonas<br>Prevención: vacuna antineumocócica |
| **Neumonía por *Haemophilus influenzae*** | *Haemophilus influenzae* | Los síntomas se asemejan a los de la neumonía neumocócica | Seres humanos | Aislamiento; medios especiales por requerimientos nutricionales | Cefalosporinas |
| **Neumonía por micoplasmas** | *Mycoplasma pneumoniae* | Síntomas respiratorios leves pero persistentes; fiebre baja, tos, cefalea | Seres humanos | PCR y pruebas serológicas | Tetraciclinas |
| **Legionelosis** | *Legionella pneumophila* | Neumonía potencialmente mortal | Agua | Cultivo en medios selectivos; sonda de DNA | Eritromicina |
| **Psitacosis (ornitosis)** | *Chlamydophila psittaci* | Los síntomas, si hay alguno, son fiebre, cefalea, escalofríos | Aves | Crecimiento de bacterias en huevos o cultivo celular | Tetraciclinas |
| **Neumonía por clamidias** | *Chlamydophila pneumoniae* | Enfermedad respiratoria leve; se asemeja a neumonía por micoplasmas | Seres humanos | Pruebas serológicas | Tetraciclinas |
| **Fiebre Q** | *Coxiella burnetti* | Enfermedad respiratoria leve que dura 1-2 semanas; hay complicaciones ocasionales, como endocarditis | Mamíferos grandes; se puede transmitir por leche no pasteurizada | Crecimiento en cultivo celular | Doxiciclina y cloroquina |

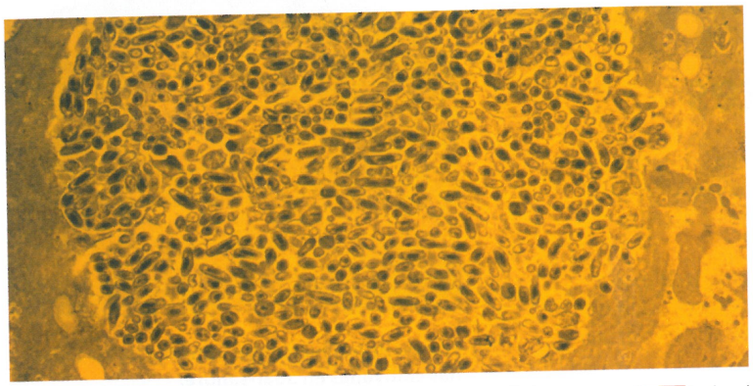
*L. pneumophila* también es responsable de la **fiebre de Pontiac**, en esencia, otra forma de legionelosis. Sus síntomas son fiebre, mialgias y, en general, tos. La enfermedad es leve y autolimitada. Durante los brotes de legionelosis, pueden aparecer ambas formas de la enfermedad.

El mejor método diagnóstico es el cultivo en un medio selectivo con carbón y extracto de levadura. También es posible examinar las muestras respiratorias mediante inmunofluorescencia y existe una sonda de DNA. Los fármacos de elección para el tratamiento son la eritromicina y otros antibióticos macrólidos, por ejemplo, azitromicina.

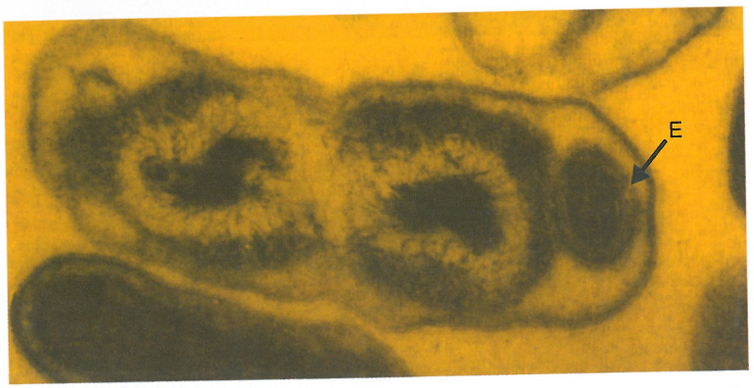
## Psitacosis (ornitosis)

El término **psitacosis** proviene de la asociación de la enfermedad con aves psitácidas, como los periquitos y otros loros. Más adelante, se observó que la enfermedad también podía ser transmitida por muchas otras aves, como palomas, pollos, patos y pavos. Por consiguiente, ha comenzado a emplearse el término más general **ornitosis**.

El agente causal es *Chlamydophila psittaci*, una bacteria gramnegativa intracelular estricta. Hace poco, se revisó la taxonomía de este microorganismo. El nombre del género se modificó de *Chlamydia* a *Chlamydophila*. Este cambio taxonómico también se hizo con *C. pneumoniae* (véase a continuación la exposición sobre neumonía por *clamidias*). Nosotros continuaremos utilizando el término genérico *clamidias*. Una de las características que diferencia a las clamidias de las rickettsias, que también son bacterias intracelulares estrictas, es que las primeras forman **cuerpos elementales** diminutos como parte de su ciclo vital (véase Fig. 11.15, página 305). A diferencia de la mayoría de las rickettsias, los cuerpos elementales son resistentes a las agresiones ambientales; por consiguiente, pueden transmitirse a través del aire y no requieren la picadura de un vector para transferir el agente infeccioso directamente de un huésped a otro.



**(a)** Masas de *Coxiella burnetii* que crecen en una célula placentaria. MET 2 μm




**(b)** Esta célula recién se ha dividido; obsérvese el cuerpo similar a una endospora (E), que probablemente sea responsable de la relativa resistencia del microorganismo. MET 0,5 μm

**Figura 24.13 *Coxiella burnetii*, la causa de la fiebre Q.**

? ¿Cuáles son los dos modos de transmisión de la fiebre Q?

La psitacosis es una forma de neumonía que suele provocar fiebre, cefalea y escalofríos. Las infecciones subclínicas son muy comunes, y el estrés parece aumentar la susceptibilidad a la enfermedad. La desorientación, o incluso el delirio en algunos casos, indica que puede haber compromiso del sistema nervioso.

La enfermedad pocas veces se transmite de una persona a otra, pero suele propagarse por contacto con los excrementos y otros exudados de las aves. Uno de los modos de transmisión más frecuentes es la inhalación de partículas secas de excremento. Por su parte, los pájaros suelen tener síntomas como diarrea, plumas alborotadas, enfermedad respiratoria y un aspecto general de decaimiento. Los periquitos y otros loros que se venden en el comercio en general, aunque no siempre, están libres de la enfermedad. Muchas aves portan el patógeno en el bazo sin presentar síntomas y solo se enferman cuando sufren un episodio de estrés. Los empleados de tiendas de mascotas y las personas que crían pavos son las que presentan el mayor riesgo de contraer la enfermedad.

El diagnóstico se efectúa mediante el aislamiento de la bacteria en huevos embrionados o en cultivos celulares. Es posible practicar pruebas serológicas para identificar el microorganismo aislado. No se dispone de vacuna, pero las tetraciclinas son eficaces para el tratamiento de seres humanos y animales. La recuperación de la enfermedad no confiere una inmunidad eficaz, aun cuando el suero de convaleciente presente un título elevado de anticuerpos.

En los Estados Unidos, se comunican menos de 100 casos y muy pocas muertes la mayor parte de los años. El peligro principal es el diagnóstico tardío. Antes de que existiera la antibioticoterapia, la tasa de mortalidad era de alrededor del 15-20%.

## Neumonía por clamidias

Se descubrió que los brotes de una enfermedad respiratoria en poblaciones de estudiantes universitarios eran causados por una clamidia. Originalmente, se consideró que el patógeno era una cepa de *C. psittaci*, pero se le ha asignado el nombre de especie *Chlamydophila pneumoniae*, y la enfermedad se conoce como **neumonía por clamidias**. Desde el punto de vista clínico, esta neumonía se asemeja a la neumonía por micoplasmas. (También hay evidencia firme de la asociación entre *C. pneumoniae* y aterosclerosis, el depósito de grasas que obstruye las arterias).

En apariencia, la enfermedad se transmite de persona a persona, probablemente por vía respiratoria. Casi la mitad de la población estadounidense tiene anticuerpos contra el microorganismo, una indicación de que es una enfermedad frecuente. Varias pruebas serológicas son útiles para el diagnóstico, pero la variación antigénica complica los resultados. El antibiótico más eficaz es la tetraciclina.

## Fiebre Q

Hacia mediados de la década de 1930 hizo su aparición en Australia una neumonía seudogripal no comunicada con anterioridad. En ausencia de una causa evidente, el trastorno se denominó **fiebre Q** (del inglés, *query*, que significa interrogante), como bien podría haberse denominado "fiebre X". Más adelante, el agente etiológico se identificó como la bacteria intracelular parasitaria estricta *Coxiella burnetii* (Fig. 24.13a). En la actualidad se la clasifica como un miembro de las gamma-proteobacterias. Junto con otras bacterias de este grupo (como los géneros *Franciscella* y *Legionella*), tiene la capacidad de multiplicarse dentro de las células. La mayoría de las bacterias intracelulares, como las rickettsias, no son lo suficientemente resistentes

### Caso clínico

Cuando los síntomas de la familia empeoran, Caille solicita un turno con el doctor Cantwell, el médico de la familia. Debido a los síntomas respiratorios, el doctor Cantwell solicita radiografías de tórax, que confirman neumonía lobular en Caille, Art y Steven. Mientras se encuentran en el consultorio del médico, los niños le cuentan al doctor Cantwell sobre Bitsy y lo mucho que extrañan a su cacatúa. El médico, al tener en cuenta que las cacatúas son aves psitácidas, extrae una muestra de sangre para investigación de anticuerpos, prescribe tetraciclinas y les solicita a todos que regresen en 1 mes para tomar muestras de suero de la etapa de convalecencia.

**¿Por qué el doctor Cantwell desea investigar los sueros?**

para sobrevivir a la transmisión aérea, pero este microorganismo es una excepción.

La fiebre Q tiene un amplio espectro de síntomas clínicos, y la evaluación sistemática revela que alrededor del 60% de los casos ni siquiera son sintomáticos. Por lo general, los casos de *fiebre Q aguda* se manifiestan por fiebre alta, cefaleas, dolor muscular y tos. La sensación de malestar general puede persistir durante meses. Se observa compromiso cardíaco en alrededor del 2% de los pacientes con cuadros agudos, y este es la causa de los raros casos mortales. En los casos de *fiebre Q crónica*, la manifestación mejor conocida es la endocarditis (véase página 641). Pueden transcurrir de 5 a 10 años entre la infección inicial y la aparición de la endocarditis, y como estos pacientes muestran pocos signos de enfermedad aguda, la asociación con fiebre Q a menudo pasa inadvertida. La antibioticoterapia y el diagnóstico más temprano han reducido la tasa de mortalidad de la fiebre Q crónica a menos del 5%.

*C. burnetii* es un parásito de varios artrópodos, en especial de las garrapatas del ganado bovino, y se transmite entre los animales por las picaduras de las garrapatas. Los animales infectados son vacas, cabras y ovejas, así como la mayoría de los mamíferos domésticos. En los animales, la infección suele ser subclínica. Las garrapatas del ganado bovino propagan la enfermedad entre el ganado lechero, y los microbios se eliminan en las heces, la leche y la orina del ganado infectado. Una vez establecida la enfermedad en un rebaño, se mantiene por transmisión por aerosoles. Los seres humanos contraen la enfermedad por ingestión de leche no pasteurizada y por inhalación de aerosoles de microbios generados en establos lecheros, en especial en el momento del parto a partir del material placentario, que contiene más de mil millones de bacterias por gramo.

La inhalación de un solo patógeno es suficiente para causar la infección, y muchas personas que trabajan con el ganado han adquirido por lo menos infecciones subclínicas. También están expuestos a este riesgo los obreros que trabajan en las plantas de procesamiento de carnes y cueros. La temperatura de pasteurización de la leche, que al principio estaba destinada a eliminar el bacilo de la tuberculosis, se elevó ligeramente en 1956 para garantizar la destrucción de *C. burnetii*. En 1981 se descubrió un cuerpo similar a una endospora que puede explicar esta resistencia al calor (**Fig. 24.13b**). Este cuerpo resistente se asemeja más al cuerpo elemental de las clamidias que a las endosporas bacterianas típicas.

El patógeno puede identificarse por aislamiento y cultivo en huevos de embrión de pollo o en cultivos celulares. Los empleados de laboratorio que investigan anticuerpos específicos contra *Coxiella* en el suero de un paciente pueden realizar pruebas serológicas.

Si bien se trata de una enfermedad de distribución mundial, en los Estados Unidos la mayoría de los casos de fiebre de Q se producen en los estados del oeste. La enfermedad es endémica en California, Arizona, Oregon y Washington. Se cuenta con una vacuna para el personal de laboratorio y otro personal de alto riesgo. La doxiciclina es el antibiótico recomendado para el tratamiento. Cuando en las infecciones crónicas el crecimiento dentro de los macrófagos torna resistente a *C. burnetii*, la actividad microbicida puede restablecerse por medio de la combinación de doxiciclina con cloroquina, un antipalúdico. La cloroquina eleva el pH del fagosoma, lo que aumenta la eficacia de la doxiciclina.

## Melioidosis

En 1911 se comunicó una enfermedad nueva entre los drogadictos de Rangoon, Birmania (ahora Myanmar). El patógeno bacteriano, *Burkholderia pseudomallei*, es un bacilo gramnegativo previamente ubicado en el género *Pseudomonas*. Como se asemejaba mucho a la bacteria que causa el muermo, una enfermedad que afecta a los caballos, esta enfermedad se denominó **melioidosis**, del griego *melis* (moquillo de los asnos) y *eidos* (semejanza). Ahora es reconocida como una enfermedad infecciosa importante en el sudeste asiático y en el norte de Australia, donde el patógeno presenta una amplia distribución en los suelos húmedos. La mayoría de las veces afecta a individuos con disminución de la capacidad inmunitaria, con frecuencia diabéticos. Se comunican casos esporádicos en África, el Caribe, América Central y del Sur, y Oriente Medio. También hay muchas especies de animales susceptibles.

Desde el punto de vista clínico, la melioidosis suele presentarse como una neumonía. La mortalidad es secundaria a la diseminación, que se manifiesta por shock séptico. En el sudeste asiático, la tasa de mortalidad es de alrededor del 50%, y en Australia, se aproxima al 20%. Sin embargo, también puede aparecer como abscesos en distintos tejidos corporales que se asemejan a la fascitis necrosante (véase **Fig. 21.8**, página 585), como sepsis grave e incluso como una encefalitis. El modo de transmisión fundamental es la inhalación, pero existen vías de infección alternativas como la inoculación a través de heridas punzantes y la ingestión. Alrededor del 7% de los soldados estadounidenses que regresaron de Vietnam mostraban evidencia serológica de exposición, que fue máxima entre la tripulación de helicópteros, probablemente por inhalación. Los períodos de incubación pueden ser muy prolongados y todavía aparecen casos ocasionales de comienzo tardío en esta población. En los últimos años, ha habido brotes de melioidosis en Asia. Se produjo un grupo de casos en un pueblo alejado del oeste de Australia después de un terremoto, y en Taiwán se comunicó un brote limitado después del destructivo tifón de 2005.

### Caso clínico

El doctor Cantwell sospecha psitacosis debido a la evidencia de patología respiratoria y contacto reciente con una cacatúa. Los Nguyen se sienten mejor cuando regresan para que se les extraiga la muestra de suero de la fase de convalecencia al mes siguiente. A continuación, se muestran los resultados de la inmunofluorescencia indirecta de sus sueros.

| Miembro de la familia Nguyen | Título contra *Chlamydophila psittacci* | |
|---|---|---|
| | Suero de la fase aguda | Suero de la fase de convalecencia |
| Caille | 0 | 0 |
| Art | 32 | 16 |
| Gabbie | 64 | 32 |
| Steven | 64 | 32 |
| Tre | 128 | 64 |

**¿Qué indican estos resultados?**

ENFOQUE CLÍNICO

# Brote

A medida que lea este recuadro, el lector verá las preguntas que se formulan los epidemiólogos a sí mismos y entre sí mientras tratan de resolver un problema clínico. Intente responder cada pregunta como si fuera un epidemiólogo.

1. Jerry Roberts, un hombre de 64 años, consulta a su médico de atención primaria por fiebre, malestar general y tos. Sus vacunas están actualizadas, incluida la DTaP. Su cuadro empeora durante varios días; tiene dificultad respiratoria y su temperatura se eleva a 40,4 °C. Se lo hospitaliza, y los pulmones presentan signos de inflamación leve con secreción acuosa, clara. En la fotografía, se muestra la coloración de Gram de las bacterias aisladas del paciente.

**¿Qué enfermedades son posibles?**

2. El mismo día, Antonio Viviano, un hombre de 37 años, concurre al departamento de urgencias porque tiene dificultad respiratoria, cansancio y tos. El día anterior tuvo fiebre y escalofríos, con una temperatura corporal máxima de 38,6 °C.

**¿Qué otras pruebas solicitaría en ambos pacientes?**

3. Se debe practicar PCR, cultivos de laboratorio y pruebas serológicas en ambos pacientes. Los dos pacientes tienen un título de anticuerpos > 1 024 contra *Legionella pneumophila* serogrupo 1. Se comunicó al departamento de salud local que hay dos pacientes hospitalizados con legionelosis.

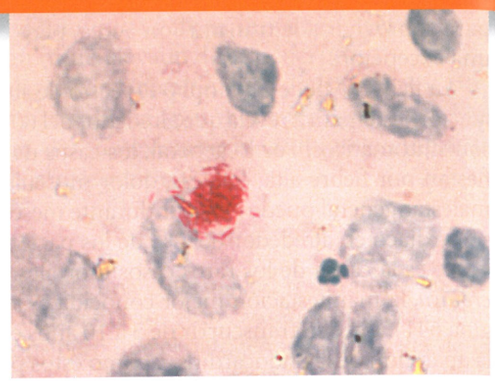
**¿Qué necesita saber ahora?**

4. Se les debe preguntar a ambos pacientes si han viajado en forma reciente, y de ser así, adónde. Una semana antes de la hospitalización, ambos hombres habían estado en el mismo hotel y habían coincidido en un día de sus estadías. Se identificaron otros seis casos de legionelosis en otros hospitales. Se entrega un cuestionario de seguimiento a los ocho pacientes para determinar el viaje que precedió a la enfermedad, con inclusión de los lugares, los alojamientos, las fechas y la información sobre las exposiciones a fuentes comunes de infección (véase el cuadro).

| Antecedentes de viaje del paciente | |
|---|---|
| **Edad** | 37-70 años (promedio: 60 |
| **Sexo** | 6 hombres; 2 mujeres |
| **Número de noches en el hotel** | 1-4 (promedio: 3) |
| **Diabetes mellitus** | 4 |
| **Inmunosupresión** | 1 |
| **Fumador** | 5 |
| **Se duchó en el hotel** | 8 |
| **Utilizó el hidromasaje del hotel** | 1 |
| **Utilizó la piscina del hotel** | 6 |

**¿Cuáles son las fuentes probables de infección?**

5. La legionelosis epidémica suele ser consecuencia de la exposición de personas susceptibles a un aerosol generado por una fuente ambiental de agua contaminada con *Legionella*.



**Coloración de Gram que muestra bacterias dentro de una muestra de tejido.** MO 4 μm

**¿Por qué es importante identificar la fuente?**

6. La identificación retrospectiva de casos permite implementar medidas de control y correctivas adecuadas. En los tanques de almacenamiento de agua caliente, la torre de refrigeración, y las duchas y los grifos de las habitaciones ocupadas por los pacientes y por los huéspedes sanos se aisló el mismo tipo de *L. pneumophila*, según se estableció por anticuerpos monoclonales.

**¿Por qué los otros huéspedes del hotel no se enfermaron?**

7. Durante los brotes, las tasas de ataque tienden a ser máximas en grupos de alto riesgo específicos, como adultos mayores, fumadores y personas inmunosuprimidas.

**¿Cuáles son sus recomendaciones para corregirlos?**

Los soportes de la ducha y los grifos fueron desinfectados con lejía. Se limpió el filtro del hidromasaje, y se trató con cloro en altas concentraciones el sistema de agua potable.
Los hoteles han sido sitios frecuentes de brotes de legionelosis desde que la enfermedad se reconoció por primera vez entre los huéspedes del hotel de Filadelfia en 1976.

*Fuente:* adaptado de datos de los CDC, 2010.

Por lo general, se arriba al diagnóstico mediante el aislamiento del patógeno en líquidos orgánicos. En áreas endémicas, las pruebas serológicas son problemáticas debido a la amplia exposición a una bacteria no patógena similar. Se encuentra en etapa de investigación clínica una prueba rápida por PCR. El tratamiento con antibióticos tiene una eficacia incierta; el fármaco utilizado con más frecuencia es la ceftazidima, un antibiótico β-lactámico.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Qué grupo de patógenos bacterianos causa lo que se conoce de manera informal como "neumonía errante"? **24-7**
- ✓ ¿Con qué nombre se conoce una enfermedad equina causada por la bacteria que provoca melioidosis en los seres humanos? **24-8**

## Enfermedades virales de las vías respiratorias bajas

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**24-9** Mencionar el agente etiológico, los síntomas, las medidas de prevención y el tratamiento preferido de la neumonía viral, la infección por RSV y la gripe.

Para llegar a las vías respiratorias bajas e iniciar la enfermedad, un virus debe vencer las numerosas defensas del huésped destinadas a atraparlo y destruirlo. No obstante, numerosas afecciones respiratorias son causadas por virus. Una prueba recientemente introducida, el *panel respiratorio xTAG*, permite diagnosticar una docena de estas afecciones a la vez.

## Neumonía viral

La **neumonía viral** puede ser una complicación de la gripe, del sarampión o incluso de la varicela. Una serie de virus entéricos y otros virus pueden causar neumonía, pero los virus se aíslan y se identifican en menos del 1% de las infecciones de tipo neumonía, porque pocos laboratorios están equipados de manera adecuada para estudiar adecuadamente las muestras clínicas en busca de virus. En los casos de neumonía en los que no es posible determinar la causa, a menudo se asume la etiología viral si se ha descartado neumonía por micoplasmas.

En los últimos años, los coronavirus han surgido como agentes etiológicos de neumonía. En 2003, el **coronavirus asociado con SARS (SARS)** apareció en Asia y se propagó a varios países. Desde 2004, no se han comunicado casos conocidos de SARS en ningún lugar del mundo. En 2012, se comunicó por primera vez el coronavirus del **síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV)** en Arabia Saudita y luego se propagó a varios otros países. Se recurre a la PCR para confirmar SARS y MERS-CoV.

## Virus sincitial respiratorio (RSV)

Es probable que el **virus sincitial respiratorio (RSV)** sea la causa más frecuente de enfermedad respiratoria viral en los lactantes. En los Estados Unidos hay alrededor de 4 500 muertes anuales por RSV, sobre todo en lactantes de 2 a 6 meses. También puede causar una neumonía potencialmente mortal en adultos mayores, en quienes es fácil diagnosticarla de forma errónea como una gripe. Las epidemias se producen en invierno y a comienzos de la primavera. Casi todos los niños se infectan hacia los 2 años de edad, y alrededor del 1% de ellos requiere hospitalización. Ya hemos mencionado que, en ocasiones, el RSV está implicado en casos de otitis media. El nombre del virus deriva de su característica de causar fusión celular (formación de *sincitios*, Fig. 15.7b, página 431) cuando crece en cultivos celulares. Los síntomas son tos y sibilancias de más de una semana de evolución. La fiebre solo aparece cuando hay complicaciones bacterianas. En la actualidad, se utilizan diversas pruebas serológicas rápidas que emplean muestras de secreciones respiratorias para detectar tanto el virus como sus anticuerpos.

La inmunidad natural adquirida es muy escasa. Se ha aprobado un producto de inmunoglobulina para proteger a los lactantes con problemas pulmonares que los exponen a alto riesgo. También se encuentran en etapa de investigación clínica vacunas protectoras. En situaciones potencialmente mortales, en las que el costo de la farmacoterapia puede justificarse, a veces es posible reducir la gravedad de los síntomas mediante la administración del fármaco antiviral ribavirina en aerosol. El tratamiento aprobado más reciente, reservado para los pacientes de alto riesgo, es el anticuerpo monoclonal humanizado palivizumab (Synagis®).

## Gripe

Es probable que los países desarrollados conozcan mejor la **gripe** que cualquier otra enfermedad, salvo el resfriado común. La gripe se caracteriza por escalofríos, fiebre, cefalea y mialgias. Por lo general, la recuperación demanda algunos días, y aparecen síntomas similares a los de un resfriado cuando remite la fiebre. No obstante, se estima que todos los años mueren por gripe de 50 000 a 70 000 estadounidenses, aun en años no epidémicos. La diarrea no es un síntoma habitual de la enfermedad, y es probable que el malestar intestinal atribuido a "gripe estomacal" se deba a alguna otra causa.

### Virus de la gripe

Los virus del género *Influenza virus* están formados por ocho segmentos de RNA separados y de diferente longitud recubiertos por una capa interna de proteínas y una bicapa lipídica externa (Fig. 13.3b, página 361, y Fig. 24.14). Hay numerosas proyecciones incluidas en la bicapa lipídica que caracterizan al virus y que son de dos tipos: *espigas de hemaglutinina (HA)* y *espigas de neuraminidasa (NA)*.

Las espigas de HA, de las que hay alrededor de 500 en cada virus, permiten que el virus reconozca las células del organismo y se adhiera a ellas antes de infectarlas. Los anticuerpos contra el virus de la gripe están dirigidos principalmente contra estas espigas. El término *hemaglutinina* se refiere a la aglutinación de los eritrocitos (hemaglutinación) que tiene lugar cuando se los mezcla con estos virus. Esta reacción es importante en pruebas serológicas, como la de la inhibición de la hemaglutinación, que se utiliza con frecuencia para identificar el virus de la gripe y algunos otros virus.

Las espigas NA, de las que hay alrededor de 100 por virus, difieren de las espigas HA por su aspecto y función. En apariencia, ayudan enzimáticamente al virus a separarse de la célula infectada cuando sale de ella tras la reproducción intracelular. Las espigas NA también estimulan la formación de anticuerpos, pero estos son menos importantes para la resistencia del organismo frente a la enfermedad que los producidos en respuesta a las espigas HA.

## Caso clínico

Los títulos confirman las sospechas del doctor Cantwell sobre el diagnóstico de psitacosis de la familia Nguyen. Los títulos decrecientes muestran que se están recuperando. Cada año se comunican menos de 50 casos de psitacosis humana. Las infecciones pueden ser más frecuentes que lo reflejado por los casos comunicados debido a varias razones: 1) las infecciones por *C. psittaci* pueden causar solo síntomas leves; 2) los médicos pueden no interrogar sobre antecedentes de contacto con aves al evaluar a los pacientes, porque quizá no sospechen el diagnóstico o porque los pacientes pueden no recordar un contacto transitorio con aves; 3) a veces no se obtienen muestras de suero de la fase de convalecencia en pacientes que presentan mejoría clínica con el tratamiento, y 4) la iniciación rápida de antibioticoterapia adecuada puede amortiguar la respuesta de anticuerpos a *C. psittaci*, lo que disminuye la fiabilidad de la serología durante la fase de convalecencia.

El doctor Cantwell llama al veterinario de los Nguyen para obtener más información sobre la muerte de Bitsy.

**¿Qué necesita saber el doctor Cantwell sobre Bitsy?**

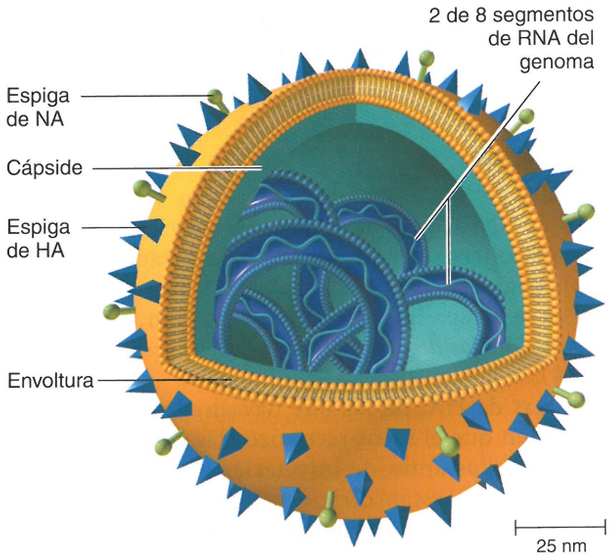



**Figura 24.14 Estructura detallada del virus de la gripe.** El virus está compuesto por una cubierta proteica (cápside) que está recubierta por una bicapa lípidica (envoltura) y dos tipos de espigas. El genoma está compuesto por ocho segmentos de RNA: seis están dedicados a las proteínas internas y dos lo están a las proteínas de las espigas de HA y de NA. Desde el punto de vista morfológico, en ciertas condiciones ambientales el virus de la gripe asume una forma filamentosa.

? ¿Cuál es la estructura antigénica principal del virus de la gripe?

Las cepas virales se identifican por la variación de los antígenos HA y NA. Las diferentes formas de los antígenos se designan con números, por ejemplo, H1, H2, H3 y N2. Hay 16 subtipos de HA y 9 de NA. Cada cambio de número representa una alteración sustancial en la composición de la proteína de la espiga. Estas variaciones dependen de dos procesos: la deriva antigénica y el cambio antigénico. Las altas tasas de mutación son una característica de los virus de RNA, que carecen de la capacidad de "corrección" de los virus de DNA. La acumulación de estas mutaciones, **deriva antigénica**, permite finalmente que el virus eluda gran parte de la inmunidad del huésped. Los virus todavía podrían designarse como H2N2, por ejemplo, pero surgen cepas virales que reflejan cambios antigénicos menores. Hasta ahora, los únicos virus verdaderamente adaptados a seres humanos son H1N1, H2N2 y H3N2. En un sentido evolutivo, desde el punto de vista del virus, es conveniente acumular mutaciones que favorezcan la transmisión con patogenicidad mínima. (Si el virus mata con rapidez o causa la postración del huésped, es menos probable que sea transmitido).

Los **cambios antigénicos** marcan alteraciones lo bastante grandes para evadir la mayor parte de la inmunidad desarrollada en la población humana (véase **Enfoque clínico** del **Capítulo 13**, página 364). Esto es responsable de los brotes, incluidas las pandemias de 1918, 1957 y 1968, que se resumen en el **Cuadro 24.1**. Los cambios antigénicos implican una recombinación antigénica mayor conocida como *recombinación*, que involucra los ocho segmentos de RNA viral (véase **Fig. 24.14**). Para visualizar la recombinación, piense en los símbolos de las ruedas de las máquinas tragamonedas.

El virus tiene cepas aviares y mamíferas; por lo general, las cepas aviares no infectan a los seres humanos. En cambio, los cerdos y muchas aves silvestres pueden ser infectados por cepas tanto aviares como mamíferas del virus de la gripe. Por consiguiente, los cerdos son buenos "recipientes de mezcla" en los que tiene lugar la recombinación. Los patos silvestres y otras aves migratorias, infectados por el virus, pueden transformarse en portadores asintomáticos que diseminarían los virus en grandes regiones geográficas. La mayor probabilidad de recombinación se observa en las comunidades donde seres humanos, pollos y cerdos domésticos viven en estrecha proximidad, fundamentalmente en el este y el sudeste de Asia. En estas zonas, ahora las aves de corral se producen a gran escala en granjas que se han convertido en un caldo de cultivo para brotes de gripe aviar, como H5N1, que apareció en China en la década de 1990. Por fortuna, ha habido solo una transmisión muy limitada del virus de aves infectadas de estas granjas a seres humanos. Pero preocupó la posibilidad de que la recombinación produjera una cepa aviar H5 de rápida propagación entre la población humana.

## Epidemiología de la gripe

Casi todos los años, las epidemias de gripe se propagan con rapidez por grandes poblaciones, aunque no siempre como una pandemia. Por lo general, la tasa de mortalidad de la enfermedad no es alta, menos del 1%, y estas muertes se producen sobre todo entre los muy pequeños y los muy mayores. Sin embargo, tanta gente se infecta en una epidemia importante que la cantidad total de muertes suele ser grande.

CUADRO **24.1 Virus de la gripe humana***

| Tipo | Subtipo antigénico | Año | Gravedad de la enfermedad |
|---|---|---|---|
| A | H3N2 (la primera pandemia "moderna", originada en el sur de China) | 1889 | Moderada |
| | H1N1 (española) | 1918 | Grave |
| | H2N2 (asiática) | 1957 | Grave |
| | H3N2 (Hong Kong) | 1968 | Moderada |
| | H1N1 (rusa)† | 1977 | Baja |
| | H1N1 (México)‡ | 2009 | Baja |
| B | Ninguno | 1940 | Moderada |
| C | Ninguno | 1947 | Muy débil |

*La sabiduría convencional es que H1, H2 y H3 son cepas que infectan a seres humanos; H4, H5, H6 y H7 infectan principalmente a animales, en especial cerdos y aves de corral. (Cepas de gripe aviar H5N1 y H7N7 han causado casos mortales en seres humanos).
†Es probable que haya escapado de un laboratorio. En ese momento los mayores de 20 años eran en su mayoría inmunes debido a la presencia de virus similares circulantes en la década de 1950 y antes en ese siglo.
‡El virus H1N1 que causó esta pandemia reciente, la primera en más de 40 años, difiere de manera significativa del virus H1N1 común que había estado circulando. Ha habido confusión concerniente a diferenciar el nombre para este virus. Se lo ha denominado popularmente gripe porcina, y los CDC lo han denominado 2009H1N1, pero en 2014, la OMS lo designó A(H1N1) pdm09.

*Fuente:* adaptado de C. Mims, J. Playfair, I. Roitt, D. Wakelin, and R. Williams. *Medical Microbiology*, 2nd ed. London: Mosby International, 1998.

La pandemia más reciente, en 2009, fue causada por el virus H1N1. Esta cepa siempre es de especial interés, porque la pandemia letal de 1918 (véase el apartado correspondiente) fue causada por un virus H1N1. Por fortuna, el virus de 2009 no fue especialmente virulento. En apariencia, esta cepa había estado circulando de manera indefinida en cerdos de México y de América Central, y no se había detectado por la escasa vigilancia en esa región. Los cerdos pueden actuar como un "congelador tibio" para una cepa viral de este tipo. Es más probable que las mutaciones del virus de la gripe tengan lugar en los seres humanos, que tienen una larga expectativa de vida. El virus debe continuar mutando para evadir la resistencia inmunológica acumulada. En cambio, los cerdos y las aves de corral tienen expectativa de vida corta, en especial si están criados en granjas, y los virus que los infectan tienen menos probabilidades de acumular mutaciones. Un virus de la gripe H1N1, que tiene escasa presión para mutar en cerdos criados en granjas, tiende a permanecer con escasos cambios en generaciones sucesivas del animal.

## Vacunas antigripales

Hasta ahora no ha sido posible elaborar una vacuna antigripal que confiera inmunidad a largo plazo a la población habitual. Si bien no es difícil elaborar una vacuna contra una cepa antigénica particular del virus, cada cepa nueva de virus circulante debe ser identificada a tiempo, en general en febrero, para el desarrollo y la distribución útil de una nueva vacuna más adelante ese mismo año. Las cepas de virus de la gripe se recolectan en alrededor de 100 centros de todo el mundo y luego son analizadas en laboratorios centrales. Después, se utiliza esta información para decidir la composición de las vacunas que se ofrecerán para la siguiente estación de gripe. Por lo general, las vacunas son *multivalentes*, dirigidas a las tres cepas más importantes que circulan en el momento. Hay dos tipos de vacunas, una versión inactivada, inyectable, y una vacuna en pulverizador nasal elaborada con virus vivos atenuados.

Un problema importante es que los métodos de producción de las vacunas exigen que el virus crezca en huevos embrionados. Este proceso es laborioso y también requiere tiempos de espera de 6 a 9 meses. Los CDC están acelerando el desarrollo de métodos destinados a acortar en varias semanas los tiempos de producción en los sistemas actuales dependientes de huevos. Una manera de acelerar el desarrollo consiste en optimizar el virus seleccionando las cepas de crecimiento más rápido. Otra es acortar el tiempo requerido ahora para determinar la cantidad de antígenos de un vial de vacuna.

La utilización de huevos para elaborar vacunas puede evitarse mediante *técnicas de cultivo celular*, en las que el virus crece en cubas de células derivadas de riñones de animales. Este sistema está en desarrollo en Europa, y se espera que acorte el tiempo de producción de las vacunas. De todos modos, cualquier método que requiera crecimiento de virus en huevos o células puede demandar tiempos de reproducción inaceptablemente prolongados.

El objetivo final es una vacuna antigripal que proteja contra todas las cepas de virus de la gripe. Un ejemplo consistiría en utilizar una *proteína conservada* como antígeno diana. Estas proteínas son idénticas, o casi, en todos los virus de la gripe y resultan esenciales para este. Una diana de este tipo podría no estar siquiera en el virus propiamente dicho, pero podría aparecer, por ejemplo, en la membrana de las células infectadas. Por lo tanto, al tener como diana una proteína conservada, se destruirían todas las células infectadas, además del propio virus. Otro ejemplo es el tallo de hemaglutinina. La cabeza globular está formada por proteínas que cambian con rapidez, mientras que las proteínas del tallo, que también son necesarias para la infección, se conservan. En este ejemplo, las proteínas conservadas no son intensamente antigénicas, pero sería posible unirlas a moléculas para provocar una respuesta más enérgica.

## Pandemia de 1918-1919

En cualquier análisis sobre gripe es preciso mencionar la gran pandemia de 1918-1919.* En todo el mundo, murieron de 20 a 50 millones de personas, incluidas 675 000 muertes estimadas en los Estados Unidos. Nadie está seguro de por qué fue tan inusitadamente letal. Hoy en día, las principales víctimas son los muy pequeños y los muy mayores, pero en 1918-1919, la máxima tasa de mortalidad correspondió a adultos jóvenes, que a menudo morían en el término de algunas horas, probablemente por una "tormenta de citocinas". Por lo general, la infección se limita a las vías respiratorias altas, pero algún cambio en la virulencia permitió que el virus invadiera los pulmones y causara hemorragia letal.

La evidencia también sugiere que el virus podía infectar células de muchos órganos del cuerpo. En 2005, el análisis de material reservado de los pulmones de soldados estadounidenses fallecidos por gripe y del cuerpo exhumado de una víctima enterrada en el suelo permanentemente congelado de Alaska posibilitaron la secuenciación completa del virus de 1918. Después, se aplicó el proceso de genética inversa para recrear el virus y cultivarlo en embriones de pollo y ratones.

Las complicaciones bacterianas también acompañaban con frecuencia a la infección, y en esta era preantibiótica, a menudo eran mortales. En apariencia, la cepa viral de 1918 se tornó endémica en la población porcina de los Estados Unidos y puede haberse originado ahí. (Véase **Enfoque clínico** del **Capítulo 13**, página 364). En ocasiones, la gripe todavía se propaga a seres humanos a partir de este reservorio, pero nunca se ha propagado como lo hizo la enfermedad virulenta de 1918.

## Diagnóstico de gripe

La gripe es difícil de diagnosticar de modo fiable por los síntomas clínicos, que comparte con numerosas enfermedades respiratorias. Sin embargo, ahora existen varias técnicas comerciales que pueden diagnosticar los casos de gripe A y B dentro de los 20 minutos poste-

*Siempre habrá incertidumbre respecto del origen de esta pandemia, que fue la más famosa. Los mejores informes fiables ubican los primeros casos bien documentados en reclutas del ejército de los Estados Unidos en Camp Funston, Kansas, en marzo de 1918. La oleada inicial de gripe fue una enfermedad relativamente leve que se propagó con rapidez entre las tropas hacinadas y llegó a Francia cuando estas fueron enviadas a ultramar. Allí, el virus sufrió una mutación letal e incapacitó gravemente a las tropas a ambos lados del frente. La censura militar ocultó esta información, y las primeras descripciones en periódicos se publicaron cuando el brote alcanzó a la población de España que era neutral, de ahí el nombre asignado a la pandemia: **gripe española**. Esta segunda oleada de gripe, con su alta mortalidad, se diseminó pronto por todo el mundo y reingresó en los Estados Unidos en el otoño y el invierno de 1918.

## Caso clínico

El doctor Cantwell le pregunta al veterinario de los Nguyen qué síntomas tuvo Bitsy si es que presentó alguno, antes de que decidiera practicarle una eutanasia y si realizó algún estudio del ave después de ese procedimiento. El veterinario consulta sus notas y le informa al doctor Cantwell que detectó antígeno de clamidia por ELISA en hisopados cloacales (intestinales) y de fauces de la cacatúa sacrificada, pero que no se obtuvieron cultivos para *C. psittaci*.

**Sobre la base de estos resultados, ¿cuál es el modo más probable de transmisión y de qué manera puede prevenirse?**

676 692 693 695 698 701

riores a la obtención de una muestra en el consultorio de un médico (a partir de lavados o hisopados nasales). Se requiere un laboratorio central con equipo complejo para identificar las cepas virales.

### Tratamiento de la gripe

Los fármacos antivirales amantadina y rimantadina reducen de manera considerable los síntomas de la gripe A si se administran sin demora. Se han introducido dos fármacos para el tratamiento de la gripe. Son inhibidores de la neuraminidasa, que utiliza el virus para separarse de la célula huésped después de replicarse. Estos fármacos son el zanamivir (Relenza®), que se inhala, y el fosfato de oseltamivir (Tamiflu®), que se administra por vía oral. Si se los toma dentro de las 30 horas posteriores al comienzo de la enfermedad, estos fármacos enlentecen la replicación. Esta acción permite que el sistema inmunitario sea más eficaz, lo que acorta la duración de los síntomas y reduce la tasa de mortalidad. Las complicaciones bacterianas de la gripe son pasibles de tratamiento con antibióticos.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Es la recombinación de los segmentos de RNA del virus de la gripe la causa del cambio antigénico o de la deriva antigénica? **24-9**

# Enfermedades micóticas de las vías respiratorias bajas

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**24-10** Mencionar el agente etiológico, el modo de transmisión, el tratamiento preferido y las pruebas de laboratorio para la identificación de cuatro enfermedades micóticas del aparato respiratorio.

A menudo, los hongos producen esporas que se diseminan a través del aire. En consecuencia, no es sorprendente que diversas enfermedades micóticas graves afecten las vías respiratorias bajas. En los últimos años, se ha observado un aumento de la tasa de infecciones micóticas. Los hongos oportunistas pueden crecer en pacientes inmunosuprimidos y con sida; los fármacos utilizados para evitar el rechazo de los trasplantes y los antineoplásicos han creado más personas inmunosuprimidas como nunca antes.

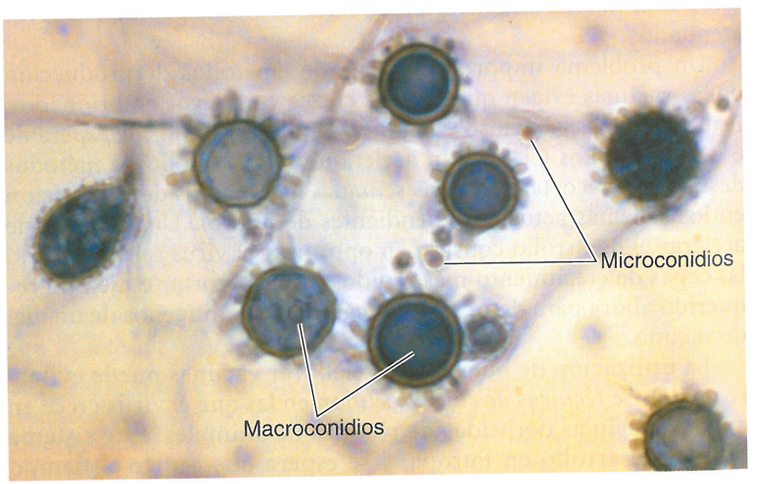
## Histoplasmosis

La **histoplasmosis** se asemeja superficialmente a la tuberculosis. De hecho, fue reconocida por primera vez como una enfermedad generalizada en los Estados Unidos cuando en las radiografías se detectaron lesiones pulmonares en muchas personas con pruebas de la tuberculina negativas. Si bien lo más probable es que la infección inicial afecte los pulmones, los patógenos pueden diseminarse por la sangre y la linfa y causar lesiones en casi todos los órganos del cuerpo.

Por lo general, los síntomas son poco definidos y en su mayoría subclínicos, por lo que la enfermedad pasa por una infección respiratoria leve. En algunos casos, quizás en menos del 0,1%, la histoplasmosis progresa y se torna una enfermedad generalizada y grave. Esto sucede en caso de inóculo inusualmente abundante o ante la reactivación, cuando hay compromiso del sistema inmunitario del paciente.

El agente etiológico, *Histoplasma capsulatum*, es un hongo dimorfo, es decir que presenta una morfología levaduriforme cuando crece en los tejidos, y forma un micelio filamentoso con conidios reproductores en medios artificiales o en el suelo (Fig. 24.15). En el organismo, la forma levaduriforme se encuentra en el interior de los macrófagos, donde sobrevive y se multiplica.

Aunque la histoplasmosis está bastante extendida en todo el mundo, su alcance geográfico es limitado en los Estados Unidos (Fig. 24.16). En general, la enfermedad se encuentra en los estados adyacentes a los ríos Mississippi y Ohio. En algunos de esos estados,




Los macroconidios de *Histoplasma capsulatum* son especialmente útiles con fines diagnósticos. Los microconidios brotan de las hifas y son la forma infecciosa. A 37 °C en los tejidos, el microorganismo se convierte a una fase de levadura, compuesta por levaduras ovales en brotación.

**Figura 24.15 *Histoplasma capsulatum*, un hongo dimorfo que causa histoplasmosis.**

? ¿Qué significa el término *dimorfo*?

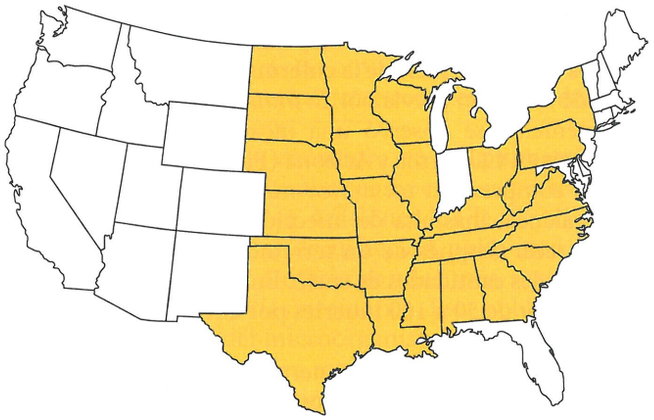


**Figura 24.16 Distribución de la histoplasmosis.** El color dorado indica la distribución geográfica en los Estados Unidos.

*Fuente:* CDC.

**?** En comparación con la distribución de la enfermedad que se muestra en el mapa de la **Figura 24.18**, ¿qué puede determinarse acerca de los requerimientos de humedad del suelo de los dos hongos involucrados?

más del 75% de la población tiene anticuerpos contra la infección. En otros estados (p. ej., Maine), las pruebas positivas son raras. En los Estados Unidos, se comunican alrededor de 50 muertes anuales por histoplasmosis.

Los seres humanos contraen la enfermedad a través de conidios transportados por el aire que se han formado en condiciones adecuadas de humedad y pH. Estas condiciones se dan especialmente cuando se acumulan excrementos de aves y murciélagos. Dada su elevada temperatura corporal, las aves en sí mismas no son portadoras de la enfermedad, pero sus excrementos proporcionan nutrientes al hongo, en particular una fuente de nitrógeno. Los murciélagos, con una temperatura más baja que las aves, portan el hongo, lo eliminan en las heces e infectan nuevos sitios del suelo.

Para el diagnóstico correcto son necesarias la anamnesis y los signos clínicos, pruebas serológicas, sondas de DNA y, lo que es más importante, el aislamiento o la identificación del patógeno en muestras de tejidos. En la actualidad, el tratamiento farmacológico más eficaz consiste en anfotericina B o itraconazol.

## Coccidioidomicosis

Otra enfermedad pulmonar micótica, también bastante limitada con respecto a su distribución geográfica, es la **coccidioidomicosis**. El agente etiológico es *Coccidioides immitis*, un hongo dimorfo. Los artroconidios se encuentran en suelos secos y alcalinos del sudoeste de los Estados Unidos y en suelos similares de América del Sur y el norte de México. Debido a su aparición frecuente en el valle de San Joaquín de California, a veces se la denomina *fiebre del Valle* o *fiebre de San Joaquín*. En los tejidos, el microorganismo forma un cuerpo de pared gruesa denominado *esférula* lleno de endosporas (Fig. 24.17). En el suelo, forma filamentos que se reproducen mediante la formación de artroconidios. El viento transporta los artroconidios para transmitir la infección. A menudo, los artroconidios son tan abundantes que el simple hecho de conducir en una zona endémica puede provocar infección, en especial durante una tormenta de polvo. Se estima que se producen alrededor de 100 000 infecciones por año.

La mayoría de las infecciones son subclínicas, y casi todos los pacientes se recuperan en unas semanas, aun sin tratamiento. Los síntomas de la coccidioidomicosis son dolor torácico y quizá fiebre, tos y pérdida de peso. En menos de 1% de los casos, sobreviene una enfer-

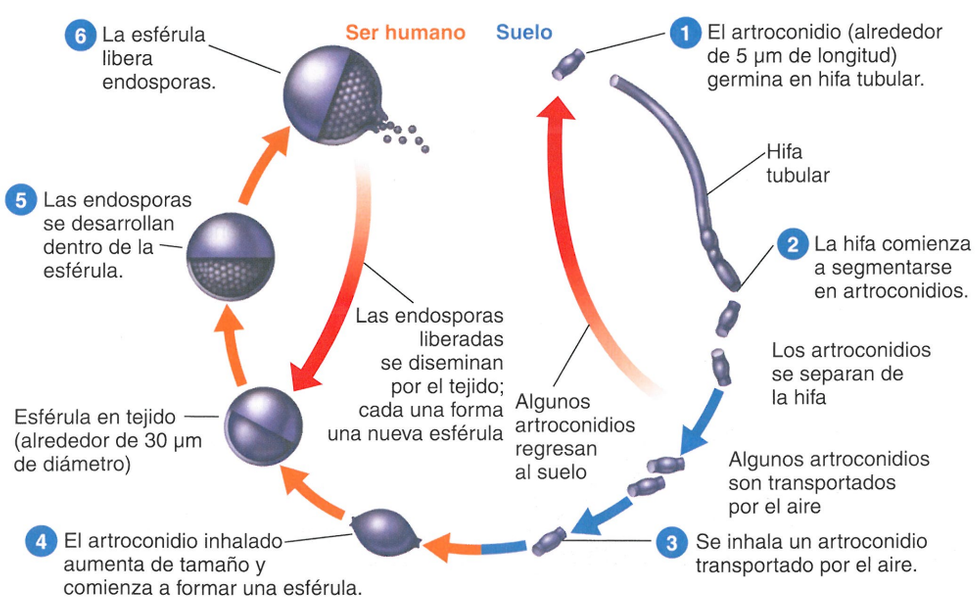



**Figura 24.17 Ciclo vital de *Coccidioides immitis*, la causa de la coccidioidomicosis.**

**?** ¿Cuál es el hábitat natural de *Coccidioides*?

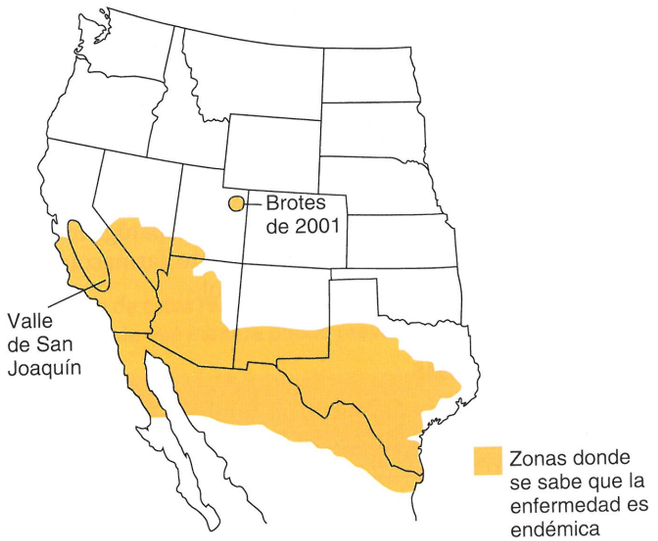



**Figura 24.18 Zona endémica de coccidioidomicosis en los Estados Unidos.** El área marcada en California es el valle de San Joaquín. Como allí la incidencia de la enfermedad es muy elevada, la enfermedad también se denomina a veces fiebre del Valle. La pequeña zona del mapa en el noreste de Utah indica un brote en 2001, en el que se infectaron diez arqueólogos que trabajaban en las excavaciones en el Monumento Nacional al Dinosaurio.

*Fuente:* CDC.

? ¿Por qué la incidencia de la coccidioidomicosis aumenta después de alteraciones ecológicas como terremotos y construcción?

medad progresiva similar a la tuberculosis que se disemina por todo el organismo. Una proporción sustancial de adultos que son residentes antiguos de regiones donde la enfermedad es endémica presentan evidencia de infección previa por *C. immitis* en la prueba cutánea.

Recientemente se observó una incidencia creciente de coccidioidomicosis en California y Arizona (Fig. 24.18). Los factores contribuyentes comprenden un mayor número de residentes mayores y una prevalencia más alta de infección por HIV/sida. Los brotes pueden aparecer después de un terremoto o de otro episodio que movilice grandes cantidades de suelo. En los Estados Unidos se producen alrededor de 50 a 100 muertes por año secundarias a esta enfermedad.

El diagnóstico se realiza de manera muy fiable por identificación de las esférulas en tejido o líquidos orgánicos. El microorganismo puede cultivarse a partir de líquidos o lesiones, pero el personal de laboratorio debe tener mucho cuidado debido a la posibilidad de formación de aerosoles infecciosos. Para la identificación de los aislamientos, se cuenta con diversas pruebas serológicas y sondas de DNA. Para la detección sistemática se utiliza una prueba cutánea similar a la de la tuberculina.

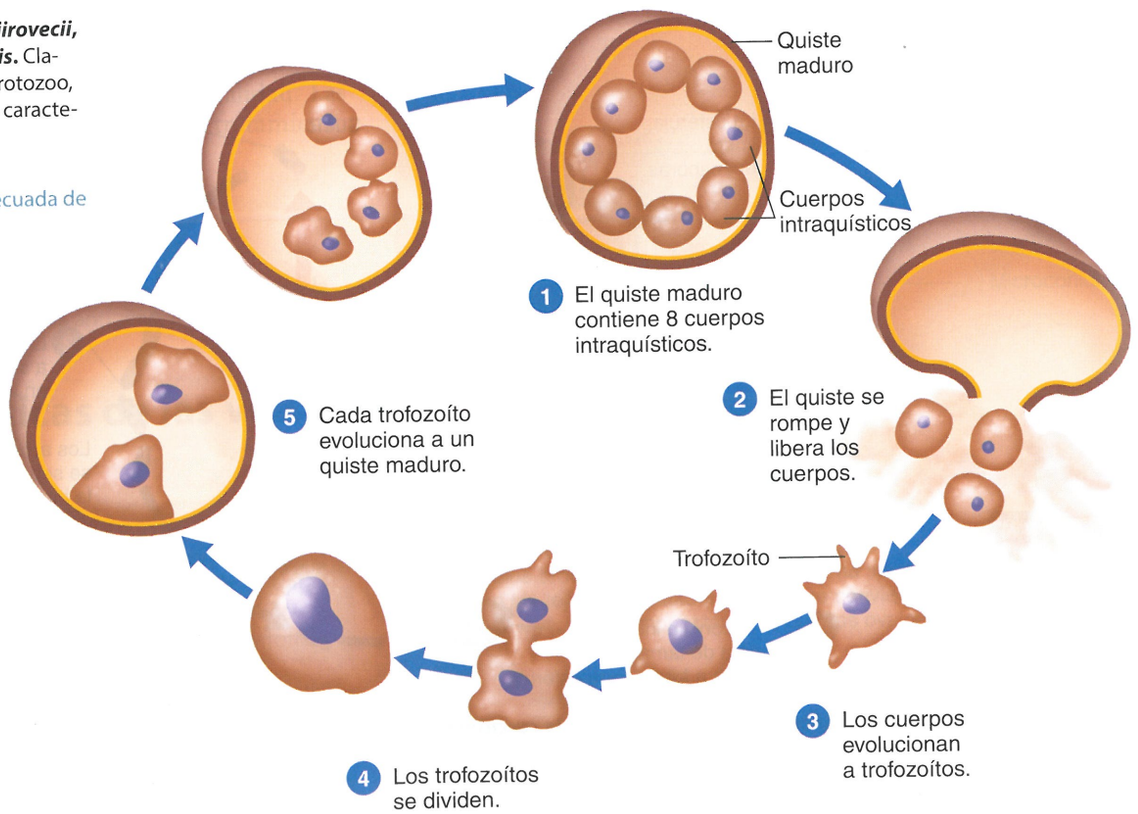
Se ha empleado anfotericina B para tratar los casos graves. Sin embargo, los fármacos imidazólicos menos tóxicos, como el ketoconazol y el itraconazol, son alternativas útiles.

## Neumonía por *Pneumocystis*

La **neumonía por *Pneumocystis*** es producida por *Pneumocystis jirovecii*, antes *P. carinii* (Fig. 24.19). La ubicación taxonómica de este microorganismo ha sido incierta desde su descubrimiento en 1909, cuando se consideró que era una fase del desarrollo de un tripano-

**Figura 24.19 Ciclo vital de *Pneumocystis jirovecii*, la causa de la neumonía por *Pneumocystis*.** Clasificado durante mucho tiempo como un protozoo, ahora es considerado un hongo, pero tiene características de ambos grupos.

? ¿Qué valor tiene la clasificación adecuada de este microorganismo?



soma. Desde entonces no ha habido acuerdo universal sobre si es un protozoo o un hongo. Tiene algunas características de ambos grupos. El análisis del RNA y ciertas otras características estructurales indican que se relaciona estrechamente con ciertas levaduras y suele ser informado como un hongo.

A veces, el patógeno se encuentra en los pulmones de individuos sanos. Los adultos inmunocompetentes presentan pocos síntomas o ninguno, pero en ocasiones los lactantes recién infectados muestran síntomas de infección pulmonar. Las personas con compromiso inmunitario son las más susceptibles a la neumonía por *Pneumocystis* sintomática. Esta población también puede ser el reservorio del microorganismo, que no se encuentra en el ambiente, en animales ni muy a menudo en seres humanos sanos. Esta parte de la población también ha crecido mucho en las últimas décadas. Por ejemplo, antes de la epidemia de sida, la neumonía por *Pneumocystis* era infrecuente, con quizá 100 casos por año. En 1993, se había convertido en un indicador primario de sida, con más de 20 000 casos anuales comunicados. Presumiblemente, la pérdida de una defensa inmunitaria eficaz permitía la activación de una infección latente. Otros grupos que son muy susceptibles a esta enfermedad son las personas con inmunosupresión secundaria a cáncer o a tratamiento con inmunosupresores indicados para minimizar el rechazo de un tejido trasplantado.

En el pulmón humano, los microbios se localizan mayoritariamente en el revestimiento alveolar. Por lo general, se arriba al diagnóstico por la detección de quistes en muestras de esputo. Ahí, forman un quiste de paredes gruesas, en los que los cuerpos intraquísticos esféricos se dividen en forma sucesiva como parte de un ciclo sexual. El quiste maduro contiene ocho de estos cuerpos (véase Fig. 24.19). Finalmente, el quiste se rompe y los libera, y cada cuerpo evoluciona a un trofozoíto. Los trofozoítos pueden reproducirse asexualmente por fisión, pero también pueden ingresar en el estadio sexual enquistado.

En la actualidad, el fármaco de elección para el tratamiento es la trimetoprima-sulfametoxazol, pero hay varias alternativas, como clindamicina o pentamidina intravenosa.

## Blastomicosis (blastomicosis norteamericana)

La **blastomicosis** suele denominarse **blastomicosis norteamericana** para diferenciarla de la blastomicosis sudamericana. Es causada por *Blastomyces dermatitidis*, un hongo dimorfo hallado la mayoría de las veces en los valles de los ríos Mississippi y Ohio, donde es probable que crezca en el suelo. Se comunican alrededor de 30 a 60 muertes por año, aunque la mayoría de las infecciones son asintomáticas.

La infección comienza en los pulmones. Se asemeja a una neumonía bacteriana y puede diseminarse con rapidez. Suelen aparecer úlceras cutáneas, y puede haber extensa formación de abscesos y destrucción tisular. El patógeno se puede aislar de pus y muestras de biopsia. Por lo general, la anfotericina B o el itraconazol son un tratamiento eficaz.

## Otros hongos que causan enfermedad respiratoria

Existen muchos otros hongos oportunistas que pueden provocar enfermedades respiratorias, particularmente en huéspedes inmunosuprimidos o tras la exposición a cantidades masivas de esporas. Un ejemplo importante es la **aspergilosis**, transmitida por el aire por los conidios de *Aspergillus fumigatus* y otras especies de *Aspergillus*, que se encuentran distribuidas de manera generalizada en vegetales en descomposición. Los cúmulos de compost son sitios ideales para el crecimiento, y los granjeros y los jardineros son las personas expuestas con mayor frecuencia a cantidades infecciosas de estos conidios.

A veces se producen infecciones pulmonares similares en personas expuestas a las esporas de otros géneros de hongos filamentosos, como *Rhizopus* y *Mucor*. Estas enfermedades pueden ser muy peligrosas, en particular las infecciones invasoras de aspergilosis pulmonar. Los factores predisponentes son alteración del sistema inmunitario, cáncer y diabetes. Como sucede en la mayoría de las micosis sistémicas, solo se dispone de una cantidad limitada de fármacos antimicóticos, el más útil de los cuales es la anfotericina B.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Los excrementos de mirlos y murciélagos mantienen el crecimiento de *Histoplasma capsulatum*, ¿cuál de estos dos reservorios animales suele estar realmente infectado por el hongo? **24-10**

**Enfoque en las enfermedades 24.3** resume las enfermedades respiratorias microbianas que afectan las vías respiratorias bajas analizadas en este capítulo.

## Caso clínico resuelto

Las aves domésticas e importadas, al igual que los seres humanos, están expuestas al riesgo de infección por *C. psittaci* y de transmisión de este agente, debido a que el transporte, el hacinamiento y la cría promueven la excreción del microorganismo. La infección aviar, que tiene una prevalencia menor del 5%, puede aumentar al 100% en estas circunstancias. El Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) exige un período de cuarentena de 30 días para todas las aves importantes, a fin de evitar la introducción de la enfermedad de Newcastle (una enfermedad viral que afecta a las aves); durante este período, las aves psitácidas reciben alimento medicado con clortetraciclina (CT) para prevenir la transmisión de *C. psittaci* al personal del USDA. A menos que el tratamiento prosiga durante 45 días, las aves infectadas que llegan a los distribuidores desde los criadores y desde la cuarentena pueden excretar *C. psittaci* y continuar haciéndolo después de que los consumidores las compran. Por consiguiente, los criadores y los importadores deben asegurarse de que todos los polluelos domésticos y las aves importadas reciban CT profiláctica durante 45 días seguidos para prevenir futuros brotes de psitacosis humana.

ENFOQUE EN LAS ENFERMEDADES 24.3

# Enfermedades microbianas de las vías respiratorias bajas

Tres semanas después de trabajar en la demolición de un edificio abandonado en Kentucky, un obrero es hospitalizado por enfermedad respiratoria aguda. En el momento de la demolición, una colonia de murciélagos habitaba el edificio. Un examen radiográfico revela una masa pulmonar. La prueba con derivado proteico purificado es negativa; el examen citológico para cáncer también es negativo. Se practica resección quirúrgica de la masa, cuyo examen microscópico revela células de levadura ovoides. Utilice el siguiente cuadro para identificar infecciones que podrían causar estos síntomas. Véase la solución en el sitio web de este libro.



**Cultivo de micelio crecido de la masa pulmonar del paciente.**

| Enfermedad | Patógeno | Síntomas | Reservorio | Diagnóstico | Tratamiento |
|---|---|---|---|---|---|
| **ENFERMEDADES BACTERIANAS** | | | | | |
| **Neumonía bacteriana** (véase **Enfoque en las enfermedades 24.2**, página 691) | | | | | |
| **Pertusis** (tos ferina) | *Bordetella pertussis* | Espasmos de tos intensa para eliminar moco | Seres humanos | Cultivo bacteriano | Eritromicina<br>Prevención: vacuna DTaP |
| **Tuberculosis** | *Mycobacterium tuberculosis*<br>*M. bovis*<br>*M. avium-intracellulare* | Tos, sangre en el moco | Seres humanos, vacas; puede transmitirse por la leche sin pasteurizar | Radiografía: presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en esputo; pruebas para IFN-γ; PCR para *M. tuberculosis* | Múltiples fármacos antimicobacterianos<br>Prevención: pasteurización de la leche; vacuna BCG |
| **Melioidosis** | *Burkholderia pseudomallei* | Neumonía o abscesos tisulares y sepsis grave | Suelo húmedo | Cultivo bacteriano | Ceftazidima |
| **ENFERMEDADES VIRALES** | | | | | |
| **Enfermedad por virus sincitial respiratorio (RSV)** | Virus sincitial respiratorio | Neumonía en lactantes | Seres humanos | Pruebas serológicas | Palivizumab (si es potencialmente mortal) |
| **Gripe** | Virus de la gripe: varios serotipos | Escalofríos, fiebre, cefalea y mialgias | Seres humanos, cerdos, aves | Pruebas de EIA serológicas | Amantadina, fosfato de oseltamivir (Tamiflu®) |
| **MICOSIS** | | | | | |
| **Histoplasmosis** | *Histoplasma capsulatum* | Se asemeja a la tuberculosis | Suelo; generalizado en los valles de Ohio y Mississippi | Pruebas serológicas | Anfotericina B |
| **Coccidioidomicosis** | *Coccidioides immitis* | Fiebre, tos, pérdida de peso | Suelos desiertos del sudoeste de los Estados Unidos | Pruebas serológicas | Anfotericina B |
| **Neumonía por *Pneumocystis*** | *Pneumocystis jirovecii* | Neumonía | Desconocido; posiblemente seres humanos o suelo | Microscopia | Trimetoprima-sulfametoxazol, pentamidina |
| **Blastomicosis** | *Blastomyces dermatitidis* | Abscesos, extenso daño tisular | Suelo de la zona del valle del Mississippi | Aislamiento del patógeno | Anfotericina B |

# Reseña de estudio

Visite el área de estudio en el sitio web para explorar la microbiología interactiva. Evalúe sus conocimientos con las preguntas de cada capítulo.

## Introducción (p. 675)

1. Las infecciones de las vías respiratorias altas son el tipo de infección más frecuente.
2. Los microorganismos que ingresan en el aparato respiratorio pueden infectar otras partes del cuerpo.

## Estructura y función del aparato respiratorio (pp. 676-677)

1. Las vías respiratorias altas están formadas por la nariz, la faringe y las estructuras asociadas, como el oído medio y las trompas auditivas.
2. Los vellos gruesos de la nariz filtran las partículas grandes procedentes del aire y evitan que ingresen en la vía respiratoria.
3. Las mucosas ciliadas de la nariz y de las fauces atrapan las partículas transportadas por el aire y las eliminan del cuerpo.
4. El tejido linfoide, las amígdalas y las adenoides confieren inmunidad contra ciertas infecciones.
5. Las vías respiratorias bajas comprenden la laringe, la tráquea, los bronquios y los alvéolos.
6. El escalador ciliar de las vías respiratorias bajas ayuda a impedir que los microorganismos alcancen los pulmones.
7. Los microorganismos que llegan a los pulmones pueden ser fagocitados por los macrófagos alveolares.
8. El moco respiratorio contiene anticuerpos IgA.

## Microflora normal del aparato respiratorio (p. 677)

1. La microflora normal de la cavidad nasal y de las fauces puede incluir microorganismos patógenos.
2. Las vías respiratorias bajas suelen ser estériles debido a la acción del escalador ciliar.

## Enfermedades microbianas de las vías respiratorias altas (pp. 677-681)

1. La infección de zonas específicas de las vías respiratorias puede provocar faringitis, laringitis, amigdalitis, sinusitis y epiglotitis.
2. Estas infecciones pueden ser causadas por diversas bacterias y virus, a menudo en combinación.
3. La mayoría de las infecciones respiratorias son autolimitadas.
4. *H. influenzae* tipo b puede causar epiglotitis.

## Enfermedades bacterianas de las vías respiratorias altas (pp. 678-680)

### Faringitis estreptocócica (angina estreptocócica) (p. 678)

1. Esta infección es causada por estreptococos beta-hemolíticos del grupo A, el grupo formado por *Streptococcus pyogenes.*
2. Los síntomas de esta infección son inflamación de la mucosa y fiebre; también puede haber amigdalitis y otitis media.
3. El diagnóstico rápido se realiza mediante enzimoinmunoanálisis.
4. La inmunidad contra las infecciones estreptocócicas es específica del tipo.

### Escarlatina (p. 678)

5. La escarlatina es el resultado de una faringitis estreptocócica causada por una cepa de *S. pyogenes* productora de toxina eritrogénica.
6. *S. pyogenes* produce toxina eritrogénica cuando está lisogenizada por un fago.
7. Los síntomas consisten erupción roja, fiebre elevada, y lengua roja y aumentada de tamaño.

### Difteria (pp. 678-679)

8. La difteria es producida por *Corynebacterium diphtheriae* productor de exotoxina.
9. La exotoxina se produce cuando las bacterias son lisogenizadas por un fago.
10. Se forma en la garganta una membrana que contiene fibrina y células humanas y bacterianas muertas, y que puede obstruir el pasaje del aire.
11. La exotoxina inhibe la síntesis de proteínas y puede causar daño cardíaco, renal o nervioso.
12. El diagnóstico de laboratorio se basa en el aislamiento de las bacterias y el crecimiento en medios diferenciales.
13. En los Estados Unidos, la vacunación sistemática incluye el toxoide diftérico en la vacuna DTaP.
14. Las úlceras cutáneas de cicatrización lenta son características de la difteria cutánea.
15. Hay diseminación mínima de la exotoxina en el torrente sanguíneo.

### Otitis media (pp. 679-680)

16. La otalgia u otitis media puede ser una complicación de las infecciones de la nariz y la garganta.
17. La acumulación de pus provoca presión sobre el tímpano.
18. Las causas bacterianas son *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* no encapsulado, *Moraxella catarrhalis, Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus.*

## Enfermedades virales de las vías respiratorias altas (pp. 680-681)

### Resfriado común (pp. 680-681)

1. Hasta 200 virus distintos pueden causar el resfriado común; los rinovirus son responsables del 50% de los casos.
2. Los rinovirus crecen de manera óptima a una temperatura ligeramente inferior a la temperatura corporal.
3. La incidencia de resfriados aumenta durante el tiempo frío, quizá debido al mayor contacto interpersonal en lugares cerrados o a cambios fisiológicos.
4. Se producen anticuerpos contra los virus específicos.

## Enfermedades microbianas de las vías respiratorias bajas (pp. 681-702)

1. Muchos de los mismos microorganismos que infectan las vías respiratorias altas pueden infectar también las bajas.
2. Las enfermedades de las vías respiratorias bajas comprenden bronquitis y neumonía.

## Enfermedades bacterianas de las vías respiratorias bajas (pp. 681-694)

### Tos ferina (pp. 681-684)

1. La tos ferina o pertussis es causada por *Bordetella pertussis.*
2. El estadio inicial de la tos ferina se asemeja a un resfriado y se denomina estadio catarral.
3. La acumulación de moco en la tráquea y los bronquios provoca la tos profunda característica del estadio paroxístico (segundo).
4. El estadio de convalecencia (tercero) puede durar meses.
5. La vacunación sistemática de los niños ha disminuido la incidencia de tos ferina.

### Tuberculosis (pp. 684-689)

6. La tuberculosis es causada por *Mycobacterium tuberculosis.*
7. *Mycobacterium bovis* causa la tuberculosis bovina y puede transmitirse a los seres humanos a través de la leche sin pasteurizar.
8. El complejo *M. avium-intracellulare* infecta a los pacientes que atraviesan estadios tardíos de la infección por HIV.
9. *M. tuberculosis* puede ser ingerido por los macrófagos alveolares; si no son destruidas, las bacterias se multiplican en su interior.
10. Las lesiones causadas por *M. tuberculosis* se denominan tubérculos; las bacterias y los macrófagos muertos forman una lesión caseosa, que podría calcificarse y aparecer en las radiografías como un complejo de Ghon.
11. La licuefacción de la lesión caseosa produce una cavidad tuberculosa en la que puede crecer *M. tuberculosis.*
12. Cuando una lesión caseosa se rompe y libera bacterias en los vasos sanguíneos o linfáticos, pueden aparecer nuevos focos de infección; esto se conoce como tuberculosis miliar.
13. Una intradermorreacción tuberculínica positiva indica un caso activo de tuberculosis, una infección previa o vacunación e inmunidad a la enfermedad.
14. Las infecciones activas pueden diagnosticarse por detección de IFN-γ o por PCR rápida para *M. tuberculosis.*
15. La farmacoterapia suele incluir 3 o 4 fármacos administrados durante no menos de 6 meses; cada vez hay mayor prevalencia de *M. tuberculosis* resistente a múltiples fármacos.
16. La vacuna BCG contra la tuberculosis consiste en un cultivo de *M. bovis* vivos, avirulentos.

### Neumonías bacterianas (pp. 689-693)

17. La neumonía típica es causada por *S. pneumoniae.*
18. Las neumonías atípicas son causadas por otros microorganismos.
19. La neumonía neumocócica es causada por *Streptococcus pneumoniae* encapsulado.
20. El alcoholismo, la desnutrición, el cáncer y la diabetes son factores que predisponen a la neumonía por *H. influenzae.*
21. *Mycoplasma pneumoniae* causa la neumonía por micoplasmas, una enfermedad endémica.
22. La legionelosis es causada por un bacilo aerobio gramnegativo, *Legionella pneumophila.*
23. *Chlamydophila psittaci,* la bacteria que causa psitacosis (ornitosis), se transmite por contacto con excrementos y exudados contaminados de aves.
24. *Chlamydophila pneumoniae* causa neumonía; hay transmisión interpersonal.
25. La fiebre Q es causada por el parásito intracelular estricto *Coxiella burnetii.*

### Melioidosis (pp. 693-694)

26. La melioidosis, causada por *Burkholderia pseudomallei,* se transmite por inhalación, por ingestión o a través de heridas punzantes. Los síntomas son neumonía, sepsis y encefalitis.

## Enfermedades virales de las vías respiratorias bajas (pp. 694-698)

### Neumonía viral (p. 695)

1. Una serie de virus pueden causar neumonía como complicación de otras infecciones, por ejemplo, gripe.
2. Por lo general, las etiologías no se identifican en los laboratorios clínicos, debido a la dificultad para aislar e identificar virus.

### Virus sincitial respiratorio (RSV) (p. 695)

3. El RSV es la causa más frecuente de neumonía en los lactantes.

### Gripe (pp. 695-698)

4. La gripe es causada por *Influenza virus* y se caracteriza por escalofríos, fiebre, cefalea y mialgias generalizadas.
5. Las espigas de hemaglutinina (HA) y de neuraminidasa (NA) se proyectan desde la bicapa lipídica externa del virus.
6. Las cepas virales se identifican por las diferencias antigénicas de las espigas HA y NA; también se dividen por las diferencias antigénicas de su cubierta proteica (A, B y C).
7. Los aislamientos virales se identifican mediante pruebas de inhibición de la hemaglutinación y de inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales.
8. Los cambios antigénicos que alteran la naturaleza antigénica de las espigas HA y NA hacen que el valor de la inmunidad natural sea cuestionable. Los cambios antigénicos menores se deben a deriva antigénica.
9. Las muertes durante una epidemia de gripe suelen deberse a infecciones bacterianas secundarias.
10. Se cuenta con vacunas polivalentes para los adultos mayores y otros grupos de alto riesgo.
11. La amantadina y la rimantadina son fármacos profilácticos y curativos eficaces contra el virus de la gripe A.

## Enfermedades micóticas de las vías respiratorias bajas (pp. 698-702)

1. Las esporas de los hongos se inhalan con facilidad y pueden germinar en las vías respiratorias bajas.
2. La incidencia de enfermedades micóticas ha aumentado en los últimos años.
3. Las micosis que se mencionan en las siguientes secciones pueden tratarse con anfotericina B.

### Histoplasmosis (pp. 698-699)

4. *Histoplasma capsulatum* causa una infección respiratoria subclínica que solo de vez en cuando progresa a una enfermedad generalizada, grave.
5. La enfermedad se adquiere por inhalación de conidios transportados por el aire.
6. Para el diagnóstico es necesario el aislamiento o la identificación del hongo en muestras de tejido.

### Coccidioidomicosis (pp. 699-700)

7. La inhalación de artroconidios de *Coccidioides immitis* transportados por el aire puede causar coccidioidomicosis.

### Neumonía por *Pneumocystis* (pp. 700-701)

8. *Pneumocystis jirovecii* se encuentra en pulmones humanos sanos.
9. *P. jirovecii* causa enfermedad en pacientes inmunosuprimidos.

### Blastomicosis (blastomicosis norteamericana) (p. 701)

10. *Blastomyces dermatitidis* es el agente etiológico de la blastomicosis.
11. La infección comienza en los pulmones y puede diseminarse para causar abscesos extensos.

### Otros hongos que causan enfermedad respiratoria (páginas 701-702)

12. Los hongos oportunistas pueden causar patología respiratoria en huéspedes inmunosuprimidos, en especial cuando se inhalan grandes cantidades de esporas.
13. Entre estos hongos, se encuentran *Aspergillus, Rhizopus* y *Mucor.*

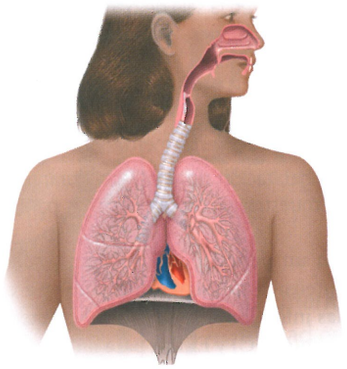
# Cuestionario de estudio

Al final del libro pueden consultarse las respuestas de las Preguntas de revisión, opciones múltiples, de razonamiento y de aplicación clínica.

## Conocimientos y comprensión

### Preguntas de revisión

1. DIBÚJELO Muestre la localización de las siguientes enfermedades: resfriado común, difteria, coccidioidomicosis, gripe, neumonía, escarlatina, tuberculosis, tos ferina.



2. Compare la neumonía por micoplasmas y la neumonía viral.
3. Mencione el agente etiológico, los síntomas y el tratamiento de cuatro enfermedades virales del aparato respiratorio. Divida las enfermedades según infecten las vías respiratorias altas o bajas.
4. Complete el siguiente cuadro.

| Enfermedad | Agente etiológico | Síntomas | Tratamiento |
|---|---|---|---|
| Faringitis estreptocócica | | | |
| Escarlatina | | | |
| Difteria | | | |
| Tos ferina | | | |
| Tuberculosis | | | |
| Neumonía neumocócica | | | |
| Neumonía por *H. influenzae* | | | |
| Neumonía por clamidias | | | |
| Otitis media | | | |
| Legionelosis | | | |
| Psitacosis | | | |
| Fiebre Q | | | |
| Epiglotitis | | | |
| Melioidosis | | | |

5. ¿En qué condiciones causan infecciones los saprófitos *Aspergillus* y *Rhizopus*?
6. Se ha diagnosticado neumonía en un paciente. ¿Esta información es suficiente para iniciar tratamiento con antimicrobianos? Explique brevemente por qué sí o por qué no.
7. Mencione el agente etiológico, el modo de transmisión y la zona endémica de las enfermedades histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis y neumonía por *Pneumocystis.*
8. Describa sucintamente los procedimientos y los resultados positivos de la prueba de la tuberculina y lo que indica una prueba positiva.
9. Identifique las bacterias involucradas en las infecciones respiratorias utilizando los siguientes resultados de las pruebas de laboratorio.

Cocos grampositivos
- Catalasa-positivos: a. _____
  - Catalasa-negativos
    - Beta-hemolíticos, inhibición por bacitracina: b. _____
    - Alfa-hemolíticos, inhibición por optocina: c. _____
- Bacilos grampositivos
  - No ácido-alcohol resistentes: d. _____
  - Ácido-alcohol resistentes: e. _____

Cocos gramnegativos: f. _____

Bacilos gramnegativos
- Aerobios
  - Cocobacilos: g. _____
  - Bacilos
    - Crecen en agar nutritivo: h. _____
    - Requieren medios especiales: i. _____
- Anaerobios facultativos
  - Cocobacilos: j. _____
- Parásitos intracelulares
  - Forman cuerpos elementales: k. _____
  - No forman cuerpos elementales: l. _____
- Sin pared: m. _____

10. NÓMBRELO Estas bacterias aerobias, gramnegativas, producen una citotoxina traqueal que destruye las células ciliadas de la tráquea.

### Preguntas de opciones múltiples

1. Un paciente presenta fiebre, dificultad respiratoria, dolor torácico, líquido en los alvéolos y una intradermorreacción tuberculínica positiva. Del esputo se aíslan cocos grampositivos. El tratamiento recomendado es
   **a.** fluroquinolona.
   **b.** antitoxina.
   **c.** isoniazida.
   **d.** tetraciclinas.
   **e.** ninguno de los anteriores.

2. No se puede aislar ningún patógeno bacteriano del esputo de un paciente con neumonía. La antibioticoterapia no ha resultado exitosa. El siguiente paso debe ser
   a. cultivo para *Mycobacterium tuberculosis.*
   b. cultivo para *Mycoplasma pneumoniae.*
   c. cultivo para hongos.
   d. un cambio de los antibióticos.
   e. ninguno; no se puede hacer nada más.

Establezca la correspondencia entre las siguientes opciones y las descripciones de los cultivos de las preguntas 3 a 6:

a. *Chlamydophila*
b. *Coccidioides*
c. *Histoplasma*
d. *Mycobacterium*
e. *Mycoplasma*

3. En apariencia, el cultivo de su paciente con neumonía no presenta crecimiento. Sin embargo, cuando se observa la placa con un aumento de 100× se ven colonias.
4. Esta etiología de neumonía requiere cultivo celular.
5. El examen microscópico de una biopsia de pulmón muestra células ovoides en el interior de los macrófagos. Usted sospecha que son la causa de los síntomas del paciente, pero en el cultivo crece un microorganismo filamentoso.
6. El examen microscópico de una biopsia pulmonar muestra esférulas.
7. En San Francisco, diez técnicos de atención sanitaria animal presentaron neumonía dos semanas después de que 130 cabras fueran trasladadas al lugar donde ellos trabajaban. ¿Cuál de las siguientes opciones es *falsa*?
   a. El diagnóstico se realiza por un cultivo en agar-sangre del esputo.
   b. La causa es *Coxiella burnetii.*
   c. La bacteria produce endosporas.
   d. La enfermedad se transmitió por aerosoles.
   e. El diagnóstico se realiza mediante pruebas de fijación del complemento para detectar anticuerpos.
8. ¿Cuál de los siguientes acontecimientos determina todo el resto?
   a. Estadio catarral
   b. Tos
   c. Pérdida de cilios
   d. Acumulación de moco
   e. Citotoxina traqueal

Establezca la correspondencia entre las siguientes opciones y las afirmaciones de las preguntas 9 y 10:

a. *Bordetella pertussis*
b. *Corynebacterium diphtheriae*
c. *Legionella pneumophila*
d. *Mycobacterium tuberculosis*
e. Ninguna de las anteriores

9. Causa la formación de una membrana en las fauces.
10. Resistente a la destrucción por fagocitos.

## Preguntas de razonamiento

1. Mencione la diferencia entre *S. pyogenes* que causa angina estreptocócica y *S. pyogenes* que causa escarlatina.
2. ¿Por qué la vacuna antigripal podría ser menos eficaz que otras vacunas?
3. Explique por qué sería poco práctico incluir las vacunas contra el resfriado y la gripe entre las requeridas en la infancia.

## Preguntas de aplicación clínica

1. En agosto, un hombre de 24 años de Virginia presentó dificultad respiratoria e infiltrados lobulares bilaterales tras dos meses de conducir por California. Durante la evaluación inicial se sospechó una neumonía típica y se lo trató con antibióticos. Los intentos de diagnosticar la neumonía resultaron infructuosos. En octubre, se detectó una masa laríngea y se sospechó un cáncer de laringe; el tratamiento con esteroides y broncodilatadores no indujo ninguna mejoría. La biopsia pulmonar y la laringoscopia revelaron tejido granular difuso. Se trató al paciente con anfotericina B y se le dio de alta después de cinco días. ¿Cuál fue la enfermedad? ¿Qué otra cosa podría haber hecho para disminuir el tiempo de recuperación del paciente de tres meses a una semana?
2. Durante un período de seis meses, 72 miembros del personal médico se convirtieron en positivos para la tuberculina. Se inició un estudio de casos y controles para determinar la fuente de infección por *M. tuberculosis* más probable entre el personal. Se compararon 16 casos y 34 controles negativos para la tuberculina. El isetionato de pentamidina no se utiliza para el tratamiento de la TBC. ¿Cuál es la enfermedad que probablemente se estuviera tratando con este fármaco? ¿Cuál es la fuente más probable de infección?

| | Casos | Controles |
|---|---|---|
| Trabajo ≥ 40 horas/semana | 100% | 61% |
| En la habitación durante el tratamiento con isetionato de pentamidina en aerosol a pacientes con TBC | 31 | 3 |
| Contacto con el paciente | 94 | 94 |
| Almuerzo en la sala de personal | 38 | 35 |
| Residente de la región oeste de Palm Beach | 75 | 65 |
| Mujer | 81 | 77 |
| Fumador de cigarrillos | 6 | 15 |
| Contacto con enfermero con diagnóstico de TBC | 15 | 12 |
| En habitación no ventilada durante la recolección de muestras de esputo positivas para TBC | 13 | 8 |

3. En un período de 2 semanas, ocho lactantes de una unidad de cuidados intensivos presentaron neumonía causada por RSV. Para el diagnóstico de las infecciones se llevó a cabo detección sistemática por fijación de complemento (FC) y ELISA para antígeno virales. Los pacientes positivos para RSV se trasladaron a una habitación separada. Una niña de 2 semanas de vida de la sala de recién nacidos, adyacente a la unidad de cuidados intensivos, también presentó infección por RSV. Hacia el final del brote, se efectuaron pruebas de FC y ELISA directo a 10 miembros del personal de la unidad de cuidados intensivos. Las pruebas para antígeno viral por ELISA fueron negativas; a continuación, se muestran los títulos contra RSV determinados por FC.

| Personal | Título contra RSV |
|---|---|
| A | 0 |
| B | 64 |
| C | 32 |
| D | 128 |
| E | 256 |
| F | 0 |
| G | 0 |
| H | 32 |
| I | 32 |
| J | 16 |

Comente la probable fuente de este brote. Explique la aparente discrepancia entre los resultados de la prueba de FC y ELISA. ¿Cómo pueden prevenirse las infecciones por RSV en las salas de recién nacidos?



## Desde la clínica

Como enfermera sanitaria del condado, se le informó respecto de una mujer que presentó gastroenteritis aguda después de cenar con amigos en un restaurante local. Entrevistó a los comensales y confirmó que tres de los siete asistentes habían consumido sopa de almejas de Nueva Inglaterra. Dentro de la hora a 4 horas del consumo, los tres comenzaron a tener náuseas y vómitos, que persistieron de 24 a 48 horas. Los cuatro comensales que no habían comido sopa de almejas no se enfermaron. El restaurante había mantenido la sopa de almejas a 39 °C para el servicio de almuerzo y de cena. **¿Cuál es la etiología microbiana más probable?**

*Pista: confeccione una lista de las enfermedades transmitidas por alimentos consideradas en este capítulo para emparejarlas con este caso.*

W Nota: las respuestas de **Desde la clínica** se encuentran en el sitio web de este libro.

# 25

# Enfermedades microbianas del aparato digestivo

Las enfermedades microbianas del aparato digestivo son la segunda causa de morbilidad en los Estados Unidos después de las enfermedades respiratorias. La mayoría de ellas son consecuencia de la ingestión de alimentos o agua contaminados por microorganismos patógenos o sus toxinas. Por lo general, estos patógenos ingresan en los alimentos o en el suministro de agua tras ser excretados en las heces de personas o animales infectados por ellos. Por lo tanto, la forma de transmisión típica de las enfermedades microbianas del aparato digestivo es un **ciclo fecal-oral**. Este ciclo puede interrumpirse mediante la adopción de prácticas de higiene eficaces en la producción y la manipulación de los alimentos. Son esenciales los métodos modernos de tratamiento de aguas residuales y de desinfección del agua. Además, cada vez hay mayor conciencia de que serán necesarias nuevas pruebas para detectar de manera rápida y fiable la presencia de patógenos en los alimentos (productos perecederos).

Según lo estimado por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), en los Estados Unidos se producen alrededor de 76 millones de casos anuales de enfermedades transmitidas por alimentos, que dejan un saldo aproximado de 5 000 muertes. Como la mayoría de los productos alimenticios que se consumen en los Estados Unidos –en especial, las frutas y las verduras– provienen de países con estándares de saneamiento deficientes, es probable que aumenten los brotes de enfermedades transmitidas por alimentos causadas por patógenos importados de esos países. Algunas *Escherichia coli* causan enfermedad al producir una toxina denominada Shiga. Las bacterias (mostradas en la fotografía) que elaboran estas toxinas se conocen como *E. coli* productora de toxina Shiga. En el **Caso clínico** de este capítulo se describe una infección por este tipo de *E. coli*.

**Las bacterias *Escherichia* coli son miembros esenciales de la microflora, a menos que produzcan una toxina, como la toxina Shiga elaborada por *E. coli* O157:H7.**

# Estructura y función del aparato digestivo

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**25-1** Nombrar las estructuras del aparato digestivo que están en contacto con los alimentos.

El **aparato digestivo** es una estructura básicamente tubular formada por el *tubo digestivo* o *conducto alimentario*, que comprende la boca, la faringe (garganta), el esófago (tubo alimentario que conduce al estómago), el estómago, el intestino delgado y el intestino grueso. También posee *estructuras accesorias* como la lengua y los dientes, además de las glándulas salivales, el hígado, la vesícula biliar y el páncreas, que se localizan fuera del tubo digestivo y producen secreciones que se vuelcan en él mediante conductos (Fig. 25.1).

La función del aparato digestivo es digerir los alimentos, es decir, descomponerlos en pequeñas moléculas que puedan ser captadas y utilizadas por las células del organismo. Mediante un proceso denominado *absorción*, estos productos finales de la digestión pasan del intestino delgado a la sangre o a la linfa para ser distribuidos por las células. Luego, el alimento se desplaza a través del intestino grueso, que absorbe agua, vitaminas y nutrientes. Durante el curso de una vida promedio, alrededor de 25 toneladas de alimentos pasan a través del tubo digestivo. Los sólidos no digeridos resultantes, denominados *heces*, se eliminan del cuerpo a través del ano. Los gases intestinales, o *flatos*, son una mezcla de nitrógeno del aire ingerido y de dióxido de carbono, hidrógeno y metano producidos por los microbios. En promedio, se generan entre 0,5 y 2 litros de flatos por día.

Asimismo, existe una relación entre el aparato digestivo y el sistema inmunitario. Las primeras bacterias que colonizan el tubo digestivo del recién nacido tornan la respuesta inmunitaria más favorable para su propia supervivencia, porque luego el sistema inmunitario reacciona contra antígenos nocivos pero ignora a los que no lo son. Durante toda la vida, la mucosa intestinal continúa siendo desafiada por antígenos de la microflora intestinal y de los alimentos ingeridos. En consecuencia, se estima que el 80% del sistema inmunitario se localiza en el tubo digestivo, en especial en el intestino delgado. Este tejido linfoide de organización laxa y estructuras como los ganglios linfáticos y las placas de Peyer se denomina, en conjunto, *tejido linfático asociado al intestino.*

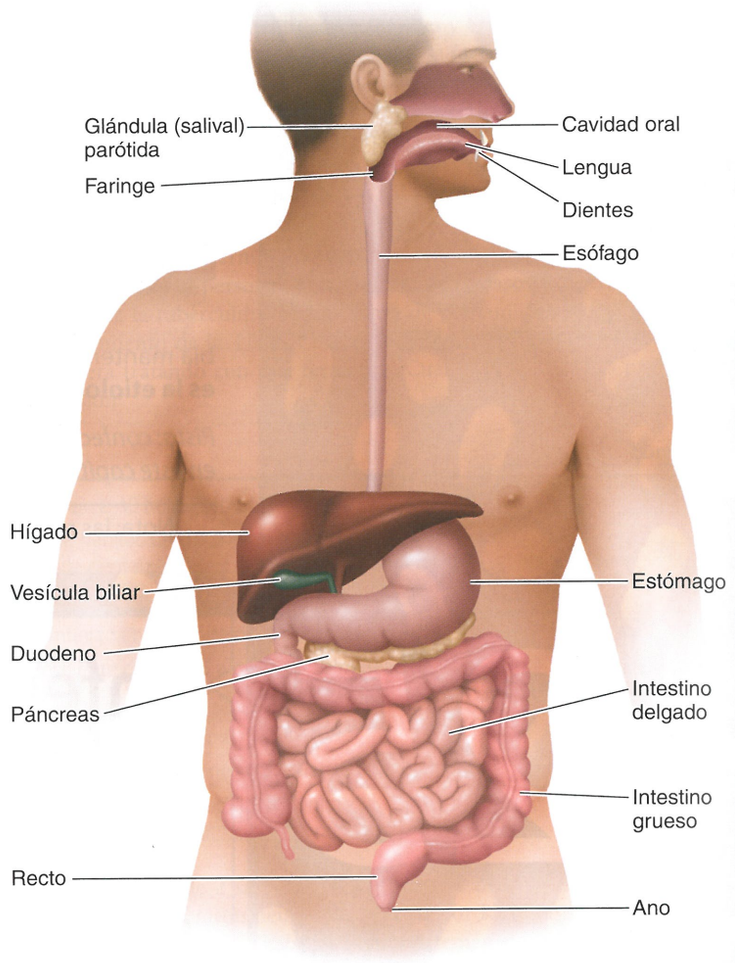



**Figura 25.1** Aparato digestivo humano.

**?** ¿Dónde se encuentran normalmente los microorganismos en el aparato digestivo?

## Caso clínico: una sorpresa de cumpleaños

Nadia Abramovic está preocupada por su hija Anna, de 5 años. La semana se inició como cualquier otra; de hecho, Anna todavía estaba hablando de su fiesta de cumpleaños del fin de semana previo. Pero los últimos dos días, Anna ha estado pálida y desatenta, y se queja de dolor de estómago. Cuando observa que Anna tiene diarrea sanguinolenta, viscosa, la señora Abramovic llama de inmediato al consultorio del pediatra para solicitar un turno. El pediatra de Anna envía una muestra de materia fecal al laboratorio local para un cultivo bacteriano.

**¿Cómo investigará el laboratorio la etiología de la enfermedad de Anna? Siga leyendo para descubrirlo.**

708 718 724 731 739

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

✓ Han habido pequeñas explosiones cuando un cirujano utiliza instrumentos que causan chispas para resecar pólipos intestinales. ¿Qué causa la ignición? **25-1**

# Microflora normal del aparato digestivo

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**25-2** Identificar las partes del aparato digestivo que normalmente tienen microflora.

La mayor parte del aparato digestivo está poblado por bacterias. En la boca, cada mililitro de saliva puede contener millones de ellas. En el estómago y en el intestino delgado, la cantidad de microorganismos es relativamente escasa, debido al ácido clorhídrico producido en el estómago y al movimiento rápido de los alimentos por el intestino delgado. En cambio, el intestino grueso tiene enormes poblaciones microbianas, que superan los 100 000 millones de bacterias por gramo de heces. (Hasta el 40% de la masa fecal está formado por material de células microbianas). La población del intestino grueso está compuesta sobre todo por anaerobios y anaerobios facultativos. La mayoría de estas bacterias ayudan a la descomposición enzimática de los alimentos, en especial de muchos polisacáridos que, de lo contrario, serían indigeribles. Algunas de ellas sintetizan vitaminas útiles.

Es importante comprender que el alimento que atraviesa el tubo digestivo, aunque está en contacto con el cuerpo, continúa estando fuera de este. A diferencia de lo que ocurre en el exterior del cuerpo, por ejemplo la piel, el tubo digestivo está adaptado para absorber los nutrientes que lo atraviesan. Sin embargo, al mismo tiempo que absorbe nutrientes, debe evitar que ingresen en el cuerpo los microbios nocivos que se ingieren con los alimentos y el agua. Un factor importante en esta defensa es el alto contenido de ácido del estómago, que elimina gran parte de los microbios potencialmente nocivos ingeridos.

El intestino delgado también contiene importantes defensas antimicrobianas, de las cuales las más significativas son los millones de células especializadas con gránulos en su interior denominadas *células de Paneth*. Estas células son capaces de fagocitar bacterias y también producen proteínas antibacterianas llamadas *defensinas* (véanse péptidos antimicrobianos, página 462) y la enzima antibacteriana *lisozima*.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿De qué manera se limita la microflora normal a la boca y al intestino grueso? **25-2**

# Enfermedades bacterianas de la boca

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**25-3** Describir los acontecimientos que inducen la aparición de caries dentales y de enfermedad periodontal.

La boca, vía de entrada del aparato digestivo, proporciona un ambiente que mantiene una población microbiana extensa y variada.

## Caries dentales

Los dientes, a diferencia de cualquier otra superficie exterior del cuerpo, son duros y no desprenden células de su superficie (Fig. 25.2). Esto permite que se acumulen gran cantidad de microorganismos y sus productos. Estas acumulaciones, conocidas como **placa dental**, son un tipo de biopelícula (véase Capítulo 6, página 156) y están muy relacionadas con la formación de **caries dentales**.

Las bacterias bucales convierten la sacarosa y otros hidratos de carbono en ácido láctico, que a su vez ataca el esmalte dental. La población microbiana que se encuentra sobre el diente y a su alrededor es muy compleja. Se han aislado más de 700 especies de bacterias de la cavidad oral sobre la base de métodos de identificación ribosómica (véase la explicación de FISH en el Capítulo 10). Es probable que la bacteria *cariogénica* (causante de caries) más importante sea *Streptococcus mutans*, un coco grampositivo que presenta importantes características de virulencia (Fig. 25.3a). *S. mutans* es capaz de metabolizar un amplio espectro de hidratos de carbono, tolera un alto nivel de acidez y sintetiza *dextrano*, un polisacárido gomoso de moléculas de glucosa que es un factor importante en la formación de la placa dental (Fig. 25.3b). Algunas otras especies de estreptococos también son cariogénicas, pero su papel es menos importante en el inicio de la caries.

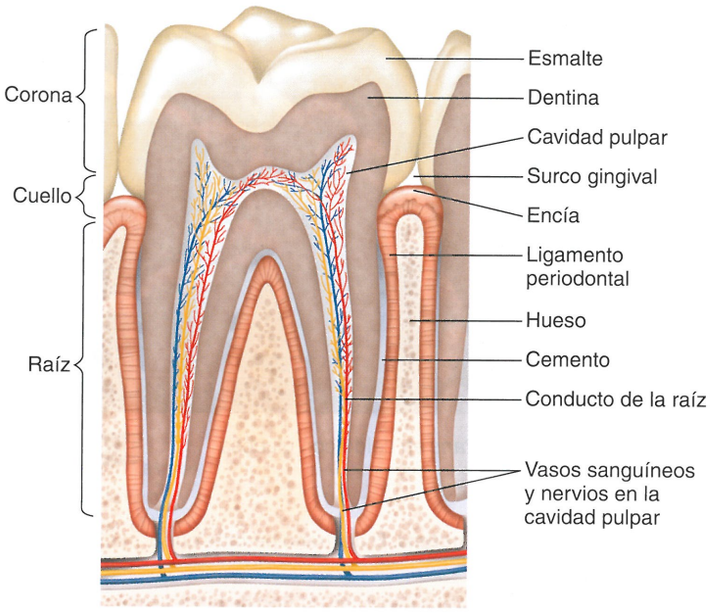



**Figura 25.2** Diente humano sano.

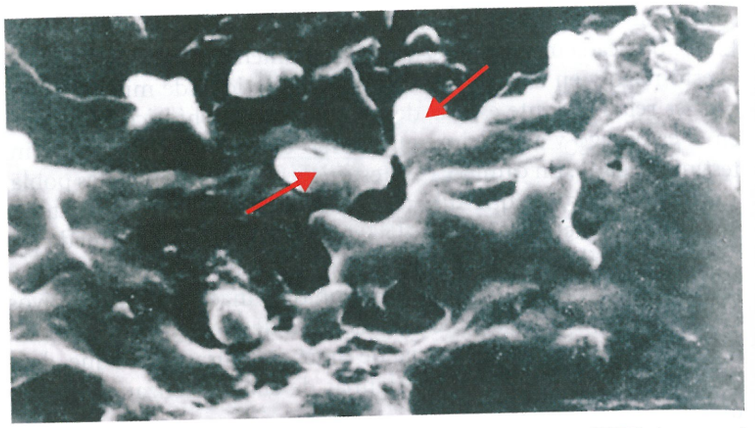
? ¿Por qué se acumula una biopelícula sobre los dientes?

La iniciación de una caries depende de la adhesión de *S. mutans* u otros estreptococos al diente. Estas bacterias no se adhieren a los dientes limpios, pero en pocos minutos un diente recién cepillado se cubre con una película de proteínas de la saliva. En el término de un par de horas, las bacterias cariogénicas se establecen en esta película y comienzan a producir dextrano (véase Fig. 25.3b). Para producir dextrano, en primer lugar la bacteria hidroliza la sacarosa en sus monosacáridos, fructosa y glucosa. Después, la enzima glucosiltransferasa une las moléculas de glucosa y forma dextrano. La fructosa residual es el azúcar principal que sufre fermentación y genera ácido láctico. La placa dental está formada por acumulaciones de bacterias y dextrano adheridas a los dientes.

La población bacteriana de la placa puede albergar más de 400 especies de bacterias, pero predominan los estreptococos y miembros filamentosos del género *Actinomyces*. (Los depósitos antiguos de placa calcificada se denominan *cálculos dentales* o *sarro*). *S. mutans* prefiere las grietas u otros sitios de los dientes protegidos de la acción de cizallamiento de la masticación o de la acción limpiadora del litro de saliva aproximado producido diariamente en la boca. En zonas protegidas de los dientes, la acumulación de placa alcanza




**(a)** Crecimiento de *S. mutans* en caldo con glucosa




**(b)** Crecimiento de *S. mutans* en caldo con sacarosa; obsérvense las acumulaciones de dextrano. Las flechas señalan células de *S. mutans*.

**Figura 25.3 *Streptococcus mutans*.** El dextrano permite que *S. mutans* se adhiera a los dientes.

? ¿Qué convierte a la placa dental en un tipo de biopelícula?

un grosor de varios cientos de células. Como la placa no es muy permeable a la saliva, el ácido láctico producido por las bacterias no es diluido ni neutralizado y destruye el esmalte de los dientes a los que se adhiere la placa.

Si bien la saliva contiene nutrientes que estimulan el crecimiento de las bacterias, también posee sustancias antimicrobianas, como la *lisozima*, que ayudan a proteger las superficies expuestas de los dientes. Asimismo, el *líquido crevicular*, un exudado tisular que fluye por el surco gingival (véase **Fig. 25.2**) y cuya composición se asemeja más a la del suero que a la de la saliva, confiere cierta protección por su acción de lavado, sus células fagocíticas y su contenido de inmunoglobulina.

La producción localizada de ácido dentro de los depósitos de la placa dental causa un ablandamiento gradual del *esmalte* externo. El esmalte con bajo contenido de flúor es más susceptible a los efectos del ácido. Esta es la razón de la fluoración del agua y los dentífricos, un factor significativo en la disminución de caries en los Estados Unidos.

La **Figura 25.4** ilustra los estadios de la caries dental. Si no se trata la penetración inicial del esmalte dental por la caries, las bacterias pueden penetrar en el interior del diente. La composición de la población bacteriana que participa en la extensión de la caries del esmalte a la *dentina* es totalmente distinta de la que inicia la caries. Los microorganismos dominantes son bacilos grampositivos y bacterias filamentosas; *S. mutans* se encuentra solo en pequeñas cantidades. Las especies de *Lactobacillus*, alguna vez consideradas la causa de la caries dental, en realidad no desempeñan ningún papel en la iniciación del proceso. Sin embargo, estos prolíficos productores de ácido láctico son importantes en el avance de la caries una vez establecida esta.

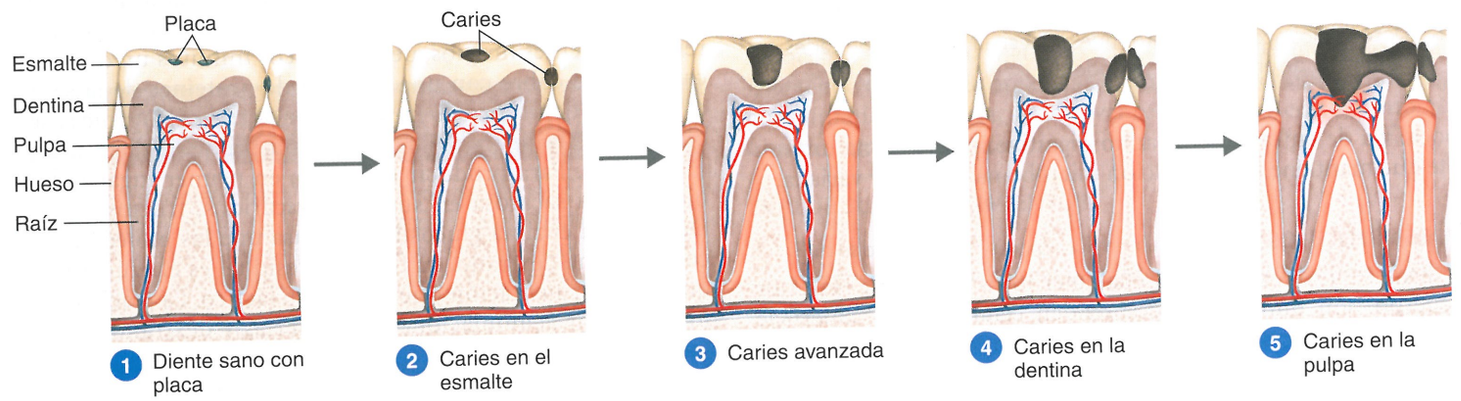



**Figura 25.4 Estadios de la caries dental.** 1 Diente con acumulación de placa en zonas de difícil limpieza. 2 La caries comienza cuando los ácidos formados por las bacterias atacan el esmalte. 3 La caries avanza a través del esmalte. 4 La caries avanza hasta la dentina. 5 La caries ingresa en la pulpa y puede formar abscesos en los tejidos que rodean la raíz.

? ¿Cómo contribuye la formación de placa a la aparición de caries dental?

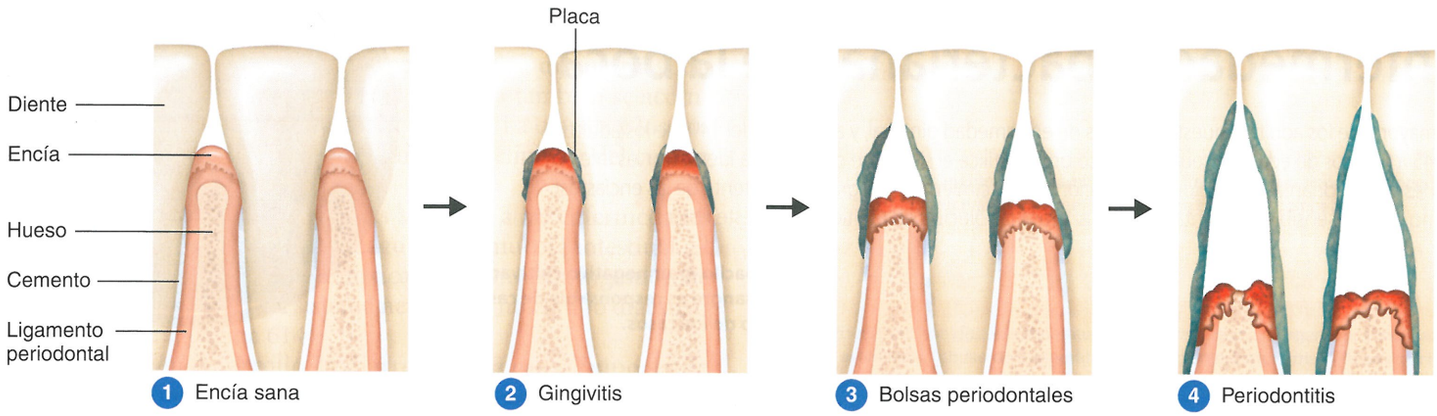



**Figura 25.5 Estadios de la enfermedad periodontal.** 1 Dientes fijados con firmeza por hueso y encías sanos. 2 Las toxinas de la placa irritan las encías y provocan gingivitis. 3 Los dientes se separan de la encía y se forman bolsas periodontales. 4 La gingivitis progresa a periodontitis. Las toxinas destruyen la encía, el hueso que sostiene el diente y el cemento que protege a la raíz.

? ¿Cuál es la causa del "cepillo de dientes rosado"?

La zona cariada finalmente llega a la *pulpa* (véase Fig. 25.4), que conecta con los tejidos de la mandíbula y contiene los vasos sanguíneos y las células nerviosas. De la pulpa y las raíces infectadas, es posible aislar casi cualquier miembro de la microflora normal de la boca. Una vez que se alcanza este estadio, es necesario un tratamiento de conducto para eliminar el tejido infectado y muerto, y permitir el acceso de antibióticos que supriman la infección renovada. De no mediar tratamiento, la infección puede avanzar del diente a los tejidos blandos y provocar abscesos dentales con poblaciones bacterianas mixtas que contiene muchos anaerobios.

Si bien la caries dental es una de las enfermedades infecciosas más comunes en el ser humano de hoy, era poco frecuente en el mundo occidental antes del siglo XVII. En restos humanos antiguos, solo se encontraron caries en el 10% de los dientes. La introducción del azúcar de mesa, o sacarosa, en la dieta muestra una alta correlación con el nivel actual de caries dentales en el mundo occidental. Los estudios demostraron que la sacarosa, un disacárido compuesto por glucosa y fructosa, es mucho más cariogénica que la glucosa o la fructosa por separado (véase Fig. 25.3). Las personas cuya dieta es rica en almidón (un polisacárido de la glucosa) tienen baja incidencia de caries dental, a menos que su dieta incluya también grandes cantidades de sacarosa. Experimentos en animales libres de gérmenes mostraron la contribución de las bacterias a las caries dentales. Estos animales no presentan caries aunque reciban una dieta rica en sacarosa destinada a promover su formación.

La sacarosa se consume en forma generalizada en la dieta occidental moderna. Sin embargo, si se la ingiere solo con las comidas regulares, no supera los mecanismos de protección y reparación del cuerpo. La sacarosa que se ingiere entre las comidas es la más dañina para los dientes. Los alcoholes de azúcar, como el manitol, el sorbitol y el xilitol, no son cariogénicos; el xilitol inhibe el metabolismo de los hidratos de carbono en *S. mutans*. Estos alcoholes de azúcar se utilizan para endulzar caramelos y gomas de mascar "sin azúcar".

Las mejores estrategias para prevenir la caries dental son la disminución del consumo de sacarosa, el cepillado, el uso de hilo dental, la limpieza profesional para eliminar la placa y el uso de flúor. La eliminación profesional de la placa y de los cálculos dentales a intervalos regulares disminuye la progresión a enfermedad periodontal.

## Enfermedad periodontal

Incluso las personas que no presentan caries podrían, con el transcurso de los años, perder piezas dentales por **enfermedad periodontal**, un término para una serie de cuadros caracterizados por inflamación y degeneración de las estructuras que sostienen los dientes (Fig. 25.5). Las raíces de los dientes están protegidas por una cubierta de tejido conjuntivo especializado denominado *cemento*. Con la edad o con el cepillado demasiado agresivo repetido, las encías se retraen y es más frecuente la formación de caries en el cemento.

### Gingivitis

En muchos casos de enfermedad periodontal, la infección se limita a la encía o *gingiva*. La inflamación resultante, denominada **gingivitis**, se caracteriza por el sangrado de las encías durante el cepillado (véase Fig. 25.5). Por lo menos la mitad de la población adulta presenta esta afección. Se demostró experimentalmente que aparecerá gingivitis en unas pocas semanas si se interrumpe el cepillado y se deja acumular la placa. En estas infecciones predomina una combinación de estreptococos, actinomicetos y bacterias anaerobias gramnegativas.

### Periodontitis

La gingivitis puede progresar a una afección crónica llamada **periodontitis**, un trastorno insidioso que suele causar pocas molestias.

W

**ENFOQUE EN LAS ENFERMEDADES 25.1**

# Enfermedades bacterianas de la boca

La mayoría de los adultos muestran signos de enfermedad gingival, y alrededor del 14% de los adultos de 45 a 54 años de edad presentan un caso grave. Utilice el siguiente cuadro para identificar las infecciones que podrían causar dolor, tumefacción, enrojecimiento o sangrado persistente de las encías, así como dolor o sensibilidad dental y halitosis. Véase la solución en el sitio web de este libro.



**Este bacilo gramnegativo cultivado en agar sangre es responsable de casi un cuarto de los casos.**

| Enfermedad | Patógeno | Síntomas | Tratamiento | Prevención |
|---|---|---|---|---|
| **Caries dental** | Fundamentalmente, *Streptococcus mutans* | Cambio de coloración o cavidad en el esmalte dental | Eliminar la zona cariada | Cepillado, uso de hilo dental, reducir la sacarosa de la dieta |
| **Enfermedad periodontal** | Varios, principalmente especies de *Porphyromonas* | Sangrado de encías, bolsas de pus | Eliminar la zona dañada; antibióticos | Remoción de la placa |
| **Gingivitis ulcerosa necrosante aguda** | *Prevotella intermedia* | Dolor al masticar, halitosis | Eliminar la zona dañada; metronidazol | Cepillado, uso de hilo dental |

Alrededor del 35% de los adultos presentan periodontitis, y su incidencia está aumentando porque un mayor número de personas conserva sus dientes hasta una edad avanzada. Las encías se inflaman y sangran con facilidad. En algunos casos, se forma pus en las *bolsas* o *sacos periodontales* alrededor de los dientes (véase Fig. 25.5). A medida que la infección avanza, progresa hacia los extremos de la raíz. Hay destrucción del hueso y el tejido que sostienen el diente, lo que finalmente causa reblandecimiento y pérdida de los dientes. En estas infecciones, se encuentran muchas bacterias de distintos tipos, sobre todo especies de *Porphyromonas*; el daño de los tejidos se debe a la respuesta inflamatoria ante la presencia de estas bacterias. La periodontitis puede tratarse quirúrgicamente eliminando las bolsas periodontales.

La **gingivitis ulcerosa necrosante aguda**, denominada también **enfermedad de Vincent** o **boca de trinchera**, es una de las infecciones bucales graves más frecuentes. Esta enfermedad provoca dolor suficiente para dificultar la masticación. Además se acompaña de mal aliento (halitosis). Una de las bacterias que se asocia con este trastorno es *Prevotella intermedia*, que se presenta en un 24% de los cultivos, en promedio. Como estos patógenos casi siempre son anaerobios, el tratamiento con oxidantes, desbridamiento y metronidazol o antibióticos puede ser eficaz en forma transitoria. En Enfoque en las enfermedades 25.1, se resumen las enfermedades bacterianas de la boca.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Por qué se considera que las golosinas y la goma de mascar "sin azúcar", que en realidad contienen alcoholes de azúcar, no son cariogénicas? **25-3**

## Enfermedades bacterianas del tubo digestivo bajo

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**25-4** Mencionar los agentes etiológicos, los alimentos sospechosos, los signos y síntomas, y los tratamientos de la intoxicación alimentaria por estafilococos, la shigelosis, la salmonelosis, la fiebre tifoidea, el cólera, la gastroenteritis y la enfermedad ulcerosa péptica.

En esencia, existen dos tipos de enfermedades del aparato digestivo: infecciones e intoxicaciones.

La **infección** sobreviene cuando un patógeno ingresa en el tubo digestivo y se multiplica. Los microorganismos pueden penetrar en la mucosa intestinal y crecer en ella o pueden atravesarla y llegar a otros órganos sistémicos. Las células M (células con micropliegues) translocan antígenos y microorganismos hacia el otro lado del epitelio, donde entran en contacto con los tejidos linfoides (placas de Peyer) para iniciar una respuesta inmunitaria (véase Fig. 17.9, página 479 y Fig. 25.7). Las infecciones del tubo digestivo se caracterizan por retraso en la aparición de los trastornos gastrointestinales, mientras el patógeno aumenta de número o afecta el tejido invadido. Por lo general, también hay fiebre, una de las respuestas generales del organismo a un microorganismo infectante.

Algunos patógenos provocan enfermedad mediante la elaboración de toxinas que afectan el tubo digestivo. La **intoxicación** se debe a la ingestión de estas toxinas preformadas. La mayoría de las intoxicaciones, como la causada por *Staphylococcus aureus*, se caracterizan por la aparición súbita (por lo general, solo en unas pocas horas) de síntomas de alteración digestiva. La fiebre no es un síntoma tan frecuente.

Tanto las infecciones como las intoxicaciones suelen causar diarrea, un síntoma que la mayoría de las personas conocen. La diarrea grave acompañada de sangre o moco se denomina **disentería**. Con frecuencia, ambos tipos de enfermedad digestiva también se acompañan de *cólicos abdominales, náuseas* y *vómitos*. La diarrea y los vómitos son mecanismos de defensa destinados a eliminar del cuerpo sustancias nocivas.

El término general **gastroenteritis** se aplica a las enfermedades que provocan inflamación del estómago y de la mucosa intestinal. El botulismo es un caso especial de intoxicación, porque la ingestión de la toxina preformada afecta el sistema nervioso y no el tubo digestivo (véase Capítulo 22, página 614).

En los países en desarrollo, la diarrea es una causa importante de mortalidad en el grupo etario pediátrico. Uno de cada cuatro niños muere por diarrea antes de los 5 años de edad. Se estima que la mortalidad por diarrea en la infancia podría reducirse a la mitad mediante la *terapia de rehidratación oral* (reposición de líquidos y electrolitos). Por lo general, se utiliza una solución de cloruro de sodio, cloruro de potasio, glucosa y bicarbonato de sodio para reponer los líquidos y los electrolitos perdidos. Estas soluciones se venden en la sección de productos infantiles de muchas tiendas. Recientemente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado una recomendación para reponer las pérdidas de cinc durante episodios diarreicos mediante un curso de comprimidos de cinc. Se observó que esto reduce la duración y la gravedad de los episodios diarreicos y ayuda a prevenir futuros episodios durante 2 o 3 meses. A menudo, los departamentos de salud pública determinan la incidencia de diarrea en la población sobre la base de informes semanales de venta de preparados de rehidratación oral.

Las enfermedades del aparato digestivo suelen relacionarse con la ingestión de alimentos.

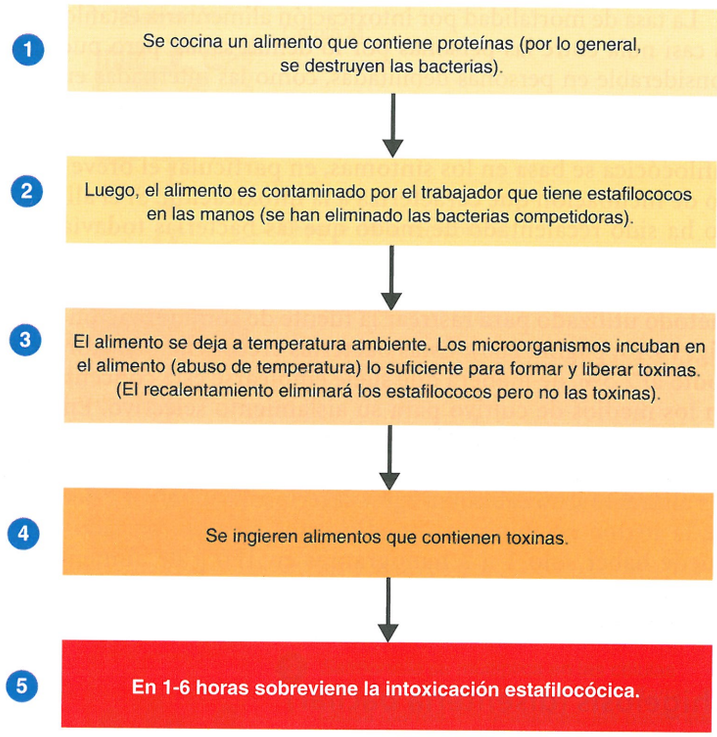



**Figura 25.6** Secuencia de acontecimientos en un brote típico de intoxicación alimentaria estafilocócica.

? ¿En qué se diferencia este cuadro de la enfermedad alimentaria causada por virus?

## Intoxicación alimentaria estafilocócica (enterotoxicosis estafilocócica)

Una de las principales causas de gastroenteritis es la **intoxicación alimentaria estafilocócica** secundaria a la ingestión de una enterotoxina producida por *S. aureus*. Los estafilococos son comparativamente resistentes a las agresiones del ambiente, como se explica en la página 309. Asimismo, tienen una resistencia bastante alta al calor; las células vegetativas pueden tolerar una temperatura de 60 °C durante media hora. Su resistencia a la desecación y a la radiación les permite sobrevivir sobre la superficie de la piel. La resistencia a altas presiones osmóticas les ayuda a crecer en alimentos, por ejemplo jamón crudo, en el cual la elevada presión osmótica de la sal inhibe el crecimiento de los competidores.

*S. aureus* suele ser un habitante de las vías nasales, desde donde contamina las manos. También es una causa frecuente de lesiones cutáneas en las manos. A partir de estas fuentes, puede ingresar con facilidad en los alimentos. Si se permite la incubación de estos microbios en el alimento, situación denominada **abuso de temperatura**, se reproducen y liberan enterotoxina. La Figura 25.6 ilustra estos eventos, que provocan brotes de intoxicación estafilocócica.

*S. aureus* produce varias toxinas que dañan los tejidos o aumentan la virulencia del microorganismo. La producción de la toxina del tipo serológico A (responsable de la mayoría de los casos) a menudo se correlaciona con la producción de una enzima que coagula el plasma sanguíneo. Estas bacterias se conocen como *coagulasa-positivas*. No es posible atribuir un efecto patógeno directo a la enzima, pero es útil para la identificación tentativa de los tipos que probablemente sean virulentos.

Por lo general, una población de alrededor de 1 millón de bacterias por gramo de alimento producirá enterotoxina suficiente para causar enfermedad. El crecimiento del microbio se ve favorecido si se han eliminado del alimento los microorganismos competidores mediante una presión osmótica superior a la normal o un nivel de humedad relativamente bajo. En estas condiciones, *S. aureus* tiende a superar el crecimiento de la mayoría de las bacterias competidoras.

Las natillas, los pasteles de crema y el jamón son ejemplos de alimentos de alto riesgo. En las natillas, los microbios competidores son minimizados debido a la alta presión osmótica del azúcar y a la cocción. En el jamón son inhibidos por el uso de agentes curadores, como sales y conservantes. Como la contaminación de alimentos por la manipulación humana no puede evitarse por completo, el método más fiable para prevenir la intoxicación alimentaria estafilocócica consiste en mantenerlos refrigerados para evitar la formación de toxinas. La toxina propiamente dicha es termoestable y puede sobrevivir hasta 30 minutos de ebullición. Por lo tanto, una vez que se forma la toxina, esta no es destruida al recalentar la comida, aunque se destruyan las bacterias.

La tasa de mortalidad por intoxicación alimentaria estafilocócica es casi nula entre las personas por lo demás sanas, pero puede ser considerable en personas debilitadas, como las internadas en instituciones para enfermos crónicos.

Por lo general, el diagnóstico de intoxicación alimentaria estafilocócica se basa en los síntomas, en particular el breve período de incubación que caracteriza a la intoxicación. Si el alimento no ha sido recalentado de modo que las bacterias todavía están vivas, es posible recuperar y cultivar el patógeno. Los aislamientos de *S. aureus* se pueden investigar por *tipificación por fagos*, un método utilizado para rastrear la fuente de contaminación (véase Fig. 10.13, página 280). Estas bacterias crecen bien en cloruro de sodio al 7,5%, de manera que suele emplearse esta concentración en los medios de cultivo para su aislamiento selectivo. En general, los estafilococos patógenos fermentan el manitol, producen hemolisina y coagulasa, y forman colonias de color dorado. En los alimentos, no causan ningún deterioro evidente. La detección de la toxina en muestras de alimentos siempre ha sido difícil; puede haber solo 1 a 2 nanogramos en 100 g de alimento. Recientemente han aparecido en el mercado nuevos métodos serológicos fiables.

## Shigelosis (disentería bacilar)

Las infecciones bacterianas, como la salmonelosis y la shigelosis, suelen tener un período de incubación más prolongado (de 12 horas a 2 semanas) que las intoxicaciones bacterianas, lo que refleja el tiempo que necesitan los microorganismos para crecer en el huésped. A menudo, se caracterizan por fiebre, que indica la respuesta del huésped a la infección.

La **shigelosis**, conocida también como **disentería bacilar** para diferenciarla de la disentería amebiana (página 735), es una forma grave de diarrea causada por un grupo de bacilos gramnegativos anaerobios facultativos del género *Shigella*. El nombre del género se debe al microbiólogo japonés Kiyoshi Shiga. Las bacterias no poseen ningún reservorio natural en animales y solo se propagan de persona a persona. Es frecuente observar brotes en familias, guarderías y en ambientes similares.

Hay cuatro especies de *Shigella* patógenas: *S. sonnei, S. dysenteriae, S. flexneri* y *S. boydii*. Estas bacterias solo son residentes del tubo digestivo de los seres humanos, los simios y los monos. Están estrechamente relacionadas con *E. coli* patógena.

En los Estados Unidos, la especie más frecuente es *S. sonnei*, que produce una disentería relativamente leve. Muchos casos de la así llamada diarrea del viajero podrían ser formas leves de shigelosis. En el otro extremo, la infección por *S. dysenteriae* a menudo provoca disentería grave y postración. La toxina responsable es inusualmente virulenta y se denomina **toxina Shiga** (véase *E. coli* enterohemorrágica, página 719). Por fortuna, *S. dysenteriae* es la especie menos común en los Estados Unidos.

La dosis infectante requerida para provocar enfermedad es pequeña; las bacterias no son muy afectadas por la acidez gástrica. Proliferan hasta inmensas cantidades en el intestino delgado, pero la localización primaria de enfermedad es el intestino grueso. Ahí, las bacterias atacan a ciertas células epiteliales, las células M (página 479). Las rugosidades celulares membranosas que rodean a la célula introducen a la bacteria en su interior

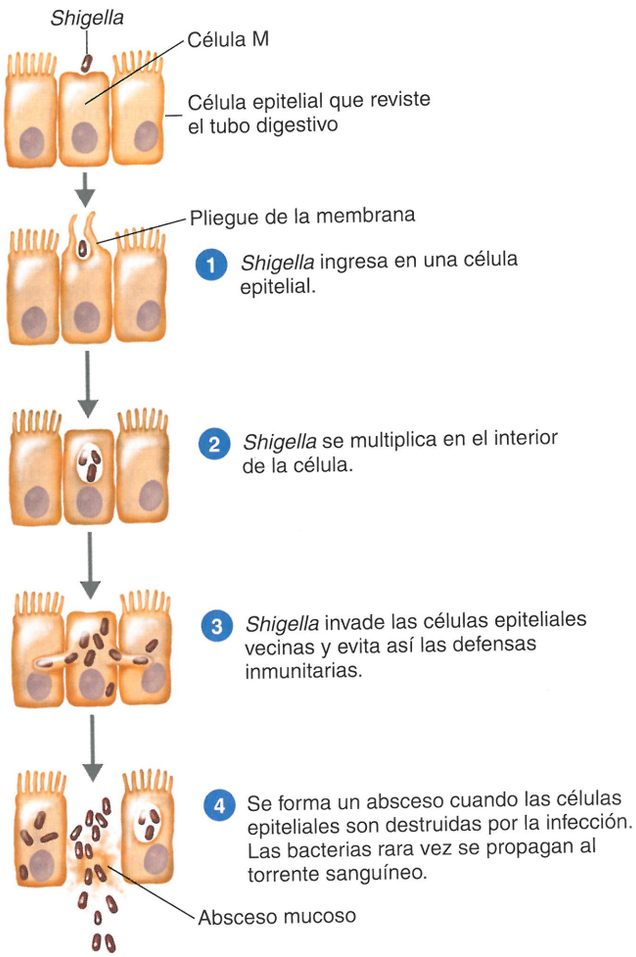



**Figura 25.7 Shigelosis.** Se muestra la secuencia de infección de la pared intestinal.

**?** ¿Por qué *Shigella* se propaga con rapidez al torrente sanguíneo?

(de modo similar a la invasión por *Salmonella* mostrada en la Fig. 15.2). La bacteria se multiplica en la célula y pronto se disemina a las células vecinas, y produce toxina de Shiga que destruye el tejido (Fig. 25.7). La disentería es consecuencia del daño de la pared intestinal.

La shigelosis puede causar hasta 20 deposiciones diarias. Otros síntomas de infección son los cólicos abdominales y la fiebre. Las bacterias *Shigella* rara vez invaden el torrente sanguíneo. Los macrófagos no solo son incapaces de destruir a las bacterias *Shigella* que fagocitan, sino que además son destruidos por ellas. Por lo general, el diagnóstico se basa en la recuperación de los microbios a partir de hisopados rectales.

Los CDC estiman que hay alrededor de 450 000 casos anuales de shigelosis; la mayoría de ellos son causados por *S. sonnei* y afectan principalmente a niños menores de 5 años. En cambio, *S. dysenteriae* tiene una tasa de mortalidad significativa que en las zonas tropicales, donde es prevalente, puede alcanzar el 20%. La recuperación parece inducir cierta inmunidad, pero todavía no se ha desarrollado una vacuna satisfactoria.

En casos graves de shigelosis se indica tratamiento antibiótico y rehidratación oral. En la actualidad, los antibióticos de elección son las fluoroquinolonas.

## Salmonelosis (gastroenteritis por *Salmonella*)

Las bacterias *Salmonella* (llamadas así por su descubridor, Daniel Salmon) son bacilos gramnegativos anaerobios facultativos no formadores de endosporas. Su hábitat habitual es el tubo digestivo del ser humano y de otros animales. Todos los tipos de salmonela se consideran patógenos en cierto grado y provocan **salmonelosis** (o **gastroenteritis por Salmonella**). Desde el punto de vista de su patogenicidad, las salmonelas pueden dividirse en tifoideas (véase fiebre tifoidea, página 716) y no tifoideas, que provocan salmonelosis, una enfermedad más leve.

La nomenclatura de los microorganismos *Salmonella* difiere de la norma. En lugar de especies reconocidas, hay más de 2 000 serotipos (o serovariedades), de los cuales solo el 50% se aísla en los Estados Unidos. (Véase la explicación de la nomenclatura de las salmonelas en la página 300). En resumen, muchos taxonomistas consideran que pertenecen solo a dos especies, sobre todo *Salmonella enterica*. Por lo tanto, es posible encontrar una nomenclatura como *S. enterica* serotipo Typhimurium en lugar del nombre convencional *S. typhimurium*.

Las salmonelas invaden en primer lugar la mucosa intestinal y se multiplican allí. En ocasiones, logran atravesar la mucosa del intestino en las células M para ingresar en los sistemas linfático y cardiovascular, y de allí pueden diseminarse y finalmente afectar otros órganos (**Fig. 25.8**). Se replican con facilidad en los macrófagos. La salmonelosis tiene un período de incubación de 12 a 36 horas. Por lo general, hay fiebre moderada acompañada de náuseas, dolor y cólicos abdominales, y diarrea. En las heces de una persona infectada es posible hallar hasta mil millones de salmonelas por gramo durante la fase aguda de la enfermedad.

La tasa de mortalidad general es muy baja, probablemente inferior al 1%. Sin embargo, es más alta en los lactantes y en los ancianos; la causa de muerte suele deberse al shock séptico. La gravedad y el período de incubación de la enfermedad pueden depender de la cantidad de *Salmonella* ingerida. Normalmente, la recuperación será completa en algunos días, pero muchos pacientes continuarán excretando microorganismos en las heces hasta por 6 meses. La antibioticoterapia no es útil para tratar la salmonelosis ni, de hecho, numerosas enfermedades diarreicas; el tratamiento consiste en rehidratación oral.

Es probable que exista un considerable subregistro de la salmonelosis. Se estima que se producen 1,4 millones de casos y 400 muertes anuales (**Fig. 25.9**). Los productos cárneos muestran una susceptibilidad particular a la contaminación por *Salmonella*. Las fuentes de las bacterias son el tubo digestivo de muchos animales. Los reptiles utilizados como mascotas, por ejemplo tortugas e iguanas, también pueden ser fuentes de infección; su tasa de portación es de hasta el 90%. De hecho, ahora la FDA ha prohibido la venta de tortugas pequeñas (< 10 cm) como mascotas, debido al riesgo de que los niños puedan llevárselas a la boca. *S. enteritidis* y *S. typhimurium* están bien adaptadas a la producción comercial de pollos. Las gallinas son muy susceptibles a la infección, y las bacterias pueden contaminar los huevos. Las bacterias han desarrollado la capacidad de sobrevivir en la albúmina, que contiene conservantes naturales, como la *lisozima* (véase página 444) y la *lactoferrina* (que fija el hierro requerido por las bacterias). Se estima que en este país 1 cada 20 000 huevos está contaminado por *Salmonella*. Las autoridades de salud pública recomiendan a la población que consuma solo huevos bien cocidos. Un factor a menudo insospechado es la presencia de huevos mal cocidos o crudos en alimentos, como salsa holandesa, masa de galletas y ensalada César. Las frutas han sido fuentes frecuentes de enfermedad transmitida por alimentos secundaria a la ingestión de *Salmonella* (véase **Enfoque clínico**, página 717).

La prevención también depende de las buenas prácticas de higiene para evitar la contaminación y de la adecuada refrigeración a

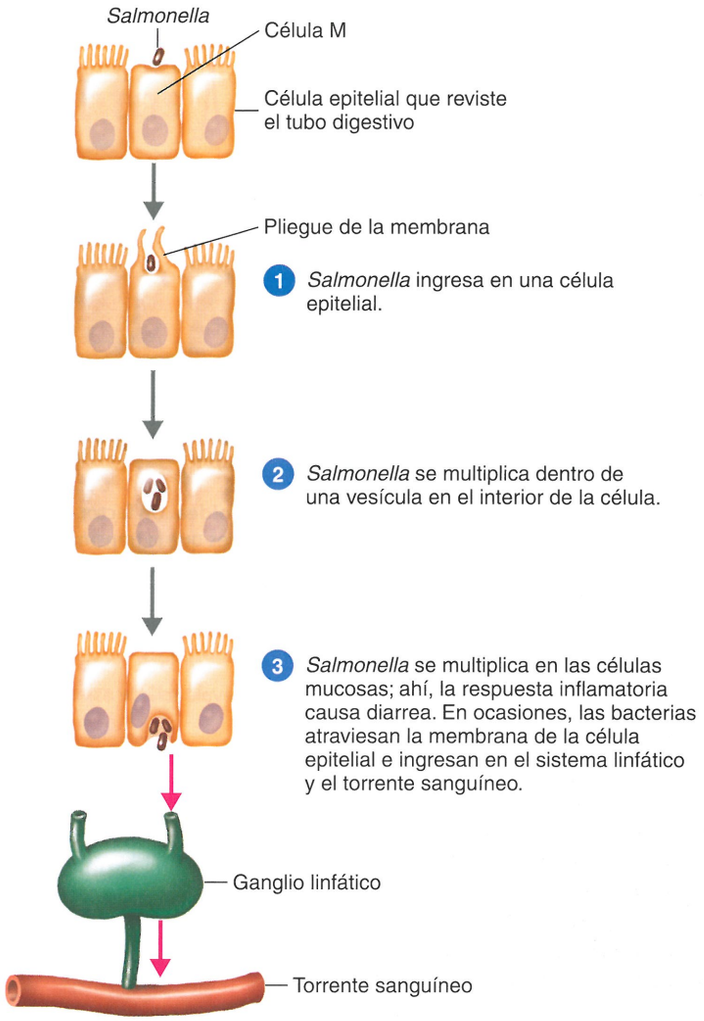



**Figura 25.8 Salmonelosis.** Esta figura muestra la secuencia de infección de la pared intestinal. Compárese con la **Figura 25.7**, que muestra la infección por *Shigella*. Nótese que la invasión del torrente sanguíneo, que es infrecuente, puede provocar shock séptico.

**?** ¿Por qué la salmonelosis tiene un período de incubación más largo que una intoxicación bacteriana?

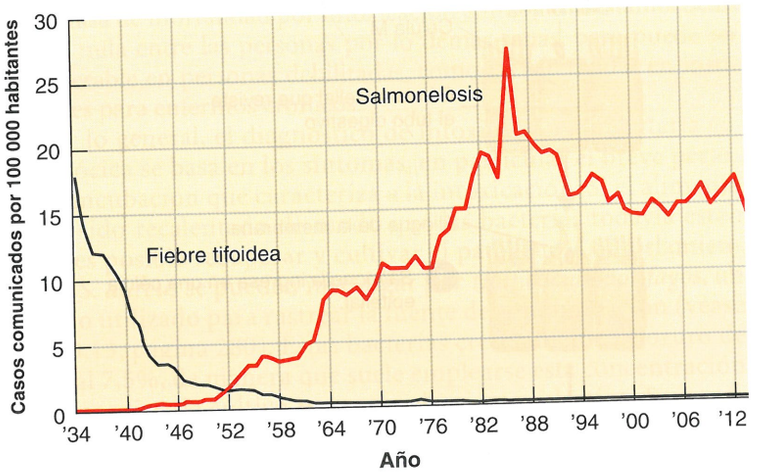



**Figura 25.9 Incidencia de salmonelosis y fiebre tifoidea.** Un factor importante en la comparación entre ambas enfermedades es que la transmisión de la fiebre tifoidea es casi siempre interhumana, mientras que la salmonelosis se transmite al ser humano a través de productos animales.

*Fuente:* CDC. *MMWR* 62(52), January 3, 2014.

? ¿Podría sugerir los motivos del cambio de prevalencia de estas dos enfermedades?

fin de evitar el aumento del número de bacterias. Por lo general, la cocción normal destruye los microbios. Por ejemplo, el pollo se debe cocinar a una temperatura de 76 a 82 °C y la carne, a 71 °C. Sin embargo, los alimentos contaminados pueden contaminar superficies, como la tabla de picar, sobre la que podrían prepararse después otros alimentos que no se cocinan.

El diagnóstico suele basarse en la detección del patógeno en las heces del paciente o en los restos de los alimentos consumidos. El aislamiento exige medios selectivos y diferenciales; estos métodos son relativamente lentos. Además, es difícil detectar la pequeña cantidad de *Salmonella* que en general se encuentra en los alimentos. La dosis infectante puede ser de tan solo 1 000 bacterias. En la actualidad, las pruebas basadas en PCR son las mejores para detectar pequeñas cantidades de *Salmonella* en los alimentos. Insumen alrededor de 5 horas e identifican la mayoría de los serotipos clínicos frecuentes.

## Fiebre tifoidea

El serotipo más virulento de *Salmonella, S. typhi*, causa la enfermedad bacteriana **fiebre tifoidea**. A diferencia de las salmonelas que causan salmonelosis, este patógeno no se encuentra en los animales; tan solo se disemina por las heces de otros seres humanos. En la época previa al tratamiento adecuado de las aguas residuales, al agua potable y a las medidas de higiene en la manipulación de alimentos, la fiebre tifoidea era una enfermedad muy frecuente. En los Estados Unidos, su incidencia disminuyó, mientras que la incidencia de salmonelosis está aumentando (véase Fig. 25.9). En países con malas condiciones de saneamiento, la fiebre tifoidea continúa siendo una causa frecuente de mortalidad. En todo el mundo, se estima que hay 21 millones de casos anuales, que causan decenas de miles de muertes.

En lugar de ser destruida por los fagocitos, *S. typhi* se multiplica dentro de ellos y se disemina a múltiples órganos, en especial al bazo y al hígado. Con el tiempo, los fagocitos presentan lisis y liberan *S. typhi* al torrente sanguíneo. El tiempo requerido para estos explica por qué el período de incubación de la fiebre tifoidea (2 a 3 semanas) es mucho más largo que el de la salmonelosis (12 a 36 horas). El paciente con fiebre tifoidea presenta fiebre alta de alrededor de 40 °C y cefalea constante. La diarrea aparece recién en la segunda o la tercera semana, cuando la fiebre tiende a declinar. En casos graves, que pueden ser fatales, puede haber ulceración y perforación de la pared intestinal. Antes de disponer de tratamiento antibiótico, era habitual una tasa de mortalidad del 20%; gracias a los tratamientos actuales, hoy es inferior al 1%.

Una cantidad sustancial de pacientes recuperados, del 1 al 3%, se transforman en *portadores crónicos*. Albergan al patógeno en la vesícula biliar y continúan excretando bacterias durante varios meses, y en algunos casos, en forma indefinida. El ejemplo clásico de un portador de fiebre tifoidea fue Mary Mallon, conocida también como Typhoid Mary, una cocinera del estado de Nueva York que a comienzos del siglo XX fue responsable de varios brotes de fiebre tifoidea y de tres muertes. Llegó a ser bien conocida por los intentos del estado de impedir que siguiera trabajando en esa actividad.

En los últimos años, hubo alrededor de 350 a 500 casos anuales de fiebre tifoidea en los Estados Unidos, de los cuales el 70% fue adquirido en viajes al extranjero. Normalmente, se producen menos de tres muertes por año.

En 1948, cuando se introdujo el cloranfenicol, la fiebre tifoidea se convirtió en una enfermedad tratable. Si bien fue reemplazado en su mayor parte por antibióticos más seguros (pero más costosos), todavía se lo indica en zonas endémicas del mundo, pero podrían requerirse 250 cápsulas durante un curso de tratamiento. Los fármacos antitifoideos más eficaces son las quinolonas o las cefalosporinas de tercera generación. Los portadores crónicos podrían requerir semanas de tratamiento antibiótico. La resistencia a antibióticos es un problema frecuente.

La recuperación de la fiebre tifoidea confiere inmunidad de por vida. En los países desarrollados pocas veces se utilizan vacunas, salvo en personal de laboratorio o militar de alto riesgo. La declinación de la eficacia de los antibióticos ha renovado el interés por la vacunación en las regiones menos desarrolladas del mundo. La vacuna que se utiliza desde hace tiempo es del tipo de microorganismos muertos. Existen vacunas de nueva generación que son bastante seguras y pueden ser aplicadas a personas de 2 años de edad o mayores. Una de ellas, una vacuna de subunidades que requiere una única inyección, confiere buena protección durante por lo menos 3 años. Otra, una vacuna de microorganismos vivos atenuados y que puede administrarse por vía oral en tres o cuatro dosis, protege hasta por 7 años.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Por qué la fiebre tifoidea casi se ha eliminado por completo en los países desarrollados mediante el tratamiento moderno de las aguas residuales mientras que la salmonelosis, no? **25-4**

## ENFOQUE CLÍNICO

# Infección transmitida por los alimentos

A medida que lea este problema, el lector verá las preguntas que se formulan los epidemiólogos mientras resuelven un problema clínico. Intente responder cada pregunta como si fuera un epidemiólogo.

1. El 29 de junio, Joanie, una mujer de 36 años de Ohio, es hospitalizada por náuseas, vómitos y diarrea de 3 días de evolución. Tiene una temperatura de 39,5 °C y está deshidratada.

**¿Qué muestra se necesita de Joanie para determinar la causa de sus signos y síntomas?**

2. En el coprocultivo crecen bacterias gramnegativas, que no fermentan la lactosa.

**¿Puede identificar las bacterias? (Véase la fotografía).**

3. Joanie es uno de los 261 casos confirmados por cultivo de un brote de salmonelosis en 24 estados.

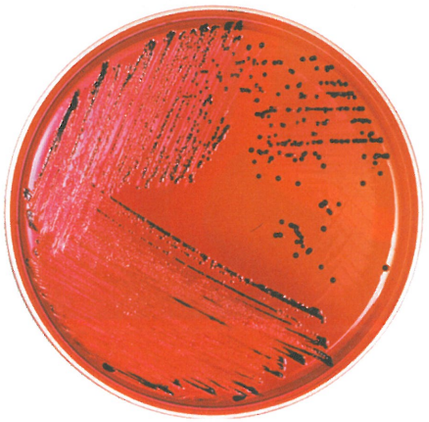
**¿Qué información intentaría obtener de estos pacientes?**

4. Ningún restaurante aislado ni cadena de restaurantes se asocia con el brote.

**¿Cómo determinará la fuente de la infección?**

5. Los epidemiólogos llevan a cabo un estudio de casos y controles para comparar a 53 pacientes con 53 controles sanos de los mismos lugares geográficos. Se solicita a los 106 sujetos que completen un cuestionario acerca de alimentos consumidos. (Véase el siguiente cuadro).
El riesgo relativo (RR) es una medida de la probabilidad (riesgo) de que un evento cause enfermedad. Se debe calcular el riesgo relativo para cada fuente de enfermedad.

**Utilizando como guía el cuadro 2 × 2, complete los siguientes cálculos para determinar la probable fuente de infección.**



**Algunas cepas de *Salmonella* forman colonias rojas con centros negros, lo que permite diferenciarlas de las colonias rojas de *Shigella*.**

6. Hay una firme asociación entre enfermedad y consumo de cantalupo. Los cantalupos implicados se envasan en una instalación.

**¿Qué haría ahora?**

7. Se aisló *S. typhimurium* de las superficies de la sala de empaque y de las cajas de cartón.

**¿Qué factores podrían contribuir a que el cantalupo se convierta en vehículo de transmisión?**

La *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos observó que el área de empaque tenía numerosas superficies porosas, como alfombras y madera, que no podían ser limpiadas, una acumulación de restos de fruta y barro bajo las cintas transportadoras y una línea de agua que goteaba sobre la cinta transportadora. Además, no se controlaba el nivel de cloro del agua potable empleada para lavar los cantalupos. En la actualidad, los investigadores están estudiando la practicidad de la pasteurización superficial de los melones.

*Fuente:* adaptado de CDC data and inspection report, August 21, 2012.

| Exposición | Expuestos | | No expuestos | | Riesgo relativo |
|---|---|---|---|---|---|
| | *a)* Enfermos | *b)* No enfermos | *c)* Enfermos | *d)* No enfermos | |
| Huevos | 47 | 40 | 6 | 13 | **1,71** |
| Pollo | 32 | 20 | 21 | 33 | |
| Banana | 34 | 30 | 19 | 23 | |
| Leche | 42 | 39 | 11 | 14 | |
| Cantalupo | 47 | 24 | 6 | 29 | |

**Cálculo del riesgo relativo utilizando un cuadro de contingencia 2 × 2**

| | Enfermos | No enfermos | Riesgo relativo |
|---|---|---|---|
| Comieron | *(a)* | *(b)* | $(e) = \frac{a}{a+b}$ |
| No comieron | *(c)* | *(d)* | $(f) = \frac{c}{c+d}$ |
| Riesgo relativo = | $\frac{e}{f} =$ | | |

= probabilidad tantas veces mayor de enfermarse al concurrir a este lugar

## Cólera

El agente etiológico del **cólera**, una de las enfermedades más graves del tubo digestivo, es *Vibrio cholerae*, un bacilo gramnegativo ligeramente curvo que posee un único flagelo polar (Fig. 25.10). Los bacilos del cólera crecen en el intestino delgado y producen una exotoxina, la *toxina colérica* (véase Capítulo 15, página 425), que determina la secreción de agua y electrolitos, en especial potasio, por las células huésped. La consecuencia son deposiciones acuosas con masas de moco intestinal y células epiteliales, llamadas "heces en agua de arroz" por su apariencia. Es posible perder hasta 12-20 litros (3-5 galones) de líquidos en un día, y la pérdida hidroelectrolítica brusca provoca shock, colapso y, a menudo, muerte. La sangre, que carece de líquidos, se puede volver tan viscosa que los órganos vitales no pueden funcionar con normalidad. Por lo general, también sobrevienen vómitos violentos. Los microbios no son invasores, y en general, no hay fiebre. El cólera puede variar mucho en cuanto a la gravedad, y el número de casos subclínicos podría ser varias veces

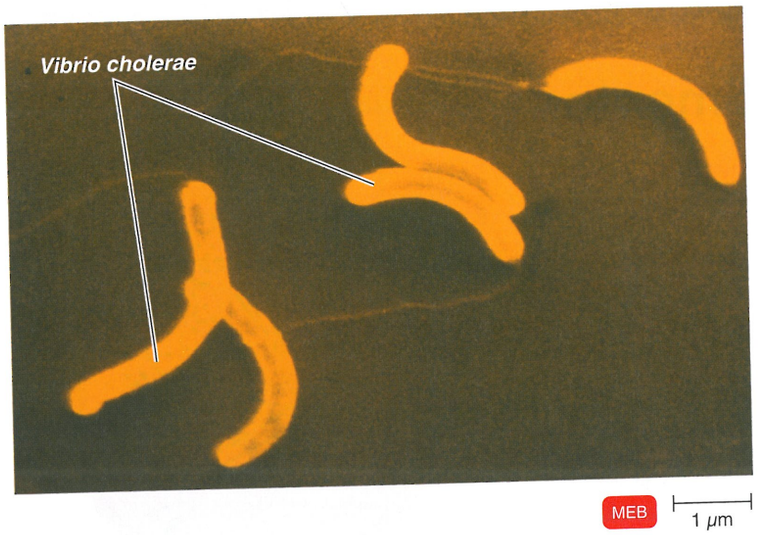



**Figura 25.10** *Vibrio cholerae*, microorganismo causante del cólera. Obsérvese la morfología ligeramente curva.

**?** ¿Cuáles son los efectos de la pérdida súbita de líquidos y electrolitos durante la infección por *V. cholerae*?

mayor que los casos comunicados. La tasa de mortalidad del cólera no tratado es del 50%, aunque con tratamiento sintomático adecuado es menor del 1%. El diagnóstico se basa en los síntomas y en el cultivo de *V. cholerae* en materia fecal.

Las bacterias del cólera y otros miembros del género *Vibrio* muestran una firme asociación las aguas salobres características de los estuarios, aunque también pueden diseminarse fácilmente en agua dulce contaminada. Forman biopelículas y colonizan a los copépodos (pequeños crustáceos), las algas y otras plantas acuáticas y plancton, lo que los ayuda a sobrevivir. Incluso se ha comunicado que, debido a este hábito de crecimiento, el filtrado del agua contaminada a través de capas plegadas de telas de tejido fino (como los saris usados por las mujeres en la India) a menudo elimina las bacterias adheridas y hace que el agua sea segura para beber. En condiciones desfavorables, *V. cholerae* puede entrar en estado latente; la célula se contrae y adquiere un estado esférico imposible de cultivar. Cuando se produce un cambio favorable en el ambiente, la bacteria presenta una rápida reversión a un estado cultivable. Ambas formas son infectantes.

Las bacterias del cólera, si bien sobreviven bien en su medio acuático, son excepcionalmente sensibles a los ácidos gástricos. Las personas con alteración de la secreción ácida del estómago o que toman antiácidos presentan un riesgo más alto de infección. Los individuos normales pueden requerir dosis infectantes del orden de 100 millones de bacterias para tener un caso grave de cólera. La enfermedad deja inmunidad eficaz, pero solo contra cepas bacterianas de las mismas características antigénicas. La cepa *clásica* es el serogrupo O:1 (véase nota al pie en el Capítulo 11, página 299), que provocó la pandemia de 1880-1890. Una pandemia ulterior fue causada por un biotipo de O:1 llamado *El Tor* (el nombre del campo de cuarentena de peregrinos a La Meca, en donde se aisló por primera vez). Hasta la década de 1990 se consideró que solo *V. cholerae* O:1 causaba epidemias, pero una epidemia generalizada en la India y Bangladesh por un nuevo serotipo O:139 modificó este concepto. También existen cepas no epidémicas de *V. cholerae*, que no son O:1/O:139, que solo se asocian de manera infrecuente con brotes de cólera en gran escala. En ocasiones, pueden causar infecciones de heridas o sepsis, en especial en personas con enfermedad hepática o inmunosuprimidas.

En los Estados Unidos, hubo casos ocasionales de cólera causados por el serogrupo O:1, todos ellos en la zona de la costa del golfo, y es posible que el patógeno sea endémico en esas aguas costeras. En este país, los brotes de cólera son limitados gracias a los altos estándares de saneamiento. Esto representa el principal medio de control y es importante porque la materia fecal puede contener 100 millones de *V. cholerae* por gramo. Un ejemplo de cómo esto puede cambiar con rapidez fue el caso de Haití, la nación del Caribe, en 2010, que sufrió un terremoto que dañó muchísimo gran parte de los sistemas de suministro de agua, así como otros. (Véanse **Ilustraciones destacadas** sobre cólera después de desastres naturales en las páginas 720-721). Un brote de cólera causó varios cientos de muertes cuando se introdujeron a partir de una fuente externa bacterias del cólera de una cepa hallada habitualmente en Asia. Las vacunas orales existentes confieren inmunidad de duración relativamente breve, y su eficacia es solo moderada.

A menudo, el tratamiento incluye antibióticos, como la doxiciclina, aunque lo más eficaz es la reposición por vía intravenosa de los líquidos y electrolitos perdidos. Puede ser necesario reponer hasta el 10% del peso corporal del paciente en el término de algunas horas. El tratamiento de rehidratación es tan eficaz que, por ejemplo en Bangladesh, donde el cólera es frecuente, las muertes se consideran "inusuales".

## Vibrios no *cholerae*

Existen por lo menos 11 especies de *Vibrio*, además de *V. cholerae*, que pueden causar enfermedad en el ser humano. La mayoría de ellas están adaptadas a aguas saladas costeras. *Vibrio parahaemolyticus* se encuentra en estuarios de agua salada en muchos lugares del mundo. Su morfología es similar a la de *V. cholerae* y es la causa más frecuente de gastroenteritis por especies de *Vibrio* en seres humanos. La bacteria está presente en aguas costeras de Estados Unidos continental y de Hawái. En los últimos años hubo algunos brotes de *gastroenteritis* en los Estados Unidos asociados con el consumo de ostras y crustáceos crudos, como calamares y cangrejos.

### Caso clínico

La muestra fecal se cultivó en agar-sorbitol de MacConkey. Se investiga fermentación de lactosa en una colonia negativa para sorbitol. Las bacterias producen ácido a partir de la lactosa y no utilizan citrato como única fuente de carbono.

**Identifique las bacterias utilizando la clave de identificación de la Figura 10.8 de la página 276 ¿Qué necesita saber el pediatra de Anna sobre sus antecedentes?**

Estas infecciones son potencialmente mortales y requieren antibioticoterapia para el tratamiento exitoso.

## Gastroenteritis por *Escherichia coli*

*E. coli* es uno de los microorganismos más prolíficos del tubo digestivo humano. Como es tan común y tan fácil de cultivar, los microbiólogos la consideran algo así como una mascota de laboratorio. Por lo general, *E. coli* es inocua, pero ciertas cepas pueden ser patógenas. Elementos genéticos móviles pueden convertir a *E. coli* en un patógeno altamente adaptado que causa una serie de enfermedades. Algunas cepas patógenas secretoras de toxinas están bien adaptadas a la invasión de células del epitelio intestinal, lo que causa *gastroenteritis por E. coli.* También puede afectar otras localizaciones, como la vía urinaria, el torrente sanguíneo y el sistema nervioso central. Se han caracterizado bien ocho variedades patógenas (patovariedades) de *E. coli*; consideraremos cinco de estos grupos de patovariedades que causan diarrea.

***E. coli* enteropatógena (EPEC)** es una causa importante de diarrea en los países en desarrollo y resulta potencialmente fatal en lactantes. Cuando las bacterias se unen a la pared intestinal, eliminan las microvellosidades circundantes y estimulan a la actina de las células huésped a formar pedestales por debajo de su sitio de unión (Fig. 25.11). Las bacterias EPEC secretan una serie de proteínas efectoras que se translocan a las células huésped, algunas contribuyen a la diarrea.

Por lo general, hay coincidencia en que ***E. coli* enteroinvasiva (EIEC)** es casi sinónimo de *Shigella*, ya que tiene los mismos mecanismos patogénicos. EIEC accede a la submucosa del tubo digestivo a través de las células M (véase Fig. 25.7) de la misma manera que *Shigella.* Esta invasión causa inflamación, fiebre y una disentería similar a la provocada por *Shigella.*

***E. coli* enteroagregativa (EAEC)** es un grupo de coliformes hallados en los seres humanos. Se los denomina así por su hábito de crecimiento, en el que las bacterias adoptan una configuración "de ladrillos apilados" en células de cultivo de tejidos. Las EAEC no son invasoras, pero producen una enterotoxina que causa diarrea acuosa.

En los últimos años, cepas de ***E. coli* enterohemorrágica (EHEC)** han causado varios brotes de enfermedad grave en los Estados Unidos. El factor de virulencia primario de estas bacterias es una toxina de tipo Shiga. Las toxinas Shiga son una familia de toxinas estrechamente relacionadas. Algunas cepas de *E. coli* que elaboran toxina Shiga se denominan *E. coli* productoras de toxina Shiga (STEC). La toxina Shiga verdadera solo es elaborada por *Shigella dysenteriae.* La mayoría de los brotes se deben al serotipo O157:H7 de EHEC. Otras cepas menos conocidas son O121 y O104:H21. (Remítase a la página 299 para una explicación de esta nomenclatura numérica). Como la toxina es liberada ante la lisis celular, el tratamiento antibiótico puede empeorar el episodio al causar la liberación de más toxina.

El ganado, que no es afectado por el patógeno, es el reservorio principal; las infecciones se propagan por agua o alimentos contaminados. En la actualidad, el 2-3% del ganado doméstico es portador de STEC, que contamina a las reses en el momento de la matanza. Hay requerimientos para investigar la presencia de *E. coli* en carne picada, en especial si está destinada a la exportación. A veces, también pueden contaminarse las verduras de hoja por residuos líquidos de los corrales de engorde. El alimento ingerido no solo es la fuente de infección; algunos casos se han asociado con visitas de los niños a granjas o zoológicos de animales acariciables. Se estima que la dosis infectante es muy pequeña, probablemente inferior a 100 bacterias.




**Figura 25.11** Formación de pedestales por *E. coli* enterohemorrágica (EHEC) O157:H7. Al adherirse a la pared epitelial, las bacterias EHEC (violeta) destruyen las microvellosidades de la superficie y forman una proyección similar a un pedestal (amarillo) sobre la que descansan. No se conoce con claridad la función de estas estructuras ricas en actina, pero pueden facilitar la propagación de las bacterias a células adyacentes.

**?** ¿Es la adhesión un factor que influye en la patogenicidad de un microbio?

En los seres humanos, las toxinas Shiga a menudo causan solo una diarrea autolimitada, pero en alrededor del 6% de las personas infectadas provocan una inflamación del colon (la parte del intestino grueso situado por encima del recto) con sangrado profuso, denominada *colitis hemorrágica.* A diferencia de *Shigella*, estas cepas de *E. coli* no invaden la pared intestinal (véase Fig. 25.7), sino que liberan la toxina en la luz (espacio) intestinal.

Otra complicación peligrosa es el *síndrome urémico hemolítico (SUH).* El SUH, caracterizado por la presencia de sangre en orina y que a menudo lleva a la insuficiencia renal, se produce cuando la toxina afecta los riñones. Del 5 al 10% de los niños pequeños infectados progresan a este estadio, que tiene una tasa de mortalidad de alrededor del 5%. El tratamiento de estos pacientes consiste principalmente en la reposición de líquidos por vía intravenosa y control cuidadoso de los electrolitos séricos. Algunos sobrevivientes del SUH pueden requerir diálisis o incluso, trasplantes. Se estima que hay de 200 a 500 muertes anuales.

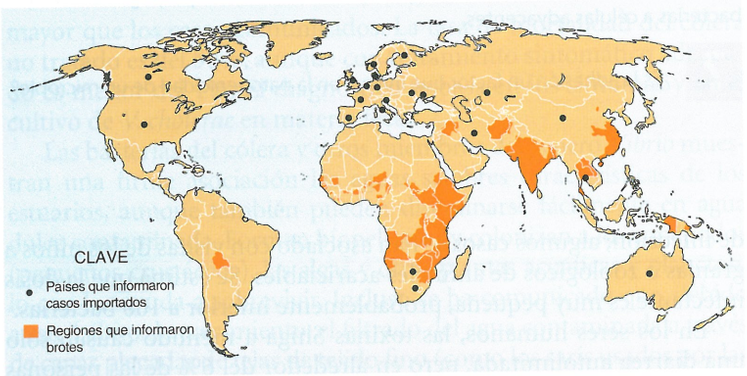
Dada la atención que ha atraído este patógeno, los investigadores han estado trabajando con cierto éxito en el desarrollo de métodos de detección rápida en alimentos, que no necesiten métodos de cultivo que insumen tiempo. Se recomienda que los laboratorios de salud pública investiguen de manera sistemática la presencia de STEC. Un método estándar consiste en utilizar medios que diferencien a estas

Ilustraciones destacadas

# Cólera después de desastres naturales

***El cólera es una de las enfermedades más temidas después de desastres naturales. El rastreo exacto de las verdaderas causas de la epidemia puede permitir un mejor tratamiento y prevención.***

Muchas personas suponen que la principal fuente de enfermedad que aparece tras desastres naturales corresponde a los cadáveres. Sin embargo, hay estudios que muestran que el desplazamiento de los sobrevivientes y la alteración del acceso a agua segura son los principales contribuyentes. El cólera es una enfermedad diarreica que aumenta cuando hay compromiso del saneamiento y de los sistemas modernos de tratamiento de aguas residuales. En 1991, un brote en Perú causó más de 1 millón de casos y 10 000 muertes. Una epidemia de más 16 000 casos tuvo lugar tras la inundación de 1998 en Bengala occidental. En 2004, hubo 17 000 casos de enfermedad diarreica, incluido cólera, en Bangladesh después de graves inundaciones. Y en 2010, una epidemia de cólera afectó a más de 600 000 personas afectadas por el terremoto de Haití, que causó más de 7 000 muertes.




***V. cholerae* casi idéntico a una cepa circulante en Nepal infectó y mató a miles por cólera en Haití (zona rodeada de un círculo en el mapa) a partir de 2010.**
*Fuente:* Organización Mundial de la Salud.



**La gente en Puerto Príncipe, Haití, forma fila para obtener agua limpia para beber después del terremoto de 2010.**




**Bacterias *Vibrio cholerae***

## ¿Cuál fue la causa de que el cólera reapareciera en Haití después del terremoto de 2010?

La aparición del cólera en Haití después de su mayor terremoto fue misteriosa. No se habían registrado brotes en la región durante alrededor de un siglo. Asimismo, la epidemia sobrevino casi 10 meses después del terremoto, durante los esfuerzos de auxilio y reconstrucción. Mediante electroforesis en gel y tipificación de la secuencia de todo el genoma, los epidemiólogos determinaron que el *Vibrio cholerae* responsable de la mayoría de los casos era una cepa asiática casi idéntica a una que circulaba en Nepal el mismo año que comenzó el brote en Haití. Se postuló que soldados nepaleses infectados, que formaban parte de las fuerzas de paz de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) llevaron el patógeno a Haití, donde un deficiente sistema séptico en la base nepalesa permitió que un arroyo se contaminara con aguas residuales de la base. El arroyo desemboca en un río que muchos haitianos utilizan como fuente de agua para beber. El brote inicial se desarrolló en personas que bebían agua que procedía del arroyo.

Las noticias sobre la posible fuente de la epidemia generaron ira generalizada y acusaciones en Haití. Si bien numerosos estudios –incluidos los encargados por la propia ONU– coinciden en que las tropas de paz fueron la fuente probable de *V. cholerae*, hasta ahora la ONU reclama inmunidad diplomática por el incidente, lo que significa que la organización no puede ser procesada por daños relacionados. Pese a ello, en 2013 activistas intentaron entablar un juicio a la ONU y citaron el enorme costo del cólera para las víctimas, y alegaron que la ONU tuvo una conducta negligente.

## Estrategias de preparación para desastres

- **Soluciones de rehidratación oral** La tasa de mortalidad del cólera se reduce de manera considerable si se trata a las víctimas con soluciones de rehidratación oral elaboradas con sal, azúcar y agua. Desde la década de 1970, se estima que este tratamiento ha salvado más de 40 millones de vidas. Enseñar a todos los ciudadanos cómo se prepara esta solución salvadora puede prevenir muchas muertes por enfermedades diarreicas después de desastres. En los centros sanitarios, también se utilizan catres para cólera, camas de diseño especial, que permiten recolectar y medir la materia fecal perdida durante la infección, de manera de poder reponer la misma cantidad de líquido en el paciente.
- **Almacenamiento de vacunas** Los expertos en preparación para desastres aprendieron del terremoto de Haití y el brote ulterior de cólera que el almacenamiento de vacunas, cuando es factible, puede ayudar a prevenir futuros brotes como este. Un estudio sobre la vacuna oral contra el cólera durante el período posterior al terremoto de Haití demostró que la vacunación de aunque sea la mitad de la población de una zona disminuía la probabilidad de brotes al conferir inmunidad colectiva a la comunidad en general.
  Las reservas de vacunas orales, cuando se despachan con rapidez, pueden ayudar a limitar los brotes antes de que estos se generalicen. Según la Organización Mundial de la Salud, hay alrededor de 3-5 millones de casos de cólera anuales, con 100 000-200 000 muertes secundarias a pérdida de líquidos.

## La solución definitiva

Si bien el tratamiento de rehidratación oral y las vacunas pueden ser útiles una vez iniciado un brote de cólera, la solución definitiva ante una pandemia es implementar el saneamiento apropiado, un objetivo de más largo alcance y costoso. La Organización Mundial de la Salud estima que más de 760 millones de personas carecen de acceso a agua segura, y que 2 500 millones de personas carecen de condiciones de saneamiento adecuadas, y esto ocurre en la vida cotidiana, no debido a alteraciones del saneamiento normal tras un desastre. Muchos organismos públicos y privados están desarrollando programas para alcanzar este objetivo de envergadura. Por ejemplo, el Programa WASH (*Water, Sanitation and Hygiene* [Agua, saneamiento e higiene]) de los CDC promueve técnicas de almacenamiento doméstico de agua segura, intervenciones de lavado de manos y capacitación de los trabajadores sanitarios de la comunidad. Sus esfuerzos han dado por resultado una disminución del 25% de las infecciones diarreicas infantiles en cuatro países de América Central, y un 50% menos de infecciones diarreicas en niños que reciben lecciones semanales sobre el lavado de manos.

### CONCEPTOS CLAVE

- Si bien los desastres naturales no causan automáticamente brotes de enfermedad, el daño de la infraestructura del agua y el saneamiento puede aumentar el riesgo de enfermedades diarreicas como el cólera. **(Véase Capítulo 27, "Tratamiento del agua", página 784, y "Tratamiento de aguas residuales", página 785).**
- La vacunación de una mayoría de la población puede determinar inmunidad colectiva que protege a quien no está vacunado dentro de esa comunidad. **(Véase Capítulo 18, "Principios y efectos de la vacunación", páginas 493-500).**
- Rastrear la genómica de los patógenos se ha convertido en el pilar de la supervisión, la prevención y el control de los brotes de enfermedades infecciosas. **(Véase Capítulo 9, "Microbiología forense", páginas 254-256).**



**Un educador sanitario muestra cómo se prepara una solución de rehidratación oral a partir de agua, sal y azúcar en Thiruvananthapuram, India. El tratamiento de las víctimas de cólera con esta solución puede reducir de manera significativa la mortalidad.**

bacterias por su incapacidad de fermentar sorbitol. Cualquier colonia negativa para sorbitol después debe investigarse mediante un proceso denominado *electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE)*, una técnica de huella de DNA que subtipifica las bacterias. Los datos se ingresan en una base de datos PulseNet nacional, de manera que sea posible comparar la información epidemiológica.

Se han autorizado vacunas que reducen mucho la cantidad de bacterias O157:H7 en el ganado, pero no se sabe con certeza si se difundirá su aplicación.

Un grupo patógeno de *E. coli*, denominado ***E. coli* enterotoxigénica (ETEC)**, secreta enterotoxinas que causan diarrea. La enfermedad suele ser mortal en niños menores de 5 años. Una de las enterotoxinas que elabora ETEC se asemeja a la toxina colérica en su función. Las bacterias ETEC no son invasoras y permanecen en la luz intestinal.

### Diarrea del viajero

Desde hace tiempo se ha observado que los viajeros abren su mente y aflojan su intestino, lo que llevó a la denominación común de **diarrea del viajero**. La causa más frecuente es ETEC; el segundo aislamiento en orden de frecuencia es EAEC. La diarrea del viajero también puede ser causada por otros patógenos gastrointestinales, como *Salmonella, Shigella* y *Campylobacter*, así como por diversas bacterias patógenas, virus y protozoos parasitarios no identificados. De hecho, en la mayoría de los casos, nunca se identifica el agente etiológico ni se intenta tratamiento farmacológico. Una vez contraída, el mejor tratamiento es la rehidratación oral habitual recomendada en todas las diarrea. En casos graves, puede ser necesario recurrir a antimicrobianos. Los antibióticos prescritos pueden conferir cierta protección; otra opción es administrar preparados con bismuto, por ejemplo Pepto-Bismol®, pero el mejor consejo en zonas de riesgo es prevenir la infección.

## Gastroenteritis por *Campylobacter*

*Campylobacter* son bacterias gramnegativas microaerófilas de forma espiralada que se han convertido en la causa principal de enfermedad alimentaria en los Estados Unidos. Se adaptan bien al medio intestinal de los animales huésped, en especial aves de corral. *Campylobacter* se cultiva en medios con baja concentración de oxígeno y alta concentración de dióxido de carbono, desarrollados en aparatos especiales. La temperatura óptima para su crecimiento es de unos 42 °C, cercana a la temperatura del animal huésped, pero la bacteria no se replica en el alimento. Casi todos los pollos para la venta al público están contaminados por *Campylobacter*. Casi el 60% del ganado vacuno excreta el microorganismo en las heces y en la leche, pero la carne roja para la venta al público tiene menor probabilidad de estar contaminada.

Se estima que en los Estados Unidos hay más de 2 millones de casos anuales de **gastroenteritis por *Campylobacter***, causados en general por *C. jejuni*. La dosis infectante es inferior a mil bacterias. El cuadro clínico se caracteriza por fiebre, cólicos abdominales y diarrea o disentería. Lo habitual es que el paciente se recupere en el término de una semana.

En alrededor de 1 cada 1 000 casos se observa una complicación inusual de la infección por *Campylobacter* que se vincula con la enfermedad neurológica *síndrome de Guillain-Barré*, una parálisis transitoria. En apariencia, una molécula de superficie de la bacteria se asemeja a un componente lipídico del tejido nervioso y provoca una reacción autoinmunitaria.

## Enfermedad ulcerosa péptica provocada por *Helicobacter*

En 1982, un médico australiano cultivó una bacteria microaerófila de forma espiralada obtenida de muestras de biopsia de pacientes con úlcera gástrica. Este microbio, que hoy se llama *Helicobacter pylori*, se considera responsable de la mayor parte de los casos de **enfermedad ulcerosa péptica**, un síndrome que incluye úlceras gástricas y duodenales. (El duodeno es el primer segmento del intestino delgado y mide algunos centímetros de longitud). En los países desarrollados, del 30 al 50% de la población está infectada; en otros países, la tasa de infección es más elevada. Solo alrededor del 15% de las personas infectadas presenta úlceras, de manera que es probable que también intervengan factores del huésped. Por ejemplo, las personas con sangre del tipo O son más susceptibles, al igual que en el cólera. (Véase página 522). *H. pylori* también se considera una bacteria carcinógena. Cerca del 3% de las personas infectadas por estas bacterias presentan cáncer gástrico.

La mucosa del estómago contiene células que secretan jugo gástrico, con enzimas proteolíticas y ácido clorhídrico que activa a estas enzimas. Otras células especializadas producen una capa de moco que protege al estómago de la autodigestión. Si se altera esta defensa, sobreviene inflamación del estómago (gastritis). Luego, esta inflamación puede progresar a una zona ulcerada (**Fig. 25.12**). Gracias a una interesante adaptación, *H. pylori* puede crecer en el medio altamente ácido del estómago, que resulta letal para la mayoría de los microorganismos. *H. pylori* produce grandes cantidades de una ureasa especialmente eficaz. Esta enzima convierte la urea en amoníaco, un compuesto alcalino, lo que eleva el pH local en la zona de crecimiento.

La erradicación de *H. pylori* con antibióticos suele inducir la desaparición de las úlceras pépticas. Varios antibióticos, que en general se administran en combinación, probaron ser eficaces. El subsalicilato de bismuto (Pepto-Bismol®) también es eficaz y suele formar parte del esquema medicamentoso. Una vez eliminadas con éxito las bacterias, la tasa de recidiva de la úlcera es del 2 al 4% anual. La reinfección puede provenir de muchas fuentes ambientales, pero en zonas con altos estándares de saneamiento esto es menos probable; de hecho, hay cierta evidencia de que la infección por *H. pylori* está desapareciendo con lentitud en los países desarrollados.

El estudio diagnóstico más fiable exige una biopsia tisular y el cultivo del microorganismo. La prueba de urea en aire espirado es un enfoque diagnóstico interesante. El paciente ingiere urea radiactiva; si la prueba es positiva, puede detectarse $CO_2$ marcado con radiactividad en el aire espirado dentro de los 30 minutos. Este estudio es muy útil para determinar la eficacia del tratamiento farmacológico, porque un resultado positivo indica la presencia de *H. pylori* viable. Los estudios diagnósticos de materia fecal para detectar antígenos (no anticuerpos) de *H. pylori* son adecuados para el seguimiento después de la terapia. Son el estudio no invasivo de elección, especialmente en los niños. Las pruebas serológicas para detectar anticuerpos son económicas, pero no resultan útiles para determinar la erradicación de la bacteria.

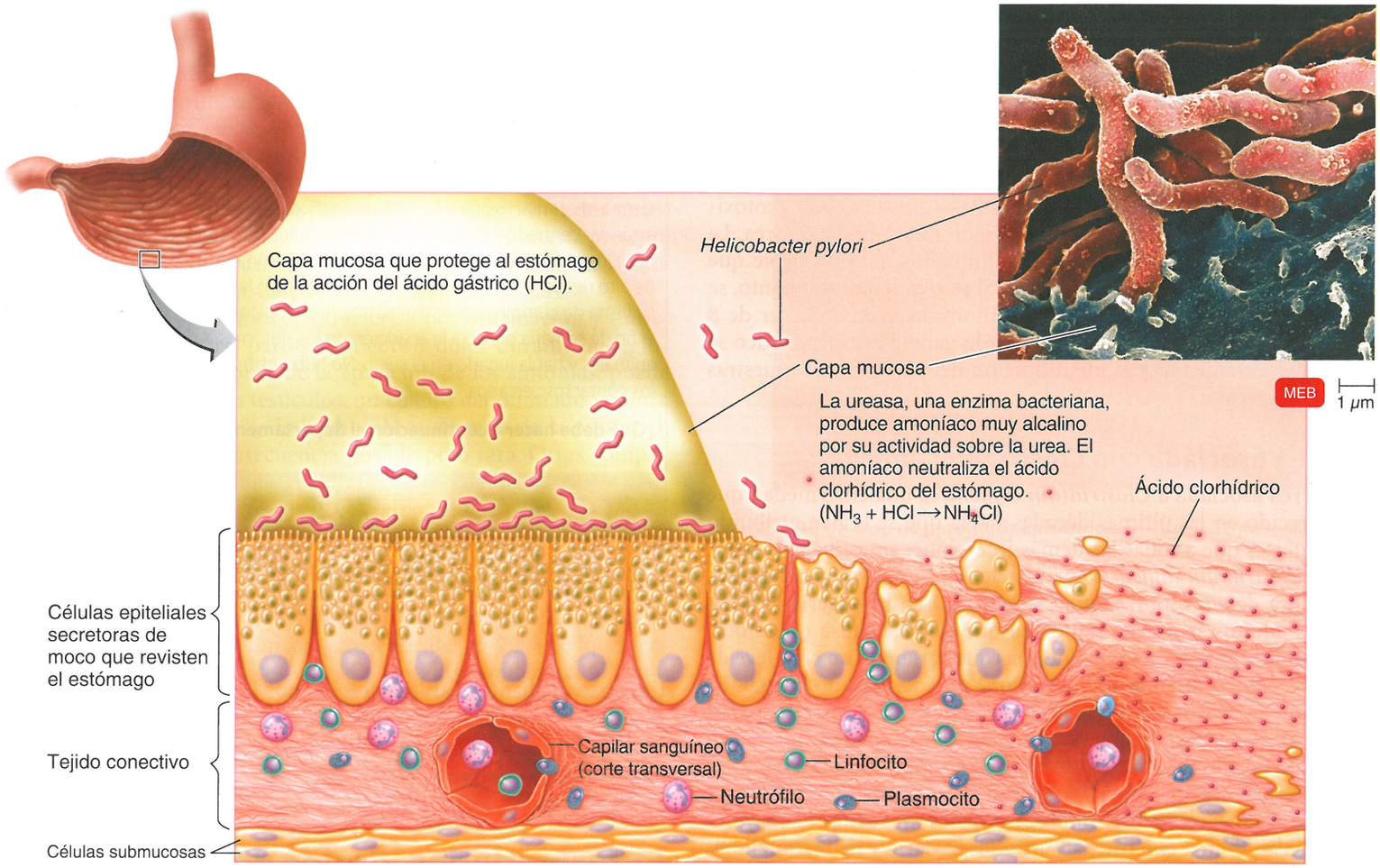



**Figura 25.12 Infección por *Helicobacter pylori* que causa ulceración de la pared del estómago.** Para sobrevivir en el medio ácido del estómago, las bacterias *H. pylori* deben neutralizar el ácido gástrico, ácido clorhídrico (HCl). Lo hacen produciendo grandes cantidades de la enzima ureasa. La urea, que secreta normalmente el estómago, es convertida en dióxido de carbono y amoníaco [$(NH_2)_2CO + H_2O \rightarrow CO_2 + 2NH_3$]. El amoníaco neutraliza el HCl gástrico ($NH_3 + HCl \rightarrow NH_4Cl$).

? ¿Cómo puede utilizarse el amoníaco para diagnosticar infección por *Helicobacter*?

## Gastroenteritis por *Yersinia*

Otros patógenos entéricos que se identifican cada vez con mayor frecuencia son *Yersinia enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis*. Estas bacterias gramnegativas habitan en el intestino de muchos animales domésticos y a menudo se transmiten por la carne y la leche. Ambos microbios se caracterizan por su capacidad de crecer a temperaturas de refrigeración de 4 °C. Esta capacidad les permite aumentar su número en sangre refrigerada almacenada al punto que sus endotoxinas pueden provocar shock en el receptor de la sangre. En ocasiones, *Yersinia* fue la causa de reacciones graves por contaminación de sangre transfundida.

Estos patógenos producen **gastroenteritis por *Yersinia*** o **yersiniosis**. Los síntomas son diarrea, fiebre, cefalea y dolor abdominal. A menudo, el dolor puede ser de la intensidad suficiente para llevar al diagnóstico erróneo de apendicitis. El diagnóstico exige el cultivo del microorganismo, que luego puede evaluarse mediante estudios serológicos. Por lo general, los adultos con yersiniosis se recuperan en 1 a 2 semanas; en los niños, la enfermedad puede ser más prolongada. El tratamiento antibiótico y la rehidratación oral pueden resultar útiles.

## Gastroenteritis por *Clostridium perfringens*

*Clostridium perfringens*, que en los Estados Unidos produce una de las formas más frecuentes de intoxicación alimentaria, a veces no reconocida, es un bacilo grampositivo anaerobio estricto de gran tamaño y formador de endosporas. Esta bacteria también es responsable de la gangrena gaseosa humana (véase Capítulo 23, página 646).

La mayoría de los brotes de **gastroenteritis por *Clostridium perfringens*** se asocian con carne o con estofados de carne contaminados con contenido intestinal del animal durante la matanza. Estos alimentos cumplen con los requerimientos nutricionales del patógeno de aminoácidos, y cuando se cocina la carne, el nivel de

oxígeno desciende lo suficiente para permitir el crecimiento de los clostridios. Las endosporas sobreviven a la mayoría de los calentamientos de rutina, y en condiciones ideales el tiempo de generación de la bacteria vegetativa es menor de 20 minutos. En consecuencia, pueden acumularse grandes poblaciones cuando los alimentos se mantienen antes de servirse o cuando la refrigeración inadecuada determina enfriamiento lento.

El microbio crece en el tubo digestivo y produce una exotoxina que causa los síntomas típicos de dolor abdominal y diarrea. La mayoría de los casos son leves y autolimitados, y es probable que nunca se diagnostiquen clínicamente. Si se requiere tratamiento, se recomienda rehidratación oral. Los síntomas suelen aparecer de 8 a 12 horas después de la ingestión. Por lo general, el diagnóstico se basa en el aislamiento y la identificación del patógeno en muestras de materia fecal.

### Diarrea asociada con *Clostridium difficile*

La **diarrea asociada a *Clostridium difficile*** es una enfermedad que ha aparecido en las últimas décadas y a la que se le han atribuido más muertes que a todas las demás infecciones intestinales combinadas. *Clostridium difficile* es una bacteria grampositiva anaerobia, formadora de endosporas, que se encuentra en la materia fecal de muchos adultos sanos. La exotoxina que elabora causa una enfermedad que se manifiesta por síntomas que varían de un caso leve de diarrea a colitis (inflamación del colon) potencialmente mortal. La colitis puede provocar ulceración y posible perforación de la pared intestinal. Por lo general, la enfermedad es precipitada por el uso extendido de antibióticos, en especial fluoroquinolonas. La eliminación de la mayoría de las bacterias intestinales competidoras permite la rápida proliferación de *C. difficile* productor de toxina. La mayoría de las veces, es una enfermedad intrahospitalaria y de instituciones destinadas al cuidado de enfermos crónicos, pero ahora la diarrea asociada a *C. difficile* también está afectando a la comunidad en general. Han habido brotes en guarderías y casos de cuidadores que se contagiaron de pacientes. La tasa de mortalidad es más alta en pacientes ancianos. Una nueva cepa, conocida como B1/NAP1/027, es capaz de producir mucha más exotoxina y está alcanzando tasas casi epidémicas.

### Gastroenteritis por *Bacillus cereus*

*Bacillus cereus* es una bacteria grampositiva de gran tamaño, formadora de endosporas, que abunda en el suelo y la vegetación, y en general se considera inocua. Sin embargo, se la ha identificado como la causa de brotes de enfermedades transmitidas por alimentos. Calentar los alimentos no siempre destruye las esporas, que pueden germinar a medida que estos se enfrían. Como la cocción de los alimentos ha eliminado los microorganismos competidores, *B. cereus* crece con rapidez y produce toxinas. Los platos de arroz que se sirven en los restaurantes asiáticos parecen especialmente susceptibles.

Algunos casos de **gastroenteritis por *Bacillus cereus*** se asemejan a la intoxicación por *C. perfringens*, y el síntoma principal y casi exclusivo es la diarrea (que en general aparece de 8 a 16 horas después de la ingestión). Otros episodios incluyen náuseas y vómitos (2 a 5 horas después de la ingestión). Se sospecha que participan distintas toxinas en la producción de estos diferentes síntomas. Ambas formas de la enfermedad son autolimitadas. Las enfermedades pueden distinguirse mediante el aislamiento de por lo menos $10^5$ *B. cereus* por gramo de alimento sospechoso.

**Enfoque en las enfermedades 25.2** resume las enfermedades bacterianas del tubo digestivo.

## Caso clínico

Las bacterias son identificadas como *Escherichia coli* O157. Luego, el laboratorio recurre a huella del DNA para identificar la cepa de *E. coli* como STEC O157. El departamento de salud estatal, que ha sido notificado acerca del aislamiento de STEC O157 por el pediatra de Anna, realiza nuevas indagaciones y rastrea los contactos. Se entrevista a la señora. Abramovic con un cuestionario estándar centrado en detalles de antecedentes de viajes, alimentarios y exposición a animales. Según la Sra. Abramovic, Anna no consumió alimentos de alto riesgo, como carne picada poco cocida o leche no pasteurizada, pero su fiesta de cumpleaños se realizó en un zoológico de animales acariciables el fin de semana previo a la aparición de los síntomas. Anna había acariciado animales y había jugado en el suelo. No hubo otros casos en la familia ni entre los contactos cercanos.

**¿Qué debe hacer a continuación el departamento de salud?**

708 718 724 731 739

# Enfermedades virales del aparato digestivo

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

- **25-5** Enumerar los agentes etiológicos, los modos de transmisión, las localizaciones de la infección y los síntomas de la parotiditis epidémica.
- **25-6** Diferenciar las hepatitis A, B, C, D y E.
- **25-7** Enumerar los agentes etiológicos, el modo de transmisión y los síntomas de la gastroenteritis viral.

Si bien los virus no se reproducen dentro del contenido del aparato digestivo como las bacterias, invaden muchos órganos asociados con este aparato.

### Parotiditis epidémica (paperas)

La diana del virus de la parotiditis epidémica o paperas, las glándulas parótidas, se localiza justo por debajo y por delante de las orejas (véase **Fig. 25.1**). Las parótidas son uno de los tres pares de glándulas salivales del aparato digestivo, por lo que es apropiado considerar la parotiditis epidémica en este capítulo.

Por lo general, la **parotiditis epidémica** comienza con la tumefacción dolorosa de una o de ambas glándulas parótidas de 16 a 18 días

después de la exposición al virus (Fig. 25.13). Este virus se transmite por la saliva y las secreciones respiratorias, y su puerta de entrada son las vías respiratorias. Una persona infectada es más infectante para otras durante las primeras 48 horas previas a la aparición de los síntomas clínicos. Una vez que los virus comienzan a multiplicarse en las vías respiratorias y en los ganglios linfáticos del cuello, alcanzan las glándulas salivales a través de la sangre. La viremia (presencia de virus en la sangre) se inicia varios días antes de la aparición de los síntomas y antes de la aparición del virus en la saliva. El virus está presente en la sangre y en la saliva durante 3 a 5 días después del comienzo de la enfermedad, y en la orina, después de alrededor de 10 días.

La parotiditis epidémica se caracteriza por inflamación y tumefacción de las glándulas parótidas, fiebre y dolor durante la deglución. De 4 a 7 días después de la aparición de los síntomas, puede haber inflamación de los testículos, un cuadro denominado *orquitis*. Esto sucede en el 20-35% de los hombres después de la pubertad; la esterilidad es una consecuencia posible pero rara. Otras complicaciones posibles son meningitis, inflamación de los ovarios y pancreatitis.

Existe una vacuna eficaz de virus vivos atenuados que suele administrarse como parte de la vacuna trivalente contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola (MMR, *measles, mumps, rubella*). Los segundos episodios son raros, y los casos que comprometen una sola parótida o los casos subclínicos (alrededor del 15-20% de los infectados) son igual de eficaces que la parotiditis epidémica bilateral para conferir inmunidad.

Si se desea confirmar el diagnóstico (que en general se basa solo en los síntomas), puede aislarse el virus en huevos embrionados o técnicas de cultivo celular, e identificarlo por ELISA.

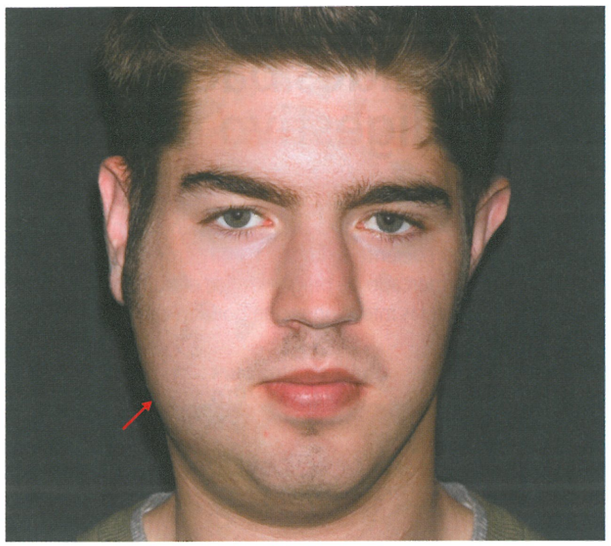


**Figura 25.13 Un caso de parotiditis epidémica.** En este paciente se observa la tumefacción típica de esta enfermedad.

? ¿Cómo se transmite el virus de la parotiditis epidémica?

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Por qué se incluye la parotiditis epidémica en las enfermedades del aparato digestivo? **25-5**

## Hepatitis

La **hepatitis** es una inflamación del hígado. Se conocen por lo menos cinco virus diferentes que causan hepatitis, y es probable que haya más por descubrir o conocer mejor. En ocasiones, la hepatitis también es causada por otros virus, como el virus de Epstein-Barr (EBV) o el citomegalovirus (CMV). Algunos fármacos o sustancias químicas pueden causar hepatitis tóxica aguda, que tiene las mismas manifestaciones clínicas que la hepatitis viral. En Enfoque en las enfermedades 25.3 (página 728), se resumen las características de las diversas formas de hepatitis viral.

### Hepatitis A

El agente etiológico de la **hepatitis A** es el *virus de la hepatitis A (HAV)*, que contiene RNA monocatenario y carece de envoltura. Se puede cultivar en células.

Después de una entrada típica por vía oral, el HAV se multiplica en las células epiteliales del tubo digestivo. Finalmente, se produce la viremia, y el virus se propaga al hígado, los riñones y el bazo. Es excretado por materia fecal y también puede ser detectado en sangre y orina. La cantidad de virus excretado es máxima antes de la aparición de los síntomas y luego disminuye con rapidez. Por ende, una persona que manipula alimentos responsables de propagar el virus podría no impresionar enferma en ese momento. Es probable que el virus pueda sobrevivir varios días en superficies como las tablas de picar. El HAV es resistente a los desinfectantes con cloro en las concentraciones que suelen emplearse en el agua, lo que facilita la contaminación fecal de alimentos o bebidas. Los moluscos, como las ostras, que viven en aguas contaminadas representan otra fuente de infección.

Por lo menos el 50% de las infecciones por HAV son subclínicas, en especial en los niños. En los casos clínicos, los síntomas iniciales son anorexia (pérdida del apetito), malestar general, náuseas, diarrea, molestias abdominales, fiebre y escalofríos. Estos síntomas son más frecuentes en los adultos; duran de 2 a 21 días, y la tasa de mortalidad es baja. Aproximadamente cada 10 años se producen epidemias en todo el país, que afectan en su mayor parte a menores de 14 años. En algunos casos, también hay ictericia (coloración amarilla de la piel y la esclerótica) y la orina oscura típica de las infecciones hepáticas. En estos casos, el hígado está aumentado de tamaño y es doloroso a la palpación.

No hay ninguna forma crónica de hepatitis A, y en general el virus solo es excretado durante el estadio agudo de la enfermedad. El período de incubación es de 4 semanas en promedio y varía de 2 a 6 semanas, lo que dificulta los estudios epidemiológicos de la fuente de infección. No existen reservorios animales.

En los Estados Unidos, el porcentaje de la población infectada por HAV es mucho mayor en los grupos de menor nivel socioeconómico (72-88%) que en los de nivel medio y alto (18-30%). Los 30 000 o más casos anuales comunicados en los Estados Unidos representan solo una fracción del número real.

La enfermedad aguda se diagnostica por detección de anticuerpos IgM anti-HAV, que aparecen 4 semanas después de la infección y desaparecen de 3 a 4 meses después de esta. La enfermedad deja inmunidad de por vida.

ENFOQUE EN LAS ENFERMEDADES 25.2

# Enfermedades bacterianas del aparato digestivo bajo

Un niño de 8 años presenta diarrea, escalofríos, fiebre (39,3 °C), cólicos abdominales y vómitos durante 3 días. Al mes siguiente, su hermano de 12 años tiene los mismos síntomas. Dos semanas antes de que se enfermara el primer paciente, la familia había comprado una pequeña tortuga deslizadora de orejas rojas (< 10 cm) en un mercado de pulgas. Utilice el siguiente cuadro y la información de las páginas 712-716 para identificar las infecciones que podrían causar estos síntomas. Véase la solución en el sitio web de este libro.



**Las tortugas deslizadoras de orejas rojas adquiridas como mascotas deben ser > 10 cm (4 pulgadas), lo bastante grandes para que los niños no se las puedan llevar a la boca.**

| Enfermedad | Patógeno | Síntomas | Intoxicación/ infección | Prueba diagnóstica | Tratamiento |
|---|---|---|---|---|---|
| **Intoxicación alimentaria estafilocócica** | *Staphylococcus aureus* | Náuseas, vómitos y diarrea | Intoxicación (enterotoxina) | Tipificación por fagos | Ninguno |
| **Shigelosis** (disentería bacilar) | Especies de *Shigella* | Daño tisular y disentería | Infección (endotoxina y toxina Shiga, exotoxina) | Aislamiento de las bacterias en medios selectivos | Quinolonas |
| **Salmonelosis** | *Salmonella enterica* | Náuseas y diarrea | Infección (endotoxina) | Aislamiento de las bacterias en medios selectivos, serotipificación | Rehidratación oral |
| **Fiebre tifoidea** | *Salmonella typhi* | Fiebre alta, mortalidad significativa | Infección (endotoxina) | Aislamiento de las bacterias en medios selectivos, serotipificación | Quinolonas; cefalosporinas |
| **Cólera** | *Vibrio cholerae* O:1 y O:139 | Diarrea con abundante pérdida de agua | Infección (exotoxina) | Aislamiento de las bacterias en medios selectivos | Rehidratación; doxiciclina |
| **Gastroenteritis por *Vibrio parahaemolyticus*** | *V. parahaemolyticus* | Diarrea similar al cólera, pero en general más leve | Infección (enterotoxina) | Aislamiento de las bacterias en NaCl al 2-4% | Rehidratación; antibióticos |
| **Gastroenteritis por *Escherichia coli*** | EPEC, EIEC, EAEC, ETEC | Diarrea acuosa | Infección (exotoxinas) | Aislamiento en medios selectivos, huella de DNA | Rehidratación oral |
| ***E. coli* enterohemorrágica productora de toxina Shiga** | *E. coli* O157:H7 | Disentería similar a *Shigella;* colitis hemorrágica, SUH | Infección, toxina Shiga (exotoxina) | Aislamiento, prueba de fermentación del sorbitol, huella de DNA | Rehidratación intravenosa, control de electrolitos séricos |
| **Gastroenteritis por *Campylobacter*** | *Campylobacter jejuni* | Fiebre, dolor abdominal, diarrea | Infección | Aislamiento en medio con bajo $O_2$, alto $CO_2$ | Ninguno |
| **Enfermedad ulcerosa péptica por *Helicobacter*** | *Helicobacter pylori* | Úlceras pépticas | Infección | Prueba de urea en aire espirado, cultivo bacteriano | Fármacos antimicrobianos |
| **Gastroenteritis por *Yersinia*** | *Yersinia enterocolitica* | Dolor abdominal y diarrea, en general leve; se puede confundir con apendicitis | Infección (endotoxina) | Cultivo, serotipificación | Rehidratación oral |
| **Gastroenteritis por *Clostridium perfringens*** | *Clostridium perfringens* | Por lo general, limitados a diarrea | Infección (exotoxina) | Aislamiento de las bacterias | Rehidratación oral |
| **Diarrea asociada a *Clostridium difficile*** | *Clostridium difficile* | Diarrea leve a colitis; mortalidad 1-2,5% | Infección (exotoxina) | Análisis de citotoxina | Metronidazol, vancomicina |
| **Gastroenteritis por *Bacillus cereus*** | *B. cereus* | Puede adoptar forma de diarrea, náuseas, vómitos | Intoxicación | Aislamiento de $\geq 10^5$ *B. cereus*/g de alimento | Ninguno |

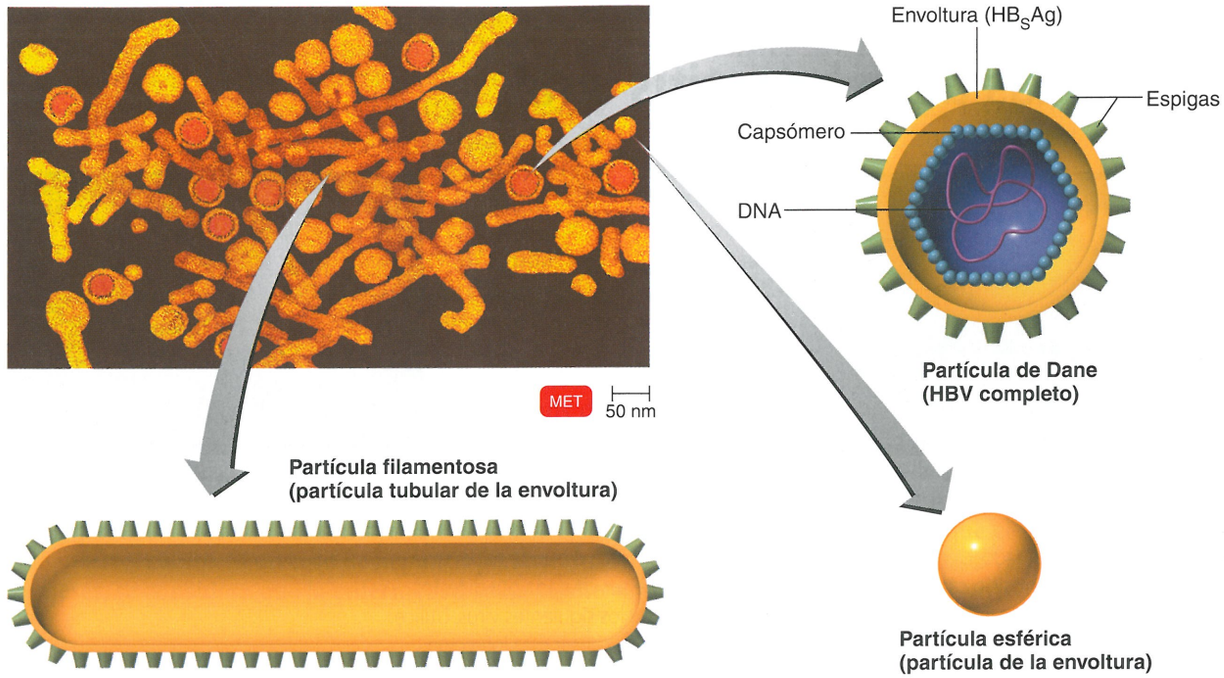



**Figura 25.14 Virus de la hepatitis B (HBV).** La microfotografía y la ilustración muestran los distintos tipos de partículas de HBV descritos en el texto.

**?** ¿Cuáles son otras causas de hepatitis viral?

No existe un tratamiento específico contra la hepatitis A, pero las personas con riesgo de exposición al virus pueden recibir inmunoglobulina, que confiere protección durante varios meses. Ahora existen vacunas inactivadas que se recomiendan para las personas que viajan a zonas endémicas y para grupos de alto riesgo, como los hombres homosexuales y las personas que consumen drogas inyectables. En la actualidad, la vacunación contra el HAV forma parte del esquema de vacunación infantil recomendado.

## Hepatitis B

La **hepatitis B** es causada por el *virus de la hepatitis B (HBV),* un virus completamente distinto del de la hepatitis A: su tamaño es mayor, su genoma está compuesto por DNA bicatenario y está envuelto. El HBV es un virus de DNA singular; en lugar de replicar directamente su DNA, atraviesa un estadio intermedio de RNA, que lo asemeja a un retrovirus. Como este virus se transmite por transfusiones de sangre, se lo ha estudiado de manera exhaustiva para determinar la manera de identificar sangre contaminada.

El suero de los pacientes con hepatitis B contiene tres tipos de partículas (Fig. 25-14). La mayor es el virión completo; es infectante y capaz de replicarse. A menudo, se la denomina *partícula de Dane,* por el virólogo que la observó por primera vez. También hay *partículas esféricas* más pequeñas, de alrededor de la mitad del tamaño del virión completo, y *partículas filamentosas* de forma tubular que tienen un diámetro similar al de las partículas esféricas, pero una longitud diez veces mayor. Las partículas esféricas y filamentosas son componentes separados del virión sin ácidos nucleicos; es evidente que el ensamblaje no es muy eficaz y se acumulan grandes cantidades de estos componentes no ensamblados. Por fortuna, estas numerosas partículas no ensambladas contienen el *antígeno de superficie de la hepatitis B ($HB_sAg$),* que puede detectarse con anticuerpos. Estas pruebas de anticuerpos en sangre posibilitan la detección sistemática de HBV en sangre.

La incidencia de hepatitis B es considerablemente más alta en los trabajadores sanitarios y otros que están en contacto diario con sangre que en los miembros de la población general. Se estima que miles de trabajadores sanitarios se infectan cada año en los Estados Unidos. Las reglamentaciones federales exigen que el empleador proponga vacunación gratuita a sus empleados. También hubo casos de transmisión de la enfermedad al paciente por parte de cirujanos u odontólogos. Lo más seguro es utilizar jeringas y agujas descartables para cada paciente. Los usuarios de drogas intravenosas a menudo comparten jeringas y agujas que no esterilizan en forma correcta; en consecuencia, también presentan una alta incidencia de hepatitis B. La sangre puede contener hasta mil millones de virus por mililitro. Por consiguiente, no es sorprendente que el virus también se encuentre en otros líquidos orgánicos, como saliva, leche y semen, pero no en la materia fecal ni la orina sin sangre. Se ha documentado la transmisión del virus en el semen de donantes para inseminación artificial, y también se ha implicado al semen en la transmisión entre heterosexuales con múltiples parejas y en hombres homosexuales. La prevención de la transmisión del HIV también influyó en la incidencia de infección por HBV. Una madre con $HB_sAg$ positivo, en especial si es portadora crónica, puede transmitir la enfermedad a su hijo, por lo general durante el parto.

ENFOQUE EN LAS ENFERMEDADES 25.3

# Características de la hepatitis viral



**Hígado sano.**



**Hígado dañado por hepatitis C.**

La hepatitis es la inflamación del hígado. La hepatitis crónica puede ser asintomática o puede haber evidencia de hepatopatía (incluida cirrosis o cáncer de hígado). La hepatitis puede ser causada por diversos virus, alcohol o fármacos; sin embargo, la mayoría de las veces se debe a uno de los siguientes virus. Utilice el siguiente cuadro para determinar cuál de los virus tiene mayor probabilidad de causar esta infección: Después de comer en un restaurante, se diagnostica el mismo virus de hepatitis a 355 personas. Véase la solución en el sitio web de este libro.

| Tipo de hepatitis | Patógeno | Síntomas | Período de incubación | Modo de transmisión | Prueba diagnóstica | Tratamiento | Vacuna |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **A** | Virus de la hepatitis A, Picornaviridae | En la mayoría de los casos, subclínica; fiebre, cefalea, malestar general, ictericia en casos graves; no hay enfermedad crónica | 2-6 semanas | Ingestión | Anticuerpos IgM | Inmunoglobulina | De virus inactivado. Inmunoglobulina posexposición |
| **B** | Virus de la hepatitis B, Hepadnaviridae | A menudo subclínica; similar al HAV, pero sin cefalea; mayor probabilidad de progreso a daño hepático grave; hay enfermedad crónica | 4-26 semanas | Parenteral; contacto sexual | Anticuerpos IgM | Interferón alfa y análogos de nucleósidos | Vacuna genéticamente modificada producida en levaduras |
| **C** | Virus de la hepatitis C. Flaviviridae | Similar a HBV, más probable que se cronifique | 2-22 semanas | Parenteral | PCR para RNA viral | Peginterferón y ribavirina | Ninguna |
| **D** | Virus de la hepatitis D, Deltaviridae | Daño hepático grave; alta tasa de mortalidad; puede haber enfermedad crónica | 6-26 semanas | Parenteral; requiere coinfección por hepatitis B | Anticuerpos IgM | Ninguno | La vacuna contra el HBV confiere protección |
| **E** | Virus de la hepatitis E, Caliciviridae | Similar al HAV, pero puede haber alta mortalidad en las embarazadas; no hay enfermedad crónica | 2-6 semanas | Ingestión | Anticuerpos IgM, PCR para RNA viral | Ninguno | La vacuna contra el HAV confiere protección |

En la mayoría de los casos, este tipo de transmisión puede evitarse administrando al recién nacido inmunoglobulina contra la hepatitis B (HBIG) inmediatamente después del parto. Estos bebés también deben ser vacunados.

Un tercio de la población mundial presenta evidencia serológica de infección previa, pero la mayoría ha eliminado el virus. Más de 350 millones de personas se han convertido en portadores crónicos del virus. La mayoría de los portadores son asiáticos y africanos, con una proporción considerable de los países mediterráneos. Ellos adquieren la infección en el momento del parto o en los primeros años de vida. Con el tiempo, muchos portadores crónicos mueren por cáncer hepático o cirrosis (endurecimiento y degeneración; véase la foto de esta página) hepática.

La infección por HBV puede evolucionar de diferentes maneras. Hay una notoria diferencia entre la infección por HBV aguda y crónica. Si un individuo es infectado por HBV, puede sobrevenir hepatitis aguda. La mayoría de estos casos se resolverán de manera espontánea a medida que el paciente elimina el virus. Alrededor del 5% de los casos de hepatitis B aguda progresarán a hepatitis B crónica.

**Hepatitis B aguda** Muchos casos de hepatitis B aguda son subclínicos. La persona infectada suele no estar enterada de la infección. En aproximadamente un tercio de los casos, el paciente presenta síntomas de enfermedad: la persona no se siente bien y a menudo tiene fiebre de bajo grado, náuseas y dolor abdominal. Con el tiempo, aparecen ictericia, orina oscura y otros signos de daño hepático. Luego, hay un período prolongado de recuperación gradual, caracterizado por cansancio y malestar general, a medida que el hígado dañado se recupera. Sin embargo, en algunos casos (menos del 1%), el paciente presenta *hepatitis fulminante,* que causa daño hepático masivo, súbito. Si un caso de hepatitis persiste durante más de 6 meses, se considera que la enfermedad se ha vuelto crónica.

**Hepatitis B crónica** La mayoría de los individuos que presentan hepatitis B aguda eliminan con éxito el virus, pero algunos no lo hacen y evolucionan a hepatitis crónica. Las personas infectadas cuando son muy jóvenes son las que tienen mayor probabilidad de convertirse en portadores crónicos. El riesgo es de alrededor del 90% en los lactantes y del 25-50% en niños de 1 a 15 años de edad. Los adolescentes y los adultos jóvenes tienen un riesgo mucho más bajo, de solo 6-10%. En términos generales, hasta el 10% de los pacientes infectados se convierten en portadores crónicos del virus. En algunos, el cuadro es básicamente asintomático: se los considera portadores inactivos y presentan bajo riesgo de progresar a enfermedad clínica. Muchos otros refieren malestar general, anorexia y cansancio, pero en general sin evidencia de ictericia. En los casos en que la infección crónica causa cirrosis hepática, el paciente sufre una enfermedad grave. Por lo general, las pruebas de funcionalidad hepática solicitadas permiten arribar al diagnóstico. De no mediar tratamiento, el pronóstico es malo, pero esto varía. En algunos casos, aparece cáncer hepático. De hecho, el cáncer hepático es la forma más prevalente de cáncer en África subsahariana y el este de Asia, zonas donde la hepatitis B es sumamente frecuente.

La hepatitis es una enfermedad mundial, pero hay una diferencia significativa en su expresión clínica entre las zonas de alta y baja prevalencia.

En los países de alta prevalencia (asiáticos), la infección por HBV tiende a ser adquirida en el período perinatal a partir de madres infectadas. En consecuencia, el sistema inmunitario no reconoce una diferencia entre el virus y el huésped, y aparece un alto nivel de tolerancia inmunológica. Debido a esta tolerancia, la infección no se acompaña de hepatitis aguda; en cambio, se establece una infección crónica, en general de por vida. Este es el caso en alrededor del 90% de las personas infectadas. Pese a la tolerancia inmunológica al HBV, se produce cierta lesión hepática, y existe un alto riesgo de muerte por hepatopatía, en especial entre los hombres.

Por el contrario, en los países de baja prevalencia (occidentales), la mayoría de las infecciones agudas por HBV se producen por exposición a sangre o a otros líquidos orgánicos infectados. A menudo, es una enfermedad de adultos jóvenes que adoptan comportamientos riesgosos (p. ej., uso de drogas inyectables o promiscuidad sexual). El contacto íntimo no sexual prolongado con un individuo infectado también puede transmitir HBV. Las personas infectadas por HBV que son inmunocompetentes desarrollan una intensa respuesta inmunitaria, y el virus es eliminado en todos los infectados, excepto en el 1%. Estos pacientes tienen una incidencia mucho más baja de enfermedad crónica y de cáncer hepático.

Por lo general, el diagnóstico de HBV se basa en los síntomas, seguido de pruebas de funcionalidad hepática. Las pruebas serológicas pueden detectar antígenos de HBV y anticuerpos contra ellos. La presencia de antígeno de superficie de la hepatitis B ($HB_sAg$) indica existencia del virus en la sangre. Después de que el virus ha sido eliminado, aparece el anti-$HB_sA$ (anticuerpo contra el antígeno de superficie), y se considera que el paciente es inmune. La detección del antígeno "e" de la hepatitis B (HBeAg), un marcador del núcleo del virus, suele implicar que el virus se replica enérgicamente. Si este antígeno desaparece y es reemplazado por anticuerpos contra él, esto suele implicar que ha disminuido la hepatopatía asociada con la reproducción viral. Asimismo, significa que el paciente es menos infectante para otros.

Existen varias estrategias de prevención de la infección por HBV, entre ellas, las precauciones como uso de jeringas y agujas descartables, y de métodos anticonceptivos de barrera. Los estudios de detección sistemática de la sangre para transfusiones también han disminuido mucho el riesgo. Las vacunas contra el HBV se han difundido en todo el mundo y ahora forman parte del calendario de vacunación infantil en los Estados Unidos. En las zonas en las que se aplica la vacuna, la incidencia de infección por HBV ha disminuido en forma notable, y es concebible la eventual eliminación de la enfermedad.

No ha sido posible cultivar el HBV en células para desarrollar la vacuna, un paso que fue necesario para el desarrollo de las vacunas antipoliomielítica, antiparotidítica y antirubeólica. Las vacunas existentes contra el HBV utilizan $HB_sAg$ producido por una levadura modificada genéticamente. Se recomienda la vacunación de grupos de alto riesgo; un listado parcial comprendería a trabajadores sanitarios expuestos a sangre y hemoderivados, personas sometidas a hemodiálisis, pacientes y personal de instituciones de salud mental, usuarios de drogas intravenosas y hombres homosexuales activos.

No hay ningún tratamiento específico de la hepatitis B. En la actualidad, existen siete tratamientos aprobados para la infección crónica por HBV. Sin embargo, ninguno de ellos es fiable con fines curativos, en gran medida porque el DNA del virus se integra en el genoma del huésped. El objetivo del tratamiento de las infecciones crónicas por HBV consiste en disminuir el DNA del virus hasta niveles que sean indetectables por PCR.

Las decisiones terapéuticas se toman en función de varios factores, como la edad del paciente y el estadio de la enfermedad. A menudo, hay infecciones concomitantes por HIV que complican el tratamiento. Los antivirales disponibles son alfa-interferón (el nombre genérico es interferón alfa) y el peginterferón (véase la exposición sobre interferones en la página 460), así como varios análogos

APLICACIONES DE LA MICROBIOLOGÍA

# Suministro de sangre segura

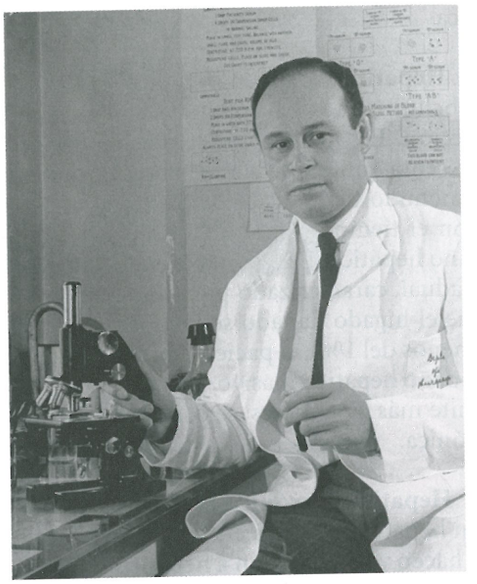
**Antes de que existieran los bancos de sangre, el médico tipificaba la sangre de los amigos del paciente** hasta encontrar el grupo sanguíneo adecuado. En la década de 1940 aparecieron especialistas en bancos de sangre. Un avance importante en la protección del suministro de sangre contra agentes infecciosos fue el cambio implementado en 1979 que solo aceptaba donantes voluntarios. (Los donantes voluntarios tienen una tasa de infección más baja que los donantes pagos).

El gran número de hemofílicos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) a principios de la década de 1980 planteó nuevos interrogantes acerca de la seguridad de las transfusiones sanguíneas. Hoy en día se practican pruebas serológicas sistemáticas en la sangre donada para detectar la presencia de determinados virus, bacterias y protozoos.

Lamentablemente, las pruebas serológicas no siempre permiten detectar la contaminación de la sangre de donantes recién infectados, debido al retraso entre el momento de la infección y la aparición de anticuerpos. En la actualidad, casi todas las donaciones de sangre entera y de plasma se investigan para detectar HCV, HIV y virus del Nilo occidental mediante pruebas de ácidos nucleicos (PAN), que detectan directamente los ácidos nucleicos del virus. Las PAN han reducido la ventana de retraso para la detección de una infección reciente a alrededor de 25 días, en el caso del HCV, y 12 días, en el caso de HIV. De todos modos, completar las PAN demanda varios días. Las plaquetas, que pierden su viabilidad en 5 días, son liberadas antes de que se hayan completado estas pruebas.

La preocupación sobre la posible contaminación de la sangre por el HIV llevó a la política de no autorizar la administración de sangre de hombres homosexuales. Las nuevas tecnologías permiten limpiar la sangre y eliminar así el 99,9% de los leucocitos, que albergan muchos virus. Otras técnicas nuevas inactivan cualquier bacteria o virus en la sangre. La Cruz Roja Estadounidense ya requiere el tratamiento de inactivación de virus del plasma sanguíneo.

El objetivo es hacer que las transfusiones sean lo más seguras posible. Quizá algún día, los sustitutos sintéticos de la sangre puedan reemplazar la necesidad de la donación sanguínea.



**El médico estadounidense Charles Drew inventó la técnica de separación del plasma, lo que permitió el almacenamiento de la sangre en "bancos de sangre".**

de nucleósidos, como lamivudina, defovir, entecavir, telbivudina y tenofovir DF. Por lo general, el curso de tratamiento se prolonga por meses. Se recomienda la combinación de por lo menos dos fármacos para minimizar la aparición de resistencia. El trasplante hepático suele ser una opción final en el tratamiento.

## Hepatitis C

En la década de 1960 apareció una forma insospechada de hepatitis transmitida por transfusiones, denominada ahora **hepatitis C**. Esta nueva forma pronto representó casi todos los casos de hepatitis transmitida por transfusiones, puesto que los estudios de detección eliminaban el HBV del suministro de sangre para transfundir. Con el tiempo, se desarrollaron pruebas serológicas para detectar anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (HCV), lo que permitió reducir también la transmisión del HCV a niveles muy bajos. Sin embargo, existe un período de 70 a 80 días entre la infección y la aparición de anticuerpos detectables contra HCV. Durante este período no es posible detectar la presencia de HCV en la sangre contaminada, y 1 cada 100 000 transfusiones aún puede transmitir la infección. En la actualidad, las instituciones de recolección de sangre de los Estados Unidos pueden detectar sangre contaminada con HCV dentro de los 25 días de la infección. (Véase **Aplicaciones de la microbiología** sobre la seguridad del suministro de sangre). Una prueba de PCR puede detectar el RNA viral entre 1 y 2 semanas después del inicio de la infección.

El HCV posee RNA monocatenario y una envoltura. El virus no destruye la célula infectada, pero desencadena una respuesta inmunitaria que elimina la infección o destruye con lentitud el hígado. (Véase la fotografía de la página 728). El virus es capaz de evadir el sistema inmunitario gracias a su rápida variación genética. Esta característica, sumada a que por ahora el cultivo es muy ineficiente, complica la búsqueda de una vacuna eficaz.

La hepatitis C se ha descrito como una epidemia silenciosa que en los Estados Unidos causa la muerte de más personas que el sida. A menudo, es inaparente desde el punto de vista clínico; pocas personas presentan síntomas hasta que transcurren alrededor de 20 años. Es probable que hasta un tercio de los individuos infectados por HCV eliminen el virus de manera espontánea. Aun hoy es probable que solo se diagnostique la minoría de las infecciones. A menudo, la hepatitis C se detecta solo durante estudios sistemáticos, como los que se realizan para otorgar un seguro o autorizar la donación de sangre. La mayoría de los casos, tal vez hasta el 85% de ellos, progresan a hepatitis crónica, una tasa mucho más alta que la observada en la hepatitis por HBV. Según las encuestas, se estima que 3,2 millones de habitantes de los Estados Unidos presentan infección crónica. Alrededor del 25% de los pacientes con infección crónica presentan cirrosis o cáncer hepático. Es probable que la hepatitis C sea la principal causa de trasplante hepático. Es necesario vacunar a las personas infectadas por HCV contra el HAV y el HBV (ahora hay una vacuna combinada), porque no pueden correr el riesgo de sufrir más daño hepático.

La prevención de la infección por HCV se limita a minimizar la exposición; incluso es peligroso compartir objetos como rasuradoras, cepillos de dientes o alicates para uñas. Una fuente común de infección es el uso compartido de equipos de inyección por personas que consumen drogas intravenosas. Por lo menos el 80% de este grupo está infectado por HCV. En un caso excepcional, la enfermedad se transmitió por compartir un sorbete para la inhalación de cocaí-

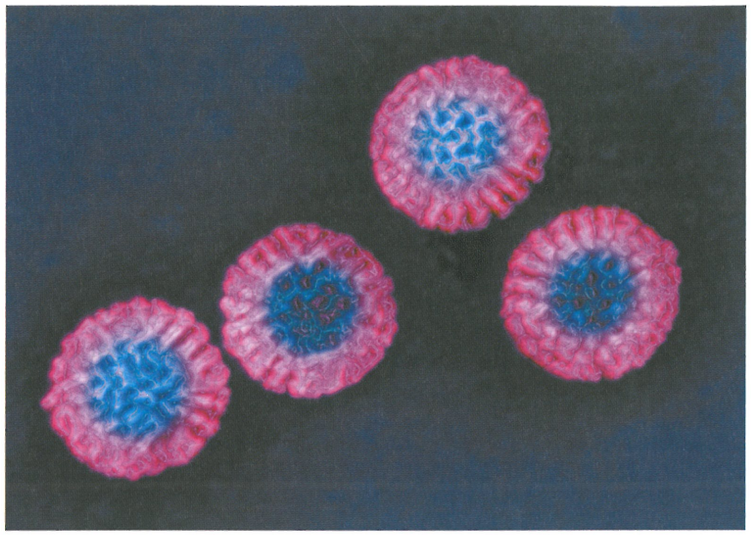



**Figura 25.15 *Rotavirus*.** Esta microfotografía electrónica con tinción negativa muestra la morfología del *rotavirus* (*rota* = rueda), de donde proviene su nombre.

? ¿Qué enfermedad causan los *rotavirus*?

na. Resulta interesante que, en más de un tercio de los casos, no fue posible determinar si la transmisión se produjo a través de sangre contaminada, contacto sexual o algún otro medio.

El tratamiento de elección es una combinación de fármacos, peginterferón y ribavirina. Las desventajas son el alto costo y que el esquema requiere meses. Asimismo, tiene muchos efectos colaterales potencialmente graves. Sin embargo, en muchos casos se logra la erradicación completa del HCV. Se ha aprobado una combinación de tres fármacos, un inhibidor de la proteasa, un análogo de nucleósidos y un inhibidor no nucleósido de la polimerasa, como tratamiento promisorio en pacientes que no respondieron a otros fármacos.

### Otros virus de la hepatitis

La **hepatitis D** puede aparecer como hepatitis aguda (*forma coinfección*) o crónica (*forma sobreinfección*). En casos de hepatitis B aguda autolimitada, la coinfección por HDV desaparece al eliminarse el HBV del sistema, y la enfermedad se asemeja a un caso típico de hepatitis B aguda. En cambio, si la infección por HBV progresa a un estadio crónico, la sobreinfección por HDV suele acompañarse de daño hepático progresivo, y la tasa de letalidad es varias veces mayor que la de la infección por HBV solo.

La epidemiología de la hepatitis D se vincula con la de la hepatitis B. En los Estados Unidos y el norte de Europa, la enfermedad predomina en grupos de alto riesgo, como los usuarios de drogas intravenosas.

La **hepatitis E** se transmite por vía fecal-oral, igual que la hepatitis A, a la que se parece desde el punto de vista clínico y estructural. Es endémica en zonas con malas condiciones de saneamiento, en especial la India y el sudeste de Asia. El HEV no causa hepatopatía crónica, pero por alguna razón aún desconocida es responsable de una tasa de mortalidad superior al 20% en embarazadas.

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

✓ De las varias hepatitis, HAV, HBV, HCV. HDV, HEV, ¿contra cuáles dos hay vacunas eficaces para prevenirlas? **25-6**

## Gastroenteritis viral

La gastroenteritis aguda es una de las enfermedades más frecuentes en el ser humano. Alrededor del 90% de los casos de gastroenteritis viral aguda son causados por *Rotavirus* o por los calicivirus humanos, mejor conocidos como la familia de virus Norwalk, ahora pertenecientes a los *Norovirus*.

### *Rotavirus*

Es probable que el ***rotavirus*** (Fig. 25.15) sea la causa más frecuente de gastroenteritis viral, sobre todo en los niños. Se estima que en los Estados Unidos, provoca alrededor de 3 millones de casos anuales, pero menos de 100 muertes. La mortalidad es mucho más alta en países subdesarrollados, porque el tratamiento de rehidratación no es tan accesible. En los Estados Unidos, más del 90% de los niños ya han sido infectados a los 3 años de edad y, en algunos casos, también los padres. Luego, la inmunidad adquirida determina que las infecciones

## Caso clínico

El departamento de salud visita el zoológico de animales acariciables para investigar a aquellos con los que Anna estuvo en contacto. Se cultivas hisopados rectales o muestras fecales de los distintos animales del zoológico (véase el cuadro).

**Aislamiento de STEC o157 en muestras fecales/hisopados rectales recolectados en el zoológico de animales acariciables**

| Animal(es) | N.° de animales | N.° de animales con aislamientos idénticos al patrón de DNA de la STEC O157 de Anna |
|---|---|---|
| Ciervo | 8 | 1 |
| Burro | 1 | 0 |
| Cabras | 8 | 2 |
| Gallina de Guinea | 5 | 0 |
| Llama | 1 | 0 |
| Pavo real | 1 | 0 |
| Cerdo | 1 | 0 |
| Conejos | 10 | 0 |
| Ovejas | 4 | 3 |

**Sobre la base de estos resultados, ¿cuál es el modo de transmisión más probable y cómo puede prevenirse?**

por *rotavirus* sean mucho menos frecuentes en los adultos, salvo las causadas por ciertas cepas. En la mayoría de los casos, tras un período de incubación de 2 a 3 días, el paciente presenta fiebre de bajo grado, diarrea y vómitos, que persisten durante alrededor de una semana.

Por lo general, los casos por *rotavirus* alcanzan un máximo durante los meses más fríos del invierno. Se estima que la dosis infectante es de menos de 100 virus, y los pacientes excretan miles de millones en cada gramo de materia fecal. La primera vacuna para prevenir la enfermedad por *rotavirus*, introducida en 1998, fue retirada del mercado después de la aparición de graves problemas. En 2006 se autorizó una vacuna oral de virus vivos. Existen varios tipos de pruebas comerciales para el diagnóstico sistemático de infecciones por *rotavirus*, por ejemplo, enzimoinmunoanálisis. El tratamiento suele limitarse a la rehidratación oral.

### *Norovirus*

Los **norovirus** se identificaron por primera vez en 1968 después de un brote de gastroenteritis ocurrido en Norwalk, Ohio. En 1972 se identificó el agente etiológico, que se denominó *virus Norwalk*. Más tarde se identificaron varios virus similares, y este grupo se denominó *virus de tipo Norwalk*. Se determinó que todos eran miembros del grupo de los calicivirus (nombre derivado del vocablo latino *calyx*, que significa copa, por las depresiones en forma de copa que se observan en el virus) y hoy se los denomina *norovirus*. No es práctico cultivarlos ni infectan a los animales de laboratorio habituales. La infección humana se transmite por vía fecal-oral a través de los alimentos y el agua, e incluso por aerosoles de vómito. La dosis infectante puede ser de tan solo 10 virus. El paciente continúa excretando el virus aunque ya esté asintomático. En los Estados Unidos hay más de 20 millones de casos anuales de gastroenteritis por *norovirus*, pero solo unas 300 muertes. Alrededor de la mitad de los estadounidenses adultos tienen evidencia serológica de haber sido infectados. (Véase **Enfoque clínico** del **Capítulo 9**, página 259). La cepa de norovirus dominante en la actualidad apareció alrededor de 2002, lo que se atribuye a varios factores posibles. Esta cepa puede ser más virulenta o más estable desde el punto de vista ambiental; asimismo, menos personas pueden haber tenido resistencia a ella por exposición previa. La resistencia natural a una cepa particular puede durar solo algunos meses, en el mejor de los casos, cerca de 3 años.

La limpieza y la prevención de la transmisión después de un brote en un crucero o en un restaurante, por ejemplo, han resultado ser un problema difícil. Los virus son inusualmente persistentes en superficies ambientales, incluidos picaportes o botones del ascensor. Los CDC recomiendan utilizar genes sanitizantes para manos, como Purell®, que contiene > 62% de etanol. Los norovirus no tienen envoltura lipídica y, por consiguiente, no son inactivados de manera fiable por etanol. Es probable que la mayor parte de la eficacia de estas medidas se relacione con la eliminación mecánica, como en caso del jabón de tocador. Para descontaminar superficies duras, no porosas, se necesitan soluciones que contengan de 1 000 a 5 000 ppm de hipoclorito (una solución 1:50 o 1:10 de lejía al 5,26%, respectivamente). La EPA recomienda utilizar un compuesto con peroxígeno (véase página 194) denominado Virkon-S® para la descontaminación de superficies.

Para detectar norovirus en muestras de materia fecal, los laboratorios recurren a pruebas sensibles de PCR y EIA. La existencia de estos análisis nuevos y sensibles ha permitido reconocer que los norovirus son la causa más frecuente (por lo menos la mitad de los brotes transmitidos por alimentos en los Estados Unidos) de gastroenteritis no bacteriana.

Tras un período de incubación de 18 a 48 horas, el paciente presenta vómitos o diarrea durante 2 o 3 días. La diarrea es el síntoma más prevalente en los niños; la mayoría de los adultos tienen diarrea, aunque muchos pueden presentar únicamente vómitos. La gravedad de los síntomas suele depender de la magnitud de la dosis infectante.

El único tratamiento de la gastroenteritis viral es la rehidratación oral o, en casos excepcionales, la rehidratación intravenosa.

**Enfoque en las enfermedades 25.4** resume las enfermedades virales del aparato digestivo.

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Dos causas muy frecuentes de gastroenteritis viral se deben a rotavirus y norovirus. ¿Cuál de ellas se puede prevenir ahora mediante una vacuna? **25-7**

## Enfermedades micóticas del aparato digestivo

#### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**25-8** Identificar las causas de intoxicación por alcaloides del cornezuelo del centeno y por aflatoxina.

Algunos hongos producen toxinas llamadas *micotoxinas*, que causan enfermedades hemáticas, trastornos del sistema nervioso, daño renal, daño hepático e incluso cáncer. Se considera una intoxicación por micotoxinas cuando se observan signos y síntomas similares en múltiples pacientes. El diagnóstico se basa en la detección del hongo o las micotoxinas en el alimento sospechoso (**Enfoque en las enfermedades 25.5**, página 737).

### Intoxicación por alcaloides del cornezuelo del centeno y por aflatoxinas

Las micotoxinas producidas por *Claviceps purpurea*, un hongo que causa infecciones en cultivos de cereales, provoca una **intoxicación por alcaloides del cornezuelo del centeno** cuando se ingiere centeno u otros cereales contaminados por el hongo. La toxina limita el flujo sanguíneo de las extremidades, con la consiguiente gangrena. También puede causar alucinaciones y conductas extrañas similares a las que provoca el LSD.

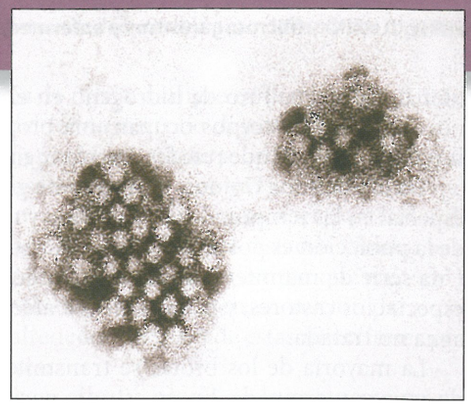
La *aflatoxina* es una micotoxina producida por el hongo *Aspergillus flavus*, un hongo filamentoso común. Se la ha encontrado en muchos alimentos, pero sobre todo en el maní. La **intoxicación por aflatoxinas** provoca daños graves en el ganado que consume alimentos contaminados por *A. flavus*. Si bien se desconoce el riesgo en los seres humanos, hay firme evidencia de que la aflatoxina contribuye a la cirrosis hepática y al cáncer hepático en algunos lugares del mundo, como la India y Asia, donde los alimentos están contaminados con aflatoxina.

W

ENFOQUE EN LAS ENFERMEDADES 25.4

# Enfermedades virales del aparato digestivo

Un brote de diarrea aparece a mediados de junio, alcanza el máximo a mediados de agosto y disminuye en septiembre. Un caso clínico se define como diarrea (tres deposiciones durante un período de 24 horas) en un miembro de un club de natación. De un paciente, se aísla el virus mostrado a la derecha. Utilice el siguiente cuadro para identificar las infecciones que podrían causar estos síntomas. Véase la solución en el sitio web de este libro.




**Virus cultivado de la materia fecal del paciente.**

| Enfermedad | Patógeno | Síntomas | Período de incubación | Prueba diagnóstica | Tratamiento |
|---|---|---|---|---|---|
| **Parotiditis epidémica** | Virus de la parotiditis epidémica, Paramyxoviridae | Tumefacción dolorosa de las glándulas parótidas | 16-18 días | Síntomas; cultivo del virus | Vacuna preventiva |
| **Gastroenteritis** | *Rotavirus* | Vómitos, diarrea durante 1 semana | 1-3 días | Enzimoinmunoanálisis para antígenos virales en materia fecal | Rehidratación oral |
| | *Norovirus* | Vómitos, diarrea durante 2-3 días | 18-48 h | PCR | Rehidratación oral |
| **Hepatitis** (Véase **Enfoque en las enfermedades 25.3** en la página 728) | | | | | |

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Cuál es la conexión entre los síntomas alucinógenos ocasionales provocados por la intoxicación por alcaloides del cornezuelo del centeno y una droga ilícita moderna? **25-8**

## Enfermedades del aparato digestivo causadas por protozoos

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**25-9** Enumerar los agentes etiológicos, los modos de transmisión, los síntomas y el tratamiento de la giardiasis, la criptosporidiasis, la diarrea infecciosa por *Cyclospora* y la disentería amebiana.

Algunos protozoos patógenos completan su ciclo vital en el aparato digestivo humano (**Enfoque en las enfermedades 25.5**, página 737). Por lo general, se ingieren como quistes infectantes resistentes y se excretan como quistes recién producidos en una cantidad mucho mayor.

### Giardiasis

*Giardia intestinalis* (conocida también como *G. lamblia* y, en ocasiones, como *G. duodenalis*) es un protozoo flagelado que puede adherirse firmemente a la pared intestinal del ser humano (**Fig. 25.16**). En 1681, Van Leeuwenhoek las describió como "un cuerpo... más largo que ancho con un vientre plano que posee varias pequeñas patas".

*G. intestinalis* causa **giardiasis**, una enfermedad diarreica prolongada. La giardiasis, que a veces dura varias semanas, se caracteriza por malestar general, náuseas, flatulencia (gas intestinal), debilidad, pérdida de peso y cólicos abdominales. A menudo, es posible detectar el

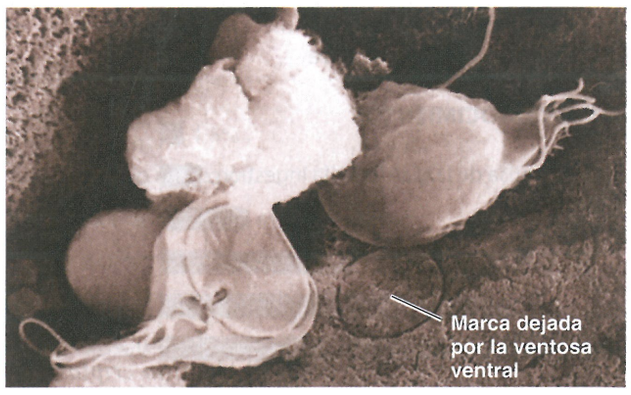



**Figura 25.16 Trofozoíto de *Giardia intestinalis*, protozoo flagelado que causa la giardiasis.** Obsérvese la marca circular sobre la pared intestinal dejada por la ventosa ventral que utiliza el parásito para adherirse. El lado dorsal es aerodinámico y permite que el contenido intestinal se deslice con facilidad alrededor del microorganismo adherido.

? ¿En qué consiste la prueba de la cuerda para giardiasis?

olor típico del sulfuro de hidrógeno en el aliento o en las heces. En ocasiones, los protozoos ocupan una proporción tan importante de la pared intestinal que pueden interferir en la absorción de alimentos.

En los Estados Unidos, los brotes de giardiasis son frecuentes, en especial en las temporadas de camping y natación. Alrededor del 7% de la población es portadora sana y excreta quistes por materia fecal. Una serie de mamíferos silvestres también excretan el patógeno, en especial los castores, y la enfermedad afecta a mochileros que beben agua no tratada.

La mayoría de los brotes se transmiten a partir de suministros de agua contaminada. En un estudio nacional de aguas superficiales empleadas como fuentes de suministro para municipios de los Estados Unidos, se detectó el protozoo en el 18% de las muestras. Como el estadio de quiste es relativamente insensible al cloro, suele ser necesario filtrar o hervir el agua para eliminar los quistes.

Dado que *G. intestinalis* puede no ser visible en la materia fecal durante el examen microscópico, en algunos casos se utiliza la *prueba de la cuerda* para el diagnóstico. En esta prueba, el paciente ingiere una cápsula de gelatina que posee una cuerda fina de unos 140 cm. Un extremo de la cuerda se fija con cinta a la mejilla. La cápsula de gelatina se disuelve en el estómago y libera una pequeña bolsa de goma unida al otro extremo de la cuerda que ingresa en los segmentos superiores del intestino. Después de unas horas, se retira la cuerda a través de la boca, y se buscan trofozoítos de *G. intestinalis*. Existen en el mercado varias pruebas de ELISA que detectan los huevos y el parásito en muestras de materia fecal. En la actualidad, los CDC recomiendan inmunofluorescencia directa (véase **Fig. 18.11a**, página 508) para detectar los quistes. Estas pruebas son de especial utilidad para la detección sistemática epidemiológica. Investigar *Giardia* en el agua potable es difícil, pero a menudo es necesario para prevenir o rastrear brotes de enfermedad. Con frecuencia, estas pruebas se combinan con pruebas para protozoos *Cryptosporidium*, que se considerarán en la siguiente sección.

El tratamiento con metronidazol o clorhidrato de quinacrina es eficaz en el término de una semana. Hace poco, la FDA aprobó un nuevo fármaco oral, la nitazoxanida, tanto para la criptosporidiasis (véase **Fig. 25.17**) como para la giardiasis. Al igual que el metronidazol, la nitazoxanida afecta las vías metabólicas anaerobias, pero el esquema de tratamiento es más breve.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Cuál es la causa de la giardiasis: la ingestión de un quiste o de un ovoquiste? **25-9**

## Criptosporidiasis

La **criptosporidiasis** es causada por el protozoo *Cryptosporidium*. Las especies más prevalentes que afectan a los seres humanos son *C. parvum* y *C. hominis*. El término *criptosporidiasis* (a menudo, el personal médico lo denomina más simplemente como *cripto*) alude a infecciones causadas por cualquiera de estos dos microorganismos. La infección se produce por ingestión de ovoquistes del criptosporidio (**Fig. 25.17**). Con el tiempo, los ovoquistes liberan esporozoítos en el intestino delgado. Los esporozoítos móviles invaden las células epiteliales del intestino y cumplen un ciclo que termina con la liberación de ovoquistes que se excretan por materia fecal. (Compárese con el ciclo vital similar de *Toxoplasma gondii* en la **Fig. 23.23**, página 663). La enfermedad consiste en una diarrea coleriforme de 10 a 14 días de duración. En los individuos con inmunodeficiencias, como los pacientes con sida, la diarrea empeora en forma progresiva y pone en peligro la vida.

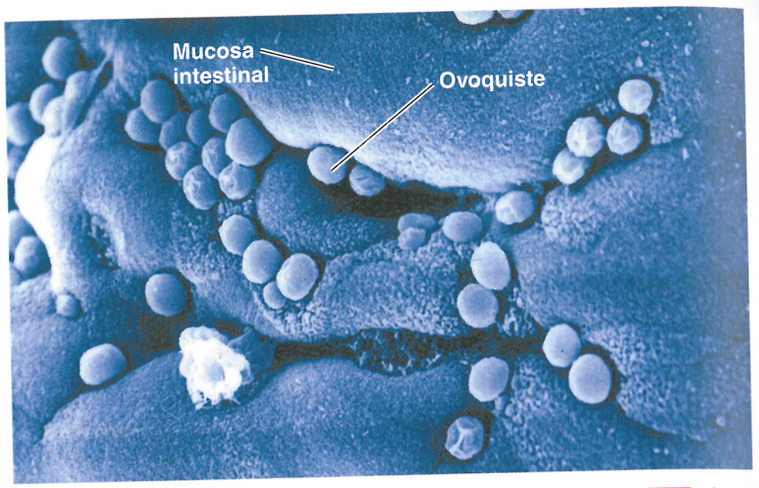



**Figura 25.17 Criptosporidiasis.** Se muestran ovoquistes de *Cryptosporidium hominis* alojados en la mucosa intestinal.

? ¿Cómo se transmite la criptosporidiasis?

La infección se transmite a los seres humanos en gran medida por agua destinada a actividades recreativas o potable contaminada con ovoquistes de *Cryptosporidium*, en su mayor parte provenientes de desechos de animales, en especial del ganado. Según estudios realizados en los Estados Unidos, la mayoría de los lagos, arroyos e incluso los pozos están contaminados. Los ovoquistes, al igual que los quistes de *G. intestinalis*, son resistentes al cloro, y es preciso filtrar el agua para eliminarlos. A veces, incluso fracasa la filtración, sobre todo en piscinas, donde el agregado de cloro y la filtración no eliminan los ovoquistes de manera eficaz. Las alternativas a la cloración sistemática son la radiación ultravioleta, la ozonización y el dióxido de cloro. (Véase **Enfoque clínico** del **Capítulo 12**, página 347). La dosis infectante puede ser de tan solo diez ovoquistes. En zonas con malas condiciones de saneamiento, también puede haber transmisión fecal-oral; se han producido muchos brotes en guarderías.

Es importante el estudio del agua, pero los métodos actuales son complicados, lentos e ineficaces. La técnica más utilizada es la inmunofluorescencia directa, que permite detectar en forma simultánea quistes de *G. intestinalis* y ovoquistes de *Cryptosporidium*. Es probable que el estudio regular del agua se torne obligatorio, y la búsqueda de métodos más simples y fiables es una prioridad de la ciencia sanitaria.

El fármaco recomendado para el tratamiento es la nitazoxanida, introducida en forma reciente, que también es eficaz en el tratamiento de la giardiasis.

La manera más fiable de diagnosticar criptosporidiasis en el laboratorio es la detección de ovoquistes en muestras fecales por examen microscópico, acompañado a veces de análisis de anticuerpos por in-

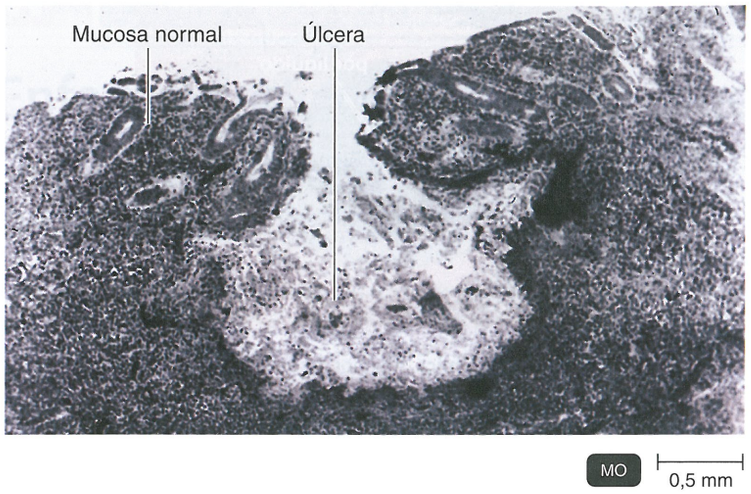



**Figura 25.18** Corte de la pared intestinal que muestra una úlcera típica con forma de matraz provocada por *Entamoeba histolytica*.

? ¿La progresión de esta lesión podría poner en peligro la vida del paciente?

munofluorescencia. La inmunofluorescencia directa se considera el "patrón de referencia". La presencia de ovoquistes o de antígenos de esporozoítos en muestras fecales también puede determinarse por inmunoanálisis disponibles en el mercado.

## Diarrea infecciosa por *Cyclospora*

Un protozoo descubierto en 1993 es responsable de una serie de brotes recientes de enfermedad diarreica. El patógeno fue denominado *Cyclospora cayetanensis*.

Los síntomas de la **diarrea infecciosa por *Cyclospora*** consisten en unos pocos días de diarrea acuosa, aunque en algunos casos puede persistir durante semanas. La enfermedad es especialmente debilitante en individuos inmunosuprimidos, por ejemplo, pacientes con sida. No se ha esclarecido si los seres humanos son el único huésped para el protozoo. La mayoría de los brotes se asocian con la ingestión de ovoquistes presentes en el agua, en bayas contaminadas o en alimentos crudos similares. Se presume que la contaminación de los alimentos se debe a ovoquistes presentes en la materia fecal humana o, quizá, de aves del campo.

El examen microscópico permite identificar los ovoquistes, cuyo diámetro es de alrededor del doble que el de los ovoquistes de *Cryptosporidium*. En realidad, ninguna prueba es satisfactoria para detectar la contaminación de los alimentos. Para el tratamiento, se utiliza la combinación de trimetoprima y sulfametoxazol

## Disentería amebiana (amebiasis)

La **disentería amebiana** o **amebiasis** se propaga sobre todo a través de alimentos o agua contaminados con quistes del protozoo *Entamoeba histolytica* (véase **Fig. 12.19b**, página 340). Si bien el ácido gástrico puede destruir los trofozoítos, este no afecta a los quistes. En el tubo digestivo, la pared del quiste es digerida, y se liberan los trofozoítos. Luego, estos se multiplican en las células epiteliales de la pared del intestino grueso y provocan una disentería grave, que se caracteriza por la presencia de moco y sangre en la materia fecal. Los trofozoítos se alimentan del tejido del tubo digestivo (**Fig. 25.18**).

Si hay perforación de la pared intestinal, sobrevienen infecciones bacterianas graves. Los abscesos podrían requerir tratamiento quirúrgico, y es frecuente la invasión de otros órganos, en particular del hígado. Tal vez el 5% de los habitantes de los Estados Unidos sean portadores asintomáticos de *E. histolytica*. Se estima que en todo el mundo 1 cada 10 personas está infectada, en su mayor parte con cuadros asintomáticos, y alrededor del 10% de estas infecciones progresan a estadios más graves.

En gran medida, el diagnóstico depende de la recuperación y la identificación del patógeno en materia fecal. (Los eritrocitos, ingeridos cuando el parásito se alimenta del tejido intestinal y observados dentro del estadio de trofozoíto de una ameba, ayudan a identificar a *E. histolytica*). También es posible utilizar diversas pruebas serológicas, entre ellas, la prueba de aglutinación con látex y la prueba de inmunofluorescencia. Estas pruebas son de especial utilidad cuando las zonas afectadas están fuera del tubo digestivo y el paciente no elimina amebas.

Los fármacos de elección para el tratamiento son metronidazol más yodoquinol.

# Enfermedades del aparato digestivo causadas por helmintos

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**25-10** Enumerar los agentes etiológicos, los modos de transmisión, los síntomas y los tratamientos de la teniasis, la hidatidosis, la oxiuriasis, la anquilostomiasis, la ascariasis y triquinosis.

Los helmintos son parásitos muy frecuentes del tubo digestivo humano, sobre todo en regiones cálidas y húmedas con malas condiciones de saneamiento. En la **Figura 25.19** se muestra la incidencia mundial estimada de infección por helmintos intestinales. Estas enfermedades se denomina *enfermedades tropicales desatendidas* (véase **Ilustraciones destacadas**, páginas 622-623), porque causan la muer-

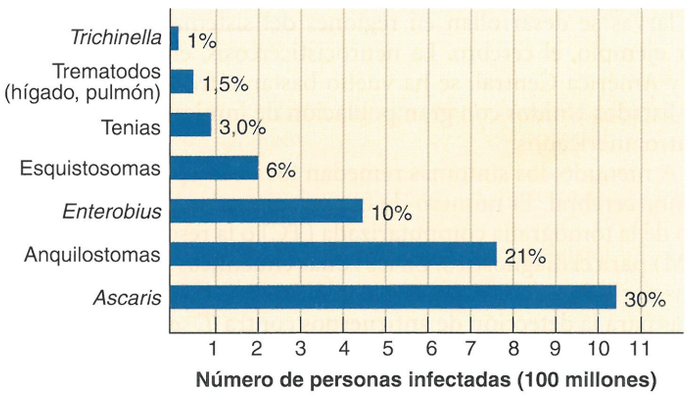



**Figura 25.19** Prevalencia mundial de infecciones humanas por determinados helmintos intestinales. Dos mil millones de personas están infectadas.

*Fuente:* Organización Mundial de la Salud.

? ¿Cómo se transmite cada una de estas enfermedades?

te de 500 000 personas por año en los países más pobres y aún no han sido controladas. Pese a su tamaño y al aspecto impresionante de estos parásitos, las infecciones leves provocan pocos síntomas. Estos parásitos se han adaptado tan bien a los huéspedes humanos, y viceversa, que cuando se detecta su presencia a menudo es una sorpresa. Las infecciones intensas causan una serie de síntomas descritos a continuación.

## Tenias

El ciclo vital de una **tenia** típica atraviesa tres estadios. El gusano adulto vive en el intestino de un huésped humano y produce huevos que se excretan por materia fecal (véase Fig. 12.27, página 348). El ganado vacuno que pastorea ingiere los huevos, que evolucionan a una forma larval denominada *cisticerco*, que se aloja en los músculos del animal. Las infecciones humanas por tenias comienzan al ingerir carne de vaca, de cerdo o pescado mal cocida que contiene cisticercos. Estos evolucionan a tenias adultas, que se adhieren a la pared intestinal mediante ventosas ubicadas en el escólex (véase la fotografía de la Fig. 12.27).

La tenia de la carne vacuna, *Taenia saginata*, pocas veces causa síntomas significativos, más allá de un vago malestar abdominal. Sin embargo, puede ocasionar gran angustia psicológica cuando a veces un metro o más de segmentos desprendidos (proglótides) se eliminan de manera inesperada por el ano.

La tenia del cerdo, *Taenia solium*, tiene un ciclo vital similar al de la tenia bovina. Una diferencia importante es que puede producir el estadio larval en el huésped humano. Sobreviene **teniasis** cuando la tenia adulta infecta el intestino humano. Por lo general, esta afección es benigna y asintomática, pero el huésped elimina en forma constante huevos de *T. solium*, que contaminan las manos y los alimentos en condiciones de higiene inadecuadas. Cuando el ser humano o el cerdo ingieren los huevos de *T. solium*, se produce la infección por la larva, o **cisticercosis**. Estos huevos pueden abandonar el tubo digestivo y convertirse en larvas que se alojan en los tejidos (por lo general, cerebro y músculos). En el tejido muscular, las larvas son relativamente benignas y provocan pocos síntomas graves, pero en ocasiones las larvas pueden alojarse en el ojo y causar **cisticercosis oftálmica**, que afecta la visión (Fig. 25.20). La enfermedad más seria y más frecuente es la **neurocisticercosis**, que aparece cuando las larvas se desarrollan en regiones del sistema nervioso central, por ejemplo, el cerebro. La neurocisticercosis, endémica en México y América Central, se ha vuelto bastante frecuente en zonas de los Estados Unidos con gran población de inmigrantes mexicanos y centroamericanos.

A menudo, los síntomas remedan los de la epilepsia o los de un tumor cerebral. El número de casos registrados refleja, en parte, el uso de la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) para el diagnóstico. En las zonas endémicas es posible estudiar a los pacientes con síntomas neurológicos mediante pruebas serológicas para la detección de anticuerpos contra *T. solium*.

La tenia de los peces, *Diphyllobothrium latum*, se encuentra en el lucio, la trucha, la perca y el salmón. Los CDC advirtieron sobre el riesgo de infección por tenias cuando se consume sashimi y sushi (platos japoneses preparados con pescado crudo), que son cada vez más populares. Veamos un ejemplo real: 10 días después de la ingestión un paciente presentó síntomas de distensión abdominal, flatulencia, eructos, cólicos abdominales intermitentes y diarrea. Ocho días después, el paciente eliminó una tenia de 1,2 m (4 pies) de longitud, que se identificó como una especie de *Diphyllobothrium*.

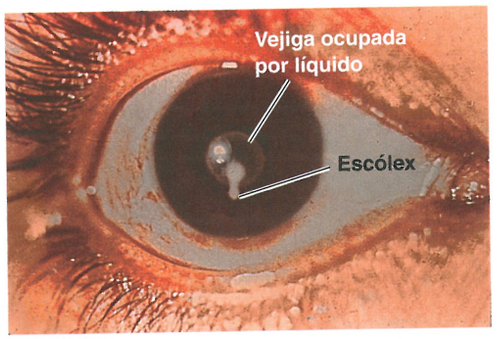



**Figura 25.20 Cisticercosis oftálmica.** Algunos casos de cisticercosis afectan el ojo.

? ¿Cuál es el órgano con mayor probabilidad de ser afectado por la neurocisticercosis?

El diagnóstico de laboratorio de teniasis consiste en la identificación de los huevos o de segmentos de tenia en las heces. Las tenias adultas en el estadio intestinal pueden ser eliminadas con antiparasitarios, como el prazicuantel y el albendazol. Algunos casos de neurocisticercosis pueden tratarse con fármacos, pero a veces esto empeora la situación y puede ser necesaria la cirugía para resecar los cisticercos.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Qué especie de tenia causa la cisticercosis? **25-10**

## Hidatidosis

Una de las tenias más peligrosas es *Echinococcus granulosus*, que mide solo unos pocos milímetros de longitud (véase Fig. 12.28a, página 349). La enfermedad es más frecuente en personas que crían ovejas o cazan, o atrapan animales silvestres.

Una vez ingeridos por un ser humano, los huevos de *E. granulosus* pueden migrar a distintos tejidos. Las localizaciones más frecuentes son el hígado y el pulmón, pero también puede infectar el cerebro y muchos otros sitios. Una vez en el lugar, el huevo se transforma en un **quiste hidatídico,** que puede alcanzar un diámetro de 1 cm en pocos meses (Fig. 25.21). En algunas localizaciones, los quistes pueden pasar inadvertidos durante años. Algunos, cuando pueden expandirse sin restricciones, alcanzan gran tamaño y pueden contener hasta 15 litros (4 galones) de líquido.

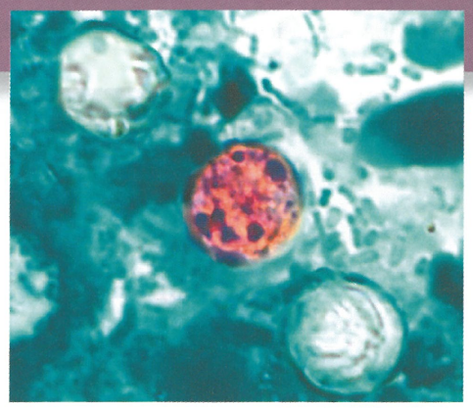
En localizaciones como el cerebro o el interior de los huesos, puede haber daño secundario al tamaño del quiste. Si este se rompe en el huésped, puede dar origen a numerosos quistes hijos. Otro factor en la patogenicidad de los quistes es que el líquido contiene material proteináceo al que el huésped se sensibiliza. Si el quiste se rompe de manera súbita, puede sobrevenir shock anafiláctico potencialmente mortal.

W

ENFOQUE EN LAS ENFERMEDADES 25.5

# Enfermedades del aparato digestivo bajo causadas por hongos, protozoos y helmintos

Se notifica a los funcionarios de salud pública de Pennsylvania acerca de casos de diarrea acuosa, con deposiciones explosivas frecuentes, en personas asociadas a una institución residencial (es decir, residentes, personal y voluntarios). La enfermedad se relaciona con la ingestión de guisantes. Utilice el siguiente cuadro para identificar las posibles causas de estos síntomas. Véase la solución en el sitio web de este libro.



**Tinción de materia fecal del paciente para ácido-alcohol resistencia.** MO 3 μm

| Enfermedad | Patógeno | Síntomas | Reservorio o huésped | Prueba diagnóstica | Tratamiento |
|---|---|---|---|---|---|
| **ENFERMEDADES MICÓTICAS** | | | | | |
| **Intoxicación por alcaloides del cornezuelo del centeno** | *Claviceps purpurea* | Restricción del flujo sanguíneo de los miembros; alucinógeno | Micotoxina producida por el hongo que crece en cereales | Hallazgo de esclerocios micóticos en los alimentos | Ninguno |
| **Intoxicación por aflatoxinas** | *Aspergillus flavus* | Cirrosis hepática; cáncer hepático | Micotoxina producida por el hongo que crece en los alimentos | Inmunoanálisis para la toxina en los alimentos | Ninguno |
| **ENFERMEDADES CAUSADAS POR PROTOZOOS** | | | | | |
| **Giardiasis** | *Giardia intestinalis* | El protozoo se adhiere a la pared intestinal, puede inhibir la absorción de nutrientes; diarrea | Agua, mamíferos | Inmunofluorescencia | Metronidazol, quinacrina |
| **Criptosporidiasis** | *Crytosporidium hominis, C. parvum* | Diarrea autolimitada; puede ser potencialmente mortal en pacientes inmunosuprimidos | Ganado bovino; agua | Tinción para ácido-alcohol resistencia; inmunofluorescencia; ELISA | Rehidratación oral |
| **Diarrea infecciosa por *Cyclospora*** | *Cyclospora cayetanensis* | Diarrea acuosa | Seres humanos; aves; en general, se ingiere con frutas y verduras | Tinción para ácido-alcohol resistencia | Trimetoprima y sulfametoxazol |
| **Disentería amebiana** (amebiasis) | *Entamoeba histolytica* | La ameba causa lisis de las células del epitelio intestinal, provoca abscesos; tasa de mortalidad significativa | Seres humanos | Microscopia; serología | Metronidazol |
| **ENFERMEDADES CAUSADAS POR HELMINTOS** | | | | | |
| **Tenias** | *Taenia saginata, T. solium, Diphyllobotrium latum* | El helminto causa pocos síntomas; las larvas de la tenia del cerdo se pueden enquistar en muchos órganos (neurocisticercosis) y provocar daño | Huésped intermediario: ganado bovino, cerdos, peces; huésped definitivo: seres humanos | Examen microscópico de materia fecal | Praziquantel, albendazol |
| **Hidatidosis** | *Echinococcus granulosus* | Las larvas se forman en el cuerpo; pueden ser muy grandes y causar daño | Huésped intermediario: seres humanos; huésped definitivo: perros | Serología; examen radiológico | Resección quirúrgica; albendazol |
| **Oxiuros** | *Enterobius vermicularis* | Prurito perianal | Huéspedes intermediarios y definitivos: seres humanos | Examen microscópico | Pamoato de pirantelo |
| **Anquilostomas** | *Necator americanus, Ancylostoma duodenale* | Las grandes infecciones pueden causar anemia | Las larvas ingresan en la piel desde el suelo; huéspedes definitivos; seres humanos | Examen microscópico | Mebendazol |
| **Ascariasis** | *Ascaris lumbricoides* | Los helmintos viven del contenido intestinal no digerido y causan escasos síntomas | Huéspedes intermediarios y definitivos: seres humanos | Examen microscópico | Mebendazol |
| **Tricocéfalos** | *Trichuris trichiura* | Diarrea, desnutrición | Huéspedes intermediarios y definitivos: seres humanos | Examen microscópico | Albendazol, mebendazol |
| **Triquinelosis** | *Trichinella spiralis, T. nativa* | Las larvas se enquistan en el músculo estriado; en general, escasos síntomas, pero las infecciones importantes pueden ser mortales | Huéspedes intermediarios y definitivos: mamíferos (incluidos seres humanos) | Biopsia; ELISA | Mebendazol; corticosteroides |

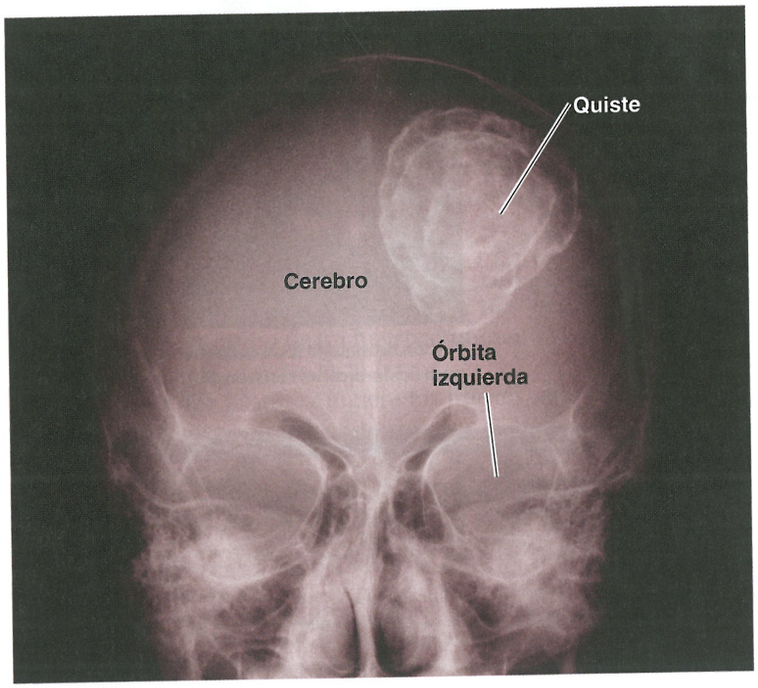



**Figura 25.21 Quiste hidatídico formado por *Echinococcus granulosus*.** En esta radiografía del cerebro de un individuo infectado, puede observarse un quiste de gran tamaño.

? ¿Cómo afectan al cuerpo los quistes hidatídicos?

Hay diversas pruebas serológicas para detectar anticuerpos circulantes, que son útiles para detectar el parásito. Si es posible, lo mejor es recurrir a estudios por la imagen, como rayos X, TC y RM.

Por lo general, el tratamiento consiste en la resección quirúrgica, pero con cuidado de evitar la liberación del líquido y la posible diseminación de la infección o el shock anafiláctico. Si no es factible la resección, pueden destruirse los quistes con albendazol.

## Nematodos

### Oxiuros

La mayoría de las personas están familiarizadas con los oxiuros, *Enterobius vermicularis* (véase Fig. 12.29, página 350). Este gusano pequeño (las hembras miden de 8 a 13 mm de longitud, y los machos, de 2 a 5 mm) migra fuera del ano del huésped humano para depositar sus huevos, lo que provoca prurito local. Puede infectar a toda la familia. Por lo general, el diagnóstico se basa en la detección de los huevos alrededor del ano. Para ello se utiliza una cinta de celulosa transparente que se adhiere a la piel del ano; luego se transfiere a un portaobjetos y se observa con el microscopio. Los fármacos como el pamoato de pirantelo (que a menudo se venden sin receta médica) o el mebendazol suelen ser eficaces para el tratamiento.

### Anquilostomas

En alguna época, las infecciones por **anquilostomas** eran muy frecuentes en los estados del sudeste de los Estados Unidos. En este país, la especie más usual es *Necator americanus*. *Ancylostoma duodenale* es otra especie muy difundida en todo el mundo.

El anquilostoma se adhiere a la pared intestinal y se alimenta de sangre y tejidos, no de alimentos parcialmente digeridos (Fig. 25.22), de manera que la presencia de gran cantidad de estos parásitos puede provocar anemia y letargo. Las infecciones graves también pueden producir un síntoma extraño llamado *pica*, un anhelo de alimentos peculiares, como almidón o tierra con arcilla. La pica es un síntoma de anemia ferropénica.

Como el ciclo vital del parásito necesita heces humanas para ingresar en el suelo y piel desnuda que entre en contacto con el suelo contaminado, la incidencia de la enfermedad ha disminuido mucho con el mejor saneamiento y el hábito de usar calzado. Las infecciones por anquilostomas se diagnostica por detección de los huevos del parásito en materia fecal y pueden tratarse de manera exitosa con mebendazol.

### Ascariasis

La ascariasis, causada por *Ascaris lumbricoides*, es una de las infecciones por helmintos más difundidas. Se trata de una afección conocida por muchos médicos estadounidenses. Es bastante frecuente en el sudeste de los Estados Unidos, donde se comunica una incidencia del 20-60% en la población infantil. En todo el mundo, quizá esté infectada el 30% de la población. A menudo, se realiza el diagnóstico cuando se observa que un gusano adulto sale del ano, la boca o la nariz (véase Capítulo 12, página 349). Estos gusanos pueden ser bastante largos, de hasta 30 cm de longitud (alrededor de 1 pie) (Fig. 25.23). En el tubo digestivo viven del alimento parcialmente digerido y causan escasos síntomas.

El ciclo vital del gusano comienza cuando los huevos (más de 200 000 por día) se excretan en las heces de una persona infectada y luego, en caso de malas condiciones de saneamiento, son ingeridos por otra persona. En el intestino superior, los huevos eclosionan y liberan pequeñas larvas en forma de gusanos que ingresan en el torrente sanguíneo y después llegan a los pulmones. De allí, migran a la garganta y son deglutidas. Las larvas evolucionan a adultos que depositan sus huevos en el intestino.

En los pulmones, las pequeñas larvas pueden causar síntomas. Un número extremadamente grande puede obstruir el intestino, el

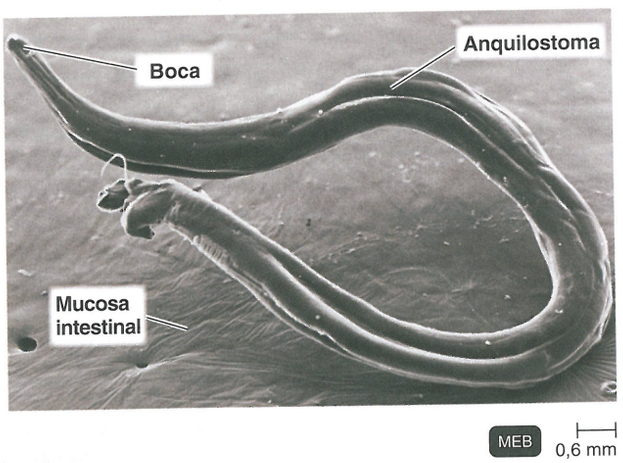



**Figura 25.22 Anquilostoma.** La boca del anquilostoma está adaptada para fijarse a los tejidos y alimentarse de estos. Los machos suelen tener 8-11 mm de longitud, y las hembras, 10-13 mm.

? ¿Por qué la anquilostomiasis puede provocar anemia?



**Figura 25.23 *Ascaris lumbricoides*, el microorganismo causante de la ascariasis.** Estos gusanos intestinales son grandes; la hembra mide hasta alrededor de 30 cm de longitud.

? ¿Cuáles son las principales características del ciclo vital de *A. lumbricoides*?

colédoco o el conducto pancreático. Por lo general, los gusanos no causan síntomas graves, pero su presencia puede manifestarse de maneras angustiantes. Las consecuencias más dramáticas de la infección por *A. lumbricoides* se deben a la migración de los gusanos adultos. En algunos casos, los gusanos salen del cuerpo de un niño pequeño a través del ombligo o por las fosas nasales de una persona que duerme. Para el diagnóstico se realiza el examen microscópico de la materia fecal. Una vez diagnosticada la ascariasis, es posible tratarla de manera eficaz con mebendazol.

### Tricocéfalo (*Trichuris trichiura*)

Las infestaciones por tricocéfalo, conocidas como *trichuriasis*, están difundidas en regiones tropicales del mundo, en especial, Asia. El nombre del nematodo, *Trichuris trichiura* (del griego *trichos* = pelo y *oura* = cola), deriva de su morfología. Los gusanos tienen de 30 a 50 mm de longitud. El cuerpo principal es delgado y filiforme, pero la parte posterior se torna abruptamente gruesa y se asemeja a un látigo enrollado con un mango, de ahí el nombre común en inglés *whipworm*. En los Estados Unidos, su distribución e incidencia son similares a las de *A. lumbricoides*. Los técnicos médicos que inspeccionan con el microscopio muestras de materia fecal hallarán en ocasiones el huevo característico de *Trichuris trichiura* (Fig. 25.24). En el ámbito nacional se detectan huevos en poco más del 1% de la población. En los estados del sudeste, los niños recogen huevos infectantes del suelo contaminado; en esa región de los Estados Unidos, la incidencia de *Trichuris trichiura* en los niños es de alrededor del 20%.

Cuando se ingiere un huevo embrionado, este eclosiona e ingresa en las glándulas intestinales (criptas de Lieberkhün, hendiduras profundas revestidas de células que secretan jugo intestinal). Ahí, el gusano crece y lentamente comienza a excavar un túnel de vuelta hacia la superficie intestinal interior. Con el tiempo, el gusano se ubica de manera que el extremo posterior se extienda hacia la luz intestinal, y el extremo anterior filiforme queda enterrado en la mucosa. El parásito vive allí por varios años como un tejido parasitario y se alimenta del contenido celular y sangre. Por lo general, las infecciones leves de menos de 100 gusanos pasan inadvertidas, pero las infestaciones muy intensas pueden provocar dolor abdominal y diarrea. Asimismo, la trichuriasis puede causar anemia y desnutrición, con la consiguiente pérdida de peso y retraso de crecimiento significativos. El tratamiento se realiza con mebendazol o albendazol, aunque la mayoría de los casos no requieren atención médica.




**Figura 25.24 Huevo de *Trichuris trichiura*.** Este huevo característico se asemeja a una bandeja de té con manijas.

? ¿Cómo se transmite la trichuriasis?

## Caso clínico resuelto

Como Anna estuvo en contacto con tres animales diferentes que tienen una cepa idéntica de *E. coli*, es más que probable que se haya infectado a través de los animales del zoológico. La STEC O157 asociada con zoológicos de animales acariciables se ha vinculado con el contacto directo con los animales (p. ej., tocarlos o alimentarlos), el contacto indirecto (p. ej., tocar aserrín o virutas) y exposición a ropas, calzado, cochecitos u otras fómites contaminadas.

Las visitas a zoológicos de este tipo son actividades de tiempo libre populares y también se han convertido en una característica importante de la educación de los niños. Los visitantes de zoológicos de animales acariciables parecen enfrentar solo un pequeño riesgo de infección por STEC O157 del ganado o del ambiente de la granja, dado el número relativamente escaso de casos humanos anuales en relación con la gran cantidad de visitantes. El ganado vacuno y otros rumiantes, como ovejas y cabras, son reservorios naturales importantes de STEC O157. No resulta práctico tratar de excluir a los animales portadores de STEC O157, porque en general no presentan síntomas clínicos, y la excreción parece ser intermitente y transitoria. La colonización del ganado vacuna por STEC O157 suele durar 2 meses o menos. Los CDC recomiendan que los parques de animales cuenten con puestos adecuados para el lavado de manos e indicaciones en postes que recomienden a los visitantes lavarse las manos después de abandonar las zonas de animales. Anna bebe abundantes líquidos y se recupera en 5 días.

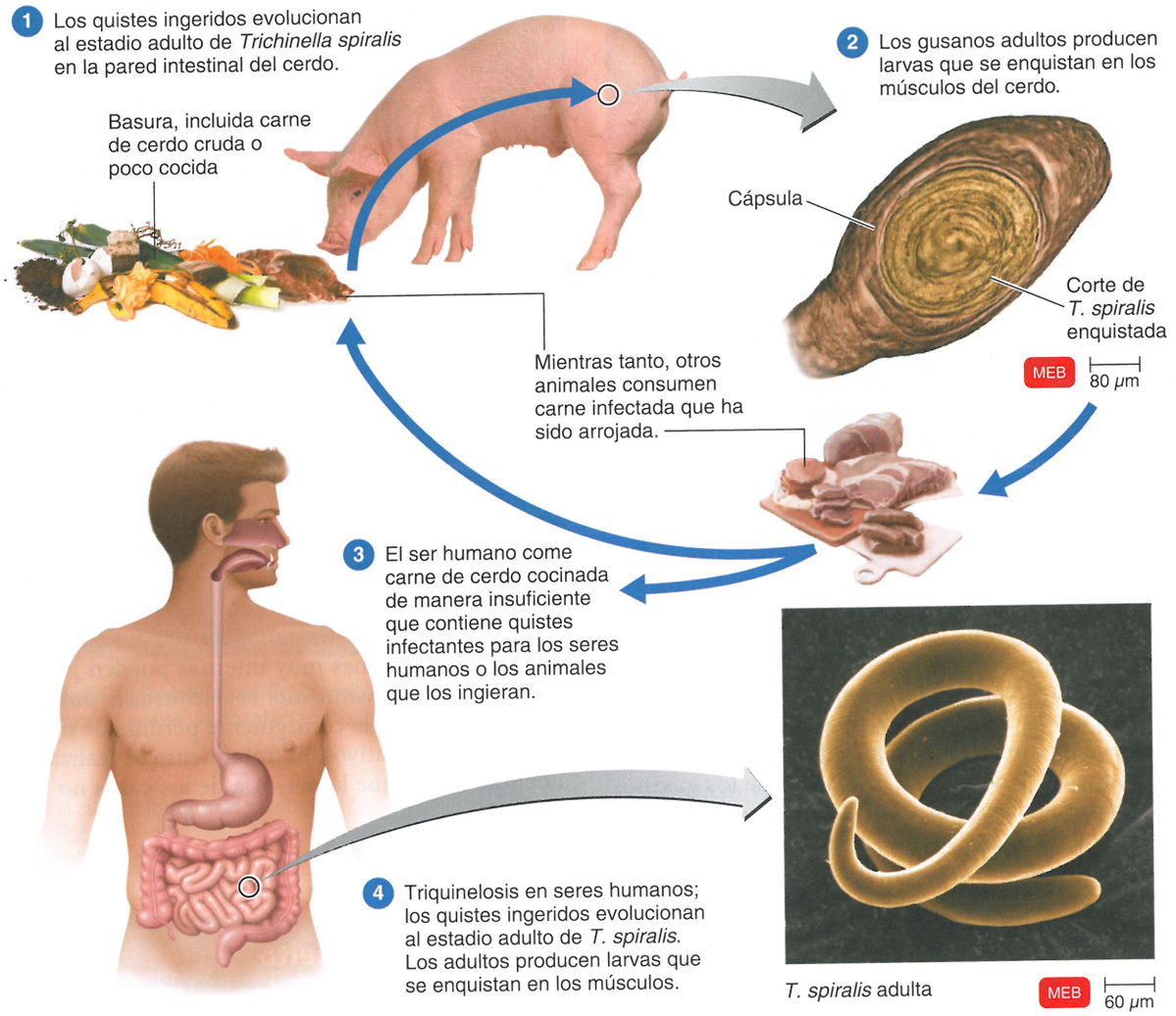



**Figura 25.25 Ciclo vital de *Trichinella spiralis*, el agente etiológico de la triquinelosis.**

? ¿Cuál es el vehículo más frecuente de infección por *T. spiralis*?

## Triquinelosis

La mayoría de las infecciones por el pequeño nematelminto *Trichinella spiralis*, denominada **triquinelosis** (antes llamada triquinosis), son insignificantes. Las larvas, en forma enquistada, se localizan en los músculos del huésped. En 1970, las autopsias sistemáticas del músculo diafragma de seres humanos mostró que alrededor del 4% de los cadáveres investigados eran portadores de este parásito.

Por lo general, la gravedad de la enfermedad es proporcional al número de larvas ingeridas. Es probable que la forma más frecuente de infección se deba a la ingestión de carne de cerdo poco cocida (Fig. 25.25), pero también se observan brotes causados por la ingestión de carne de animales que se alimentan de desperdicios (p. ej., osos). En Francia se han producido algunos casos de triquinelosis humana por ingestión de carne de caballo infectada proveniente de los Estados Unidos y exportada a restaurantes. Los casos graves pueden ser mortales, a veces en pocos días.

Las máquinas picadoras de carne pueden contaminarse con carne infectada y transmitir la infección a otros trozos de carne picada. El consumo de salsas o hamburguesas crudas es riesgoso. Una persona adquirió triquinelosis por comerse las uñas luego de manipular carne de cerdo infectada. El congelamiento de la carne de cerdo por períodos prolongados (p. ej., a –23 °C durante 10 días) destruye a *T. spiralis*. Sin embargo, algunas especies encontradas en animales de caza, como *Trichinella nativa*, no son destruidas por el congelamiento.

Las larvas de *T. spiralis* se enquistan en forma de gusanos cortos de alrededor de 1 mm de longitud en los músculos de huéspedes intermediarios, como el cerdo. Cuando el ser humano ingiere la carne de un animal infectado, la acción digestiva intestinal elimina la pared del quiste. Entonces, el organismo madura hasta convertirse en la forma adulta. El gusano adulto pasa solo una semana en la mucosa intestinal y produce larvas que invaden los tejidos. Finalmente, las larvas enquistadas se localizan en el músculo (los sitios frecuentes son el diafragma y los músculos oculares), donde son apenas visibles en muestras de biopsia.

Los síntomas de la triquinelosis son fiebre, tumefacción periocular y trastornos gastrointestinales. Con frecuencia, se

observan pequeñas hemorragias debajo de las uñas. Para el diagnóstico, pueden utilizarse muestras de biopsia, así como una serie de pruebas serológicas. Se desarrolló una prueba serológica de ELISA para la detección del parásito en la carne. El tratamiento consiste en la administración de albendazol o mebendazol para destruir los parásitos intestinales y corticosteroides para reducir la inflamación.

En los últimos 10 años, el número de casos anuales comunicados en los Estados Unidos varió de 16 a 129. Las muertes son extremadamente raras.

# Reseña de estudio

Visite el área de estudio en el sitio web para explorar la microbiología interactiva. Evalúe sus conocimientos con las preguntas de cada capítulo.

## Introducción (p. 707)

1. Las enfermedades del aparato digestivo son la segunda causa de morbilidad en los Estados Unidos.
2. Las enfermedades del aparato digestivo son secundarias a la ingestión de microorganismos o sus toxinas en los alimentos y el agua.
3. El ciclo de transmisión fecal-oral puede interrumpirse mediante un sistema adecuado de tratamiento de las aguas residuales, la desinfección del agua potable, y la preparación y el almacenamiento correctos de los alimentos.

## Estructura y función del aparato digestivo (p. 708)

1. El tubo digestivo o conducto alimentario está formado por la boca, la faringe, el esófago, el estómago, el intestino delgado y el intestino grueso.
2. En el tubo digestivo, con la ayuda de la acción mecánica y química de las estructuras accesorias, las grandes moléculas de alimento se descomponen en moléculas más pequeñas que pueden ser transportadas por la sangre o la linfa a las células.
3. Las heces, los restos sólidos de la digestión, se eliminan por el ano.
4. El tejido linfoide asociado al intestino forma parte del sistema inmunitario.

## Microflora normal del aparato digestivo (pp. 708-709)

1. Gran número de bacterias colonizan la boca.
2. El estómago y el intestino delgado tienen pocos microorganismos residentes.
3. Las bacterias del intestino grueso ayudan a degradar los alimentos y a sintetizar vitaminas.
4. Hasta un 40% de la masa fecal está formada por células microbianas.

## Enfermedades bacterianas de la boca (pp. 709-712)

### Caries dentales (pp. 709-711)

1. La caries dental comienza cuando la erosión del esmalte dental y la dentina deja la pulpa expuesta a la infección bacteriana.
2. *Streptococcus mutans*, que se encuentra en la boca, utiliza sacarosa para formar dextrano a partir de la glucosa y ácido láctico a partir de la fructosa.
3. Las bacterias se adhieren a los dientes mediante el dextrano pegajoso y forman la placa dental.
4. El ácido producido durante la fermentación de los hidratos de carbono destruye el esmalte dental en el sitio de la placa.
5. Los bacilos grampositivos y las bacterias filamentosas pueden penetrar en la dentina y la pulpa.
6. Los hidratos de carbono como el almidón, el manitol, el sorbitol y el xilitol no son utilizados por las bacterias cariogénicas para producir dextrano y no promueven las caries dentales.
7. Las caries se previenen restringiendo la ingestión de sacarosa y mediante la remoción física de la placa.

### Enfermedad periodontal (pp. 711-712)

8. La caries del cemento y la gingivitis son causadas por estreptococos, actinomicetos y bacterias gramnegativas anaerobias.
9. La enfermedad gingival crónica (periodontitis) puede destruir el hueso y provocar la pérdida de piezas dentales; la periodontitis es una respuesta inflamatoria a una variedad de bacterias que crecen en las encías.
10. La gingivitis ulcerativa necrosante aguda a menudo es causada por *Prevotella intermedia.*

## Enfermedades bacterianas del tubo digestivo bajo (pp. 712-724)

1. El crecimiento de un patógeno en el tubo digestivo produce infección gastrointestinal.
2. El período de incubación varía de 12 horas a 2 semanas. Por lo general, los síntomas de infección incluyen fiebre.
3. La intoxicación bacteriana es causada por la ingestión de toxinas bacterianas preformadas.
4. Los síntomas aparecen de 1 a 48 horas después de la ingestión de la toxina. En general, la intoxicación no se acompaña de fiebre.
5. La infección y la intoxicación provocan diarrea, disentería o gastroenteritis.
6. Estas afecciones se tratan con reposición hidroelectrolítica.

### Intoxicación alimentaria estafilocócica (enterotoxicosis estafilocócica) (pp. 713-714)

7. La intoxicación alimentaria estafilocócica se debe a la ingestión de una enterotoxina producida en alimentos mal conservados.
8. *S. aureus* es inoculado en los alimentos durante su preparación. La bacteria se multiplica y produce enterotoxina en alimentos almacenados a temperatura ambiente.
9. La ebullición durante 30 minutos no basta para desnaturalizar la exotoxina.
10. Las fuentes más frecuentes de enterotoxicosis estafilocócica son los alimentos con presión osmótica elevada y los que no se consumen inmediatamente después de la cocción.
11. La identificación de laboratorio del *S. aureus* aislado de los alimentos se utiliza para rastrear la fuente de contaminación.

### Shigelosis (disentería bacilar) (pp. 714-715)

12. La shigelosis es causada por una de las cuatro especies de *Shigella*.
13. Los síntomas consisten en la presencia de sangre y moco en materia fecal, cólicos abdominales y fiebre. Las infecciones por *S. dysenteriae* provocan ulceración de la mucosa intestinal.

### Salmonelosis (gastroenteritis por *Salmonella*) (pp. 715-716)

14. La salmonelosis, o gastroenteritis por *Salmonella*, es causada por muchas serovariedades de *Salmonella enterica*.
15. Los síntomas son náuseas, dolor abdominal y diarrea, y comienzan de 12 a 36 horas después de la ingestión de grandes cantidades de *Salmonella*. En lactantes y ancianos, puede provocar shock séptico.
16. La mortalidad es menor del 1%, y la recuperación puede dar por resultado un estado de portador.
17. Por lo general, la cocción de los alimentos destruye las salmonelas.

### Fiebre tifoidea (pp. 716-717)

18. *Salmonella typhi* provoca la fiebre tifoidea; las bacterias se transmiten por contacto con heces humanas.
19. Tras un período de incubación de 2 semanas, aparecen fiebre y malestar general. Los síntomas persisten de 2 a 3 semanas.
20. En los portadores, *S. typhi* se aloja en la vesícula biliar.
21. La fiebre tifoidea se trata con quinolonas y cefalosporinas; existen vacunas que se administran a personas de alto riesgo.

### Cólera (pp. 717-718)

22. *Vibrio cholerae* O:1 y O:139 producen una exotoxina que altera la permeabilidad de la mucosa intestinal; esto provoca vómitos y diarrea, con la consiguiente pérdida de líquidos.
23. Los síntomas duran varios días. Sin tratamiento, el cólera tiene una tasa de mortalidad del 50%.

### Vibrios no *cholerae* (pp. 718-719)

24. La ingestión de otros serotipos de *V. cholerae* puede causar diarrea leve.
25. La gastroenteritis por *Vibrio* puede ser secundaria a *V. parahaemolyticus*.
26. Estas enfermedades se contraen por ingestión de crustáceos o moluscos contaminados.

### Gastroenteritis por *Escherichia coli* (pp. 719-722)

27. Las cepas enterotoxigénica, enteroinvasiva y enteroagregativa de *E. coli* causan diarrea.
28. *E. coli* enterohemorrágica, como *E. coli* O157:H7, produce toxinas Shiga que causan inflamación y hemorragia del colon, incluidos colitis hemorrágica y síndrome urémico hemolítico.
29. Las causas más comunes de diarrea del viajero son *E. coli* enterotoxigénica y enteroagregativa.

### Gastroenteritis por *Campylobacter* (p. 722)

30. *Campylobacter* es la segunda causa más frecuente de diarrea en los Estados Unidos.
31. *Campylobacter* es transmitido por la leche de vaca.

### Enfermedad ulcerosa péptica por *Helicobacter* (pp. 722-723)

32. *Helicobacter pylori* produce amoníaco, que neutraliza la acidez gástrica; esta bacteria coloniza la mucosa del estómago y provoca enfermedad ulcerosa péptica.
33. El bismuto y varios antibióticos pueden ser útiles para tratar la enfermedad ulcerosa péptica.

### Gastroenteritis por *Yersinia* (p. 723)

34. *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* son transmitidas por la carne y la leche.
35. *Yersinia* puede multiplicarse a temperaturas de refrigeración.

### Gastroenteritis por *Clostridium perfringens* (pp. 723-724)

36. *C. perfringens* provoca una gastroenteritis autolimitada.
37. Las endosporas sobreviven al calentamiento y germinan en los alimentos (por lo general, carnes) conservados a temperatura ambiente.
38. La exotoxina producida cuando las bacterias crecen en el intestino es la causante de los síntomas.
39. El diagnóstico se basa en el aislamiento y la identificación de las bacterias en muestras de materia fecal.

### Diarrea asociada a *Clostridium difficile* (p. 724)

40. El crecimiento de *C. difficile* después de un tratamiento antibiótico puede provocar diarrea leve o colitis.
41. Esta afección suele asociarse con ámbitos hospitalarios y guarderías.

### Gastroenteritis por *Bacillus cereus* (p. 724)

42. La ingestión de alimentos contaminados por *Bacillus cereus*, un saprófito del suelo, puede provocar diarrea, náuseas y vómitos.

## Enfermedades virales del aparato digestivo (pp. 724-732)

### Parotiditis epidémica (paperas) (pp. 724-725)

1. El virus de la parotiditis epidémica se transmite por vía respiratoria.
2. De 6 a 18 días después de la exposición, el virus causa inflamación de las glándulas parótidas, fiebre y odinofagia. Alrededor de 4 a 7 días más tarde, puede provocar orquitis.
3. Después de la aparición de los síntomas, el virus se encuentra en la sangre, la saliva y la orina.
4. Existe una vacuna contra el sarampión, la parotiditis epidémica y la rubéola (MMR).

### Hepatitis (pp. 725-731)

5. La inflamación del hígado se denomina hepatitis. Los síntomas son anorexia, malestar general, fiebre e ictericia.
6. Las causas virales de hepatitis comprenden los virus de la hepatitis, el virus de Epstein-Barr (EBV) y el citomegalovirus (CMV).
7. El virus de la hepatitis A (HAV) causa hepatitis A; por lo menos el 50% de los casos son subclínicos.
8. El virus de la hepatitis B (HBV) provoca hepatitis B, que con frecuencia es grave.
9. El virus de la hepatitis C (HCV) es transmitido a través de la sangre.
10. El virus de la hepatitis D (HDV) se observa como sobreinfección o coinfección con el virus de la hepatitis B.
11. El virus de la hepatitis E (HEV) se propaga por vía fecal-oral.

### Gastroenteritis viral (pp. 731-732)

12. La mayoría de las veces, la gastroenteritis viral es causada por *Rotavirus* o *Norovirus*.
13. El período de incubación es de 2 a 3 días; la diarrea persiste hasta una semana.

## Enfermedades micóticas del aparato digestivo (pp. 732-733)

1. Algunos hongos producen toxinas llamadas micotoxinas.
2. Las micotoxinas afectan la sangre, el sistema nervioso, los riñones o el hígado.

3. Los cultivos contaminados con mayor frecuencia por la micotoxina de *Claviceps* son los granos de cereales.
4. El maní es el cultivo que con mayor frecuencia se contamina con *Aspergillus flavus* productor de aflatoxina.

### Enfermedades del aparato digestivos causadas por protozoos (pp. 733-735)

#### Giardiasis (pp. 733-734)

1. *Giardia intestinalis* crece en el intestino de seres humanos y animales silvestres, y se transmite a través del agua contaminada.
2. Los síntomas de la giardiasis son malestar general, náuseas, flatulencia, debilidad y cólicos abdominales que persisten durante semanas.

#### Criptosporidiasis (pp. 734-735)

3. Las especies de *Cryptosporidium* causan diarrea; en los pacientes inmunosuprimidos, la enfermedad se puede prolongar por meses.
4. El patógeno se transmite a través del agua contaminada.

#### Diarrea infecciosa por *Cyclospora* (p.735)

5. *C. cayetanensis* provoca diarrea; el protozoo se identificó por primera vez en 1993.
6. Se transmite a través de productos contaminados.

#### Disentería amebiana (amebiasis) (p. 735)

7. *Entamoeba histolytica* es una ameba que crece en el intestino grueso y causa disentería amebiana.
8. La ameba se alimenta de glóbulos rojos y tejidos del tubo digestivo. Las infecciones graves provocan abscesos.

### Enfermedades del aparato digestivo causadas por helmintos (pp. 735-741)

#### Tenias (p. 736)

1. Las tenias se contraen por consumo de carne vacuna, porcina o de pescado que contiene larvas enquistadas (cisticercos) y no es sometida a suficiente cocción.
2. El escólex se adhiere a la mucosa intestinal del ser humano (huésped definitivo) y madura hasta convertirse en una tenia adulta.
3. Los huevos se diseminan por materia fecal y deben ser ingeridos por un huésped intermediario.
4. En el ser humano, las tenias adultas pueden no ser diagnosticadas.
5. La neurocisticercosis humana aparece cuando las larvas de la tenia del cerdo se enquistan en el ser humano.

#### Hidatidosis (pp. 736-738)

6. Los seres humanos infectados por la tenia *Echinococcus granulosus* pueden tener quistes hidatídicos en los pulmones o en otros órganos.
7. Los huéspedes definitivos de *E. granulosus* son el perro o el lobo, y los huéspedes intermediarios, la oveja o el ciervo.

#### Nematodos (pp. 738-741)

8. Los seres humanos son los huéspedes definitivos de los oxiuros, *Enterobius vermicularis.*
9. Las larvas de anquilostoma perforan la piel y migran hacia el intestino, donde maduran hasta convertirse en adultos.
10. *Ascaris lumbricoides* en estadio adulto vive en el intestino humano.
11. Los huevos de *Trichuris trichiura* ingeridos eclosionan en el intestino grueso. Las larvas viven adheridas al revestimiento intestinal.
12. Las larvas de *Trichinella spiralis* se enquistan en los músculos del ser humano y de otros mamíferos, y causan triquinelosis.

# Cuestionario de estudio

Al final del libro pueden consultarse las respuestas de las Preguntas de revisión, opciones múltiples, de razonamiento y de aplicación clínica.

## Conocimientos y comprensión

### Preguntas de revisión

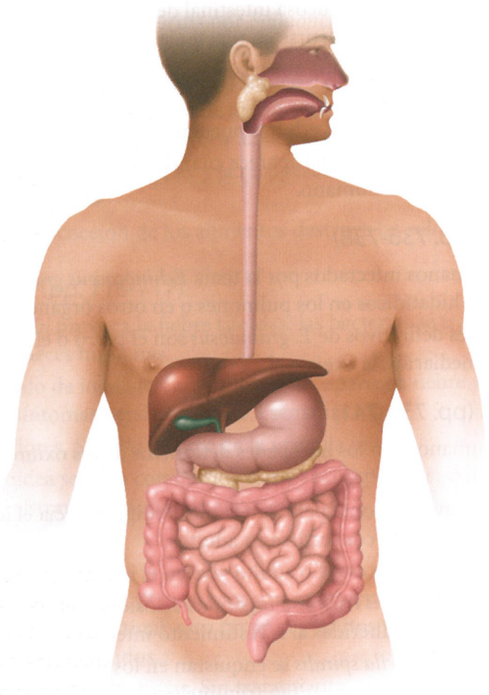
1. Complete el siguiente cuadro

| Enfermedad | Agente etiológico | Modo de transmisión | Síntomas | Tratamiento |
|---|---|---|---|---|
| Intoxicación por aflatoxina | | | | |
| Criptosporidiasis | | | | |
| Oxiuros | | | | |
| Tricocéfalos | | | | |

2. Complete el siguiente cuadro

| Agente etiológico | Alimentos sospechosos | Tratamiento | Prevención |
|---|---|---|---|
| *Vibrio parahaemolyticus* | | | |
| *V. cholerae* | | | |
| *E. coli O157* | | | |
| *Campylobacter jejuni* | | | |
| *Yersinia enterocolitica* | | | |
| *Clostridium perfringens* | | | |
| *Bacillus cereus* | | | |
| *Staphylococcus aureus* | | | |
| *Salmonella enterica* | | | |
| *Especies de Shigella* | | | |

3. DIBÚJELO Identifique el lugar colonizado por los siguientes microorganismos: *Echinococcus granulosus, Enterobius vermicularis, Giardia, Helicobacter pylori,* virus de la hepatitis B, virus de la parotiditis epidémica, rotavirus, *Salmonella, Shigella, Streptococcus mutans, Trichinella spiralis, Trichuris.*



4. *E. coli* forma parte de la microflora normal del intestino y además puede causar gastroenteritis. Explique por qué esta especie bacteriana es a la vez beneficiosa y dañina.
5. Defina *micotoxina* y mencione un ejemplo.
6. Explique las diferencias y las semejanzas de las siguientes enfermedades: giardiasis, disentería amebiana, diarrea infecciosa por *Cyclospora* y criptosporidiasis.
7. Enumere las diferencias entre los siguientes factores de intoxicación bacteriana e infección bacteriana: prerrequisitos, agentes etiológicos, comienzo, duración de los síntomas y tratamiento.
8. Complete el siguiente cuadro

| Enfermedad | Agente etiológico | Modo de transmisión | Sitio de infección | Síntomas | Prevención |
|---|---|---|---|---|---|
| Parotiditis epidémica | | | | | |
| Hepatitis A | | | | | |
| Hepatitis B | | | | | |
| Gastroenteritis viral | | | | | |

9. Observe los diagramas del ciclo vital de la tenia y la triquinelosis humanas. Indique los estadios del ciclo vital que podrían ser interrumpidos con facilidad para prevenir estas enfermedades.
10. NÓMBRELO Los quistes de este microorganismo flagelado sobreviven en el agua; cuando son ingeridos, el trofozoíto crece en el intestino y causa diarrea.

## Preguntas de opciones múltiples

1. Todas las siguientes enfermedades pueden ser transmitidas por fuentes de agua destinadas a actividades recreativas (p. ej., natación), *excepto*
   **a.** disentería amebiana.
   **b.** cólera.
   **c.** giardiasis.
   **d.** hepatitis B.
   **e.** salmonelosis.
2. Un paciente presenta náuseas, vómitos y diarrea 5 horas después de haber comido. El diagnóstico más probable es
   **a.** shigelosis.
   **b.** cólera.
   **c.** gastroenteritis por *E. coli.*
   **d.** salmonelosis.
   **e.** intoxicación alimentaria estafilocócica.
3. El aislamiento de *E. coli* en una muestra de materia fecal es prueba diagnóstica de que el paciente presenta
   **a.** cólera.
   **b.** gastroenteritis por *E. coli.*
   **c.** salmonelosis.
   **d.** fiebre tifoidea.
   **e.** Ninguna de las opciones anteriores.
4. Las úlceras gástricas son causadas por
   **a.** el ácido gástrico.
   **b.** *helicobacter pylori.*
   **c.** comidas picantes.
   **d.** comidas ácidas.
   **e.** estrés.
5. En el examen microscópico del coprocultivo de un paciente se observan bacterias con forma de coma. Estas bacterias requieren NaCl al 2-4% de NaCl para crecer. Es probable que las bacterias pertenezcan al género
   a. *Campylobacter.*
   b. *Escherichia.*
   c. *Salmonella.*
   d. *Shigella.*
   e. *Vibrio.*
6. En una epidemia de cólera reciente en Perú se observaron las siguientes características. ¿Cuál de ellas *indujo* las demás?
   **a.** Ingestión de pescado crudo.
   **b.** Contaminación del agua con residuos cloacales.
   **c.** Pesca en aguas contaminadas.
   **d.** *Vibrio* en el intestino de los peces.
   **e.** Inclusión de intestinos de peces en los alimentos.

Utilice las siguientes opciones para responder a las preguntas 7-10:

   **a.** *Campylobacter*
   **b.** *Cryptosporidium*
   **c.** *Escherichia*
   **d.** *Salmonella*
   **e.** *Trichinella*

7. La identificación se basa en la observación de ovoquistes en las heces.
8. Un síntoma característico de enfermedad causada por este microorganismo es la tumefacción periocular.
9. La observación microscópica de una muestra de heces revela células helicoidales gramnegativas.
10. Este microbio suele ser transmitido a los seres humanos por consumir huevos crudos.

## Preguntas de razonamiento

1. ¿Por qué la infección humana por *Trichinella* se considera un callejón sin salida para el parásito?
2. Complete el siguiente cuadro:

| Enfermedad | Condiciones necesarias para el crecimiento bacteriano | Base para el diagnóstico | Prevención |
|---|---|---|---|
| Intoxicación alimentaria estafilocócica | | | |
| Salmonelosis | | | |
| Diarrea por *C. difficile* | | | |

3. Empareje los alimentos de la columna A con el microorganismo (columna B) que tiene mayor probabilidad de contaminar a cada una:

| Columna A | Columna B |
|---|---|
| ——— a. Carne de vaca | 1. *Vibrio* |
| ——— b. Fiambre | 2. *Campylobacter* |
| ——— c. Pollo | 3. *E. coli* O157:H7 |
| ——— d. Leche | 4. *Listeria* |
| ——— e. Ostras | 5. *Salmonella* |
| ——— f. Cerdo | 6. *Trichinella* |

¿Qué enfermedad causa cada microbio? ¿Cómo pueden prevenirse estas enfermedades?

4. ¿Qué enfermedades del tubo digestivo pueden adquirirse nadando en un estanque o un lago? ¿Por qué no es probable adquirir estas enfermedades nadando en el océano?

## Preguntas de aplicación clínica

1. En Nueva York, el 26 de abril, el paciente A fue hospitalizado con diarrea de 2 días de evolución. Una investigación reveló que el paciente B había comenzado con diarrea acuosa el 22 de abril. El 24 de abril, otras tres personas (pacientes C, D y E) comenzaron con diarrea y títulos de anticuerpos antivibrio ≥ 640. El 20 de abril, el paciente B había comprado cangrejos en Ecuador, hervidos y pelados. Había compartido parte de la carne de cangrejo con dos personas (F y G) y luego había congelado la parte sobrante en una bolsa. El paciente A había regresado a Nueva York el 21 de abril con la bolsa de carne de cangrejo en su maleta. La bolsa había sido colocada en el congelador durante toda la noche y descongelada a baño de María el 22 de abril. El cangrejo se había sido preparado dos horas más tarde en una ensalada y lo habían consumido los pacientes A, C, D y E en un período de seis horas. Los individuos F y G no se enfermaron. ¿Cuál es la etiología de la enfermedad? ¿Cómo se transmitió y cómo se hubiera podido prevenir?
2. El 2 de abril, los 2 130 alumnos y empleados de una escuela pública presentaron enfermedad diarreica. Ese día se había servido pollo en la cafetería. El 1.° de abril, una parte del pollo había sido colocada en recipientes llenos de agua y cocinada en el horno durante 2 horas a 177 °C. Luego, se había apagado el horno, y el pollo había quedado en su interior tibio durante toda la noche. El resto del pollo había sido cocinado al vapor durante 2 horas y luego había sido dejado en el recipiente durante toda la noche a temperatura mínima (43 °C). En 32 pacientes, se aislaron dos serotipos de bacilos gramnegativos, citocromo-oxidasa negativos y lactosa negativos. ¿Cuál es el patógeno? ¿Cómo se hubiera podido prevenir este brote?
3. Un hombre de 31 años presentó fiebre 4 días después de llegar a un centro turístico en Idaho. Durante su estadía, comió en dos restaurantes que no pertenecían al centro. En el centro consumió bebidas sin alcohol con hielo, usó el jaccuzzi y fue a pescar. El centro recibe agua de un pozo realizado hace 3 años. El paciente fue hospitalizado con vómitos y diarrea sanguinolenta. Se cultivaron bacterias gramnegativas y lactosa-negativas en sus muestras de materia fecal. El paciente recibió líquidos por vía intravenosa y se recuperó. ¿Qué microorganismo es el causante más probable de estos síntomas? ¿Cómo se transmite esta enfermedad? ¿Cuál es la fuente más probable de esta infección y cómo la verificaría?
4. Tres a 5 días después de haber cenado en un restaurante el Día de acción de gracias, 112 personas presentaron fiebre y gastroenteritis. Se habían consumido todos los alimentos servidos, excepto cinco bolsas de "sobras". Se analizó el contenido de bacterias de las cinco bolsas con la mezcla de los alimentos que sobraron (que contenían pavo asado, salsa de carne de menudillos y puré de patatas) y se encontró la misma bacteria aislada en los pacientes. La salsa había sido preparada con menudillos de 43 pavos refrigerados durante tres días antes de la preparación. Los menudillos crudos habían sido picados en la licuadora y agregados a un caldo espeso. La salsa no se había vuelto a cocinar y había sido guardada a temperatura ambiente durante todo el Día de acción de gracias. ¿Cuál fue la fuente de la enfermedad? ¿Cuál fue el agente etiológico más probable? ¿Se trató de una infección o de una intoxicación?



## Desde la clínica

Usted es enfermero de un consultorio de salud sexual de la comunidad. Hoy, su primer paciente es Kylin, una estudiante universitaria de 20 años que concurrió para su primer examen pélvico. Ha tenido dos parejas durante el año previo. No ha notado flujo vaginal, úlceras ni micción dolorosa. Durante el examen pélvico, usted observa que el cuello uterino parece inflamado y hay flujo acuoso. **¿Cuáles son las infecciones microbianas más probables? ¿Qué pruebas de laboratorio confirmarían el diagnóstico?**

*Pista: lea acerca de enfermedades bacterianas del aparato reproductor en las páginas 751-762.*

W las respuestas de **Desde la clínica** se encuentran en el sitio web de este libro.

# 26

# Enfermedades microbianas de los aparatos urinario y reproductor

El **aparato urinario** está compuesto por órganos que regulan la composición química y el volumen de la sangre y, como resultado, excretan en su mayor parte productos residuales nitrogenados y agua. Como es una salida al ambiente exterior, el aparato urinario es proclive a infecciones secundarias a contactos externos. Las mucosas que revisten el aparato urinario son húmedas, y cuando se las compara con la piel, se comprueba que favorecen más el crecimiento bacteriano. La bacteria *Leptospira interrogans* mostrada en la foto infecta los riñones (leptospirosis), pero ingresa a través de un corte en las mucosas de la nariz o la boca. La leptospirosis es el tema del **Caso clínico** de este capítulo.

El **aparato reproductor** comparte varios de los órganos con el aparato urinario. Su función es producir gametos para propagar la especie y, en la mujer, mantener y nutrir al embrión y al feto en desarrollo. De igual modo que el aparato urinario, se comunica con el medio externo y, por consiguiente, es propenso a las infecciones. Esto es especialmente cierto porque el contacto sexual íntimo puede promover el intercambio de patógenos microbianos entre individuos. Por lo tanto, no es sorprendente que ciertos patógenos se hayan adaptado a este ambiente y al modo de transmisión sexual. En consecuencia, a menudo ya no son capaces de sobrevivir en ambientes más rigurosos.

**Leptospira interrogans.**

# Estructura y función del aparato urinario

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**26-1** Mencionar las características antimicrobianas del aparato urinario.

El **aparato urinario** está formado por dos *riñones*, dos *uréteres*, una sola *vejiga* y una única *uretra* (Fig. 26.1). Ciertos desechos, denominados en conjunto orina, se eliminan de la sangre mientras esta circula por los riñones. La orina desciende por los uréteres hasta la vejiga, donde se almacena antes de ser eliminada del cuerpo a través de la uretra. En la mujer, la uretra conduce solamente orina al exterior. En el hombre, la uretra es un conducto común para la orina y el líquido seminal.

En el sitio de ingreso de los uréteres en la vejiga, hay válvulas fisiológicas que evitan el reflujo de orina hacia los riñones. Este mecanismo ayuda a protegerlos de las infecciones urinarias bajas. Además, la orina normal posee ciertas propiedades antimicrobianas, y su acción de lavado durante la micción también tiende a eliminar microbios potencialmente infecciosos.

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

✓ ¿Facilita el pH de la orina el crecimiento de la mayoría de las bacterias? **26-1**

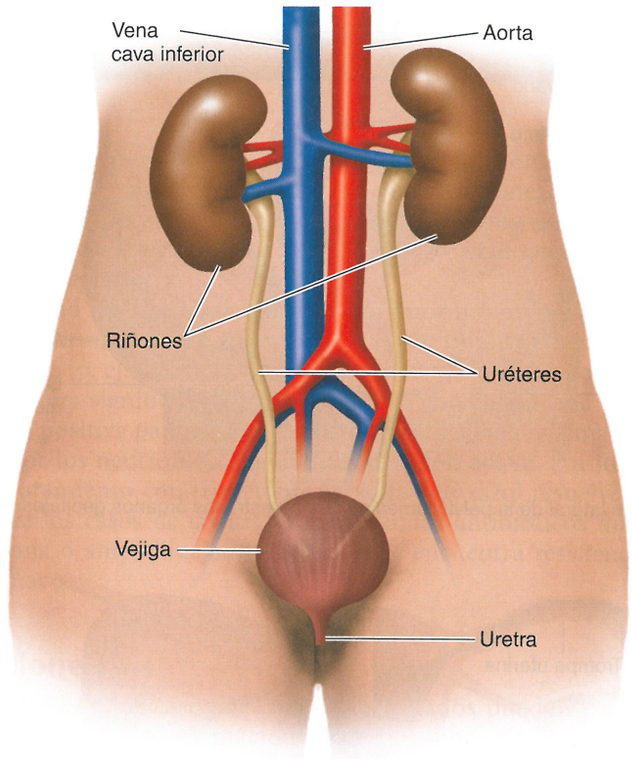



**Figura 26.1 Órganos del aparato urinario humano; aquí se muestran en la mujer.**

? ¿Qué características anatómicas del aparato urinario ayudan a prevenir la colonización por microorganismos?

# Estructura y función del aparato reproductor

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**26-2** Identificar las puertas de entrada de los microorganismos en el aparato reproductor femenino y masculino.

El **aparato reproductor femenino** está formado por dos *ovarios*; dos *trompas uterinas (de Falopio)*; el *útero*, que incluye el *cuello uterino*; la *vagina* y los *genitales externos* (Fig. 26.2). Los ovarios producen hormonas sexuales femeninas y óvulos. Cuando se libera un óvulo en el proceso de ovulación, este ingresa en una trompa uterina, donde tiene lugar la fecundación si hay espermatozoides viables presentes. El óvulo fecundado (cigoto) desciende por la trompa e ingresa en el útero. Se implanta en la pared interna del útero y allí permanece mientras se desarrolla hasta convertirse primero en embrión y después en feto. Los genitales externos (*vulva*) comprenden el clítoris, los labios y las glándulas, que producen una secreción lubricante durante la copulación.

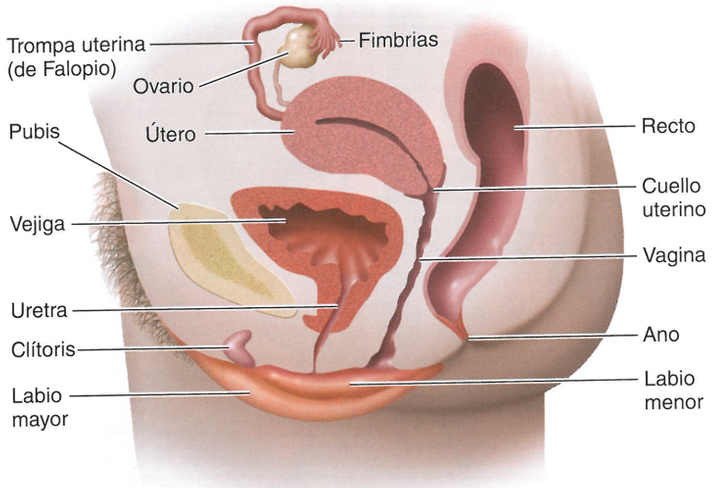
El **aparato reproductor masculino** está formado por dos *testículos*, un sistema de *conductos, glándulas accesorias* y el *pene* (Fig. 26.3). Los testículos producen hormonas sexuales masculinas y espermatozoides. Para salir del cuerpo, los espermatozoides atraviesan una serie de conductos: el epidídimo, los conductos deferentes, el conducto eyaculador y la uretra.

## Caso clínico: nadar corriente arriba

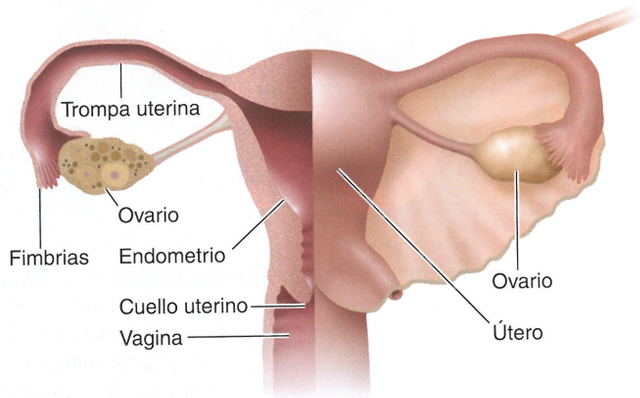
Maricel Quimuyog, una kayakista profesional de estilo libre de 25 años, tiene dificultades para entrenar para su próximo evento de kayakismo. Si bien suele disfrutar sus actividades al aire libre y está en buen estado físico, no se ha estado sintiendo bien. Maricel, que al principio pensó que la cefalea, la fiebre y el dolor muscular se debían solo a una gripe, trata de no preocuparse. Pero cuando observa el color amarillo de su piel y de la parte blanca de sus ojos, y presenta dificulta respiratoria, Maricel se preocupa y consulta a su médica. En la exploración física, Maricel está alerta y la auscultación pulmonar es normal. Su médica envía muestras de sangre y orina a un laboratorio local para que practiquen hemograma y cultivos; el hemograma revela 9 500 leucocitos/mm$^3$ (88% neutrófilos, 10% linfocitos y 2% monocitos). Sin embargo, la diuresis de 24 horas de Maricel casi duplica la cantidad normal. La médica está preocupada por la deshidratación y la pérdida de sodio y magnesio por orina.

**¿Qué está causando los síntomas de Maricel? Siga leyendo para descubrirlo.**

747 751 755 762




**(a)** Corte lateral de la pelvis femenina que muestra los órganos genitales




**(b)** Vista frontal de los órganos genitales femeninos, con la trompa uterina y el ovario a la izquierda en el dibujo cortado. Las fimbrias se mueven para generar movimiento líquido que desplaza el óvulo hacia el interior de la trompa uterina.

**Figura 26.2 Órganos genitales femeninos.**

? ¿Dónde se localiza la microflora normal en el aparato reproductor femenino?

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Observe la **Figura 26.2**. ¿Un microbio que ingresa en el aparato reproductor femenino (útero, etc.) también lo hace necesariamente en la vejiga y causa cistitis? **26-2**

## Microflora normal de los aparatos urinario y reproductor

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**26-3** Describir la microflora normal de las vías urinarias altas, la uretra masculina, y la uretra femenina y la vagina.

La orina normal es estéril, pero puede contaminarse con la microflora de la piel cerca del final de su pasaje a través de la uretra. Por consiguiente, la orina recolectada directamente de la vejiga tiene menos contaminantes microbianos que la evacuada durante la micción.

En la vagina, las bacterias predominantes son los lactobacilos. Estas bacterias producen ácido láctico, que mantiene el pH ácido de la vagina (3,8 a 4,5), lo que inhibe el crecimiento de la mayoría de los otros microbios. La mayor parte de los lactobacilos vaginales producen peróxido de hidrógeno, que también inhibe el crecimiento de otras bacterias. Los estrógenos (hormonas sexuales) promueven el crecimiento de los lactobacilos al aumentar la producción de glucógeno por las células del epitelio vaginal. El glucógeno es degradado con rapidez a glucosa, que los lactobacilos metabolizan a ácido láctico.

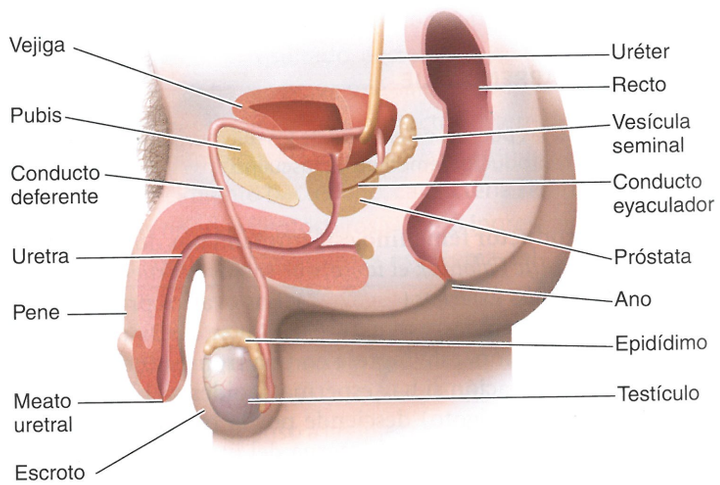
En la vagina, también se encuentran otras bacterias, como estreptococos, diversos anaerobios y algunos gramnegativos. El hongo levaduriforme *Candida albicans* (véase página 765) forma parte de la microflora normal del 10-25% de las mujeres, aun cuando sean asintomáticas.

A menudo, el embarazo y la menopausia se asocian con tasas más altas de infecciones urinarias. La razón es que las concentraciones de estrógenos son más bajas, lo que determina una menor población de lactobacilos y, por lo tanto, menos acidez vaginal.

La uretra masculina suele ser estéril, salvo por algunos microbios contaminantes cerca del meato externo.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Cuál es la asociación entre los estrógenos y la microflora vaginal? **26-3**




Corte lateral de la pelvis masculina

**Figura 26.3 Órganos genitales y urinarios masculinos.** Corte lateral de la pelvis masculina.

? ¿Qué factores protegen al aparato genitourinario masculino de la infección?

# Enfermedades del aparato urinario

Por lo general, el aparato urinario contiene pocos microorganismos, pero está sujeto a infecciones oportunistas que pueden ser bastante molestas. Casi todas estas infecciones son bacterianas, aunque puede haber infecciones ocasionales por parásitos esquistosomas, protozoos y hongos. Además, como se verá en este capítulo, las enfermedades de transmisión sexual a menudo afectan el aparato urinario así como el reproductor.

## Enfermedades bacterianas del aparato urinario

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

**26-4** Describir los modos de transmisión de las infecciones de los aparatos urinario y reproductor.

**26-5** Enumerar los microorganismos que causan cistitis, pielonefritis y leptospirosis, y mencionar los factores que predisponen a estas enfermedades.

La mayoría de las veces, las infecciones del aparato urinario comienzan con una inflamación de la uretra, o *uretritis*. La infección de la vejiga se denomina *cistitis*, y la infección de los uréteres, *ureteritis*. El riesgo más importante de las infecciones urinarias bajas es que pueden ascender por los uréteres, comprometer los riñones y causar *pielonefritis*. En ocasiones, los riñones son afectados por enfermedades bacterianas sistémicas, por ejemplo, *leptospirosis*. Los patógenos que causan estas enfermedades se encuentran en la orina excretada.

Por lo general, las infecciones urinarias bacterianas son causadas por microorganismos que ingresan en el aparato desde fuentes externas. En los Estados Unidos hay alrededor de 7 millones de infecciones urinarias por año. Alrededor de 900 000 casos son intrahospitalarios, y es probable que 90% de ellos se asocien con sondas urinarias. Dada la proximidad entre el ano y el meato urinario, las bacterias intestinales predominan en las infecciones urinarias, la mayoría de las cuales son causadas por *Escherichia coli*. Las infecciones por *Pseudomonas*, debido a su resistencia natural a los antibióticos, son especialmente problemáticas.

**Enfoque en las enfermedades 26.1** resume las enfermedades del aparato urinario.

### Cistitis

La **cistitis** es una inflamación frecuente de la vejiga en las mujeres. Los síntomas suelen consistir en *disuria* (micción urgente, difícil y dolorosa) y piuria.

La uretra femenina mide menos de 5 cm (2 pulgadas) de longitud, y los microorganismos la atraviesan con facilidad. También se encuentra más cerca del ano que la uretra masculina, lo que facilita su contaminación con bacterias intestinales. Estas consideraciones se reflejan en el hecho de que la frecuencia de infecciones urinarias en las mujeres es ocho veces mayor que en los hombres. En ambos sexos, la mayoría de los casos se deben a infecciones por *E. coli*, que puede identificarse por cultivo en medios como agar McConkey. Otra causa bacteriana frecuente es *Staphylococcus saprophyticus* coagulasa-negativo.

Como regla general, una muestra de orina con más de 100 unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro de posibles patógenos (p. ej., coliformes) de una paciente femenina con cistitis se considera significativa. El diagnóstico debe incluir una prueba de orina positiva para *esterasa leucocitaria* (LE), una enzima producida por los neutrófilos, que indica infección activa. Por lo general, el tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol resuelve con rapidez los casos de cistitis. A menudo, los antibióticos fluoroquinolona o ampicilina son eficaces si se encuentra resistencia a los fármacos.

### Pielonefritis

Un 25% de los casos de cistitis no tratados pueden progresar a **pielonefritis**, la inflamación de uno o ambos riñones. Los síntomas son fiebre y dolor lumbar o en los flancos. En las mujeres, a menudo es una complicación de infecciones urinarias bajas. En alrededor del 75% de los casos, el agente etiológico es *E. coli*. En general, la pielonefritis provoca bacteriemia; los hemocultivos y la coloración de Gram suelen ser útiles para el diagnóstico. Una muestra de orina con más de 10 000 UFC/mL y una prueba positiva para LE indican pielonefritis. Si se torna crónica, se forma tejido cicatrizal en los riñones, lo que causa grave alteración funcional. Como la pielonefritis es una enfermedad potencialmente mortal, el tratamiento, que es extenso, suele comenzar con administración intravenosa prolongada de un antibiótico de amplio espectro, como una cefalosporina de segunda o tercera generación.

### Leptospirosis

La **leptospirosis** es una enfermedad que afecta sobre todo a los animales domésticos o silvestres, pero que puede transmitirse a los seres humanos y, a veces, causa enfermedad renal o hepática grave. El agente etiológico es la espiroqueta *Leptospira interrogans*, mostrada en la **Figura 26.4**. *Leptospira* tiene una forma característica: una espiral extraordinariamente delgada (de apenas 0,1 µm de diámetro) y tan enrollada que resulta apenas discernible con el microscopio de campo oscuro. Al igual que otras espiroquetas, *L. interrogans* (denominada así porque los extremos curvos recuerdan un signo de interrogación) se tiñe poco y es difícil de observar con el microscopio óptico común. Es un microorganismo aerobio estricto que puede crecer en diversos medios artificiales enriquecidos con suero de conejo.

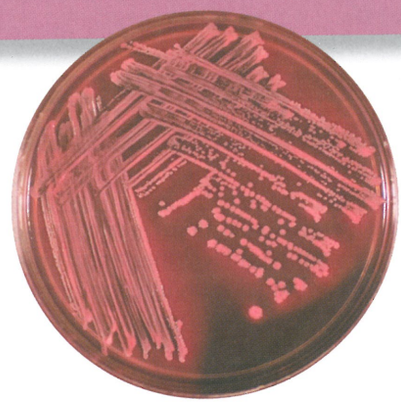
Los animales infectados por la espiroqueta eliminan la bacteria por orina durante períodos prolongados. En las ratas, las bacterias residen en los túbulos renales, un sitio privilegiado desde el punto de vista inmunológico, donde continúan reproduciéndose, y son excretadas de manera abundante por orina durante meses. Es probable

W

**ENFOQUE EN LAS ENFERMEDADES 26.1**

# Enfermedades bacterianas del aparato urinario

Una mujer de 20 años siente ardor al orinar y necesidad urgente de orinar, aun cuando excreta un volumen muy pequeño de orina. Se cultivan bacilos gramnegativos que fermentan la lactosa de la orina (véase la fotografía). Utilice el siguiente cuadro para identificar las infecciones que podrían causar estos síntomas. Véase la solución en el sitio web de este libro.



**Cultivo en agar McConkey de la orina de una paciente, diseñado para que crezcan de manera selectiva las bacterias gramnegativas y para distinguirlas por su capacidad de fermentar la lactosa.**

| Enfermedad | Patógeno | Síntomas | Diagnóstico | Tratamiento |
|---|---|---|---|---|
| **Cistitis** (infección vesical) | *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus* | Dificultad o dolor al orinar | > 100 UFC/mL de patógenos potenciales y prueba de LE + | Trimetoprima-sulfametoxazol |
| **Pielonefritis** (infección renal) | Fundamentalmente, *E. coli* | Fiebre; dolor lumbar o en el flanco | > $10^4$ UFC/mL y prueba de LE + | Cefalosporina |
| **Leptospirosis** (infección renal) | *Leptospira interrogans* | Cefaleas, mialgias, fiebre; la insuficiencia renal es una complicación posible | Prueba serológica | Doxiciclina |

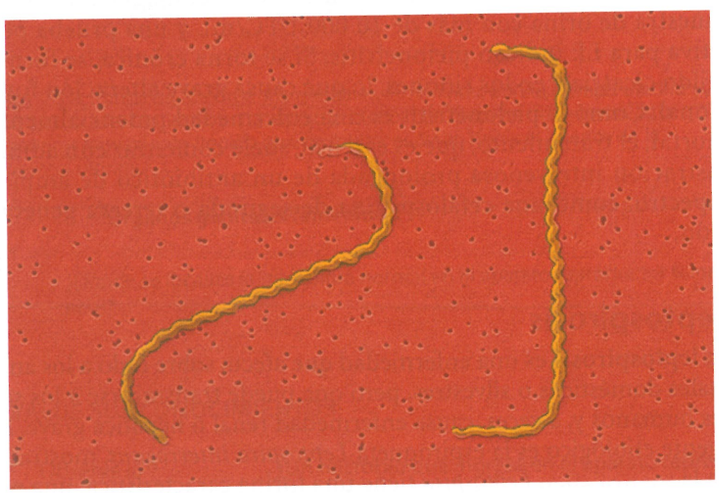



**Figura 26.4 *Leptospira interrogans*, la causa de la leptospirosis.** Esta fotografía muestra algunas de estas espiroquetas estrechamente enrolladas.

? ¿Por qué se denominó así a *L. interrogans*?

que la leptospirosis sea la zoonosis más frecuente en todo el mundo; es endémica en ambientes tropicales, incluido el estado de Hawái. Los seres humanos se infectan por el contacto con agua contaminada con orina de lagos o arroyos de agua dulce. Las personas que por sus actividades están expuestas a animales o a sus productos son las que presentan mayor riesgo. Por lo general, el patógeno ingresa a través de abrasiones menores de la piel o las mucosas. Cuando se lo ingiere, ingresa a través de la mucosa del aparato digestivo alto. En los Estados Unidos, los perros y las ratas son las fuentes más frecuentes. Los perros domésticos tienen una tasa considerable de infección; incluso cuando están inmunizados, pueden continuar eliminando leptospira.

Tras un período de incubación de 1 a 2 semanas, aparecen de modo súbito cefaleas, mialgias, escalofríos y fiebre. Varios días después, desaparecen los síntomas agudos y se normaliza la temperatura. Sin embargo, unos días más tarde puede aparecer un segundo episodio de fiebre. Se observan leptospiras dentro de células no fagocíticas de pacientes infectados. No se conoce con certeza cómo ingresan los patógenos en las células huésped, pero utilizan este mecanismo para propagarse a los órganos diana y evadir al sistema inmunitario. En consecuencia, la respuesta inmunitaria se retrasa lo suficiente (1 o 2 semanas) para que la población en la sangre y los tejidos alcance números enormes. En un número pequeño de casos, sobreviene una infección grave de los riñones y el hígado (*enfermedad de Weil*); la insuficiencia renal es la causa más frecuente de muerte. Ha aparecido globalmente una forma emergente de leptospirosis, *síndrome hemorrágico pulmonar*. Provoca hemorragia masiva en los pulmones y tiene una tasa de letalidad superior al 50%. La recuperación deja inmunidad sólida, pero solo contra la serovariedad particular implicada. En los Estados Unidos suelen comunicarse alrededor de 50 casos por año de enfermedad de Weil, pero como los síntomas clínicos no son característicos, es probable que muchos casos no se diagnostiquen nunca. En un estudio reciente en una clínica que asiste a personas de bajos recursos de una gran ciudad del este de los Estados Unidos, se observó que hasta el 16% de los pacientes tenía pruebas positivas para leptospirosis.

La mayoría de los casos de leptospirosis se diagnostican con una prueba serológica que es complicada y que suele realizarse en laboratorios centrales. Sin embargo, existe una serie de pruebas serológicas rápidas para el diagnóstico preliminar. Asimismo, es posible arribar al diagnóstico investigando el microorganismo o su DNA en muestras de sangre, orina u otros líquidos orgánicos. La doxiciclina (una tetraciclina) es el antibiótico recomendado para el tratamiento; sin embargo, la administración de antibióticos en estadios más tardíos a menudo es insatisfactoria. La explicación puede ser que las reacciones inmunitarias son responsables de la patogenia en este estadio.

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

- ✓ ¿Por qué la uretritis, una infección de la uretra, suele ser preliminar a otras infecciones del aparato urinario? **26-4**
- ✓ ¿Por qué *E. coli* es la causa más frecuente de cistitis, sobre todo en las mujeres? **26-5**

**Caso clínico**

La médica de Maricel recibe los resultados del hemocultivo y el urocultivo. Las pruebas serológicas para ITS y HIV son negativas. En respuesta a las preguntas de su médica acerca de posible exposición durante viajes, Maricel le informa que ha estado 2 semanas en un viaje de kayakismo a Costa Rica el mes anterior. Maricel ha disfrutado realmente la excursión, porque esta incluyó practicar kayakismo en arroyos cercanos a pueblos rurales aislados, de manera que pudo apreciar la Costa Rica "real".

**¿Qué debe investigar a continuación la médica de Maricel?**

747 751 755 762

# Enfermedades del aparato reproductor

Los microorganismos que causan infecciones del aparato reproductor suelen ser muy sensibles a las condiciones ambientales, y su transmisión requiere un contacto íntimo.

## Enfermedades bacterianas del aparato reproductor

**OBJETIVO DE APRENDIZAJE**

**26-6** Mencionar los agentes etiológicos, los síntomas, los métodos diagnósticos y los tratamientos de la gonorrea, la uretritis no gonocócica (UNG), la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), la sífilis, el linfogranuloma venéreo (LGV), el chancroide y la vaginosis bacteriana.

La mayoría de las enfermedades del aparato reproductor se transmiten por contacto sexual y se denominan **enfermedades de transmisión sexual (ETS)**. En los últimos años ha habido un movimiento para reemplazar esta terminología por **infecciones de transmisión sexual (ITS)**, un cambio que ya es común en Europa. La razón es que el concepto de "enfermedad" implica signos y síntomas evidentes. Como muchas de las personas con patógenos de transmisión sexual frecuentes no presentan signos ni síntomas evidentes, el término *ITS* parece más apropiado y es el utilizado en este libro. Se han identificado más de 30 infecciones bacterianas, virales o parasitarias de transmisión sexual. En los Estados Unidos se estima que hay más de 15 millones de casos nuevos anuales de ITS. Muchas de estas infecciones pueden tratarse de manera exitosa con antibióticos y es posible prevenirlas mediante el empleo de condones. Véase información sobre nuevas opciones diagnósticas en las **Ilustraciones destacadas** sobre kits domiciliarios para ITS en las páginas 752-753.

### Gonorrea

En los Estados Unidos, una de las enfermedades de notificación obligatoria más frecuente es la gonorrea, una ITS causada por un diplococo gramnegativo *Neisseria gonorrhoeae*. La gonorrea, una enfermedad antigua, fue descrita en el año 150 a. C. por el médico griego Galeno (*gon* = semen + *rhea* = flujo; un flujo de semen [en apariencia, Galeno confundió pus con semen]). La incidencia de gonorrea ha tendido a disminuir en los últimos años, pero en los Estados Unidos aún se comunican más de 300 000 casos por año (**Fig. 26.5a**). Es probable que el verdadero número de casos sea mucho mayor, tal vez el doble o el triple de los comunicados (**Fig. 26.5b**). Más del 60% de los pacientes con gonorrea tienen de 15 a 24 años de edad.

Para causar la infección, el gonococo se debe adherir a las células epiteliales de la mucosa por medio de sus fimbrias. El patógeno invade los espacios que separan las células epiteliales cilíndricas que se encuentran en la región orofaríngea, los ojos, el recto, la uretra, el orificio externo del cuello uterino y los genitales externos de las mujeres prepúberes. La invasión inicia una inflamación, y cuando los leucocitos se desplazan a la zona inflamada, se forma el pus característico. En los hombres, un solo contacto no protegido causa gonorrea en el 20 al 35% de los casos. Las mujeres se infectan del 60 al 90% de las veces tras una sola exposición.

Los hombres advierten la infección gonocócica masculina por la micción dolorosa y el exudado uretral purulento (**Fig. 26.6**). Alrededor del 80% de los hombres infectados muestran estos síntomas evidentes tras un período de incubación de tan solo algunos días y la mayoría de los restantes, en menos de una semana. En la era preantibiótica, estos síntomas persistían durante semanas. Una complicación frecuente es la uretritis, aunque es más probable que se deba a la infección concomitante por *Chlamydia*, que se considerará enseguida. Una complicación rara es la *epidi-*

Ilustraciones destacadas

# Kits para pruebas domiciliarias de ITS

***Millones de casos de ITS quedan sin diagnóstico todos los años. Los kits para pruebas domiciliarias pueden acelerar el diagnóstico y el tratamiento, y permitir que individuos que de otra manera podrían evitar la consulta en un centro de salud inicien privadamente el proceso de detección sistemática.***

## Prueba domiciliaria para infecciones de transmisión sexual

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son una preocupación sanitaria importante en todo el mundo. Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) estiman que todos los años, hay 2-3 millones de casos nuevos de infecciones por clamidias en los Estados Unidos, de los cuales más de la mitad no son diagnosticados. Con la esperanza de detectar y tratar más ITS, los investigadores de la *John Hopkins School of Medicine* crearon *"I Want the Kit"* (Quiero el kit), una prueba de detección sistemática autoadministrada, disponible actualmente en forma gratuita para los residentes de Maryland, Washington D.C. y Alaska.

Los usuarios recolectan las muestras en su domicilios y las envían por correo a un laboratorio donde se investiga infección por clamidia, gonorrea y tricomoniasis mediantes pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN). El usuario puede obtener los resultados en 1-2 semanas por teléfono o en línea utilizando una contraseña. Las personas con pruebas positivas reciben derivaciones a clínicas cercanas para asesoramiento y opciones terapéuticas. Asimismo, hay una opción en el sitio web que permite que el usuario notifique de manera anónima a sus compañeros sexuales que también pueden estar infectados.




***Chlamydia* (azul) que se replica dentro de una vesícula en el interior de una célula**

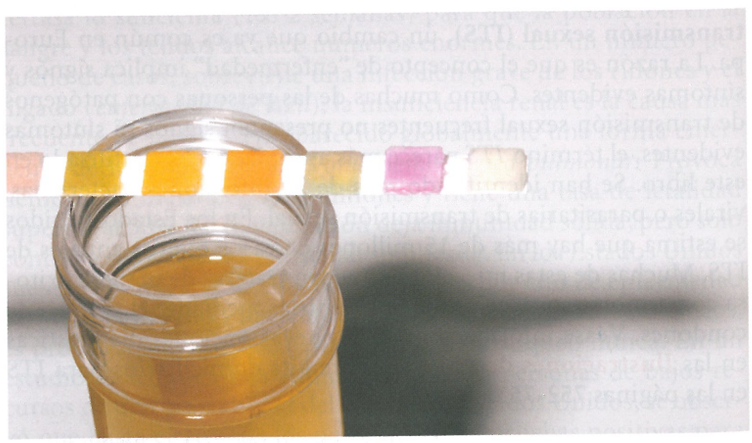



**Contenido del kit de pruebas femeninas "I Want the Kit"**

## Otras opciones de pruebas domiciliarias para HIV e infecciones urinarias

En 2013, la FDA aprobó el OraQuick®, un kit de investigación oral de HIV. La tira OraQuick® es similar a un ELISA indirecto. Su costo es de alrededor de 40 dólares por prueba, utiliza un antígeno de HIV y un indicador enzimático para investigar anticuerpos contra HIV en la mucosa oral. Estudios clínicos mostraron que esta prueba da alrededor de un resultado falso-positivo cada 5 000 individuos no infectados, y un resultado falso-negativo cada 12 individuos infectados por HIV.

Si bien desde el punto de vista técnico las infecciones urinarias no son ITS, a veces las mujeres atribuyen erróneamente los síntomas de una ITS a una infección urinaria. También se dispone de pruebas domiciliarias para infecciones urinarias. Se sostiene una tira reactiva en el chorro de orina y luego la tira indica la presencia de nitritos, que suelen ser producidos por las bacterias que causan infecciones urinarias. Estas pruebas también investigan la presencia de leucocitos, indicadores de una respuesta inmunitaria a una infección.



**Uritest®, una prueba domiciliaria para infección urinaria**

# ¿Son una buena estrategia sanitaria las pruebas domiciliarias?

## Ventajas de las pruebas domiciliarias

- **Más casos diagnosticados** En un período de 5 años, la iniciativa "I Want the Kit" detectó más infecciones por clamidia que las clínicas tradicionales en las áreas donde se distribuyó. Sus creadores estiman que este método de investigación ahorraría alrededor de 41 000 dólares en costos médicos directos por 10 000 mujeres, cuando se lo compara con la detección sistemática basada en clínicas.
- **Mejor acceso para los pacientes** Los kits de pruebas domiciliarias también pueden ser muy útiles para las personas con transporte limitado o para los residentes de zonas rurales que viven lejos de instituciones médicas. La mayoría de los kits de pruebas domiciliarias se encuentran en farmacias o pueden solicitarse en línea o por teléfono.
- **Tratamiento más rápido** Ofrecer un método que da resultado a las personas renuentes a concurrir a una clínica o que no pueden hacerlo implica más diagnósticos y tratamiento más rápido. Asimismo, puede determinar menos complicaciones y un mejor pronóstico. Por ejemplo, un resultado positivo de un kit de pruebas domiciliarias para infección urinaria puede instar a los médicos a prescribir antibióticos sin requerir que los pacientes proporcionen primero una muestra de orina para cultivo. En este caso, el tratamiento más rápido provoca menos molestias y tiempo de inactividad para los pacientes y podría prevenir la progresión de una infección urinaria a una infección renal.

## Algunas desventajas de las pruebas domiciliarias

**Coste** Si bien los kits de pruebas domiciliarias reducen los costos sanitarios, aumentan los del consumidor, porque en general no son cubiertos por los planes de seguro de salud.

**Privacidad** Permitir el acceso a la información de la prueba a través de una línea directa o un sitio web plantea la preocupación de que los resultados puedan caer en manos de alguien que no sea el paciente. Las personas que utilizan kits de pruebas domiciliarias deben mantener los códigos de identificación personal (PIN) u otros papeles relacionados con la prueba lejos de miradas indiscretas.

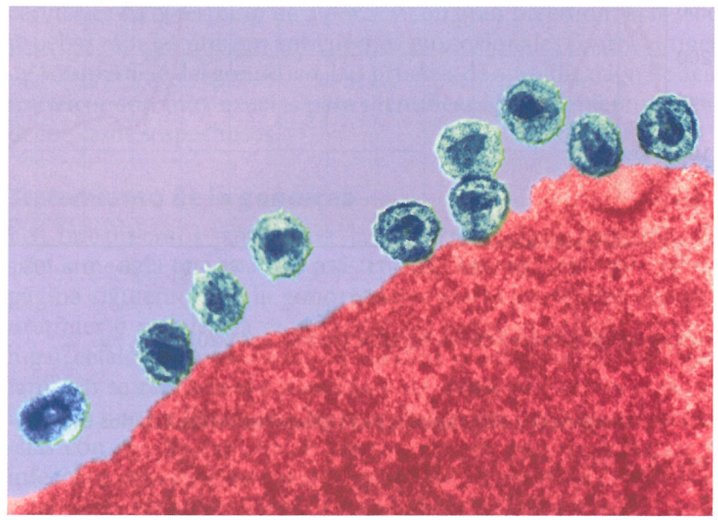
**No todos los kits de pruebas domiciliarias son igual de exactos** Lamentablemente, no todo kit de pruebas domiciliarias vendido en línea es necesariamente eficaz. Los usuarios deben buscar kits que estén aprobados por la FDA. Independientemente de los resultados de la prueba, siempre deben consultar con un médico en caso de síntomas persistentes o que empeoran.




**Resultado negativo**
Si no hay una línea cerca de la "T", el resultado es negativo.

**Resultado positivo**
Si hay una línea cerca de la "T", por débil que sea, el resultado es positivo.

**Una prueba para HIV OraQuick® positiva contiene una proteína sintética gp-41 de HIV. Si la muestra contiene anticuerpos contra gp-41, la tira T cambia de color por una reacción enzimática.**



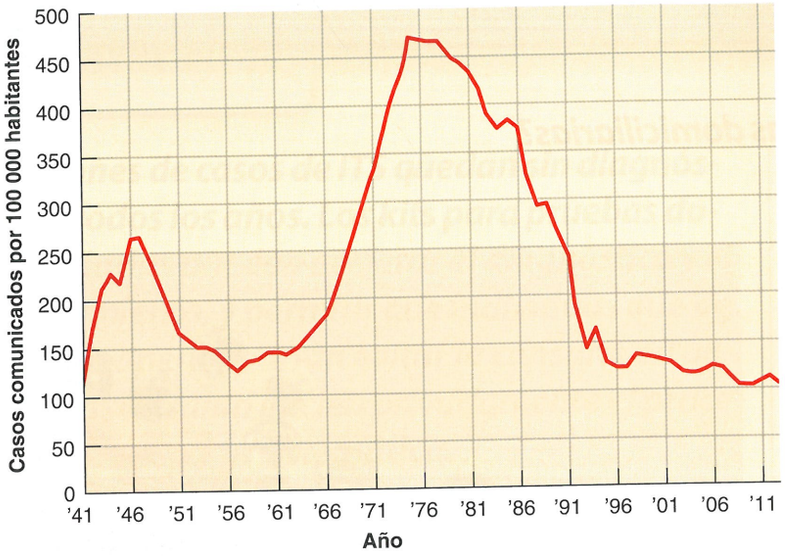

**HIV o virus de la inmunodeficiencia humana que infectan una célula**



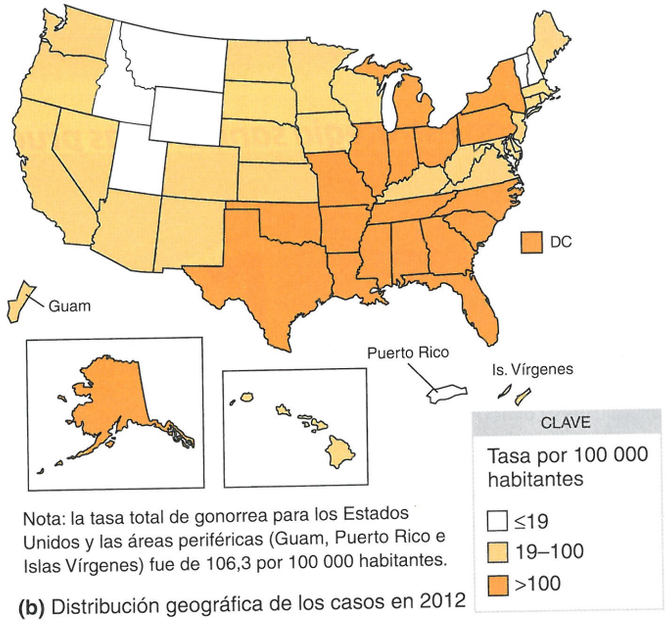
**Las pruebas domiciliarias de detección sistemática representan una alternativa para aquellos sin fácil acceso a clínicas.**

### CONCEPTOS CLAVE

- Ciertos organismos gramnegativos convierten los nitratos a nitritos, de modo que la presencia de nitritos en la orina puede indicar una infección urinaria. **(Véase Capítulo 5 "Respiración anaeróbica", páginas 126-127).**
- La amplificación de ácidos nucleicos se usa para buscar infecciones por clamidias, gonorrea y tricomoniasis. **(Véase Capítulo 9 "Reacción en cadena de la polimerasa", páginas 243-244).**
- Algunas pruebas domiciliarias para HIV, como OraQuick, son similares a las pruebas de ELISA indirectas. **(Véase Capítulo 18 "Ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas", páginas 509-510, y Figs. 18.13 y 18.14).**




**(a)** Incidencia de gonorrea en los Estados Unidos, 1941-2013




Nota: la tasa total de gonorrea para los Estados Unidos y las áreas periféricas (Guam, Puerto Rico e Islas Vírgenes) fue de 106,3 por 100 000 habitantes.

**(b)** Distribución geográfica de los casos en 2012

**Figura 26.5 Incidencia y distribución de la gonorrea en los Estados Unidos.**

*Fuente:* CDC, 2014.

? ¿Cómo se adhieren los gonococos a las células epiteliales de la mucosa?

*dimitis*, la infección del epidídimo. Esta infección, que suele ser unilateral, es un cuadro doloroso secundario a la infección que asciende a lo largo de la uretra y el conducto deferente (véase la Fig. 26.3).

En las mujeres, la enfermedad es más insidiosa. Solo se infecta el cuello uterino, que contiene las células epiteliales cilíndricas. Las paredes vaginales están compuestas por células del epitelio pavimentoso estratificado que no son colonizadas. Muy pocas mujeres son conscientes de la infección. En una fase más avanzada de la evolución de la enfermedad, puede haber dolor abdominal por complicaciones como la EIP (página 757).



**Figura 26.6 Exudado uretral purulento en un hombre con gonorrea aguda.**

? ¿Qué causa la formación de pus en la gonorrea?

En ambos sexos, la gonorrea no tratada puede diseminarse y causar una infección sistémica grave. Sus complicaciones pueden afectar las articulaciones, el corazón (*endocarditis gonocócica*), las meninges (*meningitis gonocócica*), los ojos, la faringe u otras partes del cuerpo. La *artritis gonocócica*, causada por el crecimiento del gonococo en el líquido articular, se observa en alrededor del 1% de los casos de gonorrea. Las articulaciones afectadas con más frecuencia son las muñecas, las rodillas y los tobillos.

Si la madre tiene gonorrea, los ojos del recién nacido pueden infectarse en su paso por el canal de parto. Este cuadro, conocido como **oftalmía neonatal**, puede provocar ceguera. Dada la gravedad del cuadro y lo difícil que es saber con certeza si la madre sufre o no gonorrea, se colocan antibióticos en los ojos de todos los recién nacidos. Si se sabe que la madre está infectada, el niño también recibe una inyección intramuscular de antibiótico. En la mayoría de los estados de los Estados Unidos, la ley exige algún tipo de profilaxis. Los adultos también pueden adquirir una infección ocular gonocócica si después de tocar un sitio infectado se llevan las manos a los ojos.

Las infecciones gonocócicas se pueden adquirir en cualquier punto de contacto sexual; la gonorrea faríngea y la gonorrea anal no son infrecuentes. Los síntomas de **gonorrea faríngea** se asemejan a los de una angina bacteriana usual. La **gonorrea anal** puede ser dolorosa y acompañarse de exudado purulento. Sin embargo, en algunos casos, los síntomas se limitan a prurito.

La actividad sexual con varias parejas y el hecho de que en la mujer la enfermedad puede pasar inadvertida son factores que contribuyeron de modo considerable al aumento de la incidencia de gonorrea y otras ETS durante las décadas de 1960 y 1970. La difusión de los anticonceptivos orales también contribuyó a este

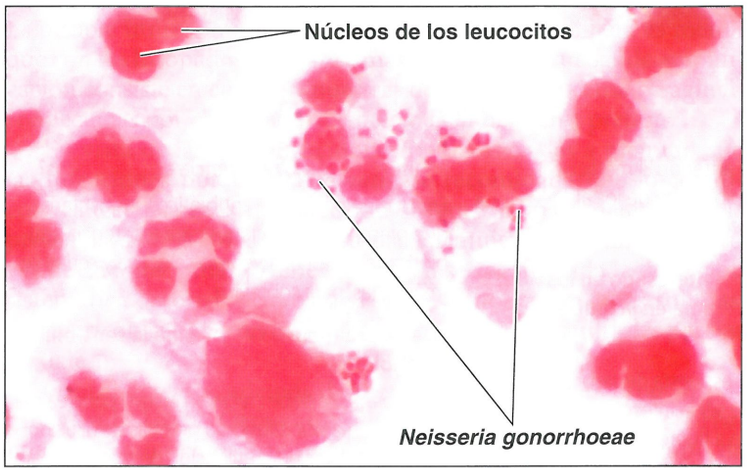



**Figura 26.7 Extendido del exudado purulento de un paciente con gonorrea.** Las bacterias *Neisseria gonorrhoeae* se encuentran dentro de los leucocitos fagocíticos. Estas bacterias gramnegativas se visualizan aquí como diplococos. Los grandes cuerpos teñidos son los núcleos de los leucocitos.

? ¿Cómo se diagnostica la gonorrea?

aumento. A menudo, los anticonceptivos orales han reemplazado a los condones y a los espermicidas, que ayudan a prevenir la transmisión de la enfermedad.

No hay inmunidad adaptativa eficaz contra la gonorrea. La explicación convencional es que el gonococo presenta una extraordinaria variabilidad antigénica, lo cual es cierto. Sin embargo, en los últimos tiempos ha aparecido una teoría alternativa que proporciona un mecanismo adicional. El gonococo posee ciertas proteínas, proteínas Opa (véase **Capítulo 15**, página 421), que son esenciales para que se una a las células que revisten el aparato urinaria y genital del huésped. Investigaciones recientes mostraron que una variante de la proteína Opa se une a un determinado receptor (CD66) de los linfocitos T $CD4^+$, que es necesario para la activación y la proliferación de las células. Esto inhibe la aparición de la respuesta de memoria inmunológica contra el gonococo. Casi todos los aislamientos clínicos de gonococo han mostrado tener esta variante de proteína Opa. Esta supresión de la inmunidad también puede explicar por qué las personas con gonorrea son más susceptibles a otras ITS, incluido el HIV.

### Diagnóstico de gonorrea

La gonorrea masculina se diagnostica por el hallazgo de gonococos en un extendido teñido del pus de la uretra. Se identifican con facilidad los diplococos gramnegativos típicos dentro de los leucocitos fagocíticos (**Fig. 26.7**). No se sabe con certeza si estas bacterias intracelulares están en vías de destrucción o si sobreviven de modo indefinido. Es probable que por lo menos una fracción de la población bacteriana permanezca viable. La coloración de Gram de los exudados de las mujeres no es tan fiable. Por lo general, se toma una muestra del interior del cuello uterino para cultivo en medios especiales. El cultivo de la bacteria con requerimientos nutricionales especiales exige una atmósfera enriquecida en dióxido de carbono. El gonococo es muy sensible a las influencias ambientales adversas (desecación y temperatura) y sobrevive poco fuera del cuerpo. Incluso se necesitan medios de transporte especiales para mantenerlo viable durante intervalos breves antes de realizar el cultivo. El cultivo ofrece la ventaja de permitir la determinación de la sensibilidad antibiótica.

El diagnóstico de gonorrea se ha visto facilitado por el desarrollo de un ELISA que detecta *N. gonorrhoeae* en pus uretral o hisopados cervicales en el término de 3 horas y con gran precisión. Esta y otras pruebas rápidas utilizan anticuerpos monoclonales contra antígenos de la superficie del gonococo. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos son muy exactas para identificar los aislamientos clínicos de los casos sospechosos.

### Tratamiento de la gonorrea

Los lineamientos para tratar la gonorrea exigen constante revisión a medida que aparece resistencia (véase **Enfoque clínico** en la página siguiente). En la gonorrea que afecta los tejidos cervicales, uretrales o rectales, la recomendación actual es indicar en primer lugar cefalosporinas, como ceftriaxona o cefixima. La ceftriaxona también se recomienda para casos de infección faríngea. Ya no se indican fluoroquinolonas, porque se ha desarrollado resistencia a ellas con mucha rapidez. A menos que sea posible descartar una infección concomitante por *Chlamyidia trachomatis* (véase la sección siguiente sobre uretritis no gonocócica), el paciente también debe recibir tratamiento contra este microorganismos. Asimismo, la práctica habitual consiste en tratar a las parejas de los pacientes para reducir el riesgo de reinfección y disminuir la incidencia de ITS en general.

## Uretritis no gonocócica (UNG)

Se denomina **uretritis no gonocócica (UNG)**, también conocida como **uretritis inespecífica**, a toda inflamación de la uretra no causada por *Neisseria gonorrhoeae*. Los síntomas son micción dolorosa y secreción acuosa.

### *Chlamydia trachomatis*

El patógeno más frecuente asociado con UNG es *Chlamydia trachomatis*. Muchas personas que presentan gonorrea están coinfectadas por *C. trachomatis*, que infecta las mismas células epiteliales cilín-

**Caso clínico**

La médica solicita una prueba de anticuerpos contra leptospira en la sangre de Maricel. El resultado es un título de 1:100, lo que indica que Maricel está o ha estado infectada por *Leptospira interrogans*. Ahora, en el día 15 de la enfermedad, la médica extrae otra muestra de sangre para una segunda prueba microscópica de aglutinación. El título ahora es de 1:800.

**¿Por qué es necesaria una segunda prueba serológica?**

ENFOQUE CLÍNICO

# Supervivencia del más apto

A medida que lea este problema, verá las preguntas que se formulan los profesionales sanitarios a sí mismo y entre ellos mientras resuelven un problema clínico. Intente responder cada pregunta mientras lee el problema.

1. El 24 de mayo, Jason, un hombre de 35 años, concurre a una clínica de ITS de Denver con antecedentes de micción dolorosa y secreción uretral de alrededor de 1 mes de evolución.

**¿Qué otra información necesita sobre los antecedentes de Jason?**

2. El 11 de marzo, Jason regresó de una "gira de citas" por Tailandia, durante la cual tuvo contacto sexual con siete u ocho prostitutas; niega haber tenido actividad sexual desde su regreso a los Estados Unidos.

**¿Qué muestra se debe tomar y cómo debe ser investigada?**

3. *Neisseria gonorrhoeae* se identifica por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de la secreción uretral. Jason es tratado con una única dosis de ciprofloxacina de 500 mg por vía oral.

**¿Cuál es la ventaja de la PCR o el enzimoinmunoanálisis (EIA) respecto de los cultivos para el diagnóstico?**

4. La PCR y el EIA permiten conocer los resultados en algunas horas, lo que evita la necesidad de que el paciente regrese para el tratamiento. Jason retorna a la clínica el 7 de junio porque persisten los síntomas. Vuelve a detectarse *N. gonorrhoeae* en la secreción uretral. Jason niega haber tenido contactos sexuales desde su visita anterior. El médico tratante solicita un antibiograma de los aislamientos de *N. gonorrhoeae*.

**¿Por qué el médico está interesado en los resultados del antibiograma en la muestra de este paciente?**

5. Una razón de la falta de respuesta de Jason a la ciprofloxacina puede ser la infección por *N. gonorrhoeae* resistente a fluoroquinolonas. El antibiograma sería útil para explorar esta posibilidad.
El tratamiento y el control de la gonorrea se ha complicado por la capacidad de *N. gonorrhoeae* de desarrollar resistencia a los agentes antimicrobianos (véase el gráfico).

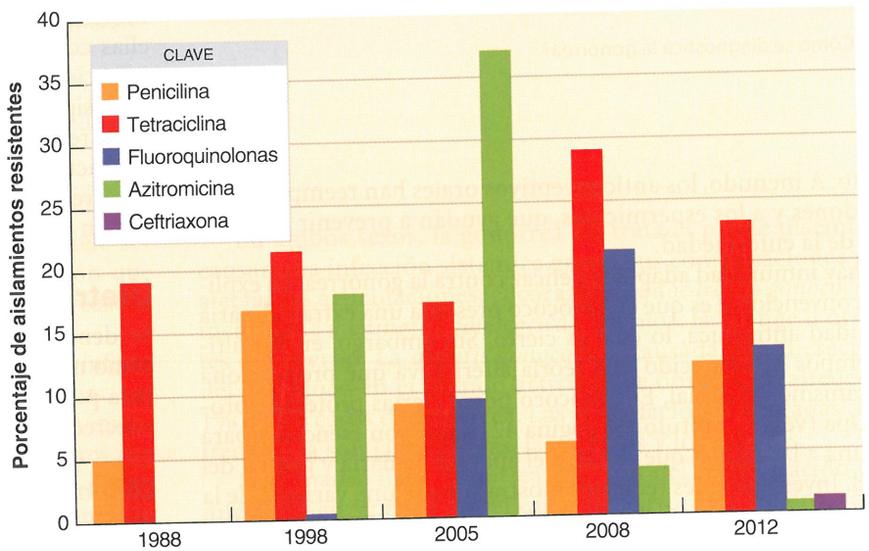
**¿Cómo emerge la resistencia a antibióticos?**

6. En un medio lleno de antibióticos, las bacterias que presentan mutaciones para resistencia antibiótica tendrían una ventaja selectiva y serían las "más aptas" para sobrevivir.

**¿De qué manera se determina la sensibilidad a antibióticos?**

7. *N. gonorrhoeae* debe crecer en cultivo para realizar antibiograma por difusión o pruebas de dilución en caldo. La creciente utilización de métodos para el diagnóstico de gonorrea sin cultivo, como PCR y EIA, es una dificultad importante para controlar la resistencia antimicrobiana de *N. gonorrhoeae*.

*Fuente:* datos de los CDC. *Sexually Transmitted Disease Surveillance* 1998 and 2012.




**Resistencia antibiótica en *N. gonorrhoeae*.**

dricas que el gonococo. *C. trachomatis* también es responsable de la ITS linfogranuloma venéreo (considerado en las páginas 760-761) y del tracoma (véase página 602). Es importante destacar que se comunica el quíntuple de casos en mujeres que en hombres. En las mujeres, es la causa de muchos casos de enfermedad inflamatoria pélvica (descrita en página 757), más infecciones oculares y neumonía en recién nacidos de madres infectadas. Las infecciones genitales por clamidias también se asocian con un riesgo mayor de cáncer de cuello uterino. No se sabe si la infección por clamidias es un factor de riesgo independiente o si se asocia con infecciones concomitantes por papilomavirus humano (páginas 763-764).

Dado que a menudo los síntomas son leves en los hombres y que las mujeres suelen permanecer asintomáticas, muchos casos de UNG evolucionan sin tratamiento. Aunque las complicaciones no son frecuentes, pueden ser graves. Los hombres pueden presentar inflamación del epidídimo. En las mujeres, la inflamación de las trompas uterinas puede causar esterilidad por cicatrización tubaria. Hasta el 60% de estos casos pueden ser secundarios a una infección por clamidias en lugar de gonocócica. Se estima que alrededor del 50% de los hombres y el 70% de las mujeres desconocen su infección por clamidias.

Para el diagnóstico, el cultivo es el método más fiable, pero requiere técnicas de cultivo especiales, insume 24 a 72 horas y no siempre hay acceso conveniente. Existe una serie de pruebas nuevas que no se basan en cultivos. Varias de ellas amplifican y detectan secuencias de DNA o de RNA de *C. trachomatis*. Estas pruebas de amplificación pueden realizarse de forma rápida y son muy sensibles; su especificidad se aproxima al 100%. Sin embargo, son relativamente costosas y requieren un laboratorio con equipamiento especializado.

Es posible utilizar muestras de orina, pero la sensibilidad es menor que con los hisopados. El avance más reciente en pruebas de amplificación consiste en emplear muestras de hisopado (uretral o vaginal) recolectadas por el mismo paciente, lo cual tienden a preferir.

En vista de las complicaciones graves asociadas a menudo con las infecciones por *C. trachomatis*, se recomienda que los médicos realicen pruebas de detección sistemática para determinar la presencia de una infección en todas las mujeres sexualmente activas de 25 años y más jóvenes. También se recomienda la detección sistemática en otros grupos de riesgo, como las personas solteras, aquellas con riesgo previo de ETS y las que tienen múltiples parejas sexuales.

Otras bacterias, además de *C trachomatis*, pueden estar implicadas en la UNG. Otra causa de uretritis e infertilidad es *Ureaplasma urealyticum*. Este microorganismo pertenece al grupo de los micoplasmas (bacterias sin pared celular). Otro micoplasma, *Mycoplasma hominis*, un habitante común de la vagina normal, puede causar infección oportunista de las trompas uterinas (salpingitis).

Tanto las clamidias como los micoplasmas son sensibles a los antibióticos del tipo de las tetraciclinas, por ejemplo doxiciclina, o del tipo de los macrólidos, por ejemplo azitromicina.

## Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP)

El **término enfermedad inflamatoria pélvica (EIP)** es una denominación general para cualquier infección bacteriana extensa de los órganos pélvicos femeninos, en particular el útero, el cuello uterino, las trompas uterinas y los ovarios. Durante los años de fertilidad, una cada diez mujeres presenta EIP, y una cada cuatro de ellas tendrá complicaciones graves, como esterilidad o dolor crónico.

Se considera que la EIP es una *infección polimicrobiana*, es decir que varios patógenos diferentes podrían ser la causa, incluidas infecciones concomitantes. Los dos microorganismos causales más frecuentes son *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*. El comienzo de la EIP por clamidias es relativamente más insidioso, con menos síntomas inflamatorios iniciales que la EIP producida por *N. gonorrhoeae*. Sin embargo, las clamidias pueden causar más daño de la trompa uterina, en especial si hay infecciones repetidas.

Las bacterias pueden adherirse a los espermatozoides y ser transportadas por ellos desde la región cervical a las trompas uterinas. Las mujeres que emplean anticonceptivos de barrera, sobre todo con espermicidas, tienen una tasa de EIP significativamente más baja.

La infección de las trompas uterinas, o **salpingitis**, es la forma más grave de EIP (Fig. 26.8). La salpingitis puede provocar cicatrización que obstruye el pasaje de los óvulos desde el ovario al útero, lo que causa esterilidad. Un episodio de salpingitis causa infertilidad en el 10 al 15% de las mujeres, mientras que este porcentaje alcanza el 50-75% después tres o más episodios.

La obstrucción de la trompa uterina puede determinar que un óvulo fecundado se implante en la trompa en lugar de hacerlo en el útero. Esto se denomina *embarazo ectópico* (o *tubario*) y puede ser potencialmente mortal por la posibilidad de rotura de la trompa y la hemorragia consiguiente. Los casos comunicados de embarazo ectópico han mostrado un aumento sostenido, que se corresponde con la incidencia cada vez mayor de EIP.

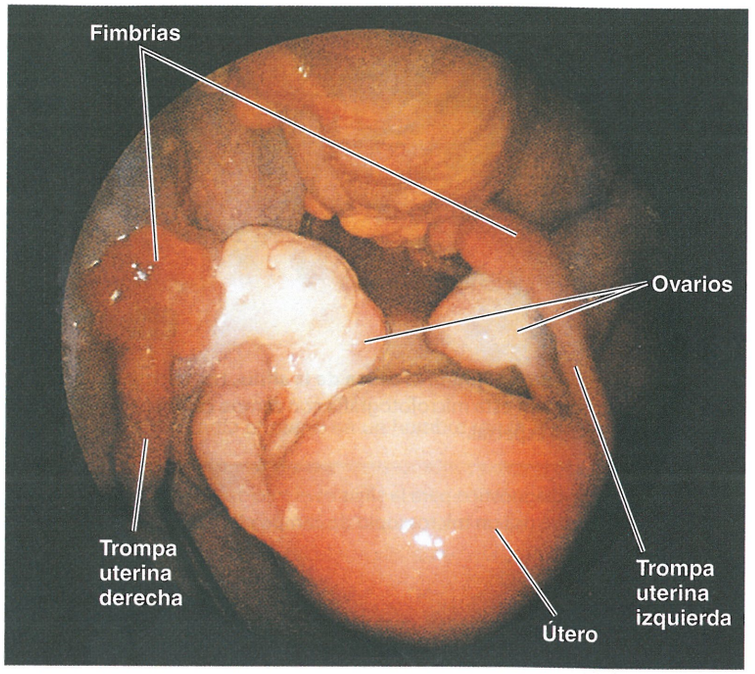



**Figura 26.8 Salpingitis.** Esta fotografía, tomada a través de un laparoscopio (endoscopio especializado), muestra inflamación aguda de la trompa uterina derecha y tumefacción de las fimbrias y el ovario, causadas por la salpingitis. La trompa izquierda solo presenta inflamación leve. (Véase Fig. 26.2). El uso del laparoscopio es el método más fiable para el diagnóstico de EIP.

? ¿Qué es la EIP?

El diagnóstico de la EIP depende en gran medida de los signos y síntomas, en combinación con las indicaciones de laboratorio de una infección del cuello uterino por gonococos o clamidias. El tratamiento recomendado para la EIP es la administración simultánea de doxiciclina y cefoxitina (una cefalosporina). Esta combinación es activa contra ambos microorganismos. Estas recomendaciones se revisan de modo constante.

## Sífilis

El agente etiológico de la **sífilis** es una espiroqueta gramnegativa, *Treponema pallidum* (Fig. 26.9). *T. pallidum,* firmemente enrollado y delgado, se tiñe mal con las coloraciones bacterianas habituales. (El nombre de esta bacteria deriva de las palabras griegas que significan hebra retorcida y pálida). *T. pallidum* carece de las enzimas necesarias para sintetizar muchas moléculas complejas. Por consiguiente, depende del huésped para obtener muchos de los compuestos necesarios para la vida. El microorganismo pierde infectividad fuera del huésped mamífero en un período breve. A los fines de la investigación, en general se los propaga en conejos, pero crecen con lentitud, con un tiempo de generación de 30 horas o más. Pueden crecer en cultivo celular, con bajas concentraciones de oxígeno, pero solo durante algunas generaciones.

*T. pallidum* no tiene factores de virulencia evidentes, como toxinas, pero produce varias lipoproteínas que inducen una respuesta inmunitaria inflamatoria. En apariencia, esto es lo que causa la destrucción tisular observada en la enfermedad. Casi de inmediato tras la infección,

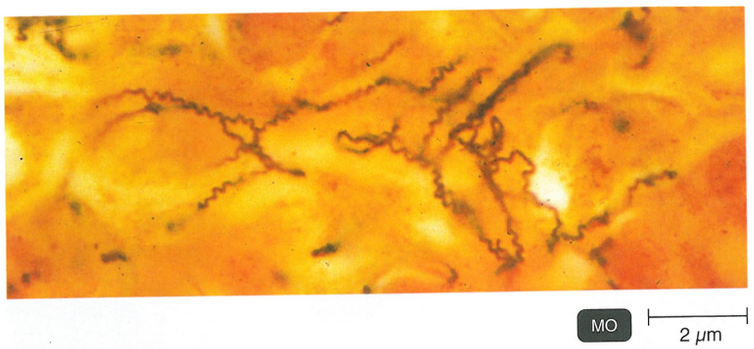



**Figura 26.9 *Treponema pallidum*, la causa de la sífilis.** Los microorganismos se tornan más visibles en esta microfotografía con campo claro por el uso de una tinción argéntica especial.

**?** Un método diagnóstico para la sífilis es el microscopio de campo oscuro. ¿Por qué no se usa un microscopio de campo claro?

los microorganismos ingresan con rapidez en el torrente sanguíneo e invaden tejidos más profundos, y cruzan con facilidad las uniones intercelulares. Tienen una motilidad similar a la de un tirabuzón, lo que les permite nadar con facilidad en líquidos orgánicos similares a gel.

Los primeros informes sobre la sífilis se remontan a fines del siglo XV en Europa, cuando el regreso de Colón del Nuevo Mundo dio lugar a la hipótesis de que la sífilis había sido introducida en Europa por sus hombres. Una descripción inglesa del denominado "Morbus Gallicus" (enfermedad francesa) parece describir con claridad la sífilis ya en 1547 y atribuye su transmisión en estos términos: "... Se adquiere cuando una persona con pústulas se dedica al libertinaje con otras".

Cepas distintas de *T. pallidum* (subespecies de *T. p. pertenue*) son responsables de ciertas enfermedades cutáneas endémicas tropicales, como **frambesia (pian).** Estas causan lesiones cutáneas, pero no se transmiten sexualmente. Sin embargo, hay evidencia de una probable asociación histórica con la sífilis. La investigación actual basada en el análisis genético de especies de *Treponema* indica que un patógeno de frambesia hallado en la región de Sudamérica adyacente al Caribe mutó en una enfermedad de transmisión sexual ante el contacto con exploradores europeos.

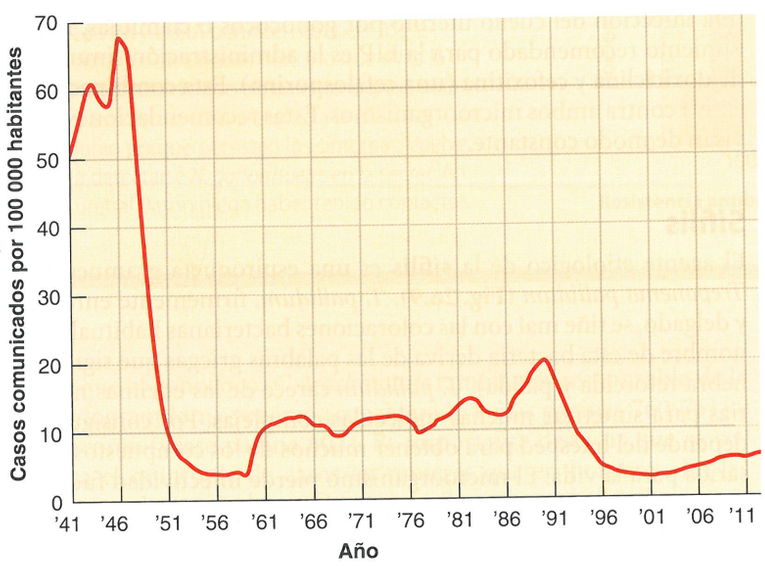
En los Estados Unidos, el número de casos nuevos de sífilis ha permanecido bastante estable (**Fig. 26.10**) en comparación con la gonorrea (véase **Fig. 26.5**). La estabilidad relativa de la incidencia de la sífilis es notable, porque la epidemiología de ambas enfermedades es bastante similar y no es infrecuente observar infecciones concurrentes. Un factor importante es que la sífilis induce una inmunidad significativa, si bien imperfecta, cuando se la compara con la falta de inmunidad conferida por la gonorrea.

Muchos estados suspendieron la exigencia de pruebas prematrimoniales para sífilis porque se detectaban muy pocos casos. En la actualidad, la población con mayor riesgo es la compuesta por los residentes de centros urbanos con carencias económicas, en especial los drogadictos de ambos sexos que ejercen la prostitución. La enfermedad es relativamente rara en las sociedades prósperas.

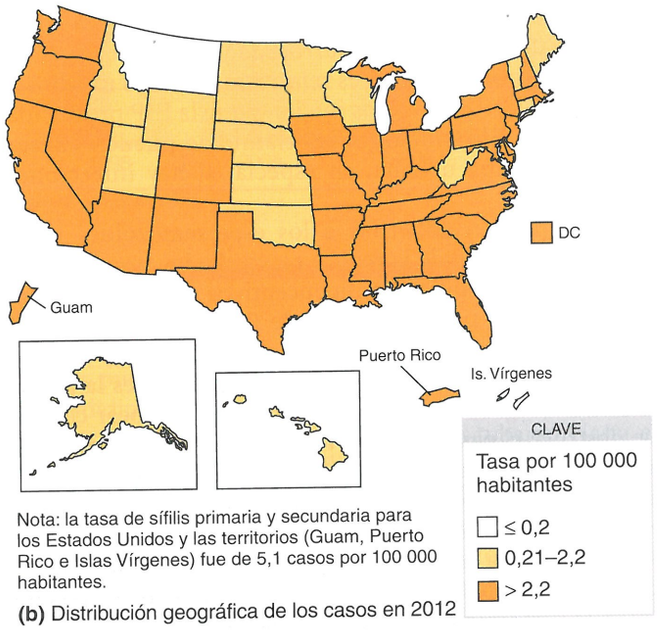
La sífilis se transmite por contacto sexual de todos los tipos mediante infecciones sifilíticas de los órganos genitales u otras partes del cuerpo. El período de incubación es de 3 semanas, en promedio, pero puede variar de 2 semanas a varios meses. La enfermedad progresa a través de varios estadios reconocidos.

## Estadio primario de la sífilis

En el *estadio primario de la enfermedad*, el signo inicial es un **chancro** pequeño de base dura, o úlcera, que aparece en el sitio de la in-




**(a)** Incidencia de sífilis en los Estados Unidos, 1941-2013




Nota: la tasa de sífilis primaria y secundaria para los Estados Unidos y las territorios (Guam, Puerto Rico e Islas Vírgenes) fue de 5,1 casos por 100 000 habitantes.

**(b)** Distribución geográfica de los casos en 2012

**Figura 26.10 Incidencia y distribución de la sífilis primaria y secundaria en los Estados Unidos.**

*Fuente:* CDC, 2014.

**?** ¿Cómo se diagnostica la sífilis?

fección de 10 a 90 días después de la exposición, alrededor de 3 semanas en promedio (Fig. 26.11a). El chancro es indoloro, y se forma un exudado seroso en el centro. Este líquido es altamente contagioso y contiene muchas espiroquetas que se observan con el microscopio de campo oscuro. En un par de semanas, esta lesión desaparece. Ninguno de estos síntomas causa molestias. De hecho, en muchas mujeres pasa completamente inadvertida la presencia del chancro, que suele localizarse en el cuello uterino. En los hombres, a veces el chancro aparece en la uretra y no es visible. Durante este estadio, las bacterias ingresan en el torrente sanguíneo y en el sistema linfático, que las distribuyen ampliamente por el organismo.

### Estadio secundario de la sífilis

Varias semanas después de la fase primaria (la duración exacta varía y puede superponerse), la enfermedad entra en su estadio secundario, caracterizado principalmente por erupciones cutáneas de aspecto variado. La erupción muestra una amplia distribución en la piel y las mucosas, y sobre todo es visible en las palmas y las plantas (Fig. 26.11b). El daño provocado a los tejidos en este estadio y en el estadio terciario posterior se debe a una respuesta inflamatoria a los inmunocomplejos circulantes que se alojan en diversos sitios del cuerpo. Otros síntomas frecuentes son placas alopécicas, malestar general y fiebre de bajo grado. Unas pocas personas pueden presentar síntomas neurológicos.

En este estadio, las lesiones cutáneas contienen muchas espiroquetas y son muy infecciosas. La transmisión por contacto sexual tiene lugar durante los estadios primario y secundario. Los odontólogos y otros trabajadores sanitarios que entran en contacto con líquidos procedentes de estas lesiones pueden ser infectados por la espiroqueta, que ingresa a través de soluciones de continuidad diminutas de la piel. Este tipo de transmisión no sexual es posible, pero como estos microorganismos no sobreviven mucho tiempo en el ambiente, es muy improbable que se transmita mediante objetos como los asientos de los inodoros. La sífilis secundaria es una enfermedad sutil; por lo menos la mitad de los pacientes diagnosticados con este estadio no pueden recordar ninguna lesión. Por lo general, los síntomas se resuelven en el término de 3 meses.

### Período de latencia

Los síntomas de la sífilis secundaria desaparecerán con tratamiento o sin él, y la enfermedad entra en un *período de latencia*. Durante este período, no hay síntomas. Después de 2 a 4 años de latencia, la enfermedad en general no es infecciosa, salvo en lo que se refiere a la transmisión de la madre al feto. La mayoría de los casos no progresan más allá del período de latencia, incluso sin tratamiento.

### Estadio terciario de la sífilis

Como los síntomas de la sífilis primaria y secundaria no son incapacitantes, no es raro que algunas personas lleguen al período de latencia sin haber recibido atención médica. En menos de la mitad de los casos no tratados, la enfermedad reaparece en un *estadio terciario*. Este estadio tiene lugar recién después de un intervalo de muchos años después del comienzo del período de latencia.

*T. pallidum* tiene una capa externa de lípidos que estimula poco la respuesta inmunitaria eficaz, sobre todo de las reacciones de complemento que destruyen las células. Ha sido descrito como un "patógeno de teflón". No obstante, es probable que la mayoría de los síntomas de sífilis terciaria se deban a las reacciones inmunitarias (mediadas por células) del organismo contra las espiroquetas sobrevivientes.

Por lo general, la sífilis terciaria, o estadio tardío, puede clasificarse según los tejidos afectados o el tipo de lesión. La *sífilis gomatosa* se caracteriza por **gomas**, que son una forma de inflamación pro-



**(a)** Chancro del estadio primario en un hombre, en la región genital.



**(b)** Lesiones eruptivas de la sífilis secundaria en el antebrazo; estas lesiones pueden afectar cualquier superficie del cuerpo.



**(c)** Goma del estadio terciario en el dorso del antebrazo; gomas como esta rara vez se ven hoy en día, en la era de los antibióticos.

**Figura 26.11 Lesiones características asociadas con distintos estadios de la sífilis.**

? ¿Cómo se distinguen los estadios primario, secundario y terciario de la sífilis?

gresiva que se manifiesta por masas elásticas de tejido (Fig. 26.11c) localizadas en diversos órganos (la mayoría de las veces, piel, mucosas y huesos) después de alrededor de 15 años. Allí, pueden causar destrucción local de esos tejidos, pero por lo general no provocan discapacidad ni muerte.

La *sífilis cardiovascular* es un cuadro más grave que causa debilitamiento de la aorta. En la era preantibiótica, era uno de los síntomas más frecuentes de la sífilis; ahora es rara.

La *neurosífilis* afecta hasta al 10% de los pacientes si la enfermedad no se trata. Como compromete distintas partes del sistema nervioso central, puede causar signos y síntomas muy variados. El paciente puede presentar cambios de la personalidad y otros signos de demencia (*paresias*), convulsiones, pérdida de coordinación del movimiento voluntario (*tabes dorsal*), parálisis parcial, pérdida de la capacidad de utilizar o comprender el habla, pérdida de la visión o la audición, o pérdida del control de esfínteres intestinal y vesical. En las lesiones del estadio terciario, se encuentran pocos microorganismos o ninguno, y no se consideran muy infecciosos. Hoy en día, es raro que se permita que un caso de sífilis progrese hasta este estadio.

### Sífilis congénita

Una de las formas más peligrosas y angustiantes de la sífilis, denominada **sífilis congénita**, se transmite al feto a través de la placenta. Entre las consecuencias más graves se encuentran la deficiencia del desarrollo mental y otros síntomas neurológicos. Este tipo de infección es más frecuente en los embarazos que tienen lugar durante el período latente de la enfermedad. Es probable que los embarazos que se producen durante el estadio primario o secundario tengan como desenlace un feto muerto. Por lo general, el tratamiento de la madre con antibióticos durante los primeros dos trimestres (6 meses) prevendrá la transmisión congénita.

### Diagnóstico de sífilis

El diagnóstico de la sífilis es complejo porque cada estadio de la enfermedad presenta requerimientos singulares. Las pruebas pertenecen a tres grupos generales: la observación microscópica, las pruebas serológicas no treponémicas y las pruebas serológicas treponémicas. Para la detección sistemática preliminar, los laboratorios practican cualquiera de las pruebas serológicas no treponémicas o el examen microscópico de los exudados de las lesiones cuando estas están presentes. Si una prueba de detección sistemática es positiva, los resultados se confirman mediante pruebas serológicas treponémicas.

Las *pruebas microscópicas* son importantes en el diagnóstico de sífilis primaria, porque las pruebas serológicas no son fiables en este estadio; la formación de anticuerpos demanda de 1 a 4 semanas. Es posible detectar espiroquetas en los exudados de las lesiones por examen con un microscopio de campo oscuro (véase Fig. 3.4b, página 57). Se necesita un microscopio de campo oscuro porque las bacterias se tiñen de modo deficiente y tienen solo alrededor de 0,2 µm de diámetro, cerca del límite inferior de resolución de un microscopio de campo claro. De manera similar, la prueba de **inmunofluorescencia directa** (DFA-TP) con anticuerpos monoclonales (véase Fig. 18.11a, página 508) permite visualizar e identificar la espiroqueta. En la Figura 26.09 se muestra al microorganismo *T. pallidum* con iluminación de campo claro posibilitada mediante una técnica de tinción especial con impregnación argéntica.

En el estadio secundario, cuando la espiroqueta ya ha invadido casi todos los órganos, las pruebas serológicas son reactivas. Las *pruebas serológicas no treponémicas* se denominan así porque son inespecíficas; detectan *anticuerpos de tipo reagínico*, no anticuerpos producidos contra la espiroqueta propiamente dicha. Por lo general, estas pruebas se utilizan para la detección sistemática. En apariencia, los anticuerpos reagínicos son una respuesta a materiales lipídicos que se forman en el cuerpo como una reacción indirecta a infección por la espiroqueta. Por lo tanto, el antígeno utilizado en estas pruebas no es la espiroqueta de la sífilis, sino un extracto de corazón de buey (cardiolipina) que parece contener lípidos similares a los que estimularon la producción de anticuerpos de tipo reagínico. Estas pruebas solo detectan alrededor del 70 al 80% de los casos de sífilis primaria, pero permiten detectar el 99% de los casos de sífilis secundaria. Un ejemplo de pruebas no treponémicas es la aglutinación en portaobjetos o **prueba VDRL** (*Venereal Disease Research Laboratory*). También se utilizan modificaciones de la **prueba de la reagina plasmática rápida (RPR)**, que es similar. La prueba no treponémica más nueva es un ELISA que emplea el antígeno VDRL.

También hay *pruebas serológicas treponémicas,* que reaccionan directamente con la espiroqueta. Ciertas pruebas treponémicas por **enzimoinmunoanálisis (EIA)** pueden realizarse en muchos laboratorios y ofrecen una detección sistemática de alto rendimiento. Asimismo, hay **pruebas diagnósticas rápidas (PDR)** de este tipo que pueden practicarse a partir de una muestra de sangre obtenida por punción digital en el consultorio de un médico. Ninguno de estos grupos de pruebas distinguiría una infección previa de una activa; se requieren pruebas confirmatorias que, en general, se deben realizar en un laboratorio central de referencia.

Para la confirmación, solo se utilizan pruebas treponémicas. Un ejemplo es la **prueba de absorción de anticuerpos antitreponémicos fluorescentes** o **prueba FTA-ABS**, una prueba de inmunofluorescencia indirecta (véase Fig. 18.11b, página 508). Las pruebas treponémicas no se usan para la detección sistemática porque, en alrededor del 1% de los casos, dan resultado falso-positivos pero una prueba positiva con tipos treponémico y no treponémico es altamente específica.

### Tratamiento de la sífilis

El tratamiento antibiótico habitual de la sífilis consiste en la administración de penicilina benzatínica, una formulación de acción prolongada que mantiene su eficacia en el organismo durante alrededor de 2 semanas. Las concentraciones séricas logradas por esta formulación son bajas, pero la espiroqueta continúa siendo muy sensible a este antibiótico.

En las personas alérgicas a la penicilina se utilizan varios otros antibióticos (p. ej., azitromicina, doxiciclina y tetraciclina), que también han probado ser eficaces.

## Linfogranuloma venéreo (LGV)

Varias ITS infrecuentes en los Estados Unidos son frecuentes en regiones tropicales del mundo. Por ejemplo, *C. trachomatis*, la causa del tracoma ocular y una causa importante de UNG, también es responsable del **linfogranuloma venéreo (LGV)**, una enfermedad hallada en regiones tropicales y subtropicales. En apariencia, el LGV es causado por serovariedades de *C. trachomatis* que son invasoras y tienden a infectar el tejido linfoide. En los Estados Unidos suele haber de 200 a 400 casos por año, en su mayor parte en hombres homosexuales, muchos de los cuales también son positivos para HIV.

Los microorganismos invaden el sistema linfático, y los ganglios linfáticos regionales aumentan de tamaño y son dolorosos a

la palpación. También puede haber supuración (secreción de pus). La inflamación de los ganglios linfáticos causa cicatrización que, en ocasiones, obstruye los vasos linfáticos. Esta obstrucción a veces causa agrandamiento masivo de los genitales externos en los hombres. En las mujeres se produce estenosis rectal por compromiso de los ganglios linfáticos de la región del recto. Con el tiempo, estos cuadros pueden requerir cirugía.

Para el diagnóstico, las pruebas en sangre para investigar anticuerpos contra las serovariedades de *C. trachomatis* que causan la enfermedad son muy satisfactorias. Los microorganismos aislados también pueden crecer en cultivo celular o en huevos embrionados, pero no todos los laboratorios cuentan con las instalaciones para realizar estos estudios. El fármaco de elección para el tratamiento es la doxiciclina.

## Chancroide (chancro blando)

La ITS conocida como **chancroide (chancro blando)** se observa más a menudo en las regiones tropicales, donde es más frecuente que la sífilis. El número de casos comunicados en los Estados Unidos ha ido disminuyendo desde un valor máximo de 5 000 casos en 1988. Como en el caso de la sífilis, su incidencia se asocia firmemente con el uso de drogas. Como los médicos ven pocos casos de chancroide y la enfermedad es difícil de diagnosticar, es probable que las cifras informadas sean menores que las reales. Es muy frecuente en África, Asia y América Latina.

En el chancroide se forma una úlcera dolorosa y tumefacta en los genitales, que implica la infección de los ganglios linfáticos adyacentes. Los ganglios linfáticos infectados de la región inguinal pueden fistulizarse y secretar pus al exterior. Estas lesiones desempeñan un papel importante en la transmisión sexual del HIV, sobre todo en África. Las lesiones también pueden localizarse en zonas tan diversas como la lengua y los labios. El agente etiológico es *Haemophilus ducreyi*, un pequeño bacilo gramnegativo que puede aislarse de los exudados de las lesiones. Los síntomas y el cultivo de estas bacterias son los medios de diagnóstico principales. Los antibióticos recomendados son dosis únicas de azitromicina o ceftriaxona.

## Vaginosis bacteriana

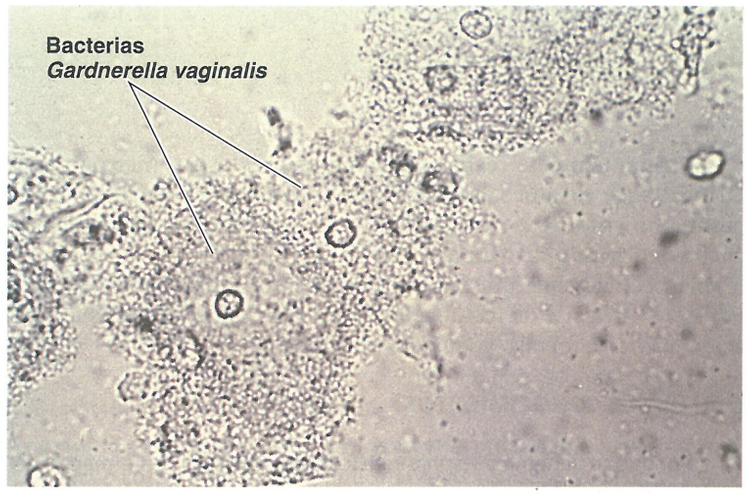
La inflamación de la vagina secundaria a una infección, o **vaginitis**, se debe la mayoría de las veces a uno de varios microorganismos: principalmente, el hongo *Candida albicans*, el protozoo *Trichomonas vaginalis* y la bacteria *Gardnerella vaginalis*, un bacilo pleomorfo, pequeño, con coloración de Gram variable (véase **Enfoque en las enfermedades 26.2**, página 764). La mayoría de estos casos se atribuyen a la presencia de *G. vaginalis* y se denominan **vaginosis bacteriana**. (Como no se observan signos de inflamación, se prefiere el término *vaginosis* en lugar de *vaginitis*).

Este cuadro representa parte de un misterio ecológico. Se cree que la vaginosis bacteriana es precipitada por algún hecho que disminuye el número de las bacterias vaginales *Lactobacillus* que normalmente producen peróxido de hidrógeno. Este cambio competitivo permite que proliferen bacterias como *G. vaginalis*, las cuales producen aminas y contribuyen a elevar aún más el pH. Se presume que estas bacterias, la mayoría de las cuales se hallan en la vagina de mujeres asintomáticas, son interdependientes desde el punto de vista metabólico. Esta situación no se presta a la aplicación de los postulados de Koch para determinar una causa específica. No hay ninguna enfermedad correspondiente en los hombres, pero a menudo *G. vaginalis* está presente en la uretra masculina. Por consiguiente, la enfermedad puede ser de transmisión sexual, pero en ocasiones también afecta a mujeres que nunca han tenido actividad sexual.

La vaginosis bacteriana se caracteriza por un pH vaginal mayor de 4,5 y flujo vaginal abundante y espumoso. Cuando son investigadas con una solución de hidróxido de potasio, estas secreciones vaginales emiten olor a pescado por la presencia de aminas producidas por *G. vaginalis*. El diagnóstico se basa en el pH vaginal, el olor a pescado (*prueba del olor*) y la observación microscópica de las *células clave* en el flujo. Estas son células epiteliales desprendidas de la mucosa vaginal y cubiertas por una biopelícula de bacterias, sobre todo *G. vaginalis* (**Fig. 26.12**). La enfermedad se ha considerado una molestia más que una infección grave, pero en la actualidad se la considera un factor en muchos partos prematuros y recién nacidos de bajo peso.




**(a)** Célula del epitelio vaginal normal




**(b)** Célula clave

**Figura 26.12 Células clave.** Las bacterias *Gardnerella* revisten la superficie de las células del epitelio vaginal.

**?** ¿Qué síntomas le instarían a buscar células clave?

## Caso clínico resuelto

Los anticuerpos contra *L. interrogans* pueden persistir durante años, y su presencia puede indicar solo exposición previa. El aumento del título en la segunda prueba indica una infección actual. Maricel recibe tratamiento con doxiciclina por leptospirosis y pronto puede reanudar su entrenamiento para el siguiente evento de kayakismo.

En muy probable que la exposición ocupacional sea responsable del 30-50% de los casos de leptospirosis humana. Los principales grupos ocupacionales de riesgo son granjeros, veterinarios, propietarios de negocios para mascotas, plomeros y trabajadores de alcantarillados, manipuladores de carne y obreros de frigoríficos, y tropas militares. Sin embargo, desde 1970 la leptospirosis se ha asociado cada vez más con actividades recreativas. Por ejemplo, la exposición prolongada al agua por nadar o practicar kayakismo en lagos o arroyos de agua dulce se ha relacionado con infección por *L. interrogans*.

747 751 755 762

El tratamiento se realiza fundamentalmente con metronidazol, fármaco que erradica las bacterias anaerobias esenciales para el mantenimiento de la enfermedad pero que permite que los lactobacilos normales vuelvan a poblar la vagina. No se ha mostrado de manera concluyente que los tratamientos ideados para restaurar la población normal de lactobacilos, como la aplicación de geles con ácido acético e incluso yogur, sean eficaces.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Por qué se denomina *vaginosis* en lugar de *vaginitis* la enfermedad del aparato reproductor femenino, caracterizada principalmente por crecimiento de *Gardnerella vaginalis*? **26-6**

# Enfermedades virales del aparato reproductor

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**26-7** Analizar la epidemiología del herpes genital y los condilomas acuminados.

Las enfermedades virales del aparato reproductor son difíciles de tratar y, por eso, representan un problema sanitario cada vez mayor.

## Herpes genital

Una ITS muy publicitada es el herpes genital, causado en general por el virus herpes simple de tipo 2 (HSV-2). (El virus herpes simple puede ser de tipo 1 o de tipo 2). El virus herpes simple de tipo 1 (HSV-1) es el que causa el herpes labial (aftas) (véase página 593), pero también puede causar herpes genital. Los nombres oficiales son herpesvirus humanos 1 y 2.

En los Estados Unidos, una de cada cuatro personas mayores de 30 años está infectada por HSV-2, pero la mayoría desconoce su estado (Fig. 26-13). Ha habido un marcado aumento de las infecciones genitales por HSV-1, que suelen adquirirse por contacto orogenital; en la actualidad representan alrededor del 20% de los casos de herpes genital en ese país.

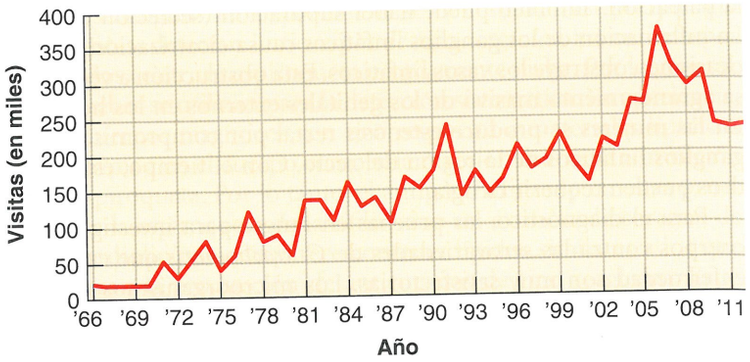



**Figura 26.13 Herpes genital: visitas iniciales a consultorios médicos, Estados Unidos, 1966-2012.**

*Fuente:* CDC, 2013.

? ¿Cuáles son las posibles causas de los cambios de la incidencia de una enfermedad, como se muestra en este gráfico?

Las lesiones herpéticas genitales aparecen después de un período de incubación de alrededor de una semana y causan una sensación urente; después, aparecen vesículas (Fig. 26.14). En ambos sexos, la micción puede ser dolorosa y caminar resulta bastante incómodo; el paciente puede encontrar irritante incluso la ropa. Por lo general, las vesículas se curan en un par de semanas.

Las vesículas contienen líquido infeccioso, pero en muchas ocasiones la enfermedad se transmite en ausencia de lesiones o síntomas evidentes. El semen puede contener el virus. Los condones podrían no proporcionar protección porque en las mujeres las vesículas suelen localizarse en los genitales externos (rara vez en el cuello uterino o en la vagina) y en los hombres las vesículas se pueden encontrar en la base del pene.

Una de las características más angustiantes del herpes genital es la posibilidad de recidivas. Hay un elemento cierto en el adagio médico que dice que, al contrario de lo que sucede con el amor, el herpes es para siempre. Al igual que en otras infecciones her-

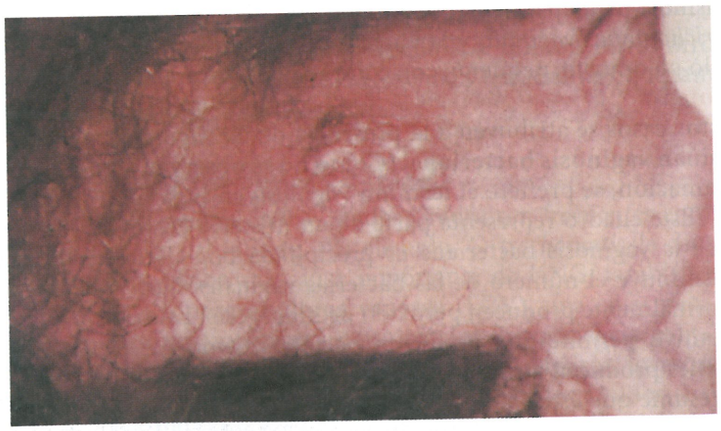


**Figura 26-14 Vesículas de herpes genital en el pene.**

? ¿Qué microbio causa el herpes genital?

péticas, como el herpes labial o el herpes zóster, el virus entra en un estado de latencia permanente en las células nerviosas. Algunas personas tienen varias recidivas por año; en otras, la recidiva es rara. Los hombres suelen experimentar más recidivas que las mujeres. La reactivación parece ser desencadenada por varios factores, como menstruación, estrés emocional o enfermedad (sobre todo si se acompaña de fiebre, un factor que también está implicado en la aparición del herpes labial), y tal vez el simple rascado de la zona afectada. Alrededor del 90% de los pacientes infectados por HSV-2 y del 50% de los infectados por HSV-1 tendrán recidivas. Las tasas de recidiva disminuyen con el tiempo, independientemente del tratamiento.

El diagnóstico de herpes genital puede efectuarse por cultivo del virus tomado de una vesícula; sin embargo, la PCR de estas muestras ha probado ser más sensible y es potencialmente más rápida. Si no hay lesiones de las que puedan tomarse muestras, las pruebas serológicas permiten detectar infecciones por HSV o confirmar el diagnóstico clínico por los síntomas.

No hay curación para el herpes genital, aunque se realizan investigaciones intensivas sobre su prevención y tratamiento. En los comentarios sobre farmacoterapia, se emplean términos como *supresión* o *manejo* en lugar de *curación*. En la actualidad, se recomienda tratamiento conaciclovir, famciclovir y valaciclovir, que son bastante eficaces para aliviar los síntomas de la infección primaria; confieren cierto alivio del dolor y la curación es algo más rápida. Si se administran durante varios meses, reducen las probabilidades de recidiva durante ese período.

### Herpes neonatal

El *herpes neonatal* es una consideración importante en las mujeres en edad fértil. El virus puede atravesar la barrera placentaria y afectar al feto, lo que causa aborto espontáneo o daño fetal grave. De no mediar tratamiento, puede preverse una tasa de supervivencia de solo alrededor del 40%, y aun los sobrevivientes tratados presentarán discapacidad considerable. Es más probable que la infección por herpes del recién nacido tenga consecuencias graves cuando la madre adquiere la infección herpética inicial durante el embarazo. Si las pruebas muestran que una embarazada no tiene anticuerpos contra virus herpes, se debe dar asesoramiento especial para que evite una infección inicial. Es mucho menos probable que el herpes recidivante o asintomático dañe al feto, muy probablemente debido a los anticuerpos maternos protectores.

La mayoría de las infecciones del recién nacido se contraen por exposición al HSV durante el parto. Es probable que las infecciones por HSV-2 sean más graves que las infecciones por HSV-1. Si hay úlceras genitales que podrían ser de etiología herpética en el momento del parto, puede tomarse una muestra e investigar los aislamientos para determinar si son HSV-1 o HSV-2. Si el cultivo es negativo pero aun así se sospecha una infección herpética, es posible practicar una PCR para DNA viral. Es bastante frecuente que las embarazadas excreten HSV-2 aun cuando no presenten evidencia de infección. Aun así, menos del 1% de los recién nacidos presentan herpes neonatal, lo que es probable que también se deba a los anticuerpos protectores.

Algunos recién nacidos tienen infecciones limitadas a la piel, las mucosas y los ojos. Con tratamiento adecuado, el pronóstico de estos casos suele ser bueno. Sin embargo, alrededor del 30% de los casos se asocian con daño del sistema nervioso central, que puede consistir en retraso del desarrollo, ceguera, hipoacusia o epilepsia. Las infecciones virales diseminadas pueden provocar la muerte del recién nacido.

El cultivo y la identificación del virus demanda algunos días, pero la inmunofluorescencia permite detectar con rapidez la proteína viral, o puede detectarse DNA viral por PCR. Por lo general, el tratamiento consiste en la administración intravenosa de aciclovir.

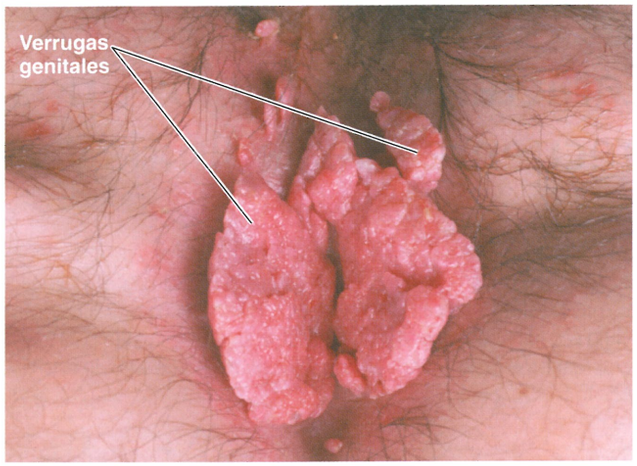



**Figura 26.15 Condilomas acuminados en la vulva.**

? ¿Cuál es la relación entre condilomas acuminados y cáncer de cuello uterino?

## Condilomas acuminados

Los condilomas acuminados son una enfermedad infecciosa causada por virus conocidos como papilomavirus (Véanse verrugas asociadas con piel, más familiares, en el Capítulo 21). Muchos papilomavirus tiene predilección por crecer no en la piel, sino en las mucosas que revisten órganos, como el aparato respiratorio, la boca, el ano y los genitales. Por lo general, estos **condilomas acuminados** (o **verrugas genitales**) se transmiten sexualmente y representan un problema cada vez mayor. Se estima que en los Estados Unidos hay casi 1 millón de casos nuevos cada año; estudios recientes mostraron que más de un cuarto de las mujeres estadounidenses de 14 a 59 años presentaba infección. En todo el mundo, los condilomas acuminados bien pueden ser la ITS más frecuente.

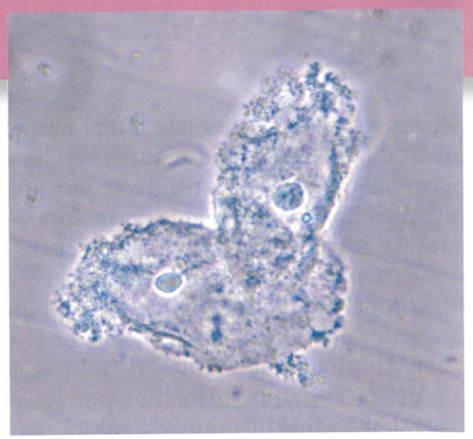
Hay más de 60 serotipos de papilomavirus humano (HPV), y ciertos serotipos tienden a relacionarse con algunas formas de condilomas acuminados. Por ejemplo, algunos condilomas acuminados son muy grandes, semejantes a una coliflor con múltiples proyecciones digitiformes, mientras que otros son relativamente lisos o planos (Fig. 26.15).

Las lesiones peneanas a menudo son planas y bastante inaparentes, un factor importante en la transmisión del hombre a la mujer. Por lo general, el período de incubación es de algunas semanas o varios meses. La mayoría de las veces, los condilomas acuminados visibles son causados por los serotipos 6 y 11. Estos serotipos rara vez causan cáncer, que es la preocupación más importante relacionada con estas infecciones. Los tipos con mayor probabilidad de provocar cáncer son los tipos 16 y 18, pero su prevalencia es relativamente baja. Aun así, el cáncer de cuello uterino causado por HPV causa la muerte de por

ENFOQUE EN LAS ENFERMEDADES 26.2

# Características de los tipos más frecuentes de vaginitis y vaginosis

La vaginitis, o inflamación de la vagina, suele acompañar a las infecciones vaginales. Puede ser causada por infecciones microbianas. No es posible determinar la causa de la vaginitis solo sobre la base de los síntomas o la exploración física. Por lo general, el diagnóstico implica un examen microscópico de una muestra de flujo vaginal (véase la fotografía). Utilice el siguiente cuadro para identificar la infección causada por el microorganismo de la figura. Véase la solución en el sitio web de este libro.




**Células epiteliales cubiertas de bacterias baciliformes de un hisopado vaginal.**

| Enfermedad | Patógeno | Síntomas | | | | Diagnóstico | Tratamiento |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | *Olor, color y consistencia del flujo* | *Volumen de flujo* | *Aspecto de la mucosa vaginal* | *pH (el pH normal es de 3,8-4,2)* | | |
| **Candidiasis** | Hongo, *Candida albicans* | A levadura o inodoro, blanco, tipo cuajada | Varía | Seca, roja | < 4 | Examen microscópico | Clotrimazol; fluconazol |
| **Vaginosis bacteriana** | Bacteria, *Gardnerella vaginalis* | A pescado, gris-blanco, fluido | Abundante | Rosada | > 4,5 | Presencia de células clave | Metronidazol |
| **Tricomoniasis** | Protozoo, *Trichomonas vaginalis* | Fétido, amarillo-verdoso, espumoso | Abundante | Dolorosa, rosada | 5-6 | Examen microscópico; sondas de DNA; anticuerpo monoclonal | Metronidazol |

lo menos 4 000 mujeres por año en los Estados Unidos. Los cánceres orales, anales y peneanos también se atribuyen a infecciones por HPV.

Se han autorizado dos vacunas (Gardasil® y Cervarix®) que son eficaces contra los tipos de HPV que tienen mayor probabilidad de causar cáncer. Las vacunas se recomiendan para adolescentes de 11 a 12 años, e incluso se exigen en algunas áreas. La respuesta inmunitaria a la vacuna es mucho más eficaz que la resultante de una infección natural, que es relativamente débil.

Las verrugas se pueden tratar, pero no curar (véase el comentario de la página 590), pero alrededor del 90% de los casos desaparecen de manera espontánea en el término de 2 años. Los métodos existentes utilizados en las verrugas, como cirugía o crioterapia, no son tan eficaces contra los condilomas acuminados. Dos geles aplicados por el paciente, podofilotoxina e imiquimod, a menudo son tratamientos útiles. El imiquimod (Aldara®) estimula la producción de interferón (página 460), lo que parece explicar su actividad antiviral.

## Sida

El **sida**, o infección por HIV, es una enfermedad viral que con frecuencia se transmite por contacto sexual. Sin embargo, su patogenicidad se basa en la alteración del sistema inmunitario, de manera que fue considerado en las páginas 534-544. Es importante recordar que las lesiones secundarias a muchas de las enfermedades de origen bacteriano y viral facilitan la transmisión del HIV.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Tanto el herpes genital como los condilomas acuminados son causados por virus. ¿Cuál plantea el mayor peligro para un embarazo? **26-7**

# Micosis del aparato reproductor

### OBJETIVO DE APRENDIZAJE

**26-8** Analizar la epidemiología de la candidiasis.

La micosis aquí descrita es la muy conocida *infección por levadura* para la cual se publicitan tratamientos con fármacos de venta libre.

## Candidiasis

Las infecciones vaginales por hongos levaduriformes del género *Candida* son responsables de millones de consultas médicas por año. Se estima que, al alcanzar la edad de 25 años, la mitad de las mujeres universitarias habrá tenido por lo menos un episodio diagnosticado por el médico. Los antimicóticos de venta libre contra estas infecciones figuran entre los productos de mayor venta en los Estados Unidos. *Candida albicans* es la especie más frecuente y causa del 85 al 90% de los casos. Es más probable que las infecciones por otras especies, como *C. glabrata*, sean resistentes a los antimicóticos y sean crónicas o recurrentes.

A menudo, *C. albicans* crece en la mucosa de la boca, el tubo digestivo y el aparato genitourinario (véase **Enfoque en las enfermedades 26.2**; véase también **Fig. 21.17**, página 597). Las infecciones suelen ser el resultado de la proliferación excesiva de microorganismos oportunistas ante la supresión de la microflora competitiva por antibióticos u otros factores. *C. albicans* es la causa de la **candidiasis oral** o muguet (véase **Capítulo 21**). También provoca casos ocasionales de UNG en los hombres y de **candidiasis vulvovaginal**, que es la causa más común de vaginitis. Alrededor del 75% de las mujeres presentan por lo menos un episodio.

Las lesiones de candidiasis vulvovaginal se asemejan a las del muguet, pero provocan más irritación: prurito intenso; flujo vaginal espeso, amarillo, caseoso; y olor a levadura o ningún olor. *C. albicans*, la especie que causa la mayoría de los casos, es un patógeno oportunista. Las condiciones predisponentes son el uso de anticonceptivos orales y el embarazo, que aumenta el glucógeno en la vagina (véase la descripción de la microflora vaginal normal en la página 748). Es probable que las hormonas representen un factor predisponente; la candidiasis es mucho menos frecuente en las niñas antes de la pubertad o en las mujeres después de la menopausia. Las infecciones por levaduras son frecuentes en mujeres que tienen diabetes no controlada. Por consiguiente, la diabetes y la antibioticoterapia son factores que predisponen a la vaginitis por *C. albicans*.

La infección por levaduras se diagnostica mediante la identificación microscópica del hongo en raspados de lesiones y por el aislamiento del hongo en cultivos. Por lo general, el tratamiento consiste en la aplicación tópica de antimicóticos de venta libre como clotrimazol y miconazol. Un tratamiento alternativo consiste en una sola dosis de fluconazol oral u otro antimicóticos de tipo azol.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Qué cambios de la microflora bacteriana vaginal tienden también a favorecer el crecimiento de *Candida albicans*? **26-8**

# Enfermedad del aparato reproductor causada por protozoos

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**26-9** Describir la epidemiología de la tricomoniasis.
**26-10** Mencionar las enfermedades del aparato reproductor que pueden causar infecciones congénitas y neonatales, y explicar de qué manera pueden prevenirse.

La única ITS causada por protozoos afecta sobre todo a mujeres jóvenes, sexualmente activas. Quizás sea la ITS más frecuente –se comunican casi 8 millones de casos por año en los Estados Unidos–, pero no se conoce ampliamente. Su prevalencia en ciertas clínicas de ITS es del 25% o más alta.

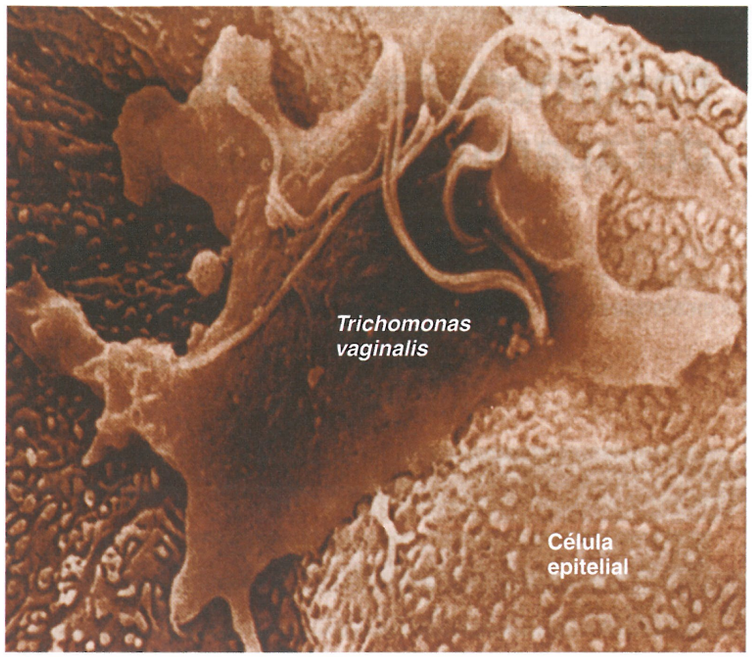



**Figura 26.16 *Trichomonas vaginalis* que se adhiere a la superficie de una célula epitelial en un preparado de cultivo celular.** Se observan claramente los flagelos.

*Fuente:* D. Petrin et al., "Clinical and Microbiological Aspects of *Trichomonas vaginalis*". *ASM Clinical Microbiology Reviews* 11 (1998): 300-317.

? ¿Causa algún efecto perjudicial la infección por este protozoo?

## Tricomoniasis

El protozoo anaerobio *Trichomonas vaginalis* suele ser un habitante normal de la vagina en las mujeres y de la uretra en muchos varones (**Fig. 26.16**). Por lo general, se transmite por vía sexual. Si se altera la acidez normal de la vagina, el protozoo puede proliferar más que la microflora normal de la mucosa genital y causar **tricomoniasis**. (Los hombres rara vez tienen síntomas secundarios a la presencia del protozoo). A menudo, la infección se acompaña de otra concomitante por gonococos. Como respuesta a la infección por el protozoo, se observa un aumento del número de leucocitos en el sitio de la infección. El flujo vaginal resultante es profuso, de color amarillo verdoso y se caracteriza por un olor fétido. Esta secreción se acompaña de irritación y prurito. Sin embargo, hasta la mitad de los casos son asintomáticos.

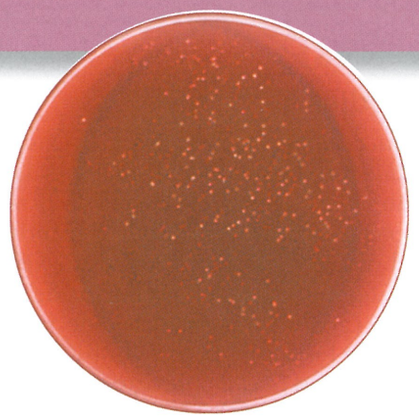
La incidencia de tricomoniasis es más alta que la de la gonorrea o la de infección por clamidias, pero se considera relativamente benigna y no es una enfermedad de notificación obligatoria. Sin embargo, se sabe que causa partos pretérmino y problemas asociados, por ejemplo, bajo peso al nacer.

Por lo general, el diagnóstico se basa en el examen microscópico y la identificación de los microorganismos en las secreciones. También

ENFOQUE EN LAS ENFERMEDADES 26.3

# Enfermedades microbianas del aparato reperoductor

Una mujer de 26 años presenta dolor abdominal, micción dolorosa y fiebre. Los cultivos realizados en un medio rico en $CO_2$ revelan diplococos gramnegativos. Utilice el siguiente cuadro para identificar las infecciones que podrían causar estos síntomas. Véase la solución en el sitio web de este libro.



**Diplococos grampositivos en agar Thayer-Martin, que es un medio que contiene sangre con antibióticos para promover el crecimiento de este patógeno e inhibir el crecimiento de microbios no deseados.**

| Enfermedad | Patógeno | Síntomas | Tratamiento |
|---|---|---|---|
| **ENFERMEDADES BACTERIANAS** | | | |
| **Gonorrea** | *Neisseria gonorrhoeae* | Hombres: micción dolorosa y secreción de pus<br>Mujeres: pocos síntomas, pero posibles complicaciones, como EIP. | Cefalosporinas |
| **Uretritis no gonocócica (UNG)** | *Chlamyidia trachomatis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum* | Micción dolorosa y flujo acuoso. En las mujeres, posibles complicaciones, como EIP. | Doxiciclina, azitromicina |
| **Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP)** | *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* | Dolor abdominal crónico; posible infertilidad | Doxiciclina y cefoxitina |
| **Sífilis** | *Treponema pallidum* | Úlcera inicial en el sitio de infección, más adelante erupción cutánea y fiebre leve; en los estadios finales, puede haber lesiones graves, daño del sistema cardiovascular y nervioso. | Penicilina benzatínica |
| **Linfogranuloma venéreo (LGV)** | *C. trachomatis* | Tumefacción de los ganglios inguinales | Doxiciclina |
| **Chancroide (chancro blando)** | *Haemophilus ducreyi* | Úlceras dolorosas en los genitales; tumefacción de los ganglios inguinales | Eritromicina , ceftriaxona |
| **Vaginosis bacteriana** | Véase **Enfoque en las enfermedades 26.2**, página 764 | | |
| **ENFERMEDADES VIRALES** | | | |
| **Herpes genital** | Virus herpes simple de tipo 2; HSV de tipo 1 | Vesículas dolorosas en áreas genitales | Aciclovir |
| **Condilomas acuminados** | Papilomavirus humanos | Verrugas en el área genital | Podofilotoxina; imiquimod; vacuna preventiva |
| **Sida** | Véase **Capítulo 19**, páginas 534-544 | | |
| **MICOSIS** | | | |
| **Candidiasis** | Véase **Enfoque en las enfermedades 26.2**, página 764 | | |
| **ENFERMEDAD CAUSADA POR PROTOZOOS** | | | |
| **Tricomoniasis** | Véase **Enfoque en las enfermedades 26.2**, página 764 | | |

es posible aislarlos y cultivarlos en medios de laboratorio. El patógeno se puede hallar en el semen o la orina de los hombres portadores. En la actualidad se dispone de nuevas pruebas para el diagnóstico rápido que utilizan sondas de DNA y anticuerpos monoclonales. El tratamiento consiste en metronidazol oral, administrado a ambos miembros de la pareja, que elimina la infección con rapidez. En **Enfoque en las enfermedades 26.3** se resumen las principales enfermedades microbianas de los aparatos genital y urinario.

## Panel de pruebas TORCH

En este capítulo y en capítulos previos, se ha mencionado que una serie de enfermedades pueden causar defectos congénitos en los recién nacidos en caso de infección de una embarazada. TORCH es un acrónimo para un panel de pruebas que investiga anticuerpos contra estas infecciones en embarazadas. La confirmación puede requerir estudios adicionales. El panel incluye lo siguiente: **T**oxoplasmosis; **O**tra (como sífilis, hepatitis B, enterovirus, virus de Epstein-Barr, virus varicela-zóster); **R**ubéola, **C**itomegalovirus, virus **H**erpes simple.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Cuáles son los síntomas de la presencia de *Trichomonas vaginalis* en el aparato reproductor masculino? **26-9**
- ✓ ¿Cuáles es el objetivo del panel de pruebas TORCH? **26-10**

# Reseña de estudio

Visite el área de estudio en el sitio web para explorar la microbiología interactiva. Evalúe sus conocimientos con las preguntas de cada capítulo.

### Introducción (p. 746)

1. El aparato urinario regula la composición química y la volemia, y excreta desechos nitrogenados y agua.
2. El aparato reproductor produce los gametos para la reproducción y, en la mujer, mantiene el crecimiento del embrión.
3. Las enfermedades microbianas de estos aparatos pueden deberse a infección adquirida de una fuente externa o a infección oportunista causada por miembros de la microflora normal.

### Estructura y función del aparato urinario (p. 747)

1. La orina es transportada desde los riñones a lo largo de los uréteres hasta la vejiga, y es eliminada por la uretra.
2. Las válvulas evitan el flujo retrógrado de orina a la vejiga y a los riñones.
3. La acción de lavado de la orina y la orina normal tienen cierta propiedad antimicrobiana.

### Estructura y función del aparato reproductor (pp. 747-748)

1. El aparato reproductor femenino está formado por dos ovarios, dos trompas uterinas (de Falopio), el útero, el cuello uterino, la vagina y los genitales externos.
2. El aparato reproductor masculino está formado por dos testículos, conductos, glándulas accesorias y el pene; el líquido seminal abandona el cuerpo a través de la uretra.

### Microflora normal de los aparatos urinario y reproductor (p. 748)

1. La vejiga y el aparato urinario alto son estériles en condiciones normales.
2. Los lactobacilos dominan la microflora vaginal durante los años de fertilidad.
3. La uretra masculina suele ser estéril.

## Enfermedades del aparato urinario (pp. 749-751)

### Enfermedades bacterianas del aparato urinario (pp. 749-751)

1. La uretritis, la cistitis y la ureteritis son inflamaciones de los tejidos del aparato urinario bajo.
2. La pielonefritis puede deberse a infecciones urinarias bajas o a infecciones bacterianas sistémicas.
3. Las bacterias gramnegativas oportunistas del intestino a menudo causan infecciones urinarias.
4. Se producen infecciones intrahospitalarias tras el sondaje del aparato urinario. *E. coli* causa más de la mitad de estas infecciones.
5. El tratamiento de las infecciones urinarias depende del aislamiento de los agentes etiológicos y el resultado del antibiograma.

### Cistitis (p. 749)

6. La inflamación de la vejiga, o cistitis, es frecuente en las mujeres.
7. Los microorganismos del meato uretral y de la uretra, los malos hábitos de higiene personal y las relaciones sexuales contribuyen a la alta incidencia de cistitis en las mujeres.
8. Las etiologías más frecuentes son *E. coli* y *Staphylococcus saprophyticus.*

### Pielonefritis (p. 749)

9. La inflamación de los riñones, o pielonefritis, suele ser una complicación de las infecciones urinarias bajas.
10. Alrededor del 75% de los casos de pielonefritis son causados por *E. coli.*

### Leptospirosis (pp. 749-751)

11. La espiroqueta *Leptospira interrogans* es la causa de la leptospirosis.
12. La enfermedad se transmite a los seres humanos por agua contaminada con orina.
13. La leptospirosis se caracteriza por escalofríos, fiebre, cefaleas y mialgias.

## Enfermedades del aparato reproductor (pp. 751-762)

### Enfermedades bacterianas del aparato reproductor (pp. 751-762)

1. La mayoría de las enfermedades del aparato reproductor son enfermedades de transmisión sexual (ETS), que ahora se denomina infecciones de transmisión sexual (ITS).
2. La mayoría de las ITS pueden prevenirse mediante el uso de condones y es posible tratarlas con antibióticos.

### **Gonorrea** (pp. 751-755)

3. *Neisseria gonorrhoeae* es la causa de la gonorrea.
4. En los Estados Unidos, la gonorrea es una enfermedad frecuente de notificación obligatoria.
5. *N. gonorrhoeae* se adhiere a las células de la mucosa de la zona orofaríngea, los órganos genitales, los ojos y el recto por medio de fimbrias.
6. En los hombres, los síntomas consisten en micción dolorosa y secreción purulenta. La obstrucción de la uretra y la esterilidad son complicaciones de los casos no tratados.
7. Las mujeres pueden permanecer asintomáticas, a menos que la infección se extienda al útero y a las trompas uterinas (véase enfermedad inflamatoria pélvica).
8. La endocarditis, la meningitis y la artritis gonocócicas son complicaciones que pueden afectar a ambos sexos si no se tratan las infecciones por gonococos.
9. La oftalmía neonatal es una infección ocular adquirida por los recién nacidos durante el pasaje a través del canal de parto de una madre infectada.
10. La gonorrea se diagnostica por ELISA o amplificación de ácidos nucleicos.

### **Uretritis no gonocócica (UNG)** (pp. 755-757)

11. La mayoría de los casos de uretritis no gonocócica (UNG) son causados por *Chlamydia trachomatis.*
12. La infección por *C. trachomatis* es la ITS más frecuente.
13. Los síntomas de UNG a menudo suelen ser leves o están ausentes, aunque puede haber inflamación de las trompas uterinas y esterilidad.
14. *C. trachomatis* puede transmitirse a los ojos del recién nacido en el momento del parto.
15. El diagnóstico se basa en la detección de DNA de clamidias en la orina.
16. *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis* también causan UNG.

### **Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP)** (p. 757)

17. La infección bacteriana extensa de los órganos pélvicos femeninos, en especial del aparato reproductor, se denomina enfermedad inflamatoria pélvica (EIP).
18. La EIP es causada por *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* y otras bacterias. La infección de las trombas uterinas se denomina salpingitis.

### **Sífilis** (pp. 757-760)

19. La sífilis es causada por *Treponema pallidum*, una espiroqueta que no ha sido cultivada in vitro. Los cultivos de laboratorio crecen en conejos o cultivos celulares.
20. La lesión primaria es un chancro pequeño de base dura localizado en el sitio de la infección. Luego, las bacterias invaden la sangre y el sistema linfático, y el chancro cura espontáneamente.
21. La aparición de una erupción ampliamente diseminada por piel y mucosas caracteriza el estadio secundario. Las espiroquetas están presentes en las lesiones cutáneas.
22. Después de la curación espontánea de las lesiones cutáneas, el paciente entra en un período de latencia.
23. Por lo menos 10 años después de la lesión secundaria, pueden aparecer lesiones terciarias en muchos órganos denominadas gomas.
24. La sífilis congénita, por pasaje transplacentario de *T. pallidum* durante el período de latencia, puede provocar daño neurológico en el recién nacido.
25. *T. pallidum* se identifica por microscopia de campo oscuro del líquido de las lesiones primarias y secundarias.
26. Es posible utilizar numerosas pruebas serológicas, como VDRL, RPR y FTA-ABS, para detectar la presencia de anticuerpos contra *T. pallidum* durante cualquier estadio de la enfermedad.

### **Linfogranuloma venéreo (LGV)** (pp. 760-761)

27. *C. trachomatis* causa el linfogranuloma venéreo (LGV), una enfermedad que se observa fundamentalmente en regiones tropicales y subtropicales.
28. Las bacterias se diseminan por el sistema linfático y causan aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, obstrucción de los vasos linfáticos y tumefacción de los genitales externos.
29. Por lo general, se arriba al diagnóstico por detección de anticuerpos contra *C. trachomatis.*

### **Chancroide (chancro blando)** (p. 761)

30. El chancroide, una úlcera dolorosa y edematizada en las membranas mucosas de los genitales o la boca, es producida por *Haemophylus ducreyi.*

### **Vaginosis bacteriana** (pp. 761-762)

31. La vaginosis bacteriana es una infección sin inflamación causada por *Gardnerella vaginalis.*
32. El diagnóstico de *G. vaginalis* se basa en el aumento del pH vaginal, olor a aminas (pescado) y la presencia de células en clave.

## **Enfermedades virales del aparato reproductor** (pp. 762-764)

### **Herpes genital** (pp. 762-763)

1. Los virus herpes simple (HSV-1 y HSV-2) causan herpes genital.
2. Los síntomas de la infección son micción dolorosa, irritación genital y vesículas llenas de líquido.
3. El virus podría entrar en una fase latente en las células nerviosas. Las vesículas reaparecen tras un traumatismo o por cambios hormonales.
4. El herpes neonatal se contrae durante el desarrollo fetal o el nacimiento. Puede producir daño neurológico o la muerte del recién nacido.

### **Condilomas acuminados** (pp. 763-764)

5. Los papilomavirus humanos causan verrugas.
6. Algunos papilomavirus humanos que causan condilomas acuminados ocasionan cáncer del cuello uterino.

### **Sida** (p. 764)

7. El sida es una enfermedad de transmisión sexual que afecta el sistema inmunitario (véase Capítulo 19, páginas 534-544).

## **Micosis del aparato reproductor** (pp. 764-765)

### **Candidiasis** (p. 765)

1. *Candida albicans* causa UNG en los hombres y candidiasis vulvovaginal, o infección por levaduras, en las mujeres.
2. La candidiasis vulvovaginal se caracteriza por lesiones que provocan prurito e irritación.
3. Los factores predisponentes son embarazo, diabetes, tumores y tratamiento con antibióticos de amplio espectro.
4. El diagnóstico se basa en la observación del hongo y su aislamiento a partir de las lesiones.

## **Enfermedad del aparato reproductor causada por protozoos** (pp. 765-767)

### **Tricomoniasis** (pp. 765-767)

1. *Trichomonas vaginalis* causa tricomoniasis cuando aumenta el pH de la vagina.
2. El diagnóstico se basa en la observación de los protozoos en las secreciones purulentas del sitio de infección.

### **Panel de pruebas TORCH** (p. 767)

3. Los anticuerpos contra enfermedades específicas que pueden infectar al feto se detectan mediante las pruebas para TORCH.

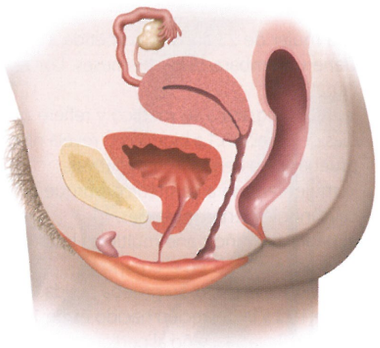
# Cuestionario de estudio

Al final del libro pueden consultarse las respuestas de las Preguntas de revisión, opciones múltiples, de razonamiento y de aplicación clínica.

## Conocimientos y comprensión

### Preguntas de revisión

1. DIBÚJELO Diagrame la vía que recorre *E. coli* para causar cistitis. Realice lo mismo para pielonefritis. Diagrame la vía que recorre *N. gonorrhoeae* para causar EIP.



2. ¿Cómo se transmiten las infecciones urinarias?
3. Explique por qué *E. coli* está implicada con frecuencia en la cistitis que afecta a las mujeres. Mencione algunos factores que predisponen a la cistitis.
4. Nombre un microorganismo que cause pielonefritis. ¿Cuáles son las puertas de entrada para los microorganismos que causan pielonefritis?
5. Complete el siguiente cuadro:

| Enfermedad | Agente etiológico | Síntomas | Método de diagnóstico | Tratamiento |
|---|---|---|---|---|
| Vaginosis bacteriana | | | | |
| Gonorrea | | | | |
| Sífilis | | | | |
| EIP | | | | |
| UNG | | | | |
| LGV | | | | |
| Chancroide | | | | |

6. Describa los síntomas del herpes genital. ¿Cuál es el agente etiológico? ¿Cuándo es menos probable que se transmita esta infección?
7. Nombre un hongo y un protozoo que puedan causar infecciones del aparato reproductor. ¿Qué síntomas le harían sospechar estas infecciones?
8. Enumere las infecciones genitales que causan infecciones congénitas y neonatales. ¿Cómo puede prevenirse la transmisión al feto o al recién nacido?
9. NÓMBRELO Los cuerpos reticulados intracelulares de esta bacteria gramnegativa se convierten en cuerpos elementales que pueden infectar una nueva célula huésped.

### Preguntas de opciones múltiples

1. ¿Cuál de los siguientes microbios o enfermedades se suele transmitir por agua contaminada?
   - **a.** *Chlamydia*
   - **b.** Leptospirosis
   - **c.** Sífilis
   - **d.** Tricomoniasis
   - **e.** Ninguna de las opciones anteriores

Utilice las siguientes opciones para responder las preguntas 2-5:

- **a.** *Candida*
- **b.** *Chlamydia*
- **c.** *Gardnerella*
- **d.** *Neisseria*
- **e.** *Trichomonas*

2. El examen microscópico de extendidos vaginales revela la presencia de eucariontes flagelados.
3. El examen microscópico de extendidos vaginales revela la presencia de células eucariontes ovoides.
4. El examen microscópico de extendidos vaginales revela la presencia de células epiteliales cubiertas por bacterias.
5. El examen microscópico de extendidos vaginales revela la presencia de cocos gramnegativos en los fagocitos.

Utilice las siguientes opciones para responder las preguntas 6-8:

- **a.** Candidiasis
- **b.** Vaginosis bacteriana
- **c.** Herpes genital
- **d.** Linfogranuloma venéreo
- **e.** Tricomoniasis

6. Difícil de tratar con farmacoterapia
7. Vesículas llenas de líquido
8. Flujo vaginal espumoso con olor a pescado

Use las opciones siguientes para responder las preguntas 9 y 10:

- **a.** *Chlamydia trachomatis*
- **b.** *Escherichia coli*
- **c.** *Mycobacterium hominis*
- **d.** *Staphylococcus saprophyticus*

9. La causa más frecuente de cistitis.
10. En los casos de UNG, el diagnóstico se realiza por PCR para detectar el DNA microbiano.

### Preguntas de razonamiento

1. La enfermedad cutánea tropical conocida como frambesia se transmite por contacto directo. Su agente causal, *Treponema pallidum pertenue*, es indistinguible de *T. pallidum*. La epidemia de sífilis ocurrida en Europa coincidió con el regreso de Cristóbal Colón del Nuevo Mundo. ¿Cómo podría haber evolucionado *T. pallidum pertenue* hasta convertirse en *T. pallidum* en el clima templado de Europa?
2. ¿Por qué el uso de duchas vaginales frecuentes puede ser un factor que predispone a la vaginosis bacteriana, la candidiasis vulvovaginal o la tricomoniasis?
3. *Neisseria* se cultiva en el medio de cultivo de Thayer-Martin, compuesto por agar chocolate y nistatina, incubado en una atmósfera de $CO_2$ al 5%. ¿Por qué este medio es selectivo para *Neisseria*?

4. La lista que figura a continuación es una clave para microorganismos que causan infecciones genitourinarias. Complete este listado con la enumeración de los géneros descritos en este capítulo en los espacios en blanco que correspondan a sus características respectivas.

Bacterias gramnegativas
- Espiroqueta
  - Aerobia: a _____
  - Anaerobia: b _____
- Coco
  - Oxidasa-positivo: c _____
- Bacilo, inmóvil
  - Requiere factor X: d _____
  - Pared grampositiva: e: _____
- Parásito intracelular estricto: f _____
- Carente de pared celular
  - Ureasa-positivo: g _____
  - Ureasa-negativo: h _____
- Hongo
  - Seudohifas: i _____
- Protozoo
  - Flagelos: j _____
- Ningún microorganismo observado/cultivado del paciente: k _____

## Preguntas de aplicación clínica

1. Una mujer de 19 años previamente sana fue internada en un hospital después de 2 días de náuseas, vómitos, dolor de cabeza y rigidez de nuca. Los cultivos de líquido cefalorraquídeo y cervicales revelaron la presencia de diplococos gramnegativos en los leucocitos; los hemocultivos fueron negativos. ¿Qué enfermedad tenía la paciente? ¿De qué manera fue probable que la adquiriera?
2. Una mujer de 28 años fue internada en un hospital de Wisconsin con antecedentes de una semana de artritis de la rodilla izquierda. Cuatro días después se examinó a un hombre de 32 años con antecedentes de 2 semanas de uretritis y dolor y tumefacción en la muñeca izquierda. Una mujer de 20 años atendida en un hospital de Filadelfia había experimentado dolor en la rodilla derecha, el tobillo izquierdo y la muñeca izquierda durante tres días. Los patógenos aislados por cultivo del líquido sinovial o uretral eran diplococos gramnegativos que necesitaban prolina para crecer. Los antibiogramas dieron los siguientes resultados:

| Antibiótico | CIM investigada (μg/mL) | CIM sensible (μg/mL) |
|---|---|---|
| Cefoxitina | 0,5 | ≤ 2 |
| Penicilina | 8 | ≤ 0,06 |
| Espectinomicina | 64 | ≤ 32 |
| Tetraciclina | 4 | ≤ 0,25 |

¿Cuál es el patógeno y cómo se transmitió esta enfermedad? ¿Cuál de los antibióticos se debe administrar para el tratamiento? ¿Cuál es la evidencia de que estos casos están relacionados?

3. Utilizando la siguiente información, determine qué enfermedad es y cómo podría haberse prevenido la enfermedad del recién nacido:

| | |
|---|---|
| 11 de mayo: | una mujer de 23 años es sometida a su primer examen prenatal. Tiene un embarazo de 4½ meses. Los resultados de la VDRL son negativos. |
| 6 de junio: | la mujer regresa a su médico y refiere una lesión labial de pocos días de duración. La biopsia no revela ninguna lesión maligna y las pruebas para herpes son negativas. |
| 1.° de julio: | la mujer regresa a su médico porque la lesión del labio continúa causándole ciertas molestias. |
| 15 de septiembre: | el padre del niño tiene múltiples lesiones en el pene y una erupción generalizada en el cuerpo. |
| 25 de septiembre: | se produce el parto. Su prueba rápida de reagina plasmática (RPR) es de 1:32 y la del recién nacido es de 1:128. |
| 1.° de octubre: | la mujer lleva a su niño al pediatra porque presenta letargo. Le dice que el niño es sano y que no debe preocuparse. |
| 2 de octubre: | el padre del bebé tiene una erupción cutánea persistente en el cuerpo y presenta una erupción en la planta de los pies y en las palmas de las manos. |
| 8 de noviembre: | el recién nacido presenta una neumonía aguda y es hospitalizado. El médico que lo ingresa encuentra signos de osteocondritis. |



## Desde la clínica

Como enfermero de salud ambiental, usted está investigando las maneras de reducir los niveles de óxido nitroso ($N_2O$) en la atmósfera. El calentamiento global es una preocupación sanitaria, y el $N_2O$ es un gas de efecto invernadero que puede absorber 300 veces más energía radiante que el dióxido de carbono. Usted sabe que los fertilizantes con nitratos son esenciales para los cultivos, pero que las emisiones de $N_2O$ están vinculadas con los niveles de nitrito del suelo. En sus experimentos, el fertilizante con inhibidores microbianos se asoció con niveles más bajos de $N_2O$ que los fertilizantes sin inhibidores. **Explique por qué los inhibidores microbianos redujeron la producción de $N_2O$.**

*Pista: lea acerca del ciclo del nitrógeno en las páginas 774-776.*

W Nota: las respuestas de **Desde la clínica** se encuentran en el sitio web de este libro.

# 27 Microbiología ambiental

En los capítulos anteriores nos centramos principalmente en la capacidad de los microorganismos de provocar enfermedades. Los microbiólogos de salud ambiental investigan de manera regular el agua para consumo a fin de garantizar que no contenga patógenos. Uno de estos patógenos, *Vibrio cholerae,* mostrado en la foto, es el tema del Caso clínico de este capítulo. También se analizarán muchas de las funciones positivas que cumplen los microbios en el ambiente. De hecho, las bacterias y otros microorganismos son esenciales para mantener la vida sobre la Tierra.

Los microbios, en especial los que pertenecen a los dominios Bacteria y Archaea, viven en los hábitats terrestres más variados. Se encuentran en fumarolas hidrotermales y también en el polo sur, donde se aislaron 5 000 bacterias por mililitro de nieve. Se han recuperado microorganismos de aberturas diminutas de rocas situadas a un kilómetro (0,62 millas) o más por debajo de la superficie del planeta. La exploración de las grandes profundidades oceánicas ha revelado que allí hay gran cantidad de microorganismos que viven en constante oscuridad y bajo presiones increíbles. También se encuentran microbios en arroyos de montaña claros formados por el derretimiento de un glaciar y en aguas casi saturadas de sales, como las del Mar Muerto.

***Vibrio cholerae.***

# Diversidad y hábitats microbianos

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

- **27-1** Definir *extremófilos* e identificar dos hábitats "extremos".
- **27-2** Definir *simbiosis*.
- **27-3** Definir *micorriza*, mencionar las diferencias existentes entre las endomicorrizas y las ectomicorrizas, y citar un ejemplo de cada una.

La diversidad de poblaciones microbianas indica que estas pueden aprovechar cualquier nicho hallado en su ambiente. En pocos milímetros de suelo, puede haber diferentes cantidades de oxígeno, luz o nutrientes. Cuando una población de microorganismos aerobios utiliza el oxígeno disponible, pueden crecer microorganismos anaerobios. Si el suelo se altera por la labranza, lombrices de tierra u otra actividad, los aerobios podrán volver a crecer para repetir este ciclo.

ASM: los microorganismos y su ambiente interactúan y se modifican entre sí.

Los microbios que viven en condiciones extremas de temperatura, acidez, alcalinidad o salinidad se denominan **extremófilos**. La mayoría de ellos son miembros del dominio Archaea. Las enzimas (**extremoenzimas**) que permiten el crecimiento en estas condiciones son de gran interés para la industria, porque pueden tolerar valores de temperatura, salinidad y pH extremos que inactivarían a otras enzimas.

Los microorganismos viven en un ambiente sumamente competitivo y deben aprovechar cualquier ventaja. Pueden metabolizar los nutrientes habituales con mayor rapidez o utilizar nutrientes que los microorganismos competidores no pueden metabolizar. Algunos, como las bacterias productoras de ácido láctico que resultan tan útiles para elaborar productos lácteos, son capaces de tornar inhóspito un nicho ambiental para los microorganismos competidores. Las bacterias que producen ácido láctico no pueden utilizar oxígeno como aceptor de electrones y solo son capaces de fermentar los azúcares a ácido láctico, lo que deja sin usar gran parte de la energía. Sin embargo, la acidez inhibe el crecimiento de microbios competidores más eficaces.

## Simbiosis

La **simbiosis** es una asociación estrecha entre dos organismos diferentes que resulta beneficiosa para uno de ellos o para ambos (recuérdese el Capítulo 14). Desde el punto de vista económico, el ejemplo de simbiosis animal-microbio más importante es el de los rumiantes, animales que tienen un órgano digestivo similar a un tanque llamado *rumen*. Los rumiantes tales como vacas y ovejas se alimentan de plantas ricas en celulosa. Las bacterias del rumen fermentan la celulosa y forman compuestos que se absorben en el tubo digestivo, pasan a la sangre y se utilizan como fuente de carbono y energía. Los protozoos del rumen se alimentan de bacterias y así controlan la población bacteriana.

Otro ejemplo importante de simbiosis es la relación entre las raíces de las plantas y ciertos hongos, denominados **micorrizas** o simbiontes micorrizales (*myco* = hongo; *rhiza* = raíz). Hay dos tipos principales de micorrizas: *endomicorrizas*, conocidas también como *micorrizas arbusculares*, y *ectomicorrizas*. Ambos tipos funcionan como los pelos de la raíz en las plantas; es decir, extienden la superficie de absorción de nutrientes, en especial del fósforo, que no es muy móvil en el suelo.



**(a)** La infección por micorrizas influye en el crecimiento de muchas plantas. La planta de pino de la izquierda fue inoculada con micorrizas; la de la derecha, no.



**(b)** Trufas. Una ectomicorriza, en general de los robles.

**Figura 27.1 Micorrizas y su considerable valor comercial.**

? ¿Por qué las micorrizas son valiosas para la captación de fósforo?

Sorprendentemente, la mayoría de las gramíneas y otras plantas dependen mucho de estos hongos para el crecimiento, y su presencia es casi universal en el reino vegetal. Por ejemplo, los encargados de plantaciones comerciales de pinos deben asegurarse de inocular suelo con micorrizas eficaces en las plántulas (Fig. 27.1a).

Las trufas, que se consideran un alimento exquisito, son ectomicorrizas, por lo general de robles (Fig. 27.1b). Los biólogos las consideran una "seta subterránea", setas que han desarrollado un método diferente, no aéreo, para distribuir sus esporas. Esta distribución depende de la capacidad de las trufas para atraer la atención de animales que las ingerirán y luego depositarán las esporas no digeridas en nuevos lugares.

**EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS**

- ✓ Identifique dos hábitats para organismos extremófilos. **27-1**
- ✓ ¿Cuál es la definición de *simbiosis*? **27-2**
- ✓ ¿Una trufa es una endomicorriza o una ectomicorriza? **27-3**

# Microbiología del suelo y ciclos biogeoquímicos

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

- **27-4** Definir *ciclo biogeoquímico*.
- **27-5** Resumir el ciclo del carbono y explicar el papel de los microorganismos en este ciclo.
- **27-6** Resumir el ciclo del nitrógeno y explicar el papel de los microorganismos en este ciclo.

**27-7** Definir *amonificación, nitrificación, desnitrificación y fijación de nitrógeno.*
**27-8** Resumir el ciclo del azufre y explicar el papel de los microorganismos en este ciclo.
**27-9** Resumir cómo puede existir sin luz una comunidad ecológica.
**27-10** Comparar los ciclos del carbono y del fósforo.
**27-11** Citar dos ejemplos del uso de las bacterias para eliminar contaminantes.
**27-12** Definir *biorremediación.*

En el suelo, miles de millones de organismos, desde microbios hasta insectos comparativamente enormes y lombrices de tierra, forman una comunidad viva vibrante. El suelo típico posee millones de bacterias por cada gramo. Un gramo de suelo podría parecer una muestra pequeña, pero puede arrojar algunas estadísticas asombrosas. Las estimaciones son que tendría 20 000 metros cuadrados de superficie. En esta muestra, la cantidad de bacterias sería de alrededor de 1 000 millones (aunque solo es posible cultivar aproximadamente el 1%) y podría contener más de un kilómetro de hifas micóticas. Aun así, solo una pequeña fracción de la superficie disponible en ese gramo de suelo está colonizada por microbios. La población microbiana es mayor en los pocos centímetros más superficiales del suelo y disminuye con rapidez a medida que aumenta la profundidad. Las bacterias son los organismos más numerosos del suelo. Si bien los actinomicetos son bacterias, se los suele considerar por separado.

Por lo general, las poblaciones bacterianas del suelo se estiman mediante recuentos de placas sobre medios nutritivos, y es probable que con este método se subestime mucho el número real. No existe un único medio nutritivo ni condiciones de cultivo que puedan cubrir todos los requerimientos nutricionales y de otro tipo de los microorganismos del suelo.

Es posible pensar en el suelo como en un "fuego biológico". Una hoja que cae de un árbol es consumida por este fuego cuando los microbios del suelo degradan su materia orgánica. Los elementos de la hoja ingresan en los **ciclos biogeoquímicos** del carbono, el nitrógeno y el azufre, que se analizarán en este capítulo. En los ciclos biogeoquímicos, los microorganismos oxidan y reducen los elementos para satisfacer sus necesidades metabólicas. (Véase la exposición sobre oxidación-reducción en el Capítulo 5, páginas 117-118). Sin los ciclos biogeoquímicos, la vida sobre la Tierra dejaría de existir.

## Ciclo del carbono

El **ciclo del carbono** es el ciclo biogeoquímico fundamental (Fig. 27.2). Todos los organismos, incluidos plantas, microbios y animales, contienen grandes cantidades de carbono en forma de compuestos orgánicos, como la celulosa, los almidones, las grasas y las proteínas. A continuación, se verá cómo se forman estos compuestos orgánicos.

En el Capítulo 5 se explicó que los autótrofos cumplen un papel esencial para la vida en la Tierra porque reducen el dióxido de carbono para formar materia orgánica. Al mirar un árbol, podría pensarse que su masa proviene del suelo sobre el que crece, pero en realidad la gran masa de celulosa del árbol deriva del 0,03% de dióxido de carbono de la atmósfera. Esto sucede como resultado de la fotosíntesis, primer paso del ciclo del carbono por el cual los fotoautótrofos *fijan* (incorporan) dióxido de carbono en sustancias orgánicas mediante el empleo de la energía de la luz solar.

En el siguiente paso del ciclo, los quimioheterótrofos como los animales y los protozoos se alimentan de los autótrofos y, a su vez, pueden servir de alimento a otros animales. Así, a medida que los compuestos orgánicos de los autótrofos son digeridos y resintetizados, los átomos de carbono del dióxido de carbono se transfieren de un organismo a otro en la cadena alimentaria.

Los quimioheterótrofos, incluidos los animales, utilizan algunas moléculas orgánicas para satisfacer sus requerimientos energéticos. Cuando esta energía se libera a través de la respiración, el dióxido de carbono vuelve a estar disponible de inmediato para reiniciar el ciclo. Gran parte del carbono queda dentro del organismo hasta que lo excreta como desecho o hasta que muere. Cuando las plantas y los animales mueren, bacterias y hongos descomponen estos compuestos orgánicos. Durante la descomposición, los compuestos orgánicos se oxidan, y el $CO_2$ retorna al ciclo.

El carbono se almacena en rocas, como la piedra caliza ($CaCO_3$), y se disuelve en los océanos como ion carbonato ($CO_3^{2-}$). Existen grandes depósitos de materia orgánica fósil en forma de combustibles fósiles, por ejemplo, carbón y petróleo. Su combustión libera $CO_2$, lo que aumenta su concentración en la atmósfera. Este aumento del dióxido de carbono atmosférico puede estar causando un **calentamiento global** de la Tierra.

Un aspecto interesante del ciclo del carbono es el gas metano ($CH_4$). Los sedimentos del suelo oceánico contienen unos 10 billones de toneladas de metano, alrededor del doble de los depósitos terrestres de combustibles fósiles, como carbón y petróleo. Más aún, las bacterias metanógenas presentes en la profundidad de los océanos producen metano en forma constante (véase página 780). El metano produce un efecto invernadero mucho más potente que el dióxido de carbono, y su liberación hacia la atmósfera sería peligrosa para el ambiente terrestre.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Qué ciclo biogeoquímico recibe mucha publicidad como factor que contribuye al calentamiento global? **27-4**
- ✓ ¿Cuál es la principal fuente de carbono de la celulosa que forma la masa de un bosque? **27-5**

### Caso clínico: agua potable, una cuestión de vida o muerte

Hace dos días Caridad, una periodista de 48 años de Miami, regresó a los Estados Unidos de un viaje de 6 semanas a varios países por una historia que está escribiendo sobre el progreso de la recuperación tras terremotos importantes. Cuando llegó a su hogar, Caridad comenzó con diarrea, que empeoró a medida que progresaba el día. Después del segundo día de diarrea profusa y de la aparición de dolor en las piernas, Caridad solicita atención en un servicio ambulatorio local. Informa que no ha tenido vómitos ni fiebre, pero tiene 10 deposiciones acuosas por día, sin sangre ni moco visible.

**¿Qué tratamiento inmediato necesita Caridad? Siga leyendo para descubrirlo.**

773 781 783 787 789 790

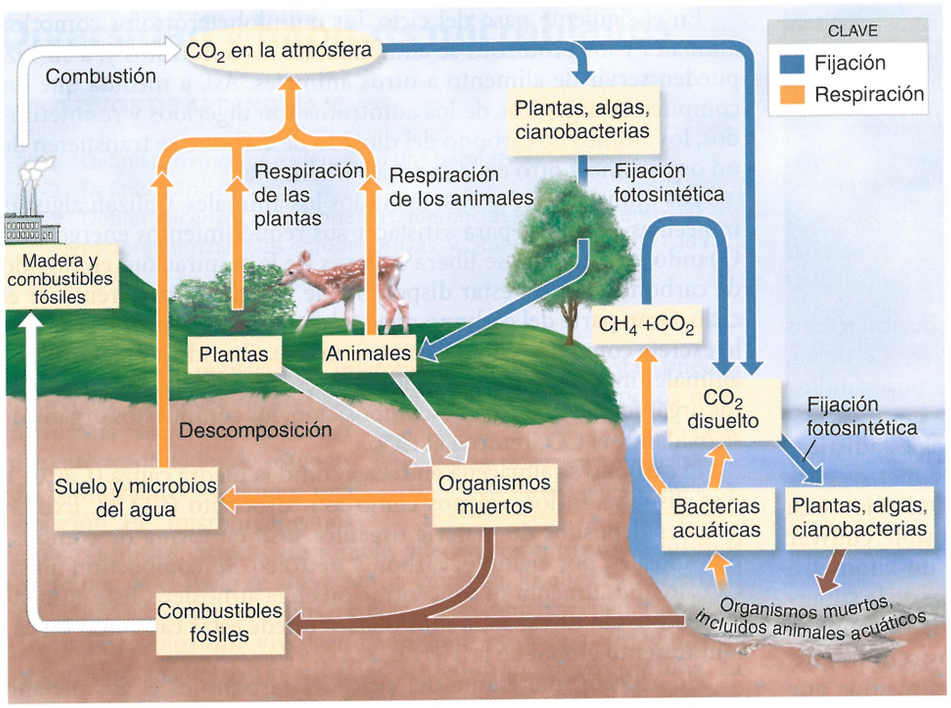



**Figura 27.2 Ciclo del carbono.** En una escala global, el regreso de $CO_2$ a la atmósfera por la respiración está estrechamente equilibrado con su eliminación por fijación. Sin embargo, la combustión de la madera y los combustibles fósiles agrega más $CO_2$ a la atmósfera. La destrucción de bosques y humedales elimina organismos fijadores de $CO_2$; en consecuencia, la cantidad de $CO_2$ atmosférico está aumentando de manera sostenida.

**?** ¿De qué manera afecta la acumulación atmosférica de dióxido de carbono el clima de la Tierra?

## Ciclo del nitrógeno

En la Figura 27.3 se ilustra el **ciclo del nitrógeno**. Todos los organismos necesitan nitrógeno para sintetizar proteínas, ácidos nucleicos y otros compuestos que contienen nitrógeno. El nitrógeno molecular ($N_2$) forma casi el 80% de la atmósfera terrestre. El nitrógeno atmosférico se debe fijar, es decir, debe captarse y combinarse en compuestos orgánicos para que las plantas puedan asimilarlo y utilizarlo. Las actividades de microorganismos específicos son importantes para la conversión del nitrógeno en formas utilizables.

### Amonificación

Casi todo el nitrógeno del suelo se encuentra en moléculas orgánicas, principalmente en las proteínas. Cuando un organismo muere, el proceso de descomposición microbiana determina la hidrólisis de las proteínas en aminoácidos. La **desaminación** consiste en la eliminación de los grupos amino de los aminoácidos, que se convierten en amoníaco ($NH_3$). Esta liberación de amoníaco se denomina **amonificación** (véase Fig. 27.3). La amonificación, que llevan a cabo muchas bacterias y hongos, puede representarse de la siguiente manera:

$$\text{Proteínas de células muertas y productos de desecho} \xrightarrow{\text{Descomposición microbiana}} \text{Aminoácidos}$$

$$\text{Aminoácidos} \xrightarrow{\text{Descomposición microbiana}} \text{Amoníaco } (NH_3)$$

El crecimiento microbiano libera enzimas proteolíticas extracelulares, que descomponen las proteínas. Los aminoácidos resultantes son transportados al interior de las células microbianas, donde tiene lugar la amonificación. El amoníaco producido tendrá distintos destinos según las condiciones del suelo (véase la exposición sobre desnitrificación, a continuación). Como el amoníaco es un gas, desaparece con rapidez de los suelos secos, pero en los suelos húmedos se solubiliza en agua y se forman iones amonio ($NH4^+$):

$$NH_3 + H_2O \longrightarrow NH4^+ OH \longrightarrow NH4^+ + OH^-$$

Las bacterias y las plantas utilizan los iones amonio de esta secuencia de reacciones para la síntesis de aminoácidos.

### Nitrificación

La siguiente secuencia de reacciones del ciclo del nitrógeno es la oxidación del nitrógeno del ion amonio para producir nitrato, un proceso denominado **nitrificación**. En el suelo, viven bacterias nitrificantes autótrofas, como las de los géneros *Nitrosomonas* y *Nitrobacter*. Estos microbios obtienen energía por oxidación de amoníaco o de nitrito. En la primera etapa, los miembros del género *Nitrosomonas* oxidan el amonio a nitrito:

$$\underset{\text{Ion amonio}}{NH4^+} \xrightarrow{\textit{Nitrosomonas}} \underset{\text{Ion nitrito}}{NO_2^-}$$

En la segunda etapa, microorganismos como *Nitrobacter* oxidan nitritos a nitratos:

$$\underset{\text{Ion nitrito}}{NO_2^-} \xrightarrow{\textit{Nitrobacter}} \underset{\text{Ion nitrato}}{NO_3^-}$$

Las plantas tienden a utilizar nitrato como fuente de nitrógeno para la síntesis de proteínas, porque el nitrato es muy móvil en el suelo y tiene más probabilidad que el amonio de llegar a la raíz de una planta. En realidad, los iones amonio constituirían una fuente

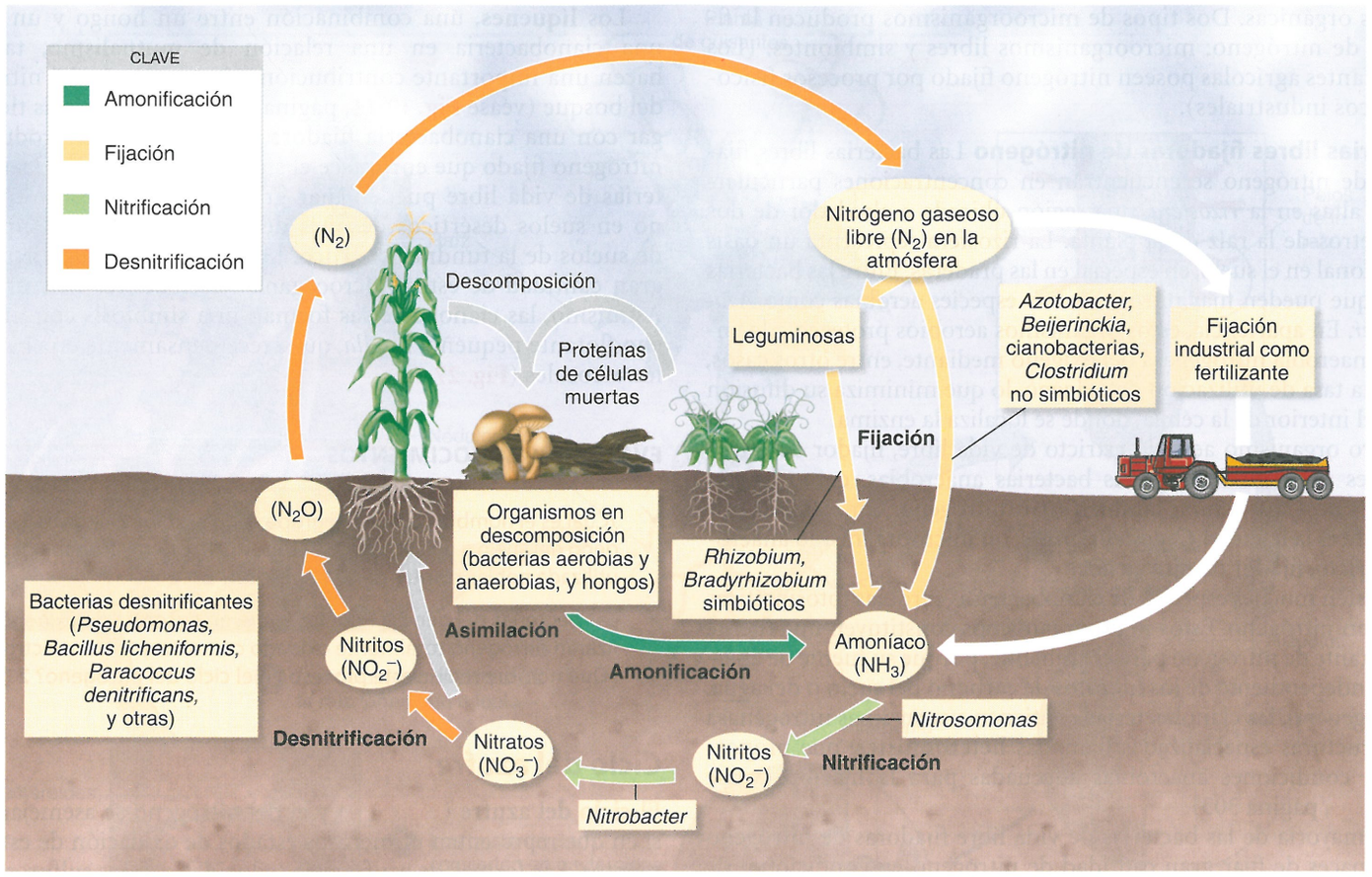



**Figura 27.3 Ciclo del nitrógeno.** Por lo general, el nitrógeno de la atmósfera pasa por fijación, nitrificación y desnitrificación. Los nitratos asimilados en plantas y animales después de la nitrificación sufren descomposición, amonificación y, después, otra vez nitrificación.

**?** ¿Qué procesos dependen exclusivamente de las bacterias?

de nitrógeno más eficaz, porque requieren menos energía para ser incorporados en las proteínas, pero estos iones positivos suelen estar unidos a partículas de arcilla negativas en el suelo, mientras que los iones de nitrato negativos están libres.

## Desnitrificación

La forma de nitrógeno resultante de la nitrificación está oxidada por completo y ya no contiene energía biológicamente utilizable. Sin embargo, puede ser usada como aceptor de electrones por los microbios que metabolizan otras fuentes de energía orgánicas en ausencia de oxígeno atmosférico (véase respiración anaerobia en el Capítulo 5, página 126-127). Este proceso, denominado **desnitrificación**, puede inducir una pérdida de nitrógeno hacia la atmósfera. La desnitrificación puede representarse de la siguiente manera:

$$\underset{\text{Ion nitrato}}{NO_3^-} \longrightarrow \underset{\text{Ion nitrito}}{NO^-} \longrightarrow \underset{\text{Óxido nitroso}}{N_2O} \longrightarrow \underset{\text{Gas nitrógeno}}{N_2}$$

La desnitrificación se produce en suelos saturados de agua, en los que escasea el oxígeno. En ausencia de oxígeno como aceptor de electrones, las bacterias desnitrificantes reemplazan los nitratos de los fertilizantes. Esto convierte gran parte del nitrato valioso en gas nitrógeno que ingresa en la atmósfera y representa una considerable pérdida económica.

## Fijación de nitrógeno

Vivimos en la base de un océano de nitrógeno gaseoso. El aire que respiramos contiene alrededor del 79% de nitrógeno, y sobre cada acre del suelo (el área de un campo de fútbol americano desde la línea de gol hasta la línea de 10 yardas opuesta o 50,6 × 80 metros) hay una columna de nitrógeno de unas 32 000 toneladas. Pero solo algunas especies de bacterias, por ejemplo las cianobacterias, pueden utilizarlo en forma directa como fuente de nitrógeno. El proceso por el cual convierten el gas nitrógeno en amoníaco se conoce como **fijación de nitrógeno**.

Todas las bacterias responsables de la fijación de nitrógeno utilizan la misma enzima, *nitrogenasa*. Se estima que la cantidad total de esta enzima esencial presente en la Tierra podría caber en un balde. La nitrogenasa es inactivada por el oxígeno. Por lo tanto, es probable que haya aparecido en las primeras etapas de la historia del planeta, antes de que la atmósfera contuviera gran cantidad de oxígeno molecular y antes de la existencia de compuestos de nitrógeno derivados de la descomposición de sus-

tancias orgánicas. Dos tipos de microorganismos producen la fijación de nitrógeno: microorganismos libres y simbiontes. (Los fertilizantes agrícolas poseen nitrógeno fijado por procesos físico-químicos industriales).

**Bacterias libres fijadoras de nitrógeno** Las bacterias libres fijadoras de nitrógeno se encuentran en concentraciones particularmente altas en la *rizosfera*, una región ubicada a alrededor de dos milímetros de la raíz de la planta. La rizosfera representa un oasis nutricional en el suelo, en especial en las praderas. Entre las bacterias libres que pueden fijar nitrógeno, hay especies aerobias como *Azotobacter*. En apariencia, estos organismos aerobios protegen a la enzima anaerobia nitrogenasa del oxígeno mediante, entre otros casos, una alta tasa de utilización de oxígeno, lo que minimiza su difusión hacia el interior de la célula, donde se localiza la enzima.

Otro organismo aerobio estricto de vida libre, fijador de nitrógeno, es *Beijerinckia*. Algunas bacterias anaerobias, como ciertas especies de *Clostridium*, también fijan nitrógeno. Un ejemplo importante es la bacteria *C. pasteurianum*, un microorganismo anaerobio estricto, fijador de nitrógeno.

Existen muchas especies de cianobacterias aerobias fotosintéticas que fijan nitrógeno. Estos microorganismos constituyen una fuente importante de nitrógeno para el ambiente, porque su fuente de energía es independiente de los hidratos de carbono del suelo o del agua. Por lo general, las cianobacterias contienen sus enzimas nitrogenasa en estructuras especializadas llamadas **heteroquistes**, que proporcionan condiciones anaerobias adecuadas para la fijación (véase Fig. 11.13, página 303).

La mayoría de las bacterias de vida libre fijadoras de nitrógeno son capaces de fijar gran cantidad de nitrógeno en condiciones de laboratorio. En cambio, en el suelo suele haber escasez de hidratos de carbono utilizables como fuente de energía para reducir el nitrógeno a amoníaco, que luego es incorporado a las proteínas. No obstante, las bacterias fijadoras de nitrógeno hacen contribuciones importantes a la economía del nitrógeno en áreas como praderas, bosques y la tundra del ártico.

**Bacterias simbióticas fijadoras de nitrógeno** Las bacterias simbióticas fijadoras de nitrógeno desempeñan un papel más importante aún en el crecimiento de las plantas para la producción de cultivos. Los miembros de los géneros *Rhizobium, Bradyrhizobium* y otros infectan las raíces de leguminosas como la soja, las judías, los guisantes, los cacahuetes, la alfalfa y el trébol. (Estas plantas importantes para la agricultura son solo algunas de las miles de especies de leguminosas conocidas, muchas de las cuales son arbustos o árboles pequeños que se encuentran en suelos pobres en muchos lugares del mundo). Estas bacterias, conocidas en general como Rhizobia, están adaptadas a ciertas especies de leguminosas, en las que forman **nódulos de raíz** (Fig. 27.4). Luego se fija el nitrógeno mediante un proceso de simbiosis entre la planta y la bacteria. La planta proporciona a las bacterias condiciones anaerobias y nutrientes para el crecimiento, y la bacteria fija el nitrógeno para que la planta pueda incorporarlo a las proteínas.

Hay otros ejemplos similares de fijación de nitrógeno por simbiosis, *Frankia*, en plantas no leguminosas, como los alisos. El crecimiento de alisos en un acre puede fijar alrededor de 50 kg de nitrógeno por año; estos árboles hacen una importante contribución a la economía del bosque.

Los **líquenes**, una combinación entre un hongo y un alga o una cianobacteria en una relación de mutualismo, también hacen una importante contribución a la economía del nitrógeno del bosque (véase Fig. 12.11, página 332). Si la simbiosis tiene lugar con una cianobacteria fijadora de nitrógeno, el producto es nitrógeno fijado que enriquece el suelo del bosque. Las cianobacterias de vida libre pueden fijar grandes cantidades de nitrógeno en suelos desérticos después de las lluvias y en la superficie de suelos de la tundra del ártico. Los arrozales pueden acumular gran cantidad de estos microorganismos fijadores de nitrógeno. Asimismo, las cianobacterias forman una simbiosis con un helecho flotante pequeño, *Azolla*, que crece densamente en el agua de los arrozales (Fig. 27.5).

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Cuál es el nombre común del grupo de microbios que oxidan el nitrógeno del suelo a una forma que es móvil allí y tiene probabilidad de ser utilizada por las plantas para la nutrición? **27-6**
- ✓ Las bacterias del género *Pseudomonas*, en ausencia de oxígeno, utilizarán nitrógeno totalmente oxidado como aceptor de electrones. ¿Qué nombre recibe este proceso en el ciclo del nitrógeno? **27-7**

## Ciclo del azufre

El **ciclo del azufre** (Fig. 27.6) y el del nitrógeno se asemejan entre sí en que representan numerosos estados de oxidación de estos elementos. Las formas de azufre más reducidas son los sulfuros, como el gas oloroso sulfuro de hidrógeno ($H_2S$). Al igual que el ion amonio del ciclo del nitrógeno, este es un compuesto reducido que suele formarse en condiciones anaerobias. A su vez, representa una fuente de energía para las bacterias autótrofas. Estas bacterias convierten el azufre reducido del $H_2S$ en gránulos de azufre elemental y en sulfatos completamente oxidados ($SO_4^{2-}$).

Varias bacterias fotótrofas, como las sulfurosas verdes y púrpura, también oxidan $H_2S$ y forman gránulos internos de azufre coloreados (véase Fig. 11.14, página 304). Al igual que *Beggiatoa*, son más capaces de oxidar el azufre a iones sulfato. Es importante reconocer que estos microorganismos utilizan la luz como fuente de energía; el sulfuro de hidrógeno se emplea para reducir $CO_2$ (véase Capítulo 5, página 133).

Las plantas y las bacterias incorporan sulfatos que forman parte de los aminoácidos azufrados de los animales y de los seres humanos. Allí, forman puentes disulfuro que confieren estructura a las proteínas. Al descomponerse las proteínas, en un proceso llamado **desasimilación**, el azufre se libera como sulfuro de hidrógeno y reingresa en el ciclo.

## Vida sin luz solar

Interesa destacar que algunas comunidades biológicas pueden existir sin fotosíntesis porque aprovechan la energía del $H_2S$. En el Capítulo 11 (página 304) se presentan ecuaciones que muestran la similitud entre la fotosíntesis y el uso quimioautótrofo del $H_2S$. Estas comunidades existen, por ejemplo, en respiraderos de las profundidades

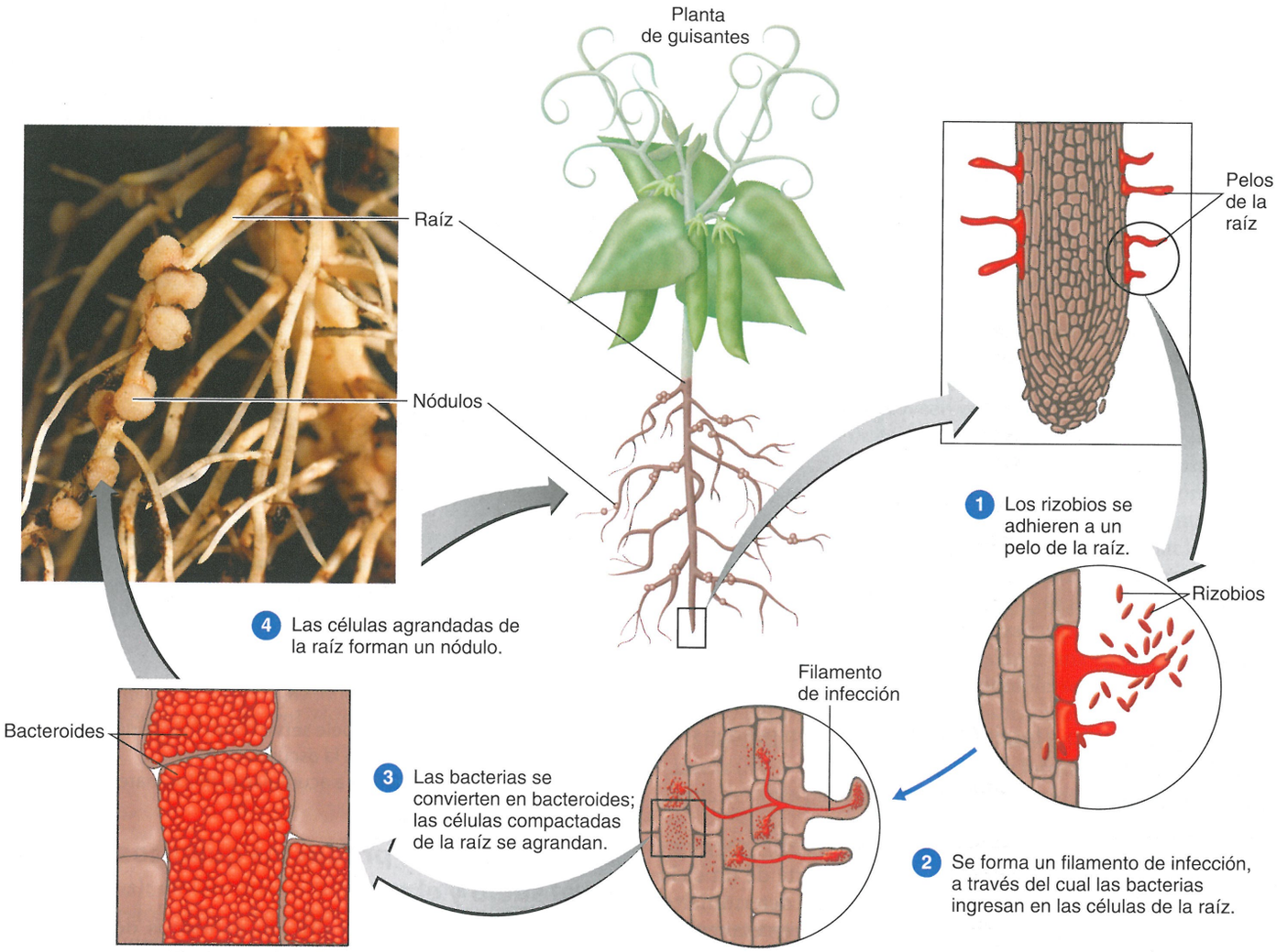



**Figura 27.4 Formación de un nódulo de raíz.** Los miembros de los géneros fijadores de nitrógeno *Rhizobium* y *Bradyrhizobium* forman estos nódulos en las leguminosas. Esta asociación de mutualismo es beneficiosa tanto para la planta como para las bacterias.

**?** En la naturaleza, ¿es más probable que las leguminosas sean valiosas en suelos agrícolas ricos o en suelos desérticos pobres?

oceánicas. Se han descubierto cuevas profundas totalmente aisladas de la luz solar que también albergan comunidades biológicas similares. En estos sistemas, los **productores primarios** son las bacterias quimioautótrofas, más que las plantas o los microorganismos fotoautótrofos.

Recientemente se descubrió otro ecosistema microbiano que funciona sin luz solar a 1 km de profundidad dentro de rocas, como esquistos, granitos y basaltos. Estas bacterias, denominadas **endolitos** (dentro de las rocas), deben crecer casi en ausencia de oxígeno y con mínimo aporte de nutrientes. El dióxido de carbono disuelto en el agua sirve como fuente de carbono y se producen sustancias orgánicas celulares. Una parte se excreta o se libera luego de la muerte y lisis del microbio, y puede ser utilizada para el crecimiento de otros microbios. En este ambiente, el ingreso de nutrientes, en especial de

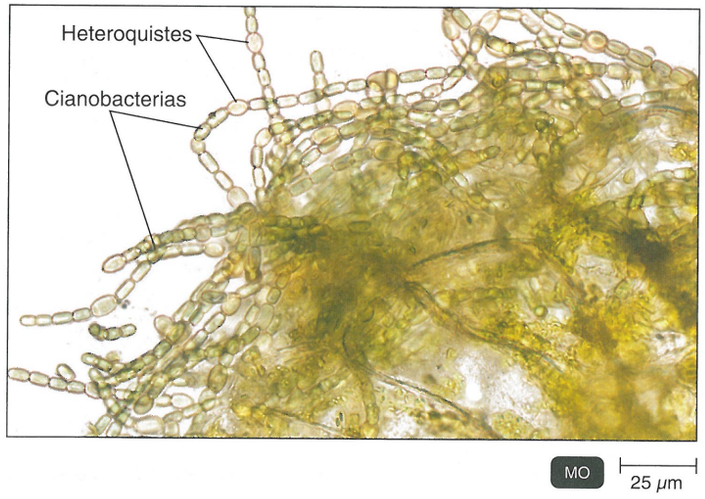
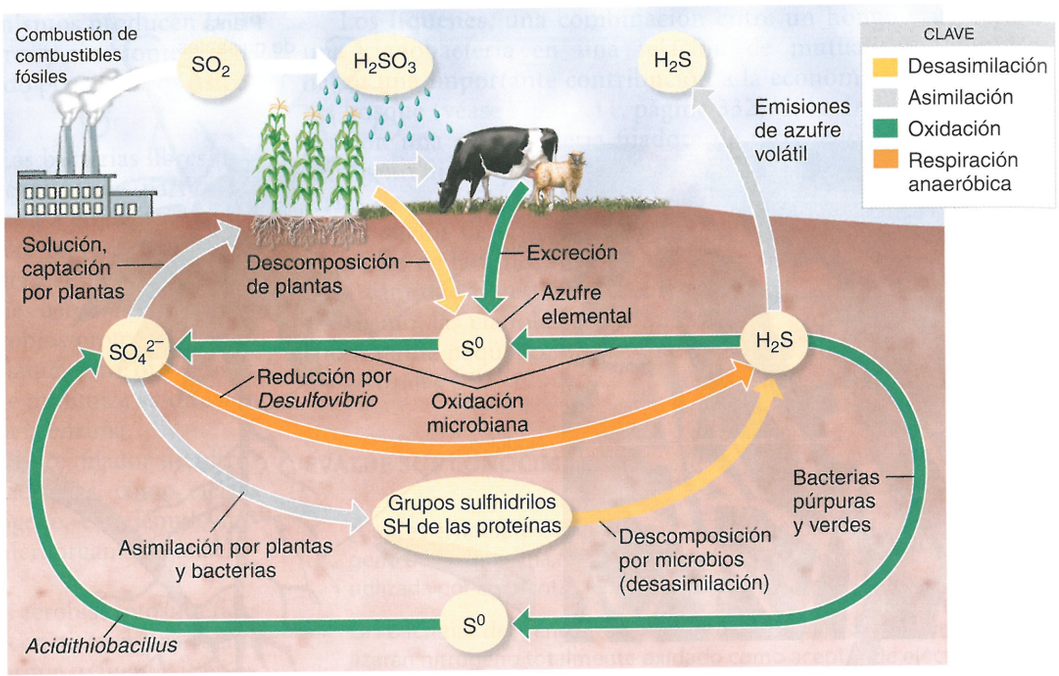



**Figura 27.5 Simbiosis *Azolla*-cianobacterias.** Corte a través de la hoja de un helecho de agua dulce *Azolla*. La cianobacteria *Anabaena azollae* se visualiza como cadenas de células dentro de la cavidad de la hoja.

**?** ¿Cuál es la principal contribución de las cianobacterias como simbiontes?

**Figura 27.6 Ciclo del azufre.** Las formas reducidas de azufre, como $H_2S$ y el azufre elemental ($S^0$) son fuentes de energía para algunos microbios en condiciones aerobias o anaerobias. En condiciones anaerobias, el $H_2S$ puede utilizarse como sustituto del $H_2O$ en la fotosíntesis por bacterias sulfurosas púrpuras y verdes (véase página 304) para producir $S^0$. En condiciones anaerobias, ciertas bacterias utilizan las formas oxidadas de azufre, como sulfatos ($SO_4^{2-}$), se utilizan como aceptores de electrones, como sustituto del oxígeno. Muchos organismos asimilan sulfatos para sintetizar los grupos —SH de las proteínas.




**?** ¿Por qué todos los organismos necesitan una fuente de azufre?

nitrógeno, es muy pequeño, y los tiempos de generación pueden medirse en muchos años.

## Ciclo del fósforo

Otro elemento nutricional importante que forma parte de un ciclo biogeoquímico es el fósforo. Su disponibilidad puede determinar si es posible el crecimiento de plantas y otros organismos en esa región. Más adelante en este capítulo se consideran los problemas asociados con el exceso de fósforo (eutroficación).

El fósforo existe sobre todo como iones fosfato ($PO_4^{3-}$) y sufre muy pocos cambios de su estado de oxidación. En cambio, el **ciclo del fósforo** implica alteraciones de formas solubles a insolubles y de fosfato orgánico a inorgánico, a menudo en relación con el pH. Por ejemplo, el ácido producido por bacterias como *Acidithiobacillus* puede solubilizar el fosfato de las rocas. A diferencia de otros ciclos, no existen productos volátiles que contengan fósforo que permitan el retorno de este a la atmósfera, como sucede con el dióxido de carbono, el gas nitrógeno y el dióxido de azufre. Por lo tanto, el fósforo tiende a acumularse en los mares. Es posible recuperarlo explotando los sedimentos del suelo de mares antiguos, en su mayor parte como depósitos de fosfato de calcio. Las aves marinas también extraen el fósforo del mar pues se alimentan de peces que contienen fósforo y lo depositan como guano (excremento de las aves). Desde hace tiempo, ciertas islas pequeñas habitadas por estas aves son explotadas por estos depósitos como fuente de fósforo para fertilizantes.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ Ciertas bacterias no fotosintéticas acumulan gránulos de azufre dentro de la célula. ¿Las bacterias utilizan sulfuro de hidrógeno o sulfatos como fuente de energía? **27-8**
- ✓ ¿Qué sustancia química suele servir como fuente de energía para organismos que sobreviven en la oscuridad? **27-9**
- ✓ ¿Por qué el fósforo tiende a acumularse en los mares? **27-10**

## Degradación de productos químicos sintéticos en el suelo y el agua

Se da por sentado que los microorganismos del suelo degradan las sustancias que lo penetran. Las sustancias orgánicas naturales, como hojas caídas de los árboles o restos de animales, se degradan con facilidad. Sin embargo, en esta era industrial penetran en el suelo muchas sustancias químicas artificiales (**xenobióticos**), como los plásticos. De hecho, estos últimos representan alrededor de un cuarto de los residuos municipales. Una solución propuesta al problema es el desarrollo de plásticos biodegradables fabricados de ácido poliláctico (PLA) producido por fermentación del ácido láctico. Cuando se convierte en abono (véase **Fig. 27.8**), el plástico de PLA se degrada en unas pocas semanas. Los plásticos a base de PLA están apareciendo en una serie de productos comerciales, como botellas de agua y tazas descartables. Otra versión de plástico biodegradable, fabricado también a partir de azúcares de maíz fermentados, se denomina polihidroxialcanoato o PHA. Los productos fabricados con PHA (Mirel®) se degradan con mayor facilidad y pueden resistir temperaturas más altas durante el uso, pero son más costosos que el PLA. Muchas sustancias químicas sintéticas, por ejemplo los plaguicidas, son muy resistentes a la degradación microbiana. Un ejemplo bien conocido es el insecticida DDT, tan resistente que se acumula en el ambiente hasta niveles nocivos.

Pequeñas diferencias en la estructura química pueden implicar grandes diferencias de biodegradabilidad. El ejemplo clásico es el de dos herbicidas: 2,4-D (sustancia química común utilizada para eliminar malas hierbas del césped) y 2,4,5-T (empleado para



**Figura 27.7 Biorremediación en un derrame de petróleo en Alaska.** Una directora de laboratorio estudia los tanques "antes" y "después" de agua aceitosa del derrame de petróleo en el Golfo. El tanque de la derecha contiene el agua después de 30 días de reducción por bacterias que ingieren petróleo.

**?** ¿La fórmula química de la mayoría de los productos derivados del petróleo contiene nitrógeno o fósforo? (*Pista:* véase **Aplicaciones de la microbiología,** página 31 del **Capítulo 2**).

eliminar arbustos); ambos eran componentes del agente naranja, utilizado para desfoliar las selvas durante la guerra de Vietnam. El agregado de un único átomo de cloro a la estructura del 2,4-D prolonga su persistencia en el suelo de unos pocos días a un período indefinido.

Un problema cada vez más importante es la filtración hacia aguas subterráneas de sustancias tóxicas que no son biodegradables o que se degradan con mucha lentitud. Estas sustancias pueden provenir de rellenos sanitarios, residuos industriales ilegales o de plaguicidas aplicados a cultivos agrícolas.

## Biorremediación

Se denomina **biorremediación** al uso de microbios para eliminar o degradar sustancias contaminantes. Uno de los ejemplos más dramáticos de contaminación química es el derrame de petróleo secundario al naufragio de buques petroleros. Se produce biorremediación natural porque, en condiciones aerobias, los microbios atacan el petróleo. Sin embargo, los microbios suelen obtener sus nutrientes a partir de soluciones acuosas, y los productos derivados del petróleo son relativamente insolubles. Además, los hidrocarburos del petróleo carecen de elementos esenciales, como nitrógeno y fósforo. La provisión de "fertilizantes" que contienen nitrógeno y fósforo a estas bacterias aumenta mucho la biorremediación de los derrames de petróleo (**Fig. 27.7**). El agregado de estos microbios especializados se denomina **bioaumentación** (véase **Aplicaciones de la microbiología** del **Capítulo 2**, página 31).

## Residuos sólidos municipales

Los residuos sólidos municipales (basura) se colocan en grandes rellenos sanitarios compactados. En gran medida, las condiciones son anaerobias, y los microorganismos no pueden atacar de manera eficaz ni siquiera sustancias supuestamente biodegradables como el papel. De hecho, no es del todo inusual recuperar un diario legible de 20 años de antigüedad. Pero estas condiciones anaerobias promueven la actividad de los mismos metanógenos utilizados en la operación de digestión anaeróbica de lodos para tratar las aguas residuales (véase página 787). El metano producido puede recuperarse mediante perforaciones del suelo y utilizarse para generar electricidad, o es posible purificarlo e introducirlo en las cañerías del gas natural (véase **Fig. 28.11**, página 806). En los Estados Unidos, estos sistemas forman parte del diseño de muchos rellenos sanitarios, algunos de los cuales proveen energía a plantas industriales y hogares.

La **formación de compost** es un proceso que utilizan los jardineros para convertir restos de plantas en el equivalente del humus natural. Una pila de hojas o de césped cortado sufre degradación microbiana. En condiciones favorables, las bacterias termófilas aumentan la temperatura del compost a 55 o 60 °C en un par de días. Al bajar la temperatura, se hace girar la pila para renovar el suministro de oxígeno, y se produce un segundo aumento de temperatura. Con el tiempo, las poblaciones de microbios termófilos son reemplazadas por poblaciones mesófilas que continúan lentamente la conversión a una sustancia estable similar al humus. Cuando hay espacio disponible, se utilizan hileras (pilas bajas y largas) para convertir los residuos municipales en compost, que se distribuyen y se revuelven periódicamente mediante maquinaria especializada (**Fig. 27.8**). Estos métodos de formación de compost se emplean cada vez más para el tratamiento de residuos municipales.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Por qué los derivados del petróleo son naturalmente resistentes al metabolismo por la mayoría de las bacterias? **27-11**
- ✓ ¿Cuál es la definición del término *biorremediación*? **27-12**



Residuos municipales sólidos removidos por una máquina especialmente diseñada

**Figura 27.8 Formación de compost con residuos municipales.**

**?** Una pila de compost formada por césped y hojas es rica en carbono; ¿posee también gran cantidad de nitrógeno?

# Microbiología acuática y tratamiento de las aguas residuales

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

**27-13** Describir los hábitats de agua dulce y de agua salada de los microorganismos.

**27-14** Explicar por qué la contaminación de las aguas residuales es un problema tanto sanitario como ecológico.

**27-15** Analizar las causas y los efectos de la eutroficación.

**27-16** Explicar cómo se investiga la pureza bacteriológica del agua.

**27-17** Describir de qué manera se eliminan los patógenos del agua potable.

**27-18** Comparar el tratamiento primario, secundario y terciario de las aguas residuales.

**27-19** Mencionar algunas de las actividades bioquímicas que tienen lugar en un digerido de lodo anaeróbico.

**27-20** Definir *demanda bioquímica de oxígeno (DBO), sistema de lodos activados, filtro de goteo, tanque séptico* y *estanque de oxidación*.

La **microbiología acuática** es el estudio de los microorganismos y sus actividades en aguas naturales, como lagos, estanques, arroyos, ríos, estuarios y océanos.

## Microorganismos acuáticos

La presencia de gran cantidad de microorganismos en una masa de agua indica altos niveles de nutrientes. El agua contaminada por sistemas de aguas cloacales o por residuos orgánicos industriales biodegradables contiene una cantidad relativamente elevada de bacterias. De manera similar, los estuarios de los océanos (alimentados por ríos) tienen mayor nivel de nutrientes y, por lo tanto, mayores poblaciones microbianas que otras aguas costeras.

En el agua, sobre todo en aquella con bajas concentraciones de nutrientes, los microorganismos tienden a crecer sobre superficies estáticas y sobre partículas. De esta manera, el microorganismo entra en contacto con más nutrientes que si estuviera suspendido en forma aleatoria y flotara libremente con la corriente. Muchas bacterias cuyo hábitat principal es el agua poseen apéndices y estructuras que les permiten adherirse a diversas superficies. Un ejemplo es *Caulobacter* (véase **Fig. 11.2**, página 294).

### Microflora de agua dulce

Un lago o un estanque típico sirve como ejemplo de las diversas zonas y los tipos de microbios hallados en una masa de agua dulce. En la **zona litoral** a lo largo de la orilla, la luz penetra a través de ella y tiene gran cantidad de vegetación con raíces. La **zona limnética** está formada por la superficie de la zona de aguas abiertas alejada de la orilla. La **zona profunda** es la que se ubica por debajo de la zona limnética. La **zona béntica** contiene el sedimento del fondo.

Las poblaciones microbianas de las masas de agua dulce son afectadas principalmente por la disponibilidad de oxígeno y de luz. En muchos aspectos, la luz es el recurso más importante, porque las principales fuentes de sustancias orgánicas, y por lo tanto de energía, en el lago son las algas fotosintéticas. Estos organismos son los productores primarios en un lago que mantiene una población de bacterias, protozoos, peces y otros seres acuáticos. Las algas fotosintéticas se localizan en la zona limnética.

Como sabe cualquier propietario de un acuario, el oxígeno no se difunde muy bien en el agua. Los microorganismos que crecen con nutrientes de aguas estancadas utilizan con rapidez el oxígeno disuelto. En el agua sin oxígeno, los peces mueren y la actividad de los anaerobios produce olores. La acción de las olas en las capas superficiales o el movimiento de agua en los ríos tienden a aumentar la cantidad de oxígeno en toda el agua y ayudan al crecimiento de poblaciones de bacterias aerobias. Por consiguiente, el movimiento mejora la calidad del agua y ayuda a degradar los nutrientes contaminantes.

Las capas de agua de la zona profunda y de la zona béntica tienen baja concentración de oxígeno y menos luz. El crecimiento de algas cerca de la superficie a menudo filtra la luz, y no es inusual que los microbios fotosintéticos de las zonas más profundas utilicen luz de longitudes de onda diferentes de las que usan los organismos fotosintéticos de la capa superficial (véase **Fig. 12.12a**, página 333).

En la zona profunda se encuentran las bacterias sulfurosas verdes y púrpuras. Estas bacterias son microorganismos fotosintéticos anaerobios que metabolizan $H_2S$ a azufre y sulfato en los sedimentos basales de la zona béntica.

En el sedimento de la zona béntica se encuentran bacterias como *Desulfovibrio* que utilizan sulfato ($SO_4^{2-}$) como aceptor de electrones y lo reducen a $H_2S$. Las bacterias productoras de metano también forman parte de estas poblaciones bénticas anaerobias. Estas bacterias producen metano en pantanos, marismas o en sedimentos basales. En estos últimos son frecuentes las especies de *Clostridium*, que pueden incluir los agentes etiológicos del botulismo, en particular los que causan brotes de esta enfermedad en aves acuáticas.

### Microflora de agua salada

A medida que se expande el conocimiento de la vida microbiana en los océanos, en gran parte identificada por métodos de RNA ribosómico (véase la explicación de la FISH en el **Capítulo 10**, página 283), los biólogos son cada vez más conscientes de la importancia de los microbios oceánicos. En su mayor parte, estos organismos son Archaea, que se adaptan muy bien a las agresiones ambientales y tienen bajos requerimientos de energía. Hasta ahora se ha llegado a la conclusión de que casi un tercio de la vida en el planeta está representada por microbios que no viven en las aguas oceánicas, sino que lo hacen debajo del fondo marino. Estos microbios producen inmensas cantidades de gas metano que podría dañar el ambiente si se liberara a la atmósfera.

En las capas más superficiales del océano, relativamente iluminadas por el sol, abundan las cianobacterias de los géneros *Synechococcus* y *Prochlorococcus*. Las poblaciones de diferentes cepas varían a distintas profundidades según sus adaptaciones a la luz solar disponible. Una gota de agua de mar podría contener 20 000 células de *Prochlorococcus*, una esfera diminuta de menos de 0,7 µm de diámetro. Esta población invisible de microorganismos microscópicos ocupa los 100 metros superiores del océano y ejerce una gran influencia sobre la vida en la Tierra. La vida en el océano depende en gran medida de estos microorganismos fotosintéticos, el **fito-**

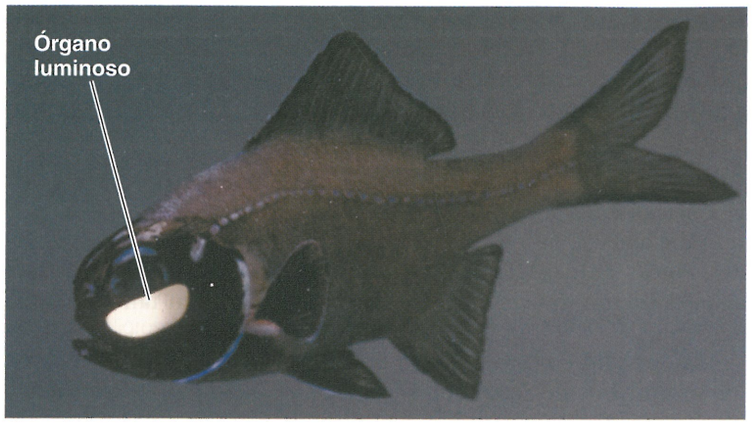



**Figura 27.9 Bacterias bioluminiscentes como órganos luminosos en el pez.** Este es un pez luminoso del fondo del mar (*Photoblepharon palpebratus*). El órgano luminoso que se encuentra debajo del ojo puede estar cubierto por una delgada lámina de tejido.

? ¿Cuál es la enzima responsable de la bioluminiscencia?

**plancton** marino (término derivado del griego que significa plantas errantes).

Bacterias fotosintéticas como estas forman la base de la cadena alimentaria del océano. En cada litro de agua de mar, miles de millones de ellas duplican su número en pocos días y son consumidas aproximadamente a la misma velocidad por predadores microscópicos. Fijan el dióxido de carbono para formar sustancias orgánicas que, por último, son liberadas como sustancias orgánicas disueltas y utilizadas por las bacterias heterótrofas del océano. Una cianobacteria, *Trichodesmiun,* fija el nitrógeno y ayuda a reponer el que se pierde cuando los organismos se hunden en las profundidades oceánicas. Inmensas poblaciones de otra bacteria, *Pelagibacter ubique,* metabolizan los desechos de estas poblaciones fotosintéticas (véase **Diversidad microbiana** en el **Capítulo 11**, página 315).

A más de 100 metros de profundidad, los miembros de Archaea comienzan a dominar la vida microbiana. Gran parte de la biomasa microbiana de los océanos está formada por miembros del plancton de este grupo del género *Crenarchaeota.* Estos microorganismos están bien adaptados a las temperaturas frías y a los bajos niveles de oxígeno de las profundidades del océano. Su fuente principal de carbono es el $CO_2$ disuelto.

Un aspecto interesante de la vida en el fondo del mar es la **bioluminiscencia**, o emisión de luz, microbiana. Muchas bacterias son luminiscentes, y algunas de ellas establecen relaciones simbióticas con peces de la zona béntica. A veces, estos peces utilizan el brillo de sus bacterias residentes como ayuda para atraer y capturar a sus presas en la completa oscuridad de la profundidad del océano (**Fig. 27.9**). Estos organismos bioluminiscentes poseen una enzima llamada *luciferasa* que capta electrones de las flavoproteínas en la cadena de transporte de electrones y luego emite parte de la energía del electrón como un fotón de luz (véase **Aplicaciones de la microbiología**, página 783).

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Las bacterias sulfurosas púrpuras y verdes son organismos fotosintéticos, pero en general se encuentran en zonas profundas de agua dulce y no en la superficie. ¿Por qué? **27-13**

## Papel de los microorganismos en la calidad del agua

En la naturaleza, el agua rara vez es totalmente pura. Hasta el agua de lluvia se contamina al caer a la Tierra.

### Contaminación del agua

La forma de contaminación del agua que representa nuestro principal interés es la microbiana, en especial por microorganismos patógenos.

**Transmisión de enfermedades infecciosas** El agua subterránea se filtra y así se eliminan la mayoría de los microorganismos. Por ese motivo, el agua de los manantiales y de los pozos profundos suele ser de buena calidad. La forma más peligrosa de contaminación es la causada por materia fecal que ingresa en el suministro de agua. Muchas enfermedades se perpetúan a través de la transmisión fecal-oral, en la cual un microorganismo patógeno es eliminado en las heces humanas o de animales, contamina el agua y luego es ingerido (véase **Capítulo 25**). En términos generales, se estima que las enfermedades transmitidas por el agua son responsables de más de 2 millones de muertes anuales, en especial en niños menores de 5 años.

La fiebre tifoidea y el cólera, causados por bacterias que solo se excretan en heces humanas, son ejemplos de estas enfermedades. En las naciones desarrolladas, las mejoras del saneamiento, incluido el uso de lechos de filtros de arena, han reducido mucho la incidencia.

**Contaminación química** Es difícil prevenir la contaminación química del agua. Las sustancias químicas utilizadas en la industria y en la agricultura que se filtran desde la tierra ingresan en el agua en grandes cantidades y en formas que son resistentes a la biodegradación. A menudo, las aguas rurales tienen cantidades excesivas de nitratos de los fertilizantes agrícolas. Tras la ingestión, las bacterias del tubo digestivo convierten el nitrato en nitrito. El nitrito compite por el oxígeno en la sangre y es particularmente probable que provoque daño en los lactantes.

Un ejemplo de contaminación química es el uso de detergentes sintéticos desarrollados inmediatamente después de la Segunda Guerra Mundial. Estos detergentes reemplazaron con rapidez muchos de los jabones que se utilizaban en ese entonces. Como los nue-

### Caso clínico

El médico prescribe una dosis única de doxiciclina y le dice a Caridad que beba líquidos en abundancia. También le pregunta qué países ha visitado. Ella le informa que ha estado en China, Filipinas, Haití, Chile e Indonesia. Antes de enfermarse, Caridad no había tenido problemas de salud. Justo antes de abandonar Haití para regresar a su país, había comido camarones y gambas fritos comprados en un mercado local y preparados por una familia del lugar. También recordó que había bebido un vaso de agua con la cena; no sabía si era agua embotellada.

**¿Qué causa de la intensa diarrea de Caridad debe sospechar el médico?**



**Figura 27.10 Marea roja.** Esta floración acuática se debe al exceso de nutrientes en el agua. El color se debe a la pigmentación de los dinoflagelados.

? ¿Cuál es la fuente de energía primaria de los dinoflagelados que producen estas floraciones acuáticas?

vos detergentes no eran biodegradables, se acumularon rápidamente en los cursos agua. En algunos ríos era posible ver grandes balsas de espuma de detergente arrastradas por la corriente. Estos detergentes fueron reemplazados por nuevas fórmulas sintéticas biodegradables.

Sin embargo, los detergentes biodegradables también representan un problema ambiental porque suelen contener fosfatos. Lamentablemente, los fosfatos atraviesan los sistemas cloacales casi sin modificarse y pueden inducir **eutroficación**, que se debe a la superabundancia de nutrientes.

Para comprender el concepto de eutroficación, recuérdese que las algas y las cianobacterias obtienen energía de la luz solar y carbono a partir del dióxido de carbono disuelto en el agua. Por consiguiente, en la mayoría de las aguas, solo los suministros de nitrógeno y fósforo siguen siendo inadecuados para el crecimiento de las algas. Estos dos nutrientes pueden llegar al agua a partir de residuos domésticos, agrícolas e industriales cuando el tratamiento no se realiza o es inadecuado. Estos nutrientes adicionales causan un denso crecimiento acuático llamado **floración de algas**. Como muchas cianobacterias son capaces de fijar nitrógeno de la atmósfera, estos microorganismos fotosintéticos solo necesitan trazas de fósforo para iniciar la floración. Una vez que la eutroficación causa floraciones de algas o cianobacterias, el efecto final es similar al del agregado de sustancias orgánicas biodegradables. En el corto plazo, estas algas y cianobacterias producen oxígeno. Sin embargo, finalmente mueren y son degradadas por bacterias. Durante el proceso de degradación, el oxígeno del agua se consume, lo que puede causar la muerte de los peces. Los restos de sustancias orgánicas no degradadas se depositan en la base y aceleran el relleno del lago.

Es probable que las mareas rojas de fitoplancton productor de toxinas (Fig. 27.10), que se mencionaron en el Capítulo 12, se deban a un exceso de nutrientes provenientes de las corrientes ascendentes oceánicas o de residuos terrestres. Además de los efectos de la eutroficación, este tipo de proliferación biológica puede afectar la salud humana. Los mariscos, sobre todo las almejas o moluscos similares que se alimentan de este plancton, se vuelven tóxicos para el ser humano.

Es probable que las principales fuentes de fosfatos de los lagos y los arroyos sean los residuos municipales que contienen detergentes. En consecuencia, en muchos lugares está prohibido el uso de detergentes y fertilizantes con fosfato.

## Análisis de la pureza del agua

Históricamente, la mayor parte de la preocupación acerca de la pureza del agua se ha relacionado con la transmisión de enfermedades. Por lo tanto, se han desarrollado pruebas que determinan si el agua es segura; muchas de estas pruebas se aplican también a los alimentos.

Sin embargo, no es práctico que solo se busquen patógenos en los suministros de agua. Por un lado, si se buscaran los patógenos causantes del cólera o de la fiebre tifoidea en el sistema de agua, la detección sería demasiado tardía para prevenir un brote de la enfermedad. Además, sería probable que estos patógenos estuvieran presentes en pequeñas cantidades y que no aparecieran en las muestras estudiadas.

Las pruebas de pureza del agua que se usan en la actualidad tienen por objetivo la detección de **microorganismos indicadores** particulares. Existen varios criterios para un microorganismo indicador. El más importante es que se halle presente en las heces humanas de manera constante, en cantidades importantes, de modo que su detección sea un buen indicador de la contaminación del agua con desechos humanos. Los microorganismos indicadores también deben sobrevivir en el agua por lo menos del mismo modo que los patógenos y ser detectables mediante pruebas simples que puedan ser realizadas por individuos con capacitación relativamente escasa en microbiología.

En los Estados Unidos, los microorganismos indicadores habituales son las *bacterias coliformes.*[*] Los **coliformes** se definen como bacterias gramnegativas aerobias o anaerobias facultativas, baciliformes, que no forman esporas y fermentan la lactosa para formar gas dentro de las 48 horas de ser colocadas en caldo de lactosa a 35 °C. Como algunos coliformes no son solo entéricos sino que también se encuentran en muestras de plantas y suelo, muchos estándares para alimentos y agua especifican la identificación de *coliformes fecales.* El coliforme fecal predominante es *E. coli*, que constituye una gran proporción de la población intestinal humana. Hay pruebas especializadas para distinguir entre coliformes fecales y no fecales. Obsérvese que los coliformes no son patógenos en condiciones normales, aunque ciertas cepas pueden causar diarrea (véase Capítulo 25, página 719) e infecciones urinarias oportunistas (véase Capítulo 26, página 749).

Los métodos para determinar la presencia de coliformes en el agua se basan en la capacidad de fermentar la lactosa de estas bacterias. El método de tubos múltiples permite estimar el número de coliformes según el método del número más probable (NMP) (véase Fig. 6.19, página 170). El método de filtración por membrana es el más directo para determinar la presencia y el número de coliformes, y es posible que sea el más empleado en Norteamérica

[*]La *Environmental Protection Agency* (EPA) de los Estados Unidos recomienda el uso de bacterias *Enterococcus* como un indicador de seguridad para las aguas de océanos y bahías. Las poblaciones de enterococos disminuyen de manera más uniforme que los coliformes tanto en agua dulce como en agua salada.

APLICACIONES DE LA MICROBIOLOGÍA

# Biosensores: bacterias que detectan contaminantes y patógenos

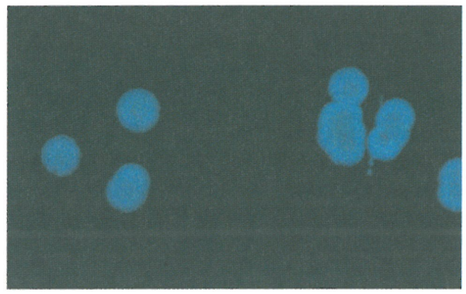
Cada año en los Estados Unidos, las plantas industriales generan 265 millones de toneladas métricas de residuos peligrosos, 80% de los cuales llega a rellenos sanitarios. Sin embargo, estas sustancias químicas no se eliminan del ecosistema aunque se las entierre; aun así, pueden llegar a masas de agua. Los análisis químicos tradicionales para localizar estas sustancias son costosos y no permiten distinguir entre las sustancias que afectan los sistemas biológicos y aquellas que permanecen inertes.

En respuesta a este problema, los científicos están desarrollando biosensores, que son bacterias capaces de localizar contaminantes biológicamente activos. Los biosensores no requieren sustancias químicas ni equipamiento costoso, y su acción es rápida, de minutos.

Para actuar, los biosensores bacterianos necesitan un receptor que se active en presencia de contaminantes y un informante que registre los cambios. Los biosensores utilizan como informante el operón *lux* de *Vibrio* o *Photobacterium*. Este operón tiene un inductor y genes estructurales de la enzima luciferasa. En presencia de una coenzima llamada $FMNH_2$, la luciferasa reacciona con la molécula de manera que el complejo enzima-sustrato emite una luz verde azulada que oxida a la $FMNH_2$ para producir FMN. Por lo tanto, una bacteria que contiene el operón *lux* emitirá luz visible cuando el receptor se active (véase la fotografía).

El operón *lux* se transfiere con facilidad a muchas bacterias. Los científicos de varios países están investigando el uso de *E. coli* portadoras del operón *lux* para detectar sustancias químicas peligrosas en el suelo y el agua. Se colocan las muestras de suelo y de agua en un tubo que contiene la bacteria *E. coli* genéticamente modificada. La bacteria emitirá luz mientras esté sana, pero dejará de emitirla si es destruida por contaminantes químicos.

En otra aplicación se utilizan bacterias *Lactococcus* que contienen el operón *lux* para detectar la presencia de antibióticos en la leche que se utilizará para la elaboración de queso. Como la emisión de luz requiere que la célula esté viva, se mide la presencia de antibióticos por la disminución de la emisión de luz.



***Allivibrio fischeri* emite luz cuando se libera energía por el transporte de electrones a la luciferasa. Aquí se muestran colonias de *A. fischeri* fotografiadas en la oscuridad, iluminadas por su propia luz.**

Otros biosensores utilizan bacterias recombinantes que poseen un gen de la medusa para la proteína verde fluorescente (GFP) y genes que son inducidos por contaminantes o antibióticos. Por ejemplo, la levadura que contiene genes que codifican los receptores olfativos de los mamíferos y GFP emitirán fluorescencia en presencia de explosivos que contengan TNT.

y Europa. Se utiliza un aparato de filtración similar al de la Figura 7.4 (página 183). Sin embargo, en esta aplicación las bacterias atrapadas en la superficie de un filtro de membrana removible se colocan en un medio apropiado y se incuban. Las colonias de coliformes tienen un aspecto típico y se cuentan. Este método es adecuado para aguas de baja turbidez que no tapan el filtro y poseen relativamente pocas bacterias no coliformes que enmascararían el resultado.

Un método nuevo y más cómodo para detectar coliformes, en especial el coliforme fecal *E. coli*, utiliza medios que contienen los dos sustratos *o*-nitrofenil-β-D-galactopiranosida (ONPG) y 4-metilumbeliferil-β-D-glucurónido (MUG). Los coliformes producen la enzima β-galactosidasa, que actúa sobre la ONPG y forma un color amarillo, que indica su presencia en la muestra. *E. coli* es la única bacteria coliforme que casi siempre produce la enzima β-glucuronidasa, que actúa sobre el MUG y forma un compuesto fluorescente de color azul cuando es iluminado por luz UV de onda larga. También puede aplicarse a medios sólidos, como en el método de filtración por membrana. Las colonias son fluorescentes bajo luz UV. Estas pruebas simples, o sus variantes, permiten detectar la presencia o la ausencia de coliformes o de *E. coli* y pueden combinarse con el método de tubos múltiples para enumerarlos.

Los coliformes han sido muy útiles como microorganismos indicadores en el saneamiento del agua, pero tienen sus limitaciones. Un problema es el crecimiento de bacterias coliformes incluidas en biopelículas sobre las superficies internas de las cañerías de agua. Estos coliformes no representan contaminación fecal externa del agua y no se consideran una amenaza para la salud pública. Las normas que rigen la presencia de coliformes en el agua potable exigen que se informe cualquier muestra de agua positiva, y en ocasiones se detectan estos coliformes nativos. Esto ha determinado que se indique en forma innecesaria a la población hervir el agua.

Un problema más serio es que algunos patógenos, en especial virus, y quistes y ovoquistes de protozoos son más resistentes que los coliformes a la desinfección química. Mediante el uso de métodos

## Caso clínico

El médico sospecha cólera y envía una muestra a un laboratorio local. El coprocultivo muestra colonias que parecen ser de *Vibrio cholerae*. Este resultado es confirmado por el laboratorio de salud pública del condado. En este laboratorio, las pruebas de aglutinación con látex confirman que las colonias producen toxina colérica. Nuevas pruebas en el CDC identifican el aislamiento como el biotipo El Tor de *V. cholerae* O:1. La huella de DNA muestra que esta es la misma cepa de *V. cholerae* que está causando una epidemia en Haití.

**¿Cómo se transmite el cólera? ¿Cómo promueve un terremoto la transmisión?**




**Figura 27.11 Pasos involucrados en el tratamiento del agua en una planta municipal típica de purificación del agua.**

? ¿La eliminación de "partículas coloidales" por floculación involucra a organismos vivos?

sofisticados para detectar virus, se descubrió que muestras de agua desinfectadas químicamente y libres de coliformes pueden estar contaminadas con virus entéricos. Los quistes de *Giardia intestinalis* y los ovoquistes de *Cryptosporidium* son tan resistentes a la cloración que no sería práctico eliminarlos por completo del agua por este método; se requieren métodos mecánicos como la filtración. Una regla general para la cloración es que los virus son más resistentes que *E. coli* al tratamiento y los quistes de *Cryptosporidium* y de *Giardia* son 100 veces más resistentes que los virus.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Qué enfermedad es más probable que sea transmitida por agua contaminada: cólera o gripe? **27-14**
- ✓ Nombre un microorganismo que crecerá en agua aunque no haya ninguna fuente de sustancias orgánicas para obtener energía ni una fuente de nitrógeno, pero que sí requiere un pequeño aporte de fósforo. **27-15**
- ✓ En los Estados Unidos, los coliformes son el indicador bacteriano más frecuente de contaminación del agua peligrosa para la salud. ¿Por qué suele ser necesario especificar el término *coliforme fecal*? **27-16**

## Tratamiento del agua

Cuando el agua se obtiene de reservorios no contaminados alimentados por arroyos de montaña cristalinos o de pozos profundos, el tratamiento necesario para potabilizarla es mínimo. Sin embargo, muchas ciudades obtienen el agua de fuentes muy contaminadas, como por ejemplo ríos que reciben residuos municipales e industriales corriente arriba. La Figura 27.11 muestra los pasos para su purificación. El tratamiento del agua no pretende obtener agua estéril, sino agua libre de microbios causantes de enfermedades.

### Coagulación y filtración

El agua muy turbia se deja reposar en un reservorio para que sedimente la mayor cantidad posible de partículas. Luego se realiza la **floculación**, que es la eliminación de sustancias coloidales como la arcilla, que es tan pequeña (menos de 10 µm) que si no se la eliminase quedaría en suspensión de manera indefinida. Se utiliza una sustancia química floculante, como el sulfato de potasio y aluminio (alumbre), que forma agregados de partículas finas suspendidas denominadas *floc*. A medida que estos agregados sedimentan con lentitud, atrapan la sustancia coloidal y la transportan hacia el fondo. De este modo se elimina también gran número de virus y bacterias. El alumbre se utilizó para limpiar el agua de ríos fangosos durante la primera mitad del siglo XIX en los fuertes militares del oeste estadounidense, mucho antes de que se conociera la teoría germinal de las enfermedades.

Luego de la floculación se procede a la **filtración** del agua, que consiste en que esta atraviese lechos de medio metro a un metro (2 a 4 pies) de arena fina o de carbón de antracita triturado. Como ya se mencionó, algunos quistes y ovoquistes de protozoos solo pueden ser eliminados del agua mediante este tratamiento de filtración. En su mayor parte, los microorganismos son atrapados por adsorción superficial sobre las partículas de arena. No penetran en los espacios tortuosos entre las partículas, aunque las aberturas podrían ser mayores que los microbios filtrados. Estos filtros se lavan periódicamente para eliminar las acumulaciones. Los sistemas de agua de ciudades que tienen una preocupación excepcional por las sustancias químicas tóxicas complementan el filtrado de arena con filtros de carbón activado. El carbón elimina no solo las partículas, sino también la mayor parte de los contaminantes químicos orgánicos disueltos. Una planta de tratamiento de agua operada de manera correcta eliminará los virus (que son más difíciles de eliminar

que las bacterias y los protozoos) con una eficacia de alrededor del 99,5%. En la actualidad están comenzando a utilizarse *sistemas de filtración por membrana* de baja presión. Estos sistemas poseen poros de apenas 0,2 µm y son más fiables para eliminar *Giardia* y *Cryptosporidium*.

### Desinfección

Antes de entrar en el sistema de distribución municipal, el agua filtrada es sometida a cloración. Como las sustancias orgánicas neutralizan el cloro, los operadores de la planta deben estar constantemente atentos para mantener niveles de cloro eficaces.

Como se explicó en el Capítulo 7 (página 194), otro desinfectante para el agua es el tratamiento con ozono. El ozono ($O_3$) es una forma muy reactiva del oxígeno que se forma por descargas eléctricas y luz UV. (El olor fresco que tiene el aire después de una tormenta eléctrica o alrededor de un tubo de luz UV proviene del ozono). El ozono para el tratamiento del agua se genera eléctricamente en el sitio de tratamiento. Este tratamiento también es valioso porque no deja rastros de sabor ni olor. Dado su escaso efecto residual, es utilizado como tratamiento primario de desinfección seguido de la cloración. El uso de luz UV también es un suplemento de la desinfección química o una alternativa a ella. Los tubos de luz UV se disponen de modo tal que el agua fluya cerca de ellos. Esto es necesario debido a la baja penetración de la radiación UV.

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Cómo eliminan los floculantes como el alumbre las impurezas coloidales, incluidos microorganismos, del agua? **27-17**

## Tratamiento de aguas residuales

Las aguas residuales comprenden todos los efluentes domiciliarios provenientes de lavados y desechos cloacales. En muchas ciudades, el drenaje pluvial de las calles y algunos residuos industriales entran en el sistema de aguas residuales. Las aguas residuales están compuestas sobre todo por agua y contienen una pequeña cantidad de partículas, quizá solo el 0,03%. Aun así, en las grandes ciudades la porción sólida de los residuos puede totalizar más de 1 000 toneladas por día.

Hasta que se intensificó la conciencia ambiental, una cantidad sorprendente de grandes ciudades estadounidenses solo contaban con un sistema rudimentario de tratamiento de aguas residuales o no tenían ninguno. El agua residual se volcaba en ríos y océanos casi sin tratamiento. Un arroyo bien aireado que fluye es capaz de considerable autopurificación. Por consiguiente, este tratamiento superficial de las aguas residuales no causó problemas en las ciudades hasta que la población aumentó y sus residuos superaron esta capacidad de autopurificación. En los Estados Unidos, han mejorado la mayor parte de los casos de descarga simple. Pero esto no es así en gran parte del mundo. Muchas de las comunidades que rodean la cuenca del Mediterráneo vuelcan sus residuos en el mar sin tratamiento.

### Tratamiento primario de las aguas residuales

El primer paso habitual del tratamiento de las aguas residuales se denomina **tratamiento primario** (Fig. 27.12a). En este proceso se separan las sustancias flotantes de mayor tamaño, se permite que el agua residual pase a través de cámaras de sedimentación para eliminar la arena y sustancias arenosas similares, se eliminan el aceite y la grasa flotante mediante espumadores y se desmenuzan o se muelen los restos flotantes sólidos. Después de este paso, el agua residual pasa a través de tanques de sedimentación, en los que quedan depositadas más sustancias sólidas. Los residuos sólidos que se depositan en el fondo se denominan **lodos**, en esta etapa, *lodos primarios*. Este tratamiento de sedimentación permite eliminar alrededor del 40 al 60% de los sólidos suspendidos, y en ocasiones se agregan floculantes químicos que aumentan la eliminación de sólidos. En el tratamiento primario no tiene particular importancia la actividad biológica, aunque puede haber cierta digestión de los lodos y de las sustancias orgánicas disueltas durante períodos de mantenimiento prolongados. Los lodos se eliminan en forma continua o intermitente y el efluente (el líquido que sale) es sometido al tratamiento secundario.

### Demanda bioquímica de oxígeno

Un concepto importante en el tratamiento de las aguas residuales y en la ecología general del manejo de los residuos es la **demanda bioquímica de oxígeno**, una medida de la cantidad de sustancias orgánicas biodegradables en el agua. El tratamiento primario elimina alrededor del 25-35% de la demanda bioquímica de oxígeno del agua residual.

La demanda bioquímica de oxígeno se determina por la cantidad de oxígeno que necesitan las bacterias para metabolizar las sustancias orgánicas. En el método clásico de medición se utilizan frascos especiales con tapones herméticos. Primero, cada frasco se llena con agua de prueba o diluciones de esa agua. Al principio, el agua se airea para aportar un nivel relativamente alto de oxígeno disuelto y, si es necesario, se siembra con bacterias. Los frascos llenos se incuban en la oscuridad durante 5 días a 20 °C, y se determina la disminución del oxígeno disuelto por un método químico o electrónico. Cuanto mayor sea el consumo de oxígeno a medida que las bacterias degradan las sustancias orgánicas de la muestra, mayor será la demanda bioquímica de oxígeno, que suele expresarse en miligramos de oxígeno por litro de agua. La cantidad de oxígeno que normalmente puede disolverse en el agua es de solo 10 mg/litro; en aguas residuales, este valor puede ser veinte veces mayor. Si estas aguas residuales se vuelcan en un lago, por ejemplo, las bacterias del lugar comienzan a consumir las sustancias orgánicas responsables de la elevada demanda bioquímica de oxígeno, lo que produce una depleción de oxígeno en el agua del lago. (Véase la explicación de la eutroficación en la página 782).

### Tratamiento secundario de las aguas residuales

Después del tratamiento primario, la mayor parte de la demanda bioquímica de oxígeno que queda en el agua está en forma de sustancias orgánicas disueltas. El objetivo del **tratamiento secundario de las aguas residuales**, que es sobre todo biológico, consiste en eliminar la mayor parte de las sustancias orgánicas y reducir la demanda bioquímica de oxígeno (Fig. 27.12b). En este proceso, las aguas residuales se airean para promover el crecimiento de bacterias aerobias y otros microorganismos que oxidan las sustancias orgánicas disueltas a dióxido de carbono y agua. Dos métodos utilizados en el tratamiento secundario son los sistemas de lodos activados y los filtros de goteo.

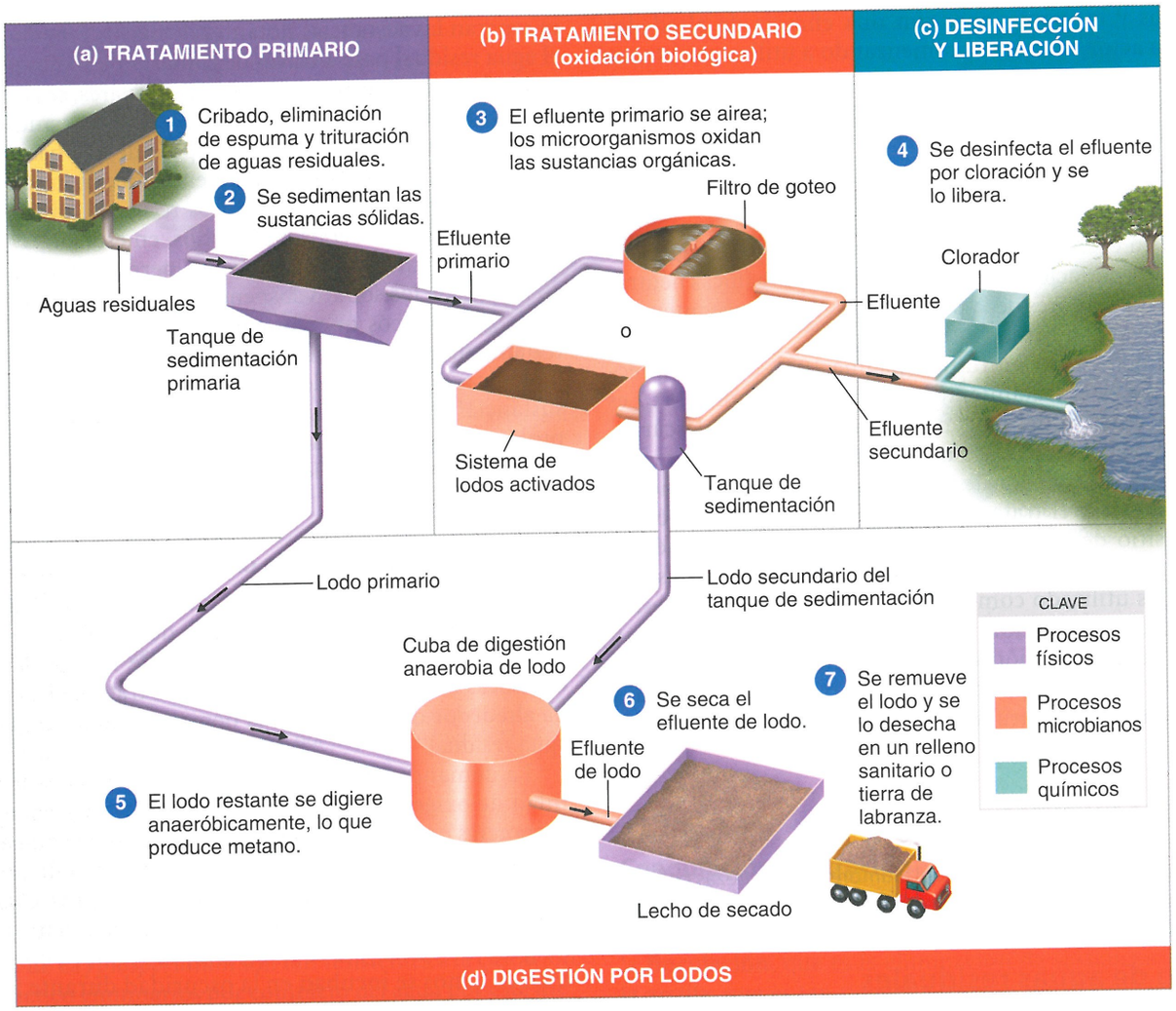



**Figura 27.12 Etapas del tratamiento típico de las aguas residuales.** En los filtros de goteo o en los tanques de aireación de lodos activados, la actividad microbiana es aeróbica; en la cuba de digestión de lodos, es anaeróbica. Como se muestra en la figura, un sistema particular utiliza tanques de aireación de lodos activados o filtros de goteo, pero no ambos. El metano producido por digestión de lodos se elimina por combustión o se emplea como fuente de energía para calentadores o motores de bombas.

? ¿Cuáles de estos procesos requieren oxígeno?

En los tanques de aireación del **sistema de lodos activados** se hace pasar aire u oxígeno puro a través del efluente del tratamiento primario (Fig. 27.13). El nombre deriva de la práctica de agregar parte de los lodos de un lote previo a las aguas residuales entrantes. Este inóculo se conoce como *lodos activados* porque contienen gran cantidad de microbios capaces de metabolizar las aguas residuales. La actividad de estos microorganismos aerobios oxida gran parte de las sustancias orgánicas de las aguas residuales a dióxido de carbono y agua. En esta comunidad microbiana son especialmente importantes las especies bacterianas *Zoogloea*, que forman masas que contienen bacterias en los tanques de aireación, denominadas *floc*, o *gránulos de lodos*. Las sustancias orgánicas solubles en las aguas residuales se incorporan al floc y sus microorganismos. Después de 4 a 8 horas se suspende la aireación, y el contenido del tanque se transfiere a un tanque de sedimentación, en el que el floc sedimenta y arrastra gran parte de las sustancias orgánicas. Luego, estos sólidos son tratados en una cuba de digestión anaeróbica de lodos que se describirá enseguida. Es probable que se elimine mayor cantidad de materia orgánica mediante este proceso de sedimentación que por la oxidación aeróbica relativamente breve que realizan los microbios. El efluente que se obtiene se desinfecta y se desecha.

En ocasiones, los lodos flotan en lugar de sedimentar; este fenómeno se denomina **esponjamiento filamentoso** (***bulking***). En este caso, las sustancias orgánicas del floc se eliminan junto con el efluente y producen contaminación local. El esponjamiento filamentoso se debe al crecimiento de bacterias filamentosas de diversos tipos; entre ellas son frecuentes *Sphaerotilus natans* y *Nocardia*. Los sistemas de lodos activados son bastante eficaces: eliminan del 75 al 95% de la demanda bioquímica de oxígeno de las aguas residuales.

Otro de los métodos utilizados con frecuencia para el tratamiento secundario son los **filtros de goteo**. Este método consiste en rociar las aguas residuales sobre un lecho de piedras o plástico moldea-

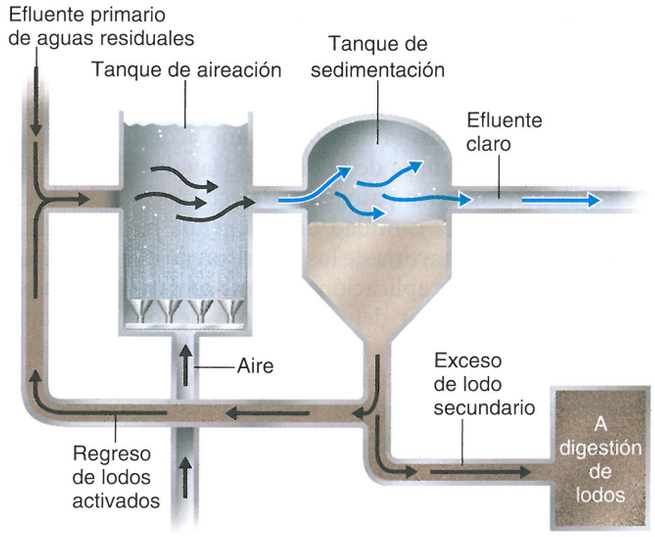



**Figura 27.13 Sistema de lodos activados del tratamiento secundario de las aguas residuales.**

? ¿Cuáles son las similitudes entre la elaboración del vino y el tratamiento de las aguas residuales mediante lodos activados?

do (Fig. 27.14). Los componentes del lecho deben tener un tamaño suficiente para permitir que el aire penetre hasta la base pero lo bastante pequeños para maximizar la superficie disponible para la actividad microbiana. En la superficie de las piedras o del material plástico se forma una biopelícula de microbios aerobios (véase página 156). Como el aire circula por todo el lecho de piedras, estos microorganismos aerobios de la capa de limo puedan oxidar gran parte de la materia orgánica que gotea sobre las superficies a dióxido de carbono y agua. Los filtros de goteo eliminan del 80 al 85% de la demanda bioquímica de oxígeno, de manera que en general son menos eficaces que los sistemas de lodos activados. Sin embargo, suelen ser más simples de manejar y tienen menos problemas de sobrecarga o de residuos tóxicos. Nótese que el lodo también es un producto de los sistemas de filtros de goteo.

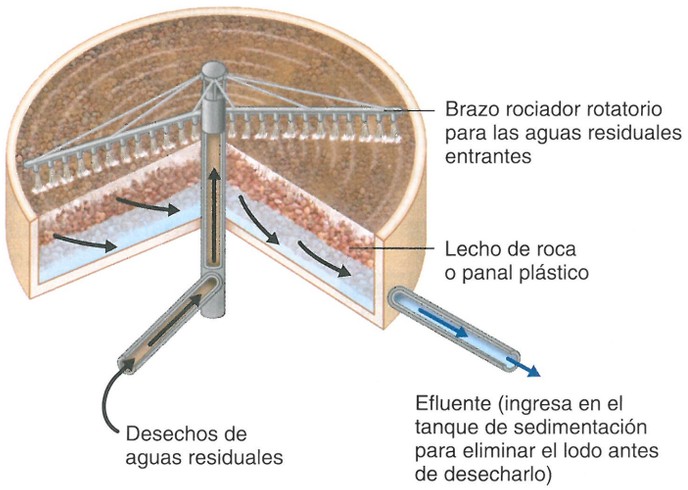



**Figura 27.14 Filtro de goteo del tratamiento secundario de aguas residuales.** Las aguas residuales se rocían mediante un sistema de caños rotativos sobre un lecho de piedras o un panal plástico diseñado para maximizar la superficie y permitir una penetración profunda del oxígeno en el lecho.

? ¿Qué material sería más eficaz como lecho para un sistema de filtros de goteo: arena fina o pelotas de golf?

El **contactor biológico rotativo**, otro sistema de tratamiento secundario de aguas residuales basado en biopelículas, consiste en una serie de discos de pocos metros de diámetro montados sobre un eje. Los discos rotan con lentitud, con el 40% de su parte inferior sumergida en aguas residuales. La rotación facilita la aireación y el contacto entre la biopelícula del disco y las aguas residuales. También permite el desprendimiento de la biopelícula acumulada cuando aumenta mucho su grosor. Esto es equivalente a la acumulación de floc en los sistemas de lodos activados.

## Desinfección y liberación

Las aguas residuales tratadas se desinfectan, en general por cloración, antes de ser desechadas (Fig. 27.12c), usualmente en un océano o en cursos de agua, aunque en algunos casos se utilizan para riego por rociado de campos de cultivos con el fin de evitar la contaminación de las vías de agua con fósforo y metales pesados.

Las aguas residuales pueden tratarse hasta alcanzar un nivel de pureza que permita su uso como agua potable, lo que se denomina de modo ganador "del inodoro al grifo". En la actualidad, esto se realiza en algunas ciudades de regiones áridas de los Estados Unidos y es probable que se expanda. En un sistema típico, las aguas residuales tratadas se filtran para eliminar partículas microscópicas suspendidas y luego atraviesan un sistema de purificación por ósmosis inversa para eliminar microorganismos. Cualquier microorganismo restante se elimina por exposición a luz UV y peróxido de hidrógeno.

## Digestión de lodos

Los lodos primarios se acumulan en tanques de sedimentación primaria y en sistemas de tratamiento secundario de lodos activados y de filtros de goteo. Para el tratamiento adicional, estos lodos suelen bombearse a **cubas de digestión anaeróbica de lo-**

## Caso clínico

*V. cholerae* se transmite por vía fecal-oral. Antes del terremoto, solo el 63% de la población del Haití tenía acceso a una mejor fuente de agua potable (un pozo cerrado, cloro o filtración y recipientes de almacenamiento seguros), y solo el 17% lo tenía a saneamiento adecuado. Muchas personas utilizaban manantiales a fin de obtener agua para beber. El cólera se diseminó con rapidez por todo Haití 9 meses después del terremoto, debido a la falta de agua segura y de saneamiento, y la gran cantidad de personas desplazadas. La tasa de víctimas fatales por cólera en Haití es del 3,3%.

**Caridad se recupera sin complicaciones. ¿Por qué la tasa de casos fatales es tan alta en Haití?**

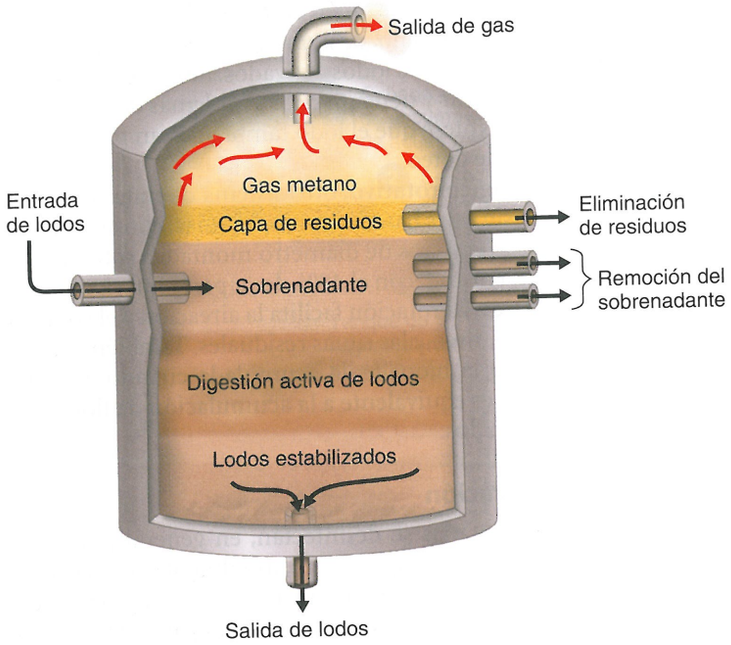



**Figura 27.15. Digestión de lodos.**

? ¿Cuáles podrían ser algunos usos del lodo estabilizado?

**dos** (Figs. 27.12d y 27.15). El proceso de digestión de lodos se lleva a cabo en grandes tanques en los que casi no hay oxígeno.

En el tratamiento secundario, el énfasis está puesto en mantener las condiciones aerobias para convertir la materia orgánica en dióxido de carbono, agua y sólidos que se puedan eliminar por sedimentación. En cambio, la cuba de digestión de lodos está diseñada para facilitar el crecimiento de bacterias anaerobias, en especial bacterias productoras de metano que degradan las sustancias orgánicas sólidas y las convierten en sustancias solubles y gases, en su mayor parte metano (60-70%) y dióxido de carbono (20-30%). El metano y el dióxido de carbono producidos en este proceso son derivados relativamente inocuos, como el dióxido de carbono y el agua procedentes del tratamiento aerobio. El metano se utiliza como combustible para calentar la cuba y como fuente de energía para el equipo de la planta.

La actividad de la cuba de digestión de lodos se desarrolla básicamente en tres etapas. La primera consiste en la producción de dióxido de carbono y ácidos orgánicos a partir de la fermentación anaeróbica de lodos por acción de microorganismos anaerobios y anaerobios facultativos. En la segunda etapa, se produce el metabolismo de los ácidos orgánicos para formar hidrógeno y dióxido de carbono, y ácidos orgánicos como el ácido acético. Estos productos son las materias primas para la tercera etapa en la cual las bacterias productoras de metano producen metano ($CH_4$). La mayor parte del metano proviene de la reducción del dióxido de carbono por el gas hidrógeno, una reacción que libera energía:

$$CO_2 + 4H_2 \longrightarrow CH_4 + 2\,H_2O$$

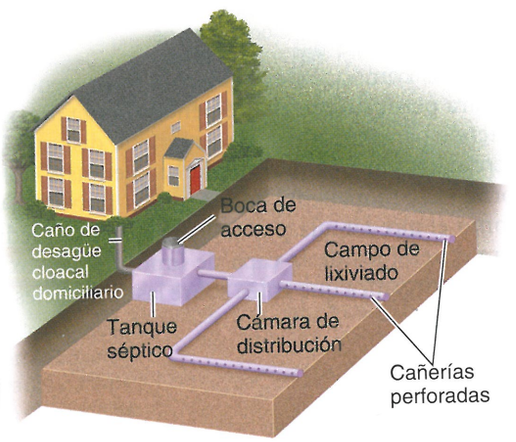
Otros microbios productores de metano descomponen el ácido acético ($CH_3COOH$) en metano y dióxido de carbono:

$$CH_3COOH \longrightarrow CH_4 + CO_2$$

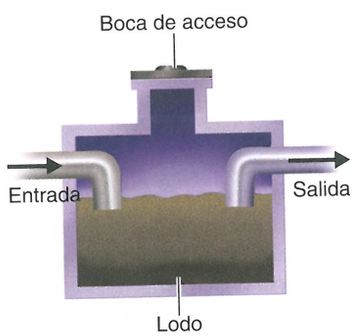
Una vez finalizada la digestión anaeróbica, queda aún gran cantidad de lodos sin digerir, aunque son relativamente estables e inertes. Para reducir su volumen, estos lodos se bombean hacia lechos de desecación o filtros de extracción de agua. Después de este paso, se pueden utilizar en rellenos sanitarios o como acondicionadores del suelo, a veces con el nombre de *biosólidos*. Hay dos clases de lodos: los de clase A no contienen patógenos detectables; los de clase B se tratan para disminuir la cantidad de patógenos por debajo de un nivel determinado. La mayoría de los lodos son de clase B, y el acceso del público a los sitios de aplicación es limitado. Los lodos tienen un quinto del valor mejorador del crecimiento de los fertilizantes de césped comerciales normales, pero poseen cualidades convenientes para acondicionar el suelo, como el humus y el pajote. Un posible problema es la contaminación con metales pesados tóxicos para las plantas.

## Tanques sépticos

En zonas de baja densidad de población, los hogares y los comercios no están conectados a un sistema cloacal municipal, y a menudo utilizan un **tanque séptico** (pozo séptico), un dispositivo cuyo funcionamiento es similar al sistema de tratamiento primario (Fig. 27.16).




**(a)** Plan global. La mayor parte de la materia orgánica se desecha por percolación en el suelo.




**(b)** Corte de un tanque séptico.

**Figura 27.16 Sistema de tanque séptico.**

? ¿Qué tipo de suelo requeriría la superficie de drenaje más grande, arcilloso o arenoso?

## Caso clínico

Cuando se reconoce el cólera en forma temprana y se inicia con rapidez el tratamiento de rehidratación (véase páginas 717-718), la tasa de casos fatales es menor del 1%. El mal estado nutricional de base de las personas afectadas y la falta de agua segura para la rehidratación contribuyen a la alta tasa de mortalidad. Además, no se ha comunicado antes cólera epidémico en Haití; en consecuencia, la población carece de inmunidad y, en consecuencia, es muy susceptible a la infección.

**Utilizando estos datos de Haití, ¿qué recomendaría?**

| Tipos de agua | Coliformes por 100 mL |
|---|---|
| Agua no tratada | 323 |
| Agua tratada con cloro (2 gotas de lejía casera por litro de agua; aguardar 30 min) | 0 |
| Agua tratada por filtración cerámica | 0 |

773 781 783 787 **789** 790

Las aguas residuales entran en una cámara o tanque, en la que se depositan los sólidos suspendidos. Los lodos del tanque se deben bombear y desechar en forma periódica. El efluente recorre un sistema de cañerías perforadas hacia un campo de lixiviado (drenaje del suelo). Los microorganismos del suelo descomponen el efluente que ingresa en él. Un exceso de productos como jabones antibacterianos, productos de limpieza de cañerías, medicamentos, limpiadores de la taza del inodoro con "cada descarga" y lejía puede alterar la acción microbiana necesaria para un correcto funcionamiento del tanque séptico.

Estos sistemas trabajan bien cuando no están sobrecargados y el sistema de drenaje debe tener un tamaño adecuado para la carga y el tipo de suelo. Los suelos muy arcillosos requieren sistemas de drenaje extensos debido a su escasa permeabilidad. La gran porosidad de los suelos arenosos puede provocar la contaminación química o bacteriana de las fuentes de abastecimiento de agua cercanas.

### Estanques de oxidación

Muchas industrias y pequeñas comunidades utilizan **estanques de oxidación**, también llamados *lagunas* o *estanques de estabilización*, para el tratamiento del agua. Su construcción y su mantenimiento no son costosos, pero requieren grandes extensiones de tierra. Los diseños varían, pero la mayoría incorpora dos etapas. La primera es análoga al tratamiento primario; el estanque es tan profundo que las condiciones son casi totalmente anaerobias. En esta etapa, se depositan los lodos. En la segunda etapa, que corresponde al tratamiento secundario, el efluente se bombea hacia un estanque o sistema de estanques adyacentes poco profundos para que la acción de las olas pueda airearlo. Dada la dificultad de mantener condiciones aerobias para el crecimiento bacteriano en los estanques con tantas sustancias orgánicas, se estimula el crecimiento de algas para producir oxígeno. La acción bacteriana genera dióxido de carbono al descomponer las sustancias orgánicas de los residuos. Las algas, que utilizan dióxido de carbono en su metabolismo fotosintético, crecen y producen oxígeno, que a su vez estimula la actividad de los microbios aerobios de las aguas residuales. Se acumula gran cantidad de sustancia orgánica en forma de algas pero esto no genera problemas porque el estanque de oxidación, a diferencia del lago, ya tiene una gran carga de nutrientes.

Algunas operaciones que producen escasas aguas residuales, como campamentos aislados y paradas en carreteras, utilizan *zanjas de oxidación* para su tratamiento. Este método consiste en colocar el agua residual en un canal ovalado pequeño con forma de circuito. Una rueda propulsa el agua hacia un arroyo de corriente autocontenida, que recibe aireación suficiente para oxidar los residuos.

### Tratamiento terciario de las aguas residuales

Como se ha visto, los tratamientos primario y secundario de las aguas residuales no eliminan todas las sustancias orgánicas biodegradables. Mientras la cantidad no sea excesiva, las sustancias orgánicas pueden volcarse en un curso de agua sin causar mayores problemas. Sin embargo, al aumentar la población también lo hacen los desechos, que superan la capacidad de degradación de las masas de agua, y podrían requerirse tratamientos adicionales. Incluso hoy, en ciertas situaciones los tratamientos primario y secundario son inadecuados, como en el caso de los efluentes que se vuelcan en arroyos pequeños o en lagos de recreación. Por lo tanto, algunas comunidades han desarrollado plantas de **tratamiento terciario de las aguas residuales**. El lago Tahoe en Sierra Nevada, rodeado de gran desarrollo, es el lugar donde se encuentra uno de los sistemas de tratamiento terciario más conocidos. Se emplean sistemas similares para tratar los residuos que ingresan en la porción sur de la bahía de San Francisco.

El efluente de las plantas de tratamiento secundario contiene cierta demanda bioquímica de oxígeno residual. También contiene un 50% del nitrógeno original y un 70% del fósforo original, que pueden afectar mucho el ecosistema de un lago. El tratamiento terciario está destinado a eliminar toda la demanda bioquímica de oxígeno, el nitrógeno y el fósforo. Depende menos del tratamiento biológico que de los tratamientos físico y químico. El fósforo se precipita al combinarse con sustancias químicas como cal, alumbre y cloruro de hierro. Se utilizan filtros de arena fina y carbón activado para eliminar pequeñas partículas y sustancias químicas disueltas. El nitrógeno es convertido en amoníaco y liberado al aire en torres depuradoras. Algunos sistemas estimulan la formación de gas nitrógeno volátil por acción de las bacterias desnitrificantes. Por último, se agrega cloro al agua purificada.

El tratamiento terciario permite obtener agua potable, pero el proceso es sumamente costoso. El tratamiento secundario es más económico, pero el agua resultante sigue conteniendo muchos contaminantes. Se está llevando a cabo mucha investigación para tratar de diseñar plantas de tratamiento secundario en las que se pueda utilizar el efluente para riego. Esto eliminaría una fuente de conta-

minación del agua, proporcionaría nutrientes a las plantas y disminuiría la demanda de agua, que ya es escasa. El suelo al que se aplica esta agua actuaría como filtro de goteo para eliminar sustancias químicas y microorganismos antes de la llegada del agua a las capas subterráneas y a las fuentes de agua superficiales.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Qué tipo de tratamiento de aguas residuales está destinado a eliminar casi todo el fósforo de las aguas residuales? **27-18**
- ✓ ¿Qué grupo metabólico de bacterias anaerobias es estimulado especialmente por el funcionamiento de un sistema de digestión de lodos? **27-19**
- ✓ ¿Cuál es la relación entre la demanda bioquímica de oxígeno y el bienestar de los peces? **27-20**

### Caso clínico resuelto

Se necesitan mejoras de la calidad del agua y del saneamiento para reducir la transmisión del cólera. Como esta enfermedad puede progresar con rapidez a deshidratación grave, shock y muerte, la rehidratación rápida es el pilar de su tratamiento. Sin embargo, la terapia de rehidratación requiere agua limpia, y el tratamiento del agua debe ser económico.

773 781 783 787 789 790

## Reseña de estudio

Visite el área de estudio en el sitio web para explorar la microbiología interactiva. Evalúe sus conocimientos con las preguntas de cada capítulo.

### Diversidad y hábitats microbianos (p. 772)

1. Los microorganismos viven en una amplia variedad de hábitats debido a su diversidad metabólica y a su capacidad de utilizar diferentes fuentes de carbono y de energía, y de crecer en distintas condiciones físicas.
2. Los extremófilos viven en condiciones extremas de temperatura, acidez, alcalinidad o salinidad.

### Simbiosis (p. 772)

3. La simbiosis es una relación entre dos organismos o poblaciones diferentes.
4. Los hongos simbiontes llamados micorrizas viven dentro de las raíces de las plantas y sobre ellas; aumentan la superficie y la absorción de nutrientes por la planta.

### Microbiología del suelo y ciclos biogeoquímicos (pp. 772-779)

1. Ciertos elementos químicos se reciclan en ciclos biogeoquímicos.
2. Los microorganismos del suelo descomponen material orgánica y transforman compuestos que contienen carbono, nitrógeno y azufre en formas utilizables.
3. Los microbios son esenciales para la continuación de los ciclos biogeoquímicos.
4. Durante estos ciclos, los microorganismos oxidan y reducen los elementos.

### Ciclo del carbono (p. 773-774)

5. Los fotoautótrofos y los quimioautótrofos incorporan o fijan el dióxido de carbono en compuestos orgánicos.
6. Estos compuestos orgánicos aportan nutrientes a los quimioheterótrofos.
7. Los quimioheterótrofos liberan $CO_2$ que después utilizan los fotoautótrofos.
8. El carbono es eliminado del ciclo cuando se forman $CaCO_3$ y combustibles fósiles.

### Ciclo del nitrógeno (pp. 774-776)

9. Los microorganismos descomponen las proteínas de las células muertas y liberan aminoácidos.
10. La amonificación microbiana de los aminoácidos libera amoníaco.
11. Las bacterias nitrificantes oxidan el nitrógeno del amoníaco para producir nitratos como fuente de energía.
12. Las bacterias desnitrificantes reducen el nitrógeno de los nitratos a nitrógeno molecular ($N_2$).
13. Las bacterias fijadoras de nitrógeno, incluidos géneros de vida libre como *Azotobacter*, cianobacterias, y las bacterias simbióticas *Rhizobium* y *Frankia*, convierten $N_2$ en amoníaco.
14. Las bacterias y las plantas utilizan amonio y nitrato para sintetizar los aminoácidos que se ensamblan en proteínas.

### Ciclo del azufre (p. 776)

15. Las bacterias autótrofas utilizan sulfuro de hidrógeno ($H_2S$); el azufre es oxidado para formar $S^0$ o $SO_4^{2-}$.
16. Las plantas y otros microorganismos pueden reducir el $SO_4^{2-}$ para sintetizar ciertos aminoácidos. A su vez, estos aminoácidos son utilizados por los animales.
17. La descomposición o desasimilación de estos aminoácidos libera $H_2S$.

### Vida sin luz solar (pp. 776-778)

18. Los quimioautótrofos son los productores primarios en respiraderos del fondo del mar y dentro de rocas profundas.

### Ciclo del fósforo (p. 778)

19. El fósforo (como $PO_4^{3-}$) se encuentra en las rocas y en el guano de las aves.
20. Cuando los ácidos microbianos solubilizan el $PO_4^{3-}$, este puede ser utilizado por plantas y microorganismos.

### Degradación de productos químicos sintéticos en el suelo y el agua (pp. 778-779)

21. Muchos productos químicos sintéticos, como los plaguicidas, son resistentes a la degradación microbiana.
22. El uso de microorganismos para eliminar sustancias contaminantes se denomina biorremediación.
23. Los rellenos sanitarios municipales evitan la descomposición de los residuos sólidos, porque son secos y anaerobios.
24. En algunos rellenos sanitarios se puede recuperar el metano producido por los metanógenos como fuente de energía.

## Microbiología acuática y tratamiento de las aguas residuales (pp. 780-790)

### Microorganismos acuáticos (pp. 780-781)

1. La microbiología acuática es el estudio de los microorganismos y sus actividades en agua naturales.
2. Las agua naturales comprenden lagos, estanques, arroyos, ríos, estuarios y océanos.
3. La concentración de bacterias en el agua es proporcional a la cantidad de sustancia orgánica presente en el agua.
4. La mayoría de las bacterias acuáticas tienden a crecer sobre superficies y no en un estado de flotación libre.
5. La cantidad y la localización de la microflora de agua dulce depende de la cantidad de oxígeno y de la luz.
6. Las algas fotosintéticas son los productores primarios en un lago; se encuentran en la zona limnética.
7. En la zona limnética, donde abunda el oxígeno, se encuentran pseudomonas, *Cytophaga, Caulobacter* e *Hyphomicrobium.*
8. Los microbios de aguas estancadas utilizan el oxígeno disponible y pueden producir olores y causar la muerte de los peces.
9. En la zona profunda, que contiene luz y $H_2S$ pero no oxígeno, se encuentran las bacterias sulfurosas verdes y púrpuras.
10. En el lodo béntico, *Desulfovibrio* reduce $SO_4^{2-}$ a $H_2S$.
11. En la zona béntica, también se encuentran bacterias productoras de metano.
12. En el océano abierto, el productor primario es el fitoplancton.
13. *Pelagibacter ubique* es un descomponedor en aguas oceánicas.
14. A más de 100 m de profundidad predominan las Archaea.
15. Algunas algas y bacterias son bioluminiscentes. Poseen la enzima luciferasa, que puede emitir luz.

### Papel de los microorganismos en la calidad del agua (pp. 781-784)

16. Los microorganismos se filtran del agua que cuela hacia las capas subterráneas.
17. Algunos microorganismos patógenos se transmiten al ser humano a través del agua para consumo o de sitios de recreación.
18. En los animales de una cadena alimentaria acuática pueden concentrarse contaminantes químicos resistentes.
19. Nutrientes como el fosfato producen floración de algas, que puede inducir eutroficación de ecosistemas acuáticos.
20. Las pruebas de calidad bacteriológica del agua se basan en la presencia de microorganismos indicadores, de los cuales los más comunes son los coliformes.
21. Los coliformes son bacilos gramnegativos aerobios o anaerobios facultativos, no formadores de endosporas, que fermentan la lactosa y producen ácido y gas dentro de las 48 horas posteriores a su colocación en un medio a 35 °C.
22. Los coliformes fecales, en especial *E. coli*, se utilizan como indicadores de la presencia de heces humanas.

### Tratamiento del agua (pp. 784-785)

23. El agua potable se mantiene en un depósito durante el tiempo suficiente para permitir que sedimenten las sustancias suspendidas.
24. El tratamiento de floculación utiliza sustancias químicas como alumbre para lograr la coalescencia y la sedimentación de sustancias coloidales.
25. La filtración elimina quistes de protozoos y otros microorganismos.
26. El agua potable se desinfecta con cloro para eliminar las bacterias patógenas.

### Tratamiento de las aguas residuales (pp. 785-790)

27. Se denomina aguas residuales domésticas a las aguas servidas; estas incluyen los efluentes domiciliarios, los desechos cloacales y el agua de lluvia.
28. El tratamiento primario de las aguas residuales consiste en la eliminación de las sustancias sólidas llamadas lodos.
29. En el tratamiento primario, la actividad biológica no es muy importante.
30. La demanda bioquímica de oxígeno es una medida de las sustancias orgánicas biodegradables presentes en el agua.
31. El tratamiento primario permite eliminar del 25 al 35% de la demanda bioquímica de oxígeno de las aguas residuales.
32. La demanda bioquímica de oxígeno se determina midiendo la cantidad de oxígeno que necesitan las bacterias para degradar las sustancias orgánicas.
33. El tratamiento secundario de las aguas residuales consiste en la degradación biológica de las sustancias orgánicas después del tratamiento primario.
34. Los sistemas de lodos activados, los filtros de goteo y los contactores biológicos rotativos son métodos de tratamiento secundario.
35. Los microorganismos degradan las sustancias orgánicas en forma aeróbica.
36. El tratamiento secundario permite eliminar hasta el 95% de la demanda bioquímica de oxígeno.
37. Las aguas residuales tratadas se desinfectan, en general por cloración, antes de ser vertidas a la tierra o en el agua.
38. Los lodos se colocan en una cuba de digestión anaeróbica de lodos; las bacterias degradan las sustancias orgánicas y producen compuestos orgánicos más simples, metano y $CO_2$.
39. El metano producido en la cuba se utiliza para su calentamiento y para el funcionamiento de otros equipos.
40. El exceso de lodos se elimina de la cuba en forma periódica, se seca y se desecha (como relleno sanitario o acondicionador del suelo) o se incinera.
41. En zonas rurales es posible utilizar tanques sépticos (pozos sépticos) para el tratamiento primario de las aguas residuales.
42. Las comunidades pequeñas pueden usar estanques de oxidación para tratamiento secundario.
43. Estos requieren una gran superficie para construir un lago artificial.
44. El tratamiento terciario de las aguas residuales utiliza filtración física y precipitación química para eliminar toda la demanda bioquímica de oxígeno, el nitrógeno y el fósforo del agua.
45. El tratamiento terciario permite obtener agua potable, mientras que el secundario proporciona agua que puede utilizarse solo para riego.

# Cuestionario de estudio

Al final del libro pueden consultarse las respuestas de las Preguntas de revisión, opciones múltiples, de razonamiento y de aplicación clínica.

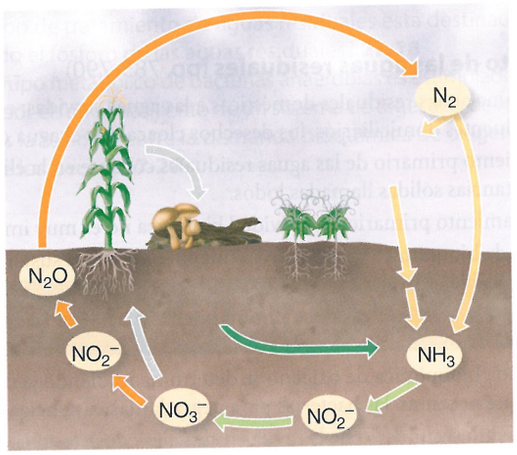
## Conocimientos y comprensión

### Preguntas de revisión

1. El koala es un animal que se alimenta de hojas. ¿Qué podría inferir acerca de su aparato digestivo?
2. Ofrezca una posible explicación de por qué *Penicillium* sintetizaría penicilina, dado que el hongo no contrae infecciones bacterianas.
3. En el ciclo del azufre, los microbios degradan compuestos orgánicos azufrados, como a) _____ para liberar $H_2S$, que pueden ser oxidados por *Acidithiobacillus* a b) _____. Este ion puede ser asimilado en aminoácidos por c) _____ o reducidos por *Desulfovibrio* a d) _____. Las bacterias fotoautótrofas utilizan $H_2S$ como donante de electrones para

sintetizar e) _____. El derivado que contiene azufre de este metabolismo es f) _____.

4. ¿Por qué es importante el ciclo del fósforo?
5. DIBÚJELO Identifique dónde se producen los siguientes procesos: amonificación, descomposición, desnitrificación, nitrificación, fijación de nitrógeno. Mencione por lo menos un organismo responsable de cada proceso.




6. Los siguientes organismos desempeñan papeles importantes como simbiontes de plantes hongos; describa la relación simbiótica de cada organismo con su huésped: cianobacterias, micorrizas, *Rhizobium*, *Frankia*.
7. Reseñe el proceso de tratamiento para el agua potable.
8. Los siguientes procesos se utilizan en el tratamiento de las aguas residuales. Empareje la etapa de tratamiento con los procesos. Cada elección puede usarse una vez, más de una vez o nunca.

| Procesos | Etapa de tratamiento |
|---|---|
| _____a. Campo de lixiviado | 1. Primaria |
| _____b. Eliminación de sólidos | 2. Secundaria |
| _____c. Degradación biológica | 3. Terciaria |
| _____d. Sistema de lodos activados | |
| _____e. Precipitación química de fósforo | |
| _____ f. Filtro de goteo | |
| _____g. Da por resultado agua potable | |

9. *Biorremediación* hace referencia al uso de organismos vivos para eliminar contaminantes. Describa tres ejemplos de biorremediación.
10. NÓMBRELO Estos procariontes fijadores de nitrógeno aportan fertilizante nitrógeno en los arrozales; viven en simbiosis en las células de la planta de agua dulce *Azolla*.

## Preguntas de opciones múltiples

Para las preguntas 1 a 4, responda si

**a.** El proceso se realiza en condiciones aerobias.
**b.** El proceso se realiza en condiciones anaerobias.
**c.** La cantidad de oxígeno no influye en el proceso.

1. Sistema de lodos activados
2. Desnitrificación
3. Fijación de nitrógeno
4. Producción de metano
5. El agua utilizada para preparar soluciones intravenosas en un hospital contenía endotoxinas. El personal de control de infecciones realizó recuentos de placas para encontrar la fuente de las bacterias. Estos fueron los resultados:

| | Bacterias/100 mL |
|---|---|
| Cañerías de agua municipales | 0 |
| Caldera | 0 |
| Red de agua caliente | 300 |

Es posible extraer todas las conclusiones siguientes acerca de las bacterias, ¿*excepto* cuál?

**a.** Estaban presentes como una biopelícula en las cañerías.
**b.** Son gramnegativas.
**c.** Provienen de la contaminación fecal.
**d.** Provienen del suministro de agua de la ciudad.
**e.** Ninguna de las anteriores.

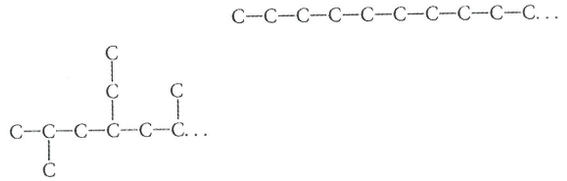
Utilice las siguientes opciones para responder las preguntas 6-8:

**a.** respiración aeróbica
**b.** respiración anaeróbica
**c.** fotosíntesis anoxigénica
**d.** fotosíntesis oxigénica

6. $CO_2 + H_2S \xrightarrow{\text{luz}} \text{Luz } C_6H_{12}O_6 + S^0$
7. $SO_4^{2-} + 10H^+ + 10e^- \longrightarrow H_2S + 4H_2O$
8. $CO_2 + 8H^+ + 8e^- \longrightarrow CH_4 + 2H_2O$
9. Todos los siguientes son efectos de la contaminación del agua, *excepto*
   **a.** diseminación de enfermedades infecciosas.
   **b.** aumento de la eutroficación.
   **c.** aumento de la demanda bioquímica de oxígeno.
   **d.** aumento del crecimiento de algas.
   **e.** Ninguna de las anteriores.
10. Los coliformes se emplean como organismos indicadores de la contaminación de las aguas residuales porque
    **a.** son patógenos.
    **b.** fermentan la lactosa.
    **c.** abundan en el intestino humano.
    **d.** crecen dentro de las 48 horas.
    **e.** Todas las anteriores.

## Preguntas de razonamiento

1. Estas son las fórmulas de dos detergentes sintéticos:



¿Cuál de ellos será resistente y cuál será degradado con facilidad por microorganismos? (*Ayuda:* remítase a la degradación de ácidos grasos en el Capítulo 5).

2. Explique el efecto de verter aguas residuales no tratadas en un estanque sobre la eutroficación del estanque. ¿El efecto de aguas residuales sometidas a tratamiento primario? ¿El efecto de aguas residuales sometidas a tratamiento secundario? Compare sus respuestas previas con el efecto de cada tipo de agua residual en un río de corriente rápida.

## Preguntas de aplicación clínica

1. La inundación tras dos semanas de intensas lluvias en Tooele, Utah, precedió a una alta tasa de enfermedad diarreica. Se aisló *Giardia intestinalis* del 25% de los pacientes. Un estudio de comparación de una ciudad a 65 millas de distancia reveló enfermedad diarreica en el 2,9% de las 103 personas entrevistadas. Tooele tiene un sistema de agua municipal y una planta de tratamiento de aguas residuales. Explique la probable causa de esta epidemia y el o los métodos para detenerla. ¿Qué habría mostrado una prueba de coliformes fecales?
2. El proceso de biorremediación que se muestra en la fotografía se utiliza para eliminar benceno y otros hidrocarburos del suelo contaminado con petróleo. Los caños se utilizan para agregar nitratos, fosfatos, oxígeno o agua. ¿Por qué se agregan estas sustancias? ¿Por qué no siempre es necesario agregar bacterias?





## Desde la clínica

Como enfermera del Servicio de Inteligencia Epidémica de los CDC, le notifican que hay dos casos de listeriosis en Minnesota. Usted consulta la base de datos y observa que hay tres casos más en Illinois, Indiana y Ohio. Confirma que los cinco pacientes han comido un queso blando Brie del mismo fabricante. Se utilizó leche pasteurizada para elaborar el queso y se lo pinceló todos los días con una solución de vinagre de vino durante la fermentación. **¿Qué causa la listeriosis? ¿Cómo puede producirse la contaminación después de la pasteurización?**

*Pista: lea acerca de la microbiología de los alimentos en las páginas 795-801.*

Nota: las respuestas de **Desde la clínica** se encuentran en el sitio web de este libro

# 28

# Microbiología aplicada e industrial

En el **Capítulo 27** se comentó que los microbios son un factor esencial en muchos fenómenos naturales que posibilitan la vida en la Tierra. En este capítulo se verá de qué manera se aprovechan los microorganismos en aplicaciones útiles como la elaboración de alimentos y productos industriales. Muchos de estos procesos –en especial, pastelería, elaboración de vino y cerveza, y elaboración de quesos– tienen orígenes muy remotos en la historia.

La civilización moderna, con sus grandes poblaciones urbanas, no podría sostenerse sin los métodos de conservación de los alimentos. De hecho, la civilización surgió solo después de que la agricultura produjera una provisión estable de alimentos durante todo el año, de modo que las personas pudieran abandonar un modo de vida nómade de caza y recolección.

En el **Capítulo 9**, se analizaron aplicaciones industriales de microorganismos genéticamente modificados que están a la vanguardia de nuestros conocimientos de biología molecular. Ahora, muchas de estas aplicaciones son esenciales para la industria moderna. (Véase **Aplicaciones de la microbiología** del **Capítulo 1**, página 3). En este capítulo se explorará la producción microbiana de alimentos, fármacos y productos químicos. El Caso clínico muestra el papel de los microbiólogos para garantizar que no se encuentren patógenos como *Salmonella* (en la fotografía) en los alimentos.

**Serovariedad de *Salmonella enterica*.**

# Microbiología de los alimentos

**OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

- **28-1** Describir la descomposición anaerobia termófila y la descomposición ácida sin gas por bacterias mesófilas.
- **28-2** Comparar la conservación de alimentos mediante enlatado industrial, envasado aséptico, radiación y alta presión.
- **28-3** Mencionar cuatro actividades beneficiosas de los microorganismos.

Es probable que muchos de los métodos de conservación de los alimentos utilizados en la actualidad se hayan descubierto por casualidad en siglos pasados. Los pueblos primitivos observaron que la carne seca y los pescados salados resistían la descomposición. Los nómades deben de haber notado que la leche animal agria resistía la descomposición adicional y, aún así, mantenía un sabor agradable. Además, si el cuajo de la leche agria se prensaba para eliminar la humedad y se dejaba madurar (o sea, se elaboraba queso), se conservaba de un modo mucho más eficaz y mejoraba el sabor. Los granjeros aprendieron enseguida que si los granos se mantenían secos no aparecían mohos.

## Alimentos y enfermedad

Como se preparan más productos alimenticios en instalaciones centrales y se los distribuye ampliamente, cada vez es más probable que los alimentos, al igual que los suministros de agua municipales, se conviertan en una fuente de brotes generalizados de enfermedad. Para minimizar la posibilidad de estos brotes, las comunidades han creado organismos locales cuya función es inspeccionar lecherías y restaurantes. La *Food and Drug Administration* (FDA) y el Departamento de Agricultura (USDA) de los Estados Unidos también mantienen un sistema de inspectores en puertos y sitios de procesamiento central. Un adelanto reciente en este campo ha sido la introducción del **Análisis de riesgos y punto de control crítico** (HACCP, *Hazard Analysis and Critical Control Point*), que tiene por objeto salvaguardar los alimentos "desde la granja hasta el tenedor". Antes de la introducción del sistema HACCP, la función principal de los organismos gubernamentales era llevar a cabo el muestreo para identificar los alimentos contaminados. Este tipo de muestreo todavía tendrá cabida, pero el sistema HACCP fue concebido para prevenir la contaminación mediante la identificación de puntos en los cuales es más probable que los alimentos sean contaminados por microbios perjudiciales. La supervisión de los puntos de control puede evitar la introducción de estos microorganismos o, si están presentes, detener su proliferación. Por ejemplo, el sistema HACCP puede identificar pasos durante el procesamiento en los que es probable la contaminación de las carnes con contenido intestinal del animal. El sistema HACCP también exige la supervisión de las temperaturas adecuadas para destruir los microorganismos patógenos durante el procesamiento y las temperaturas adecuadas de almacenamiento para evitar su reproducción.

## Enlatado industrial de alimentos

En el Capítulo 7 se explicó que no es difícil conservar alimentos mediante el calentamiento en un recipiente sellado de manera adecuada. El desafío del enlatado comercial consiste en utilizar el grado correcto de calor necesario para destruir los microorganismos que causan el deterioro y los microbios peligrosos, como *Clostridium botulinum* formador de endosporas, sin alterar el aspecto ni el sabor de los alimentos. Así, gran parte de la investigación se destina a determinar el tratamiento calórico mínimo exacto que logrará ambos objetivos.

El envasado industrial de los alimentos es mucho más complejo, desde el punto de vista técnico, que el envasado casero (Fig. 28.1). Los alimentos envasados industrialmente son sometidos a **esterilización comercial** mediante vapor a presión en una **retorta** de gran tamaño, que funciona con el mismo principio que un autoclave (véase Fig. 7.2, página 181). La esterilización comercial está destinada a destruir las endosporas de *C. botulinum* y no es tan rigurosa como la esterilización completa. El fundamento es que si se destruyen las endosporas de *C. botulinum* también se destruirán otras bacterias que causen deterioro importante o que sean patógenas.

Para asegurar la esterilización comercial se aplica el calor suficiente para el **tratamiento 12D** (reducciones de 12 órdenes de magnitud o *cocción botulínica*), mediante el cual una población teórica de endosporas de *C. botulinum* disminuiría en 12 ciclos logarítmicos. (Véanse Fig. 7.1 y Cuadro 7.2, página 178). Esto significa que si había $10^{12}$ (1 000 000 000 000) endosporas en una lata, después del tratamiento sobreviviría una sola. Como $10^{12}$ es una población improbablemente grande, este tratamiento se considera bastante seguro. Ciertas bacterias termófilas forman endosporas que son más resistentes al tratamiento por calor que las de *C. botulinum*. Sin embargo, estas bacterias son termófilas estrictas y suelen permanecer inactivas a temperaturas menores de alrededor de 45 °C. Por consiguiente, no constituyen un problema en cuanto al deterioro a las temperaturas de almacenamiento normales.

### Deterioro de los alimentos enlatados

Si los alimentos enlatados se incuban a temperaturas elevadas, como en un camión a pleno sol o al lado de un radiador de vapor, las bacterias termófilas que a menudo sobreviven a la esterilización comercial pueden germinar y crecer. Por lo tanto, el **deterioro causado por anaerobios termófilos** es una causa bastante común de deterioro de los alimentos enlatados con bajo contenido ácido. Por lo general, la lata se hincha, debido a la producción de gas, y el contenido presenta un pH más bajo y un olor ácido. Una serie de especies termófilas de *Clostridium* puede causar este tipo de deterioro. Cuando hay deterioro causado por termófilos pero la lata no se hincha por la producción de gas, el deterioro se conoce como **descomposición ácida sin gas**. Este tipo de deterioro es causado por microorganismos termófilos como *Geobacillus stearothermophilus*, que se encuentra en

### Caso clínico: el doctor Chang y la fábrica de chocolate

El doctor Derrick Chang de los CDC es alertado por PulseNet, la red nacional de subtipificación molecular para la vigilancia de enfermedades transmitidas por alimentos. PulseNet ha identificado un aumento de *Salmonella typhimurium* genéticamente idéntica en los Estados Unidos. Este aumento muestra 120 aislamientos de 23 estados en los últimos 60 días.

**¿Qué está causando este brote? Siga leyendo para descubrirlo.**

795 797 801 804 806 807

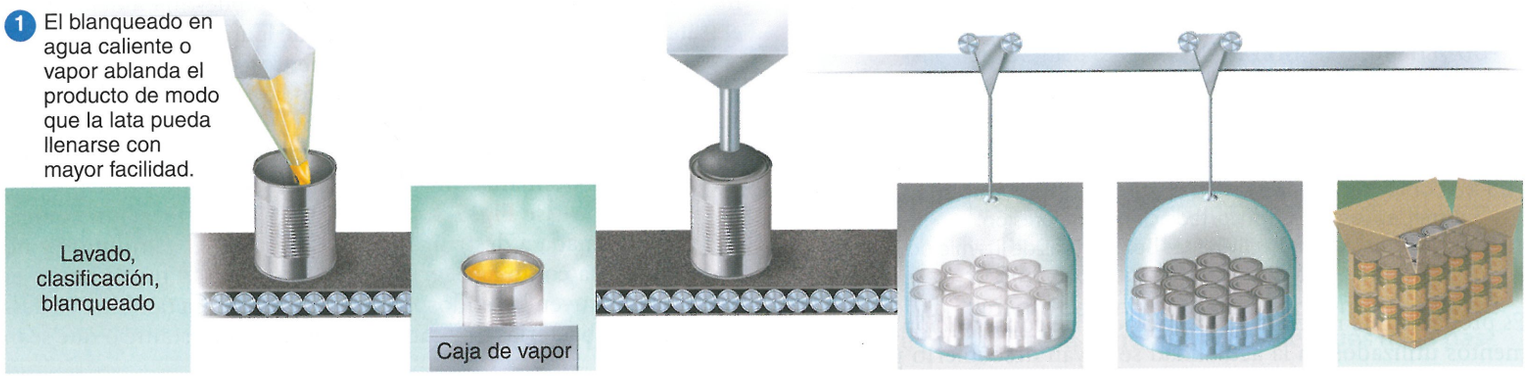



**Figura 28.1 Proceso de esterilización comercial en el enlatado industrial.**

? ¿En qué difiere la esterilización comercial de la esterilización completa?

el almidón y los azúcares utilizados en la preparación de alimentos. Muchas industrias tienen normas respecto del número permitido de estas bacterias termófilas en las materias primas. Ambos tipos de deterioro solo se producen cuando las latas se conservan a temperaturas más elevadas que las normales, lo que permite el crecimiento de bacterias cuyas endosporas no son destruidas por el procesamiento normal.

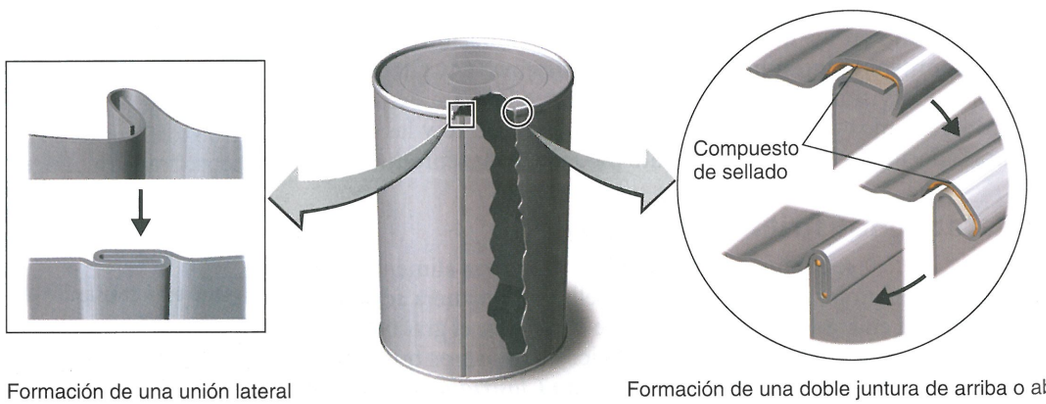
Las bacterias mesófilas pueden deteriorar los alimentos enlatados si estos no han sido procesados de modo adecuado o si existen filtraciones en las latas. El procesamiento incorrecto suele provocar deterioro por microorganismos formadores de endosporas; la presencia de bacterias que no forman endosporas sugiere con firmeza que la lata tiene filtraciones. A menudo, las latas con filtraciones se contaminan durante el proceso de enfriado, después del procesamiento por calor. Las latas calientes se rocían con agua fría o se pasan a través de un recipiente lleno de agua. A medida que la lata se enfría, se crea un vacío en su interior, y puede haber aspiración de agua del exterior a través de una filtración pasado el sellado ablandado por calor de la tapa ondulada (Fig. 28.2). Las bacterias contaminantes del agua de enfriamiento son arrastradas al interior de la lata con el agua. Es probable que este deterioro por procesamiento insuficiente o filtración de la lata produzca olores de putrefacción, por lo menos en los alimentos con alto contenido de proteínas, y sucede a temperaturas de almacenamiento normales. En estos tipos de deterioro siempre existe la posibilidad de que esté presente la bacteria botulínica.

Algunos alimentos ácidos, como los tomates o las conservas de frutas, se conservan mediante temperaturas de procesamiento de 100 °C o más bajas. El fundamento es que los únicos organismos causantes de deterioro que crecerán en alimentos ácidos de este tipo serán destruidos con facilidad por temperaturas incluso de 100 °C, sobre todo hongos filamentosos, levaduras y ciertas bacterias vegetativas.

Los problemas ocasionales en los alimentos ácidos se deben a unos pocos microorganismos que son resistentes al calor y que toleran los ácidos. Entre los hongos resistentes al calor, figuran *Byssochlamys fulva*, un hongo filamentoso que produce una *ascospora resistente al calor*, y algunos hongos filamentosos, en particular

**Figura 28.2 Construcción de una lata.** Obsérvese la creación de la juntura, que se introdujo alrededor de 1904. Durante el enfriamiento posterior a la esterilización (véase Fig. 28.1, paso 6), el vacío formado en la lata en realidad puede forzar la entrada de microorganismos contaminantes hacia su interior junto con el agua.

? ¿Por qué no se sella la lata antes de colocarla en la caja de vapor?



CUADRO **28.1** **Dosis aproximadas de radiación necesarias para destruir diversos microorganismos (los priones no son afectados)**

| Organismos | Dosis (kGy)* |
|---|---|
| Animales superiores (cuerpo entero) | 0,005-0,1 |
| Insectos | 0,01-1 |
| Bacterias no formadoras de endosporas | 0,5-10 |
| Endosporas bacterianas | 10-50 |
| Virus | 10-200 |

*Gray es una medida de radiación ionizante; kGy es igual a 1 000 Grays.
*Fuente:* J. Farkas, "Physical Methods of Food Preservation", in *Food Microbiology: Fundamentals and Frontiers*, 2nd ed., M.P. Doyle et al. (Eds.) (Washington, DC: ASM Press, 2001).

especies de *Aspergillus*, que a veces producen cuerpos resistentes especializados conocidos como *esclerotes*. Existe una bacteria formadora de esporas, *Bacillus coagulans*, que es inusual porque puede crecer a un pH de casi 4.

## Envasado aséptico

El uso del **envasado aséptico** para conservar alimentos es cada vez mayor. Los envases suelen fabricarse con algún tipo de material que no puede tolerar el tratamiento convencional con calor, como papel laminado o plástico. Los materiales de envasado se comercializan en rollos continuos que se introducen en una máquina que los esteriliza con una solución de peróxido de hidrógeno caliente, a veces con la ayuda de luz ultravioleta (UV). Los recipientes de metal pueden esterilizarse con vapor sobrecalentado u otros métodos que utilizan altas temperaturas. Para esterilizar los materiales de envasado también es posible usar haces de electrones de alta energía. Mientras el material permanece en el ambiente estéril, se le da forma de envases, que luego se llenan con los alimentos líquidos que se han esterilizado por calor de la manera convencional. El envase lleno no se esteriliza después de ser sellado.

## Radiación y conservación industrial de alimentos

Desde hace mucho se ha reconocido que la irradiación es letal para los microorganismos; de hecho, en 1905 se emitió en Gran Bretaña una patente para el uso de radiación ionizante a fin de mejorar la condición de los productos alimenticios. En 1921 se sugirieron específicamente los rayos X como una manera de inactivar las larvas que causan la triquinelosis en la carne de cerdo. La radiación ionizante, que inhibe la síntesis de DNA e impide de modo eficaz la reproducción de microorganismos, insectos y plantas, en general son rayos X o gamma producidos por cobalto-60 radiactivo. Hasta ciertos niveles de energía también se emplean electrones de alta energía producidos por aceleradores de electrones. La principal diferencia práctica reside en la capacidad de penetración. Estas fuentes inactivan específicamente los microorganismos diana y *no* inducen radiactividad en los alimentos ni en el material del envase. En el Cuadro 28.1 se mencionan las dosis relativas de radiación necesarias para destruir diferentes microorganismos. La radiación se mide en *Grays*, una medida denominada así en honor de uno de los primeros radiólogos, a menudo en términos de miles de Grays, abreviados como kGy.

- *Las dosis bajas de radiación (menos de 1 kGy)* se utilizan para matar insectos (desinfestaciones) e inhibir la brotación, como en las papas almacenadas. De manera similar, pueden retrasar la maduración de las frutas durante el almacenamiento.
- *Las dosis de pasteurización (1 a 10 kGy)* pueden usarse en carnes y aves de corral para eliminar o reducir críticamente las cantidades de patógenos bacterianos específicos.
- *Las dosis altas (más de 10 kGy)* se utilizan para esterilizar o al menos disminuir en gran medida las poblaciones bacterianas de muchas especias. A menudo, estas se contaminan con 1 millón o más de bacterias por gramo, aunque no suelen considerarse riesgosas para la salud.

Una aplicación especializada de la irradiación ha consistido en la esterilización de las carnes ingeridas por los astronautas estadounidenses, y algunas instituciones sanitarias han usado selectivamente la irradiación para esterilizar alimentos ingeridos por pacientes inmunosuprimidos. Se han irradiado millones de dispositivos médicos implantados, como marcapasos. En los Estados Unidos, el alimento irradiado se marca con un símbolo denominado radura y un aviso impreso. Lamentablemente, a menudo este símbolo se ha interpretado como una advertencia en lugar de como la descripción de un proceso de tratamiento o de conservación aceptado. De hecho, los alimentos irradiados no son radiactivos; considérese que la mesa de rayos X de un hospital

## Caso clínico

El doctor Chang inicia un estudio de casos y controles con representantes de los departamentos de salud estatales que habían comunicado infecciones por *S. typhimurium*. Se enumeran 15 ítems sospechosos como posibles vehículos de infección sobre la base de las investigaciones de casos individuales. Los funcionarios estatales determinan si cada ítem sospechoso fue utilizado o consumido por la persona infectada dentro de los 3 días previos al comienzo de la enfermedad. La familia de cada paciente identifica dos controles en el vecindario, de la misma edad y sexo que el paciente. Se les formularon a los controles las mismas preguntas que a los pacientes, excepto que se les preguntó acerca del uso o consumo de los 15 ítems sospechosos durante el mes previo. En el cuadro, se presentan algunos de los datos reunidos.

| Bolitas de chocolate envueltas en papel de aluminio | Casos | Controles |
|---|---|---|
| Comió | 38 | 12 |
| No comió | 7 | 79 |

**Calcule el riesgo relativo para este alimento.**
**(Pista: véase página 717).**

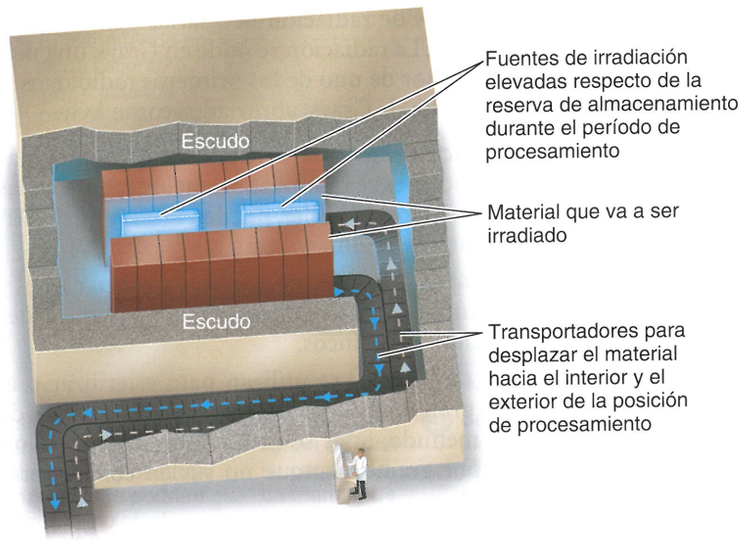



**Figura 28.3 Instalación para la irradiación con rayos gamma.** Se muestra el recorrido del material que va a ser irradiado.

? ¿Pueden utilizarse microondas para esterilizar los alimentos?

no se torna radiactiva por la exposición diaria repetida a la radiación ionizante. En época reciente, la FDA ha permitido, con una aprobación especial, la sustitución del término "irradiación" por "pasteurización".

Cuando se requiere una penetración profunda, el método de irradiación preferido son los rayos gamma producidos por cobalto-60. Sin embargo, este tipo de tratamiento requiere varias horas de exposición en lugares aislados detrás de paredes protectoras (Fig. 28.3).

Los aceleradores de electrones de alta energía (Fig. 28.4) son mucho más rápidos y esterilizan en unos segundos, pero este tratamiento tiene bajo poder de penetración y solo es adecuado para carnes o tocino en fetas o productos similares de escaso espesor. Los elementos de plástico utilizados en microbiología también suelen esterilizarse de esta manera. Otra aplicación reciente es la irradiación de la correspondencia para destruir posibles agentes de bioterrorismo que pudiera contener, como endosporas de carbunco.

## Conservación de los alimentos por alta presión

Un avance reciente en la conservación de los alimentos ha sido el uso de una técnica de procesamiento por alta presión (*pascalización*). Los alimentos "preenvueltos", como frutas, embutidos y tiras de pollo precocidas, se sumergen en tanques de agua presurizada. La presión puede alcanzar 6 100 kg/cm$^2$ (87 000 psi), lo que se ha comparado con una equivalencia de aproximadamente tres elefantes sobre una moneda de diez centavos. Este proceso destruye muchas bacterias, como *Salmonella, Listeria* y las cepas patógenas de *E. coli*, por alteración de muchas funciones celulares. Asimismo, destruye microorganismos no patógenos que tienden a acortar el tiempo de conservación de estos productos.

Como el procedimiento no necesita aditivos, no requiere aprobación regulatoria. Tiene la ventaja de conservar los colores y los sabores de los alimentos mejor que muchos otros métodos, y no provoca la preocupación de la irradiación.

## Papel de los microorganismos en la producción de alimentos

En la última parte del siglo XIX se utilizaron por primera vez microbios en la producción de alimentos. Este avance determinó con rapidez una mejor comprensión de las relaciones entre microorganismos específicos y sus productos y actividades. Este período puede ser considerado el principio de la microbiología industrial de los alimentos. Por ejemplo, una vez que se supo que ciertas levaduras cultivadas en determinadas condiciones producían cerveza y que ciertas bacterias podían deteriorarla, los cerveceros pudieron controlar mejor la calidad de sus productos. Determinadas industrias comenzaron a realizar investigación microbiológica y seleccionaron ciertos microbios por sus cualidades especiales. La industria cervecera investigó exhaustivamente el aislamiento y la identificación de levaduras, y seleccionó las que podían producir más alcohol. En esta sección, se analizará el papel de los microorganismos en la producción de diversos alimentos comunes.

### Queso

Estados Unidos lidera el mundo en la elaboración de queso y produce millones de toneladas por año. Aunque hay muchos tipos de quesos, todos requieren la formación de **cuajo**, que puede separarse de la fracción líquida principal o **suero de la leche** (Fig. 28.5). El

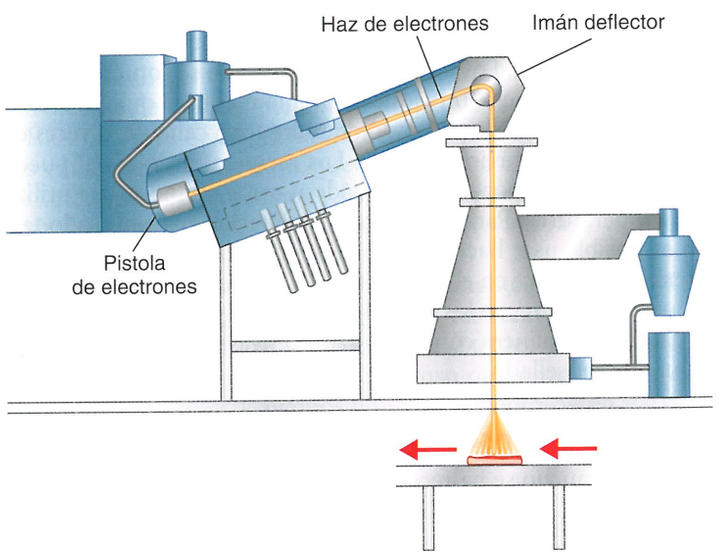



**Figura 28.4 Acelerador de haces de electrones.** Estos aparatos generan una corriente de electrones que es acelerada a través de un tubo largo por electroimanes de carga opuesta. En el dibujo, el haz de electrones se curva por la acción de un "imán deflector" (*bending magnet*). Esto sirve para filtrar los electrones de niveles de energía no deseados, lo que genera un haz de energía uniforme. El haz vertical se desplaza de un lado a otro sobre la diana cuando esta se mueve delante del haz. El poder de penetración del haz es limitado: si la sustancia diana se expresa como un espesor equivalente de agua, el máximo es de alrededor de 3,9 cm (1,5 pulgadas). En cambio, los rayos X penetrarán alrededor de 23 cm (9 pulgadas).

? ¿Los electrones de alta energía son radiación ionizante?

cuajo está compuesto por una proteína, la **caseína**, y suele formarse por la acción de una enzima, **renina** (o quimosina), lo que es favorecido por las condiciones ácidas inducidas por algunas bacterias productoras de ácido láctico, cuya inoculación también confiere los sabores y los aromas característicos de los productos lácteos fermentados durante el proceso de maduración. El cuajo sufre un proceso de maduración microbiana, salvo en algunos quesos sin madurar, como la ricota y el requesón (queso cottage).

Por lo general, los quesos se clasifican por su dureza, que se produce durante el proceso de maduración. Cuanta más humedad pierde el cuajo y más se lo comprime, más duro será el queso.

Los quesos duros cheddar y suizo maduran por acción de bacterias lácticas que crecen en anaerobiosis en su interior. Estos quesos duros con maduración interna pueden ser bastante grandes. Cuanto más prolongado es el tiempo de incubación, mayor es la acidez y más fuerte el sabor del queso. Una especie de *Propionibacterium* produce el dióxido de carbono que forma los agujeros en el queso suizo. Los quesos semiblandos, como el Limburger, maduran por la acción de bacterias y otros organismos contaminantes que crecen en la superficie. Los quesos azul y roquefort maduran por la acción de hongos filamentosos *Penicillium* que se inoculan en el queso. La textura del queso es lo suficientemente laxa para que pueda llegar una cantidad adecuada de oxígeno a los hongos filamentosos aerobios. El crecimiento de los hongos filamentosos *Penicillium* se visualiza en forma de grumos de color azul verdoso en el queso. El Camembert, un queso blando, madura en paquetes pequeños para que las enzimas del hongo filamentoso *Penicillium*, que crece en aerobiosis en la superficie, difundan al interior del queso para producir su maduración. En **Aplicaciones de la microbiología** (página 801), se describe un uso del suero de la leche producido como derivado de la industria láctea.

## Otros productos lácteos

La *manteca* se forma al batir la crema hasta que los glóbulos de grasa se separan del suero líquido de la leche. El sabor y el aroma típicos de la manteca y del suero de la leche se deben a los *diacetilos*, una combinación de dos moléculas de ácido acético que es el producto metabólico terminal de la fermentación por algunas bacterias lácticas. Hoy en día, el suero de la leche que se comercializa en general no es un derivado de la elaboración de la manteca, sino que se obtiene de leche descremada en la que se inoculan bacterias que forman ácido láctico y diacetilos. La *crema ácida cultivada* se obtiene a partir de crema en la que se inoculan microorganismos similares a los utilizados para elaborar el suero de la leche.

El yogur, un producto lácteo ligeramente ácido, se comercializa en todo el mundo y es popular en los Estados Unidos. El yogur comercial está elaborado con leche, de la que se ha evaporado por lo menos una cuarta parte del agua en una olla al vacío. La leche espesada resultante se inocula con un cultivo mixto de *Streptococcus thermophilus*, sobre todo para la producción de ácido, y *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus*, para contribuir al sabor y al aroma. La temperatura de fermentación es de alrededor de 45 °C durante varias horas, tiempo durante el cual *S. thermophilus* supera el crecimiento de *L. bulgaricus*. El secreto de elaborar yogur se basa en el mantenimiento del equilibrio adecuado entre los microorganismos productores de sabor y los productores de ácido.



La leche se ha coagulado por acción de la renina (que forma el cuajo) y se inocula con bacterias para su maduración, lo que le confiere sabor y acidez. El cuajo se corta en pequeños cubos para facilitar el drenaje eficaz del suero de la leche.

**Figura 28.5 Elaboración del queso cheddar.**

**?** ¿Hay bacterias vivas en el producto final de queso?

El *kefir* y el *kumiss* son bebidas lácteas fermentadas muy populares en Europa oriental. Las bacterias productoras de ácido láctico habituales se complementan con una levadura fermentadora de la lactosa para conferir a estas bebidas un contenido alcohólico del 1 al 2%.

## Fermentaciones no lácteas

Históricamente, la fermentación de la leche permitió almacenar los productos lácteos y consumirlos mucho después. Para que ciertas plantas fueran comestibles, se recurría a otras fermentaciones microbianas. Por ejemplo, los pueblos precolombinos de América Central y del Sur aprendieron a fermentar las semillas del cacao antes del consumo. Son los productos microbianos liberados durante la fermentación los que producen el sabor del chocolate.

También se utilizan microorganismos en pastelería, sobre todo para la elaboración del pan. En la masa de pan, los azúcares son fermentados por levaduras. La especie de levadura utilizada en pastelería es *Saccharomyces cerevisiae*, la misma que se usa en la elaboración de la cerveza a partir de cereales y en la fermentación de los vinos a partir de las uvas. (En algún momento, *S. cerevisiae* se clasificó en especies múltiples como *S. pastorianus, S. uvarum* y *S. c. ellipsoideus*; estos y algunos otros nombres de especies se encuentran en la bibliografía más antigua). *S. cerevisiae* crecerá con facilidad tanto en condiciones aerobias como anaerobias aunque, a diferencia de las bacterias anaerobias facultativas como *E. coli*, no puede crecer indefinidamente en anaerobiosis. Con el paso de los siglos se han desarrollado varias cepas de *S. cerevisiae* que están muy adaptadas a varias aplicaciones de la fermentación.

Las condiciones anaerobias son indispensables para que las levaduras produzcan etanol, que se destina a la elaboración de bebidas alcohólicas. En pastelería, el dióxido de carbono forma las burbujas típicas del pan leudado. Las condiciones aerobias facilitan la producción de dióxido de carbono y se las favorece lo más posible. Esta es la razón por la cual la masa de pan se amasa de modo repetido. El etanol producido se evapora durante el horneado. En algunos panes, como el de centeno o el de masa fermentada, el crecimiento de bacterias productoras de ácido láctico les confiere el típico sabor agrio.

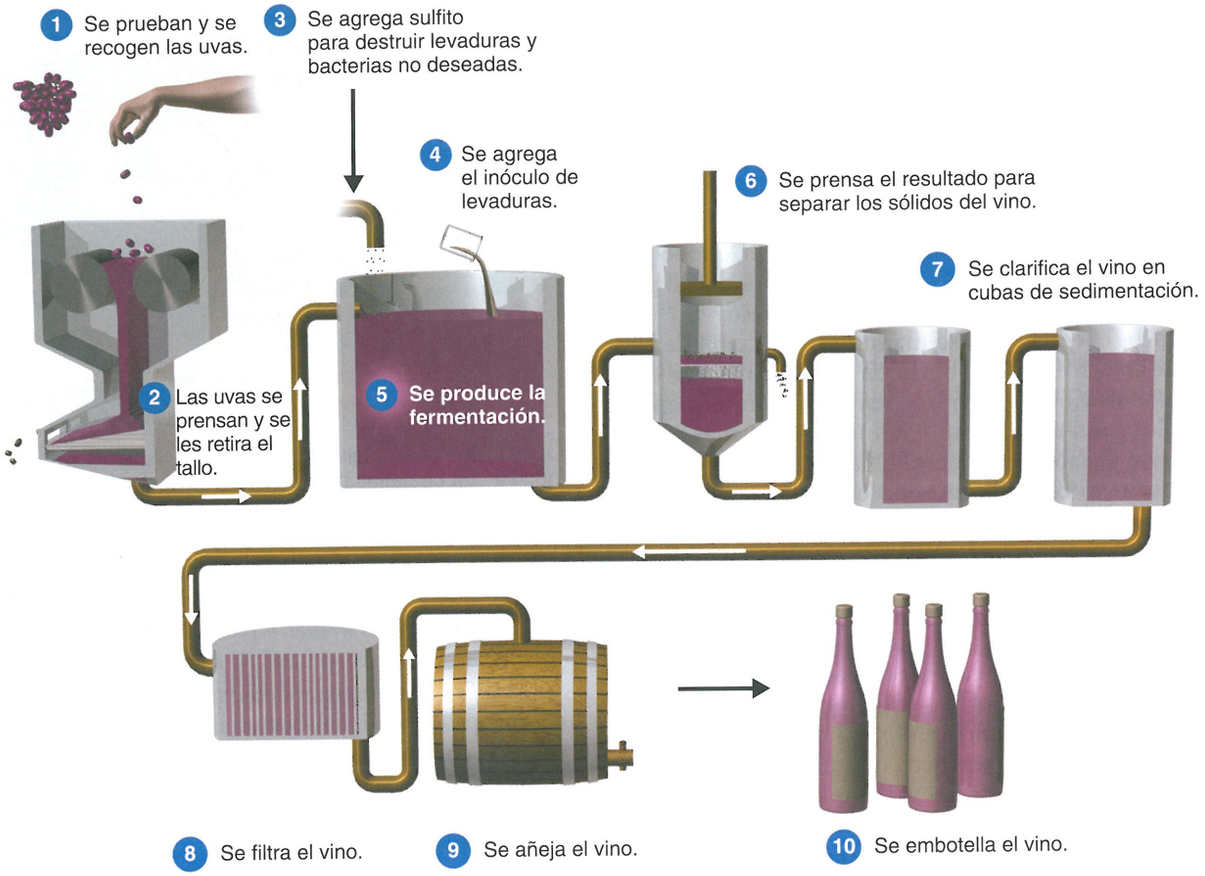



**Figura 28.6 Pasos básicos para la elaboración del vino tinto.** En la elaboración de los vinos blancos, el prensado precede a la fermentación para no extraer el color de la materia sólida.

? ¿Qué sucede si ingresa aire en el paso 5? ¿En el paso 10?

La fermentación también se utiliza en la producción de alimentos como *chucrut*, *pickles* y *aceitunas*, e incluso chocolate y café, en los que las semillas atraviesan un paso de fermentación.

## Bebidas alcohólicas y vinagre

Los microorganismos intervienen en la producción de casi todas las bebidas alcohólicas. La cerveza y su variedad ale son productos de fermentación del almidón de los cereales por levaduras. La **cerveza** es fermentada lentamente por cepas de levadura que permanecen en el fondo (*levaduras de fondo*). La fermentación de la cerveza de tipo ale es relativamente rápida, se desarrolla a una temperatura más alta, por la acción de cepas de levadura que suelen formar grumos que se mantienen a flote en la superficie por acción del $CO_2$ (*levaduras de superficie*). Como las levaduras no pueden utilizar directamente el almidón, el almidón de los cereales se debe convertir en glucosa y maltosa, que las levaduras pueden fermentar a etanol y dióxido de carbono. En esta conversión, conocida como **malteado**, se deja que broten granos que contienen almidón, como la cebada cervecera, y luego se los seca y se los muele. Este producto, denominado **malta**, contiene enzimas que degradan el almidón (amilasas) y convierten el almidón de los cereales en hidratos de carbono que pueden ser fermentados por las levaduras. Las cervezas de bajas calorías (*light*) utilizan amilasas o cepas seleccionadas de levadura para convertir mayor cantidad de almidón en glucosa y maltosa fermentables, lo que da por resultado un menor contenido de hidratos de carbono y más alcohol. Luego, se diluye la cerveza para llegar a un porcentaje de alcohol en el rango usual. El **sake**, el vino de arroz japonés, se elabora a partir de arroz sin malteado, porque primero se utiliza el hongo filamentoso *Aspergillus* para convertir el almidón del arroz en azúcares que puedan ser fermentados. (Véase la descripción del koji, página 804). Para las *bebidas alcohólicas destiladas*, como el *whisky*, el *vodka* y el *ron*, se fermentan los hidratos de carbono de los granos de cereales, las patatas y las melazas hasta que se convierten en alcohol. Luego, se destila el alcohol para obtener una bebida alcohólica concentrada.

Los *vinos* se elaboran a partir de frutas, típicamente uvas, que contienen azúcares que pueden ser utilizados directamente por las levaduras para la fermentación; el malteado es innecesario en la elaboración de vinos. Por lo general, las uvas no necesitan el agregado de azúcares, pero otras frutas podrían ser complementadas con azúcares para asegurar una producción suficiente de alcohol. La Figura 28.6 ilustra los pasos de la elaboración del vino. Las bacterias productoras de ácido láctico también son importantes cuando el vino se elabora con uvas que son especialmente ácidas por altas concentraciones de ácido málico. Estas bacterias convierten el ácido málico en ácido láctico, que es más débil, en un proceso denominado **fermentación maloláctica**. El resultado es un vino menos ácido, con mejor sabor que el que se produciría de otro modo.

APLICACIONES DE LA MICROBIOLOGÍA

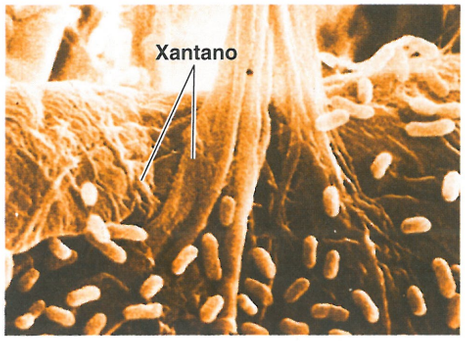
# De la enfermedad de las plantas al champú y el aderezo para ensaladas

*Xanthomonas campestris* es un bacilo gramnegativo que causa una enfermedad denominada putrefacción negra en las plantas. Después de acceder a los tejidos vasculares de una planta, las bacterias utilizan la glucosa transportada en esos tejidos para producir una sustancia pegajosa similar a la goma. Esta sustancia se acumula para formar masas gomosas, que finalmente bloquean el transporte de nutrientes de la planta. La goma que constituye estas masas, el xantano, está compuesta por un polímero de manosa de alto peso molecular (véase la fotografía).

A diferencia de los efectos que ejerce sobre las plantas, el xantano no provoca efectos adversos cuando es ingerido por los seres humanos. Por consiguiente, es posible utilizarla como espesante en productos lácteos, aderezos para ensaladas, cosméticos, cremas faciales y champús.

El estadounidense promedio consume más de 13,6 kilogramos (30 libras) de queso por año, y 450 g (1 libra) de queso genera 4 kilogramos (9 libras) del derivado líquido denominado suero de la leche. Cuando los investigadores del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) quisieron encontrar algún producto útil que pudiera elaborarse a partir del suero de la leche, pensaron en convertirlo en xantano. Sin embargo, como el suero está formado sobre todo por agua y lactosa, los investigadores tuvieron que averiguar de qué forma *X. campestris* logra producir xantano a partir de lactosa y no de glucosa.

Un equipo de investigación que trabajó con el USDA en *Stauffer Chemical Company* utilizó un enriquecimiento basado en satisfacer solo dos requisitos: que las bacterias crecieran en el suero y que fabricaran xantano. Primero, los investigadores inocularon un medio con suero de leche con *X. campestris* y lo incubaron durante 24 horas. Luego, transfirieron un inóculo de este cultivo a un frasco de caldo con lactosa para seleccionar una célula que utilizara lactosa. La cepa no tenía que formar xantano a partir de este caldo; solo tenía que crecer y utilizar la lactosa. Se aisló una cepa que utilizaba lactosa a través de transferencias seriadas, lo que seleccionó la cepa con mejor capacidad de crecimiento. Tras un período de incubación de 10 días, se transfirió un inóculo a otro frasco de caldo con lactosa, y se repitió el procedimiento dos veces más. Cuando se transfirió a un frasco de medio con suero de leche, crecieron las bacterias finales que utilizaban la lactosa, y el cultivo se tornó sumamente viscoso: se estaba produciendo xantano.




***Xanthomonas campestris* que produce xantano pegajoso.**

El resultado final fue un proceso en el cual 40 g/L de polvo del suero de leche se convierten en 30 g/L de goma xantano. Un estudio rápido de las etiquetas del supermercado de su barrio le demostrará al lector cuán exitoso fue este proyecto.

## Caso clínico

La enfermedad por *S. typhimurium* tiene una alta asociación con el consumo de bolitas de chocolate envueltas en papel de aluminio (riesgo relativo = 0,93). El doctor Chang inicia investigaciones ambientales y un rastreo retrógrado para localizar la fuente de contaminación. A partir del interrogatorio a las familias y el examen de las facturas de las tiendas, los investigadores identifican el ítem de chocolate específico (identificado por el número de código del fabricante). Los laboratorios de los departamentos de salud estatales detectan que por lo menos 22 de estas muestras de chocolate contienen *S. typhimurium*.

**¿Cómo hallará el Doctor Chang la fuente de contaminación?**

795 797 801 804 806 807

Los productores de vino que permitieron la exposición del vino al aire descubrieron que se acidificaba por el crecimiento de bacterias aerobias que convertían el etanol del vino en ácido acético. El resultado fue el vinagre (*vin* = vino; *agre* = agrio). En la actualidad, este proceso se utiliza deliberadamente para la elaboración de ese producto. Primero, se produce etanol mediante la fermentación anaerobia de los hidratos de carbono por las levaduras. Luego, el etanol es oxidado en aerobiosis a ácido acético por bacterias productoras de ácido acético de los géneros *Acetobacter* y *Gluconobacter*.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿El botulismo es más peligroso en el deterioro de los alimentos enlatados en condiciones termofílicas o en condiciones mesofílicas? **28-1**
- ✓ Por lo general, los alimentos enlatados se presentan en latas de metal. ¿Qué clase de recipientes se utilizan para el envasado aséptico de alimentos? **28-2**
- ✓ Los quesos roquefort y azul se caracterizan por grumos azul-verdosos. ¿A qué corresponden? **28-3**

## Microbiología industrial

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**28-4** Definir *fermentación industrial* y *biorreactor*.
**28-5** Diferenciar los metabolitos primarios de los secundarios.
**28-6** Describir el papel de los microorganismos en la producción de productos químicos industriales y productos farmacéuticos.
**28-7** Definir *bioconversión* y mencionar sus ventajas.
**28-8** Mencionar biocombustibles que pueden ser producidos por microorganismos.

Los usos industriales de la microbiología tuvieron sus orígenes en la fermentación en gran escala de alimentos, que producían ácido

láctico a partir de los productos lácteos y etanol a partir de la fabricación de cerveza. También se comprobó que estas dos sustancias químicas tenían muchos usos industriales no relacionados con los alimentos. Durante la Primera y la Segunda Guerra Mundial se emplearon fermentación microbiana y tecnologías similares en la producción de compuestos químicos relacionados con los armamentos, como glicerol y acetona. En gran medida, la microbiología industrial actual se remonta a la tecnología desarrollada para producir antibióticos después de la Segunda Guerra Mundial. Ahora hay un interés renovado en algunas de estas fermentaciones microbianas clásicas, en especial si pueden utilizarse como materias primas, productos renovables, o idealmente, usar productos que de otro modo se desperdiciarían.

En los últimos años, la microbiología industrial ha sido revolucionada por la **biotecnología**, la aplicación de organismos genéticamente modificados. En Aplicaciones de la microbiología (página 783), se describe un ejemplo de un biosensor diseñado por ingeniería genética para detectar contaminación. En el Capítulo 9, se analizaron los métodos para crear estos organismos modificados mediante la tecnología de DNA recombinante y se describieron algunos de los productos derivados de ellos.

## Tecnología de fermentación

La producción industrial de productos microbianos suele implicar la fermentación. La *fermentación industrial* es el cultivo en gran escala de microbios u otras células aisladas para producir una sustancia valiosa desde el punto de vista comercial. Ya hemos descrito los ejemplos más familiares: las fermentaciones anaerobias de alimentos utilizadas en los productos lácteos y la elaboración de la cerveza y del vino. Gran parte de la misma tecnología, con el agregado frecuente de aireación, se ha adaptado para elaborar otros productos industriales, como la insulina y la hormona del crecimiento humana, a partir de microorganismos genéticamente modificados. La fermentación industrial también se utiliza en biotecnología para obtener productos útiles a partir de células vegetales o animales genéticamente modificadas (véase Capítulo 9). Por ejemplo, se usan células animales para sintetizar anticuerpos monoclonales (véase Capítulo 18, página 501).

Los recipientes para fermentación industrial se conocen como **biorreactores**; se los diseña prestando especial atención a la aireación y el control del pH y de la temperatura. Hay varios diseños, pero los más utilizados son los del tipo de agitación continua (Fig. 28.7). El aire se introduce a través de un difusor en el fondo (que divide la corriente de aire entrante para aumentar al máximo la aireación) y una serie de paletas propulsoras y deflectores fijos en la pared mantienen agitada la suspensión microbiana. El oxígeno no es muy soluble en el agua, y resulta difícil mantener la suspensión microbiana densa bien aireada. Se han desarrollado diseños muy complejos para lograr la eficacia máxima en la aireación y otros requisitos para el crecimiento, incluida la fórmula del medio de cultivo. El alto valor de los productos de los microorganismos y las células eucariontes genéticamente modificados ha estimulado el desarrollo de nuevos tipos de biorreactores y controles computarizados para ellos.

A veces, los biorreactores son muy grandes y contienen hasta 500 000 litros. Cuando el producto se recoge después de finalizado el proceso de fermentación, se habla de *producción en lote*. Existen otros diseños de fermentadores. En la *producción de flujo continuo*, en la que hay alimentación continua de sustratos (por lo general, una fuente de carbono) que pasan por enzimas inmovilizadas o se incorporan a un cultivo de células en crecimiento, el medio consumido y el producto deseado se extraen de manera continua.

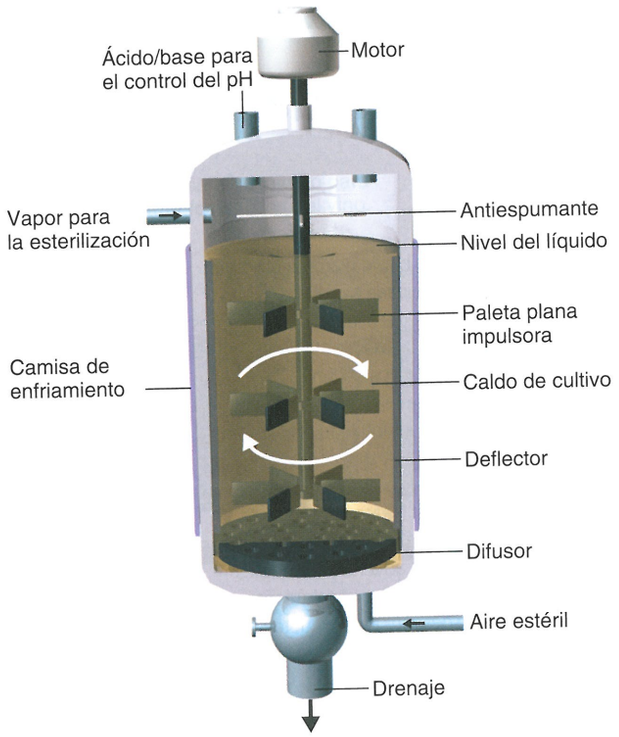



**Figura 28.7 Corte de un biorreactor de agitación continua para fermentaciones industriales.**

? Identifique una diferencia esencial entre el biorreactor ilustrado y una cuba para elaborar vino.

En términos generales, en la fermentación industrial, los microbios producen metabolitos primarios, como etanol, o secundarios, como penicilina. Un **metabolito primario** se forma esencialmente al mismo tiempo que las nuevas células, y la curva de producción es casi paralela a la de población celular, con solo un mínimo retraso. Los **metabolitos secundarios** no se producen hasta que el microorganismo ha completado, en gran medida, su fase de crecimiento logarítmica, conocida como **trofofase**, y ha ingresado en la fase estacionaria del ciclo de crecimiento. El período siguiente, durante el cual se produce la mayor parte del metabolito secundario, se conoce como **idiofase**. El metabolito secundario puede ser una conversión microbiana de un metabolito primario o, alternativamente, un producto metabólico del medio de crecimiento original que el microorganismo sintetiza solo después de que se han acumulado cantidades considerables de células y un metabolito primario. El metabolismo celular deja atrás huellas químicas de pequeñas moléculas de los procesos celulares: un perfil metabólico. La utilización de estas huellas químicas para estudiar procesos celulares que involucran metabolitos se denomina **metabolómica**.

La mejora de las cepas también es una actividad continua en la microbiología industrial. (Una **cepa** microbiana presenta diferen-

cias fisiológicas de alguna manera significativas. Por ejemplo, tiene una enzima que lleva a cabo alguna actividad adicional o carece de esta capacidad, pero esta diferencia no es suficiente para cambiar su identidad de especie). Un ejemplo muy conocido es el del hongo filamentoso utilizado para la producción de la penicilina. El cultivo original de *Penicillium* no producía penicilina en cantidades lo suficientemente grandes para el uso comercial. Se aisló un cultivo más eficaz a partir de una cepa aislada en un melón enmohecido de un supermercado de Peoria, Illinois. Esta fue sometida a diversos tratamientos con luz UV, rayos X y mostaza nitrogenada (un mutágeno químico). Las selecciones de mutantes, entre ellos algunas que se originaron de modo espontáneo, aumentaron con rapidez las tasas de producción en un factor de más de 100. En la actualidad, los hongos filamentosos productores de penicilina forman 60 000 mg/L, no los 5 mg/L originales. Las mejoras en las técnicas de fermentación casi han triplicado este rendimiento. En **Aplicaciones de la microbiología** (página 801), se describe un ejemplo de una cepa desarrollada por enriquecimiento y selección.

### Enzimas y microorganismos inmovilizados

En muchos aspectos, los microorganismos son paquetes de enzimas. Las industrias están aumentando el uso de enzimas libres aisladas de microorganismos para fabricar muchos productos, como jarabes con alto contenido de fructosa, papel y tejidos. La demanda de estas enzimas es alta porque son específicas y no forman productos de desecho, costosos o tóxicos. Y, a diferencia de los procesos químicos tradicionales que requieren calor o ácidos, las enzimas actúan en condiciones moderadas, y son seguras y biodegradables. Para la mayoría de los propósitos industriales, la enzima debe estar inmovilizada en la superficie de algún soporte sólido o ser manipulada de otro modo para que pueda convertir un flujo continuo de sustrato en producto sin que se pierda.

Las técnicas de flujo continuo también se han adaptado a células viables enteras y, a veces, incluso a células muertas (Fig. 28.8). Los sistemas de células enteras son difíciles de airear y carecen de la especificidad de una única enzima de las enzimas inmovilizadas. Sin embargo, las células enteras son ventajosas si el proceso requiere una serie de pasos que pueden ser llevados a cabo por las enzimas de un microorganismo. Asimismo, tienen la ventaja de permitir procesos de flujo continuo con poblaciones grandes de células que funcionan con altas velocidades de reacción. Las células inmovilizadas, que por lo general se fijan a esferas o fibras microscópicamente pequeñas, se utilizan en la actualidad para elaborar jarabe con alto contenido de fructosa, ácido aspártico y muchos otros productos de biotecnología.

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

- ✓ ¿Los biorreactores funcionan de manera aeróbica o anaeróbica? **28-4**
- ✓ La máxima producción de penicilina corresponde a la trofofase de la fermentación. ¿Esto la convierte en un metabolito primario o secundario? **28-5**

## Productos industriales

Como se mencionó antes, la elaboración del queso produce un desecho orgánico denominado suero de la leche. El suero debe ser desechado como aguas residuales o ser desecado y quemado como residuo sólido. Ambos procesos son costosos y plantean un problema ecológico.

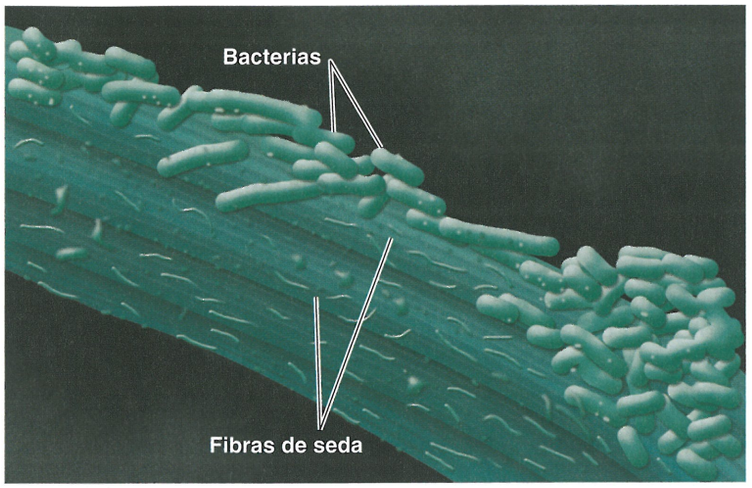



**Figura 28.8 Células inmovilizadas.** En algunos procesos industriales, las células se inmovilizan sobre superficies como las fibras de seda ilustradas aquí. El sustrato fluye más allá de las células inmovilizadas.

**?** ¿En qué se asemeja este proceso a la acción de un filtro de goteo en el tratamiento de las aguas residuales?

Sin embargo, los microbiólogos han descubierto un uso alternativo del suero, como el descrito en **Aplicaciones de la microbiología** (página 801). De este modo, los microbiólogos están inventando usos para los productos antiguos y creando otros nuevos. En esta sección, se considerarán algunos de los productos microbianos comerciales más importantes y la creciente industria de la energía alternativa.

### Aminoácidos

Los aminoácidos se han convertido en un producto industrial importante de los microorganismos. Por ejemplo, todos los años se producen más de 1 millón de toneladas de *ácido glutámico* (L-glutamato), utilizado para formar el glutamato monosódico, un intensificador del sabor. Ciertos aminoácidos, como la *lisina* y la *metionina*, no pueden ser sintetizados por los animales y están presentes solo en concentraciones bajas en la dieta normal. Por consiguiente, la síntesis comercial de lisina y algunos de los otros aminoácidos esenciales como suplementos alimentarios de cereales es una industria importante. Cada año se producen más de 250 000 toneladas de lisina y metionina.

Dos aminoácidos sintetizados por microorganismos, la fenilalanina y el *ácido aspártico* (L-aspartato), han adquirido importancia como componentes del edulcorante sin azúcar aspartamo (NutraSweet®). En los Estados Unidos se producen alrededor de 3 000 a 4 000 toneladas de cada uno de estos aminoácidos por año.

En la naturaleza, los microbios rara vez producen más aminoácidos que los necesarios para cubrir sus propias necesidades, porque la inhibición por retroalimentación evita la producción antieconómica de metabolitos primarios (véase **Capítulo 5**, página 116). La producción microbiana comercial de aminoácidos depende de mutantes especialmente seleccionados y, a veces, de manipulaciones ingeniosas de las vías metabólicas. Por ejemplo, en aplicaciones en las que solo se desea el L-isómero de un aminoácido, la producción microbiana que forma solo ese isómero tiene una ventaja respecto de la pro-

ducción química, que forma tanto el **D-isómero** como el **L-isómero** (véase la Figura 2.13, página 40).

### Ácido cítrico

El *ácido cítrico* es un componente de las frutas cítricas, como las naranjas y los limones, que en algún momento eran su única fuente industrial. Sin embargo, hace más de 100 años, el ácido cítrico se identificó como un producto del metabolismo de los hongos filamentosos. Este descubrimiento se usó por primea vez como un proceso industrial cuando la Primera Guerra Mundial interfirió en la recolección de la cosecha italiana de limones. El ácido cítrico tiene una variedad extraordinaria de usos, además de los obvios de dar acidez y sabor a los alimentos. Es un antioxidante y ajustador del pH en muchos alimentos y, en los productos lácteos, sirve a menudo como emulsionante. En todo el mundo se producen más 1,6 millones de toneladas de ácido cítrico por año. Gran parte de esa cantidad es producida por un hongo filamentoso, *Aspergillus niger*, con melazas como sustrato.

### Enzimas

Las enzimas se utilizan mucho en diferentes industrias. Por ejemplo, las *amilasas* se usan en la producción de jarabes a partir del almidón de maíz, en el acabado del papel (un revestimiento que confiere suavidad, como en esta página) y en la producción de glucosa a partir del almidón. La producción microbiológica de amilasa se considera la primera patente de biotecnología otorgada en los Estados Unidos, que fue para el científico japonés Jokichi Takamine. El proceso básico por el cual se usaron hongos filamentosos para elaborar un preparado de la enzima, conocido como **koji**, se había empleado durante siglos en Japón para elaborar productos fermentados de la soja. Koji es la abreviatura de una palabra japonesa que significa pelusa de hongo, lo que refleja la infiltración de un sustrato de cereal, sea arroz o una mezcla de trigo y soja, con un hongo filamentoso (*Aspergillus*). En el koji, las amilasas convierten el almidón en azúcares, pero los preparados de koji también contienen enzimas proteolíticas que convierten la proteína de la soja en una forma más digerible y sabrosa. Es la base de los derivados de la soja que son ingredientes básicos en la dieta japonesa, como la *salsa de soja* y el *miso* (una pasta fermentada de soja con un sabor a carne). El *sake*, el conocido vino de arroz japonés, utiliza las amilasas del koji para convertir los hidratos de carbono del arroz en una forma que las levaduras puedan utilizar para producir alcohol. Esto es casi el equivalente de la malta de cebada (página 800) usada en la elaboración de la cerveza.

La *glucosa isomerasa* es una enzima importante; convierte la glucosa que forman las amilasas provenientes de los almidones en fructosa, que se usa en lugar de la sacarosa como edulcorante de muchos alimentos. Es probable que la mitad del pan horneado en los Estados Unidos esté elaborada con la ayuda de proteasas, que ajustan la cantidad de gluten (proteína) del trigo para que mejoren los productos horneados o se vuelvan homogéneos. Otras enzimas proteolíticas se utilizan como ablandadores de la carne o en los detergentes como un aditivo para quitar las manchas proteináceas. Alrededor de un tercio de la producción industrial de enzimas es para este propósito. La *renina*, una enzima empleada para formar cuajo de la leche, suele ser producida comercialmente por hongos, pero en forma más reciente por bacterias genéticamente modificadas. En Aplicaciones de la microbiología del Capítulo 1, página 3, se describe un ejemplo de un producto de indumentaria popular producido con enzimas.

### Vitaminas

Las vitaminas se venden en grandes cantidades combinadas en forma de comprimidos y se usan como suplementos de alimentos individuales. Los microorganismos pueden proporcionar una fuente

## Caso clínico

Los siguientes componentes se combinan en la elaboración del chocolate con leche: semillas de cacao, manteca de cacao (grasa que se extrae por prensión de la semilla de cacao), azúcar, lecitina, vainillina y sal. Se mezclan semillas de cacao de Ghana, Nigeria, Brasil y Ecuador, y se las tuesta durante 30 minutos a 125 °C. Luego, las semillas se enfrían al aire y se muelen. En la habitación de mezcla se combinan los componentes secos (sal, azúcar y semillas molidas) y, después, se mezclan con la manteca de cacao brasileña en lotes de 3 toneladas para el moldeado.

La microbióloga de la fábrica es responsable de garantizar que las materias primas no contengan patógenos cuando ingresan en la fábrica. En el pasado rechazó leche de coco y huevos con pruebas positivas para *Salmonella*. Recientemente rechazó un envío de maníes que mostraron pruebas positivas para micotoxinas.

El doctor Chang le pide a la microbióloga de la fábrica que cultive determinados ítems de la línea de producción. Los resultados se muestran en el cuadro.

| | Número de muestras | Número de muestras positivas para *S. typhimurium* |
|---|---|---|
| Área de almacenamiento de materias primas | 56 | 0 |
| Habitación de tostado de semillas | 16 | 2 |
| Semillas | 14 | 0 |
| Manteca de cacao | 9 | 0 |
| Lecitina | 7 | 0 |
| Vainillina | 1 | 0 |
| Habitación de semillas crudas | 11 | 2 |
| Habitación de mezcla | 14 | 0 |
| Habitación de residuos | 7 | 0 |
| Equipo de limpieza | 10 | 0 |
| Moldes de chocolate | 62 | 2 |
| Agua corriente | 5 | 0 |
| Muestras de chocolate de la línea de producción | 25 | 0 |

**¿Ahora dónde buscará el doctor Chang?**

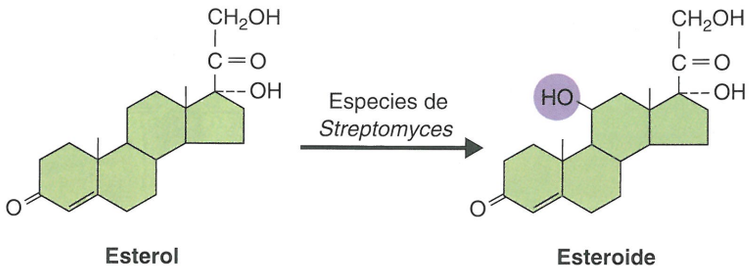



**Figura 28.9 Producción de esteroides.** Aquí se muestra la conversión de un compuesto precursor como un esterol en un esteroide por *Streptomyces*. El agregado de un grupo hidroxilo (destacado en violeta en el esteroide) al carbono número 11 podría requerir más de 30 pasos por medios químicos, pero el microorganismo puede agregarlo en un solo paso.

? Mencione un producto comercial que sea un esteroide.

económica de algunas vitaminas. La *vitamina* $B_{12}$ es producida por especies de *Pseudomonas* y *Propionibacterium*. La *riboflavina* ($B_2$) es otra vitamina producida por fermentación, en su mayor parte por hongos como *Ashbya gossypii*. La *vitamina C* (ácido ascórbico) se produce a un ritmo de 600 000 toneladas por día mediante una complicada modificación de la glucosa por especies de *Acetobacter*.

## Productos farmacéuticos

La microbiología farmacéutica moderna se desarrolló después de la Segunda Guerra Mundial, al introducirse la producción de antibióticos.

Originalmente, todos los antibióticos eran productos del metabolismo microbiano. Todavía muchos se producen por fermentaciones microbianas, y prosigue el trabajo para seleccionar mutantes más productivos por manipulaciones nutricionales y genéticas. Se han descrito por lo menos 6 000. Un organismo, *Streptomyces hygroscopius*, tiene cepas diferentes que elaboran casi 200 antibióticos distintos. Por lo general, la elaboración industrial de antibióticos se realiza mediante la inoculación de una solución de medio de crecimiento con esporas del hongo filamentoso o estreptomiceto adecuado, que luego se airea de modo vigoroso.

Las vacunas son productos de la microbiología industrial. Muchas vacunas antivirales se elaboran en serie en huevos de gallina o en cultivos celulares. La producción de vacunas contra las enfermedades bacterianas suele requerir el crecimiento de grandes cantidades de bacterias. La tecnología de DNA recombinante es cada vez más importante en el desarrollo y la producción de vacunas de subunidades (véase **Capítulo 18**, página 496).

Los *esteroides* conforman un grupo muy importante de sustancias químicas entre las que se encuentran la *cortisona*, que se usa como fármaco antiinflamatorio, y los *estrógenos* y la *progesterona*, que se emplean en los anticonceptivos orales. La recuperación de esteroides de fuentes animales o su síntesis química son procesos difíciles, pero los microorganismos pueden sintetizar esteroides a partir de esteroles o de compuestos relacionados fáciles de obtener. Por ejemplo, la **Figura 28.9** ilustra la conversión de un esterol en un valioso esteroide.

## Extracción de cobre por lixiviación

*Acidithiobacillus ferrooxidans* se utiliza en la recuperación del cobre a partir de su mineral metalífero que de otro modo sería inútil y que a veces contiene solo 0,1% de cobre. Al menos el 25% del cobre mundial se produce de este modo. Las bacterias *Acidithiobacillus* obtienen su energía a partir de la oxidación de una forma reducida de hierro ($Fe^{2+}$) de sulfuro ferroso a una forma oxidada ($Fe^{3+}$) de sulfato férrico. El ácido sulfúrico ($H_2SO_4$) también es un producto de la reacción. La solución ácida de agua que contiene $Fe^{3+}$ se aplica con rociadores y se permite que filtre por una pendiente a través de la masa del mineral (**Fig. 28.10**). El hierro ferroso, $Fe^{2+}$, y

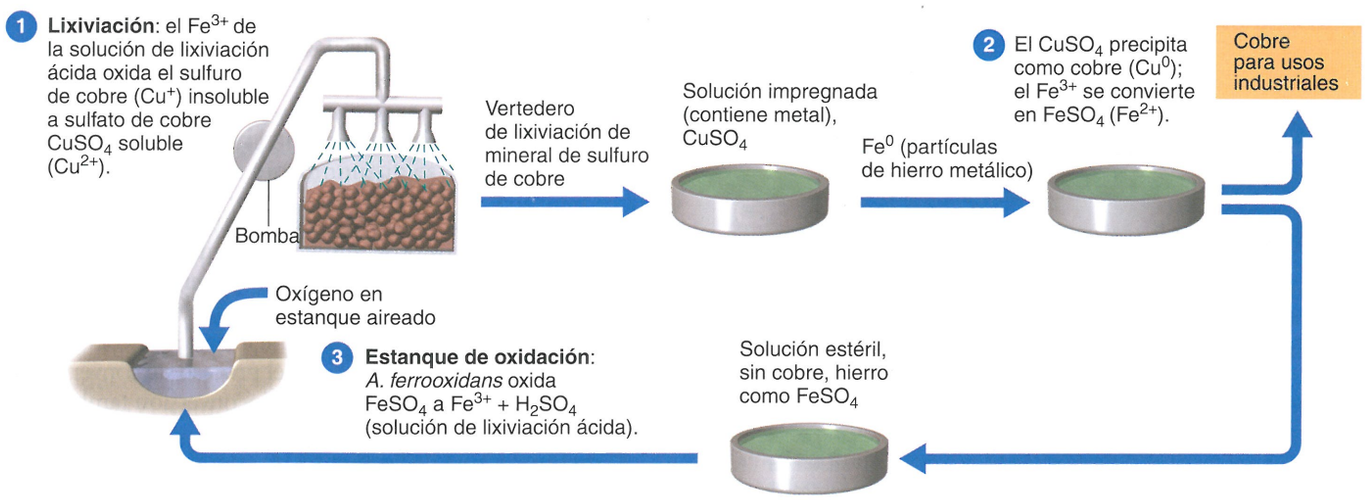



**Figura 28.10 Lixiviación biológica del mineral metalífero de cobre.** La química del proceso es mucho más complicada que lo que se muestra aquí. En esencia, se utilizan bacterias *Acidithiobacillus ferrooxidans* en un proceso biológico/químico que convierte el cobre insoluble del mineral metalífero en cobre soluble que es lixiviado y precipitado como cobre metálico. Hay recirculación continua de las soluciones.

? Nombre otro metal que se recupere mediante un proceso similar.

*A. ferrooxidans* suelen estar presentes en el mineral y contribuyen a estas reacciones. El $Fe^{3+}$ del agua de rociado reacciona con el cobre insoluble ($Cu^{+}$) de los *sulfuros de cobre* presentes en el mineral para formar cobre soluble ($Cu^{2+}$), que adopta la forma de *sulfatos de cobre* ($CuSO_4$). El sulfato de cobre soluble se desliza por la pendiente hasta los tanques de recolección, donde toma contacto con chatarra de hierro metálico. Los sulfatos de cobre reaccionan químicamente con el hierro y precipitan como cobre metálico ($Cu^0$). En esta reacción, el hierro metálico ($Fe^0$) se convierte en hierro ferroso ($Fe^{2+}$) que se recicla en un estanque aireado de oxidación, donde las bacterias *Acidithiobacillus* lo utilizan como energía para renovar el ciclo.

### Microorganismos como productos industriales

En ocasiones, los microorganismos en sí mismos constituyen un producto industrial. La *levadura de panadería (S. cerevisiae)* se produce en grandes tanques de fermentación aireados. Al final de la fermentación, el contenido del tanque tiene alrededor del 4% de sólidos de levadura. Las células se recogen mediante centrífugas continuas y se prensan para formar las conocidas tortas o paquetes de levadura que se venden para horneado casero. Los panaderos adquieren la levadura al por mayor en envases de 22,7 kg (50 libras).

Otros microbios importantes que se venden en la industria son las bacterias simbióticas fijadoras de nitrógeno *Rhizobium* y *Bradyrhizobium*. Estos microorganismos suelen estar mezclados con musgo de turba para conservar la humedad; el granjero mezcla el musgo de la turba y el inóculo bacteriano con semillas de legumbres para asegurar la infección de las plantas con cepas fijadoras de nitrógeno eficaces (véase **Capítulo 27**). Durante muchos años, los jardineros han utilizado el patógeno de insectos *Bacillus thuringiensis* para controlar las larvas de insectos devoradores de hojas. Esta bacteria produce una toxina (Bt-toxina) que causa la muerte de ciertas polillas, escarabajos y moscas cuando es ingerida por sus larvas. *B. thuringiensis* subespecie *israelensis* produce Bt-toxina, que es especialmente activa contra larvas de mosquito y se usa ampliamente en los programas municipales de control. Los preparados comerciales que contienen Bt-toxina y endosporas de *B. thuringiensis* se comercializan en casi todos los negocios de artículos de jardinería. En **Aplicaciones de la microbiología** (página 783), se presenta un ejemplo de microbios desarrollados para detectar sustancias químicas.




**Figura 28.11 Producción de metano a partir de residuos sólidos de rellenos sanitarios.** El metano se acumula en los rellenos sanitarios y puede emplearse para producir energía. Esta instalación cercana a Los Ángeles tiene 50 microturbinas que producen electricidad a partir del metano producido por el relleno sanitario. Inmediatamente detrás de las microturbinas, hay cinco chimeneas de gas encendido que ocultan las llamas producidas por la combustión del metano excedente, una exigencia para que los aviones no las confundan con la iluminación del aeropuerto.

? ¿Cómo se produce el metano en un relleno sanitario?

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ En alguna época, el ácido cítrico se extraía en escala industrial de limones y otros cítricos. ¿Qué organismo se utiliza para producirlo hoy en día? **28-6**

## Fuentes de energía alternativas con utilización de microorganismos

A medida que disminuyan nuestros suministros de combustibles fósiles o se tornen más costosos, aumentará el interés en el uso de recursos energéticos renovables. Entre esos recursos tiene mucha importancia la **biomasa**, la materia orgánica conjunta producida por organismos vivos, como cultivos, árboles y desechos municipales. Se pueden utilizar microbios para la **bioconversión**, es decir, el proceso de convertir la biomasa en fuentes de energía alternativas. La bioconversión también puede disminuir la cantidad de materiales de desecho que deben ser descartados.

El **metano** es una de las fuentes de energía más convenientes producidas a partir de la bioconversión. Muchas comunidades producen cantidades útiles de metano a partir de los residuos de rellenos sanitarios (**Fig. 28-11**).

#### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ Los rellenos sanitarios son el sitio de una forma importante de bioconversión, ¿cuál es el producto? **28-7**

### Caso clínico

Las semillas parecen ser la fuente más probable de las bacterias. El doctor Chang pregunta cómo se cosechan y almacenan las semillas. Le informan que, después de la cosecha, las semillas de cacao se fermentan en la granja en cajas de madera que a menudo son cubiertas por hojas de banana. También le dicen que ha habido solo un incidente registrado de contaminación por *Salmonella* de las semillas crudas. Al escuchar esto, el doctor Chang sospecha que la contaminación debe haberse producido en la habitación de la fábrica donde se guardan las semillas crudas. Al observar la habitación, el doctor Chang advierte una zona de cambio de color en un tubo de sobrecarga de la habitación de las semillas. Nadie ha reparado en la filtración. La microbióloga de control de calidad toma un hisopado de la zona de cambio de coloración, en cuyo cultivo crece *Salmonella*.

**¿Qué características del chocolate previenen el crecimiento microbiano?**

## Biocombustibles

A medida que los suministros de combustibles fósiles basados en petróleo se tornan más costosos, y a veces inciertos, está aumentando el interés en los combustibles de reemplazo renovables, **biocombustibles**. El interés inicial se ha centrado en el **etanol**, que ya se utiliza ampliamente como suplemento de la gasolina (90% de gasolina + 10% de etanol), y la tecnología está establecida. Brasil, por ejemplo, produce grandes cantidades de etanol a partir de la caña de azúcar, alrededor de un tercio de su combustible para el transporte. Sin embargo, el etanol tiene una serie de deficiencias: no puede ser transportado por cañerías convencionales (porque absorbe agua con suma avidez) y tiene un 30% menos de energía que la gasolina. Asimismo, producir etanol a partir del maíz genera presiones sobre el suministro y el precio de este valioso producto alimenticio.

Estas desventajas aumentaron el interés en biocombustibles derivados de materiales de celulosa, como tallos de maíz, madera y papel de desecho, y de plantas exóticas no alimenticias, como jatrofa, camelina y miscanthus. En los Estados Unidos hay especial interés por el pasto varilla (*Panicum virgatum*), que alguna vez tapizó las praderas del Medio Oeste. Estos pastos son perennes y requieren poca más atención que la cosecha. La tecnología para producir etanol a partir de celulosa no se conoce tan bien y es más costosa que el proceso a partir de maíz o de caña de azúcar. Las moléculas de azúcar que componen la celulosa pueden ser degradadas por enzimas; de hecho, los genes para sintetizar estas enzimas se han introducido genéticamente en *E. coli*. Asimismo, las fuentes de *celulosa* contienen cantidades significativas de un componente similar, *hemicelulosa*, que requerirá organismos capaces de digerirla, quizá microbios con modificaciones genéticas. El componente celulósico resistente a la digestión *lignina* podría ser quemado para aportar calor a los primeros pasos del procesamiento de fermentación.

Los alcoholes "superiores" como el butanol, que tienen cadenas de carbono más prolongadas, y los alcoholes especialmente ramificados como el isobutanol y el isobutiraldehído tienen ventajas respecto del etanol convencional. Poseen menor capacidad de absorber agua y un contenido de energía más alto. Se han introducido modificaciones genéticas en bacterias para producir varias formas de alcoholes superiores a partir de glucosa. Un problema básico de la producción microbiana de biocombustibles es que deseamos que el microbio excrete combustible, de manera de eliminar el paso costoso de cosecharlos periódicamente.

Un organismo en teoría interesante para producir biocombustibles son las algas. Las algas ofrecen una serie de ventajas; en primer lugar, no necesitan tierras de labranza valiosas para la producción de alimentos. Además, producen 40 veces la energía por acre que produce el maíz, y la tierra en la que crecen puede no ser productiva desde el punto de vista de la agricultura en tanto reciba abundante luz solar. Los sitios experimentales de producción de algas han usado emisiones de dióxido de carbono de plantas de energía para acelerar el crecimiento. Las algas se pueden cosechar casi en forma diaria. Los aceites exprimidos de ellas pueden convertirse en combustible biodiesel y, quizá, combustible para aviones: las algas típicas rinden el 20% de su peso en aceite y algunas, aún más. Después de la extracción del aceite, el resto, rico en hidratos de carbono y proteínas, puede utilizarse para producir etanos o como alimento animal.

El hidrógeno es un candidato interesante como reemplazo de combustibles fósiles, en especial si es posible producirlo por descomposición del agua. Puede ser utilizado en celdas de combustible para generar electricidad y, si se lo quema para producir energía, no produce residuos nocivos. La mayor parte de la investigación en la producción de hidrógeno se ha concentrado en métodos físicos y químicos, pero quizá también sea posible utilizar bacterias o algas para producirlo a partir de la fermentación de diversos productos de desecho o por modificaciones de la fotosíntesis.

Las tecnologías antes reseñadas requerirán tiempo para alcanzar su potencial. En la actualidad, la ciencia se encuentra en las primeras fases de las curvas de aprendizaje que enfrentan todas las nuevas tecnologías.

### EVALÚE SUS CONOCIMIENTOS

✓ ¿Cómo pueden los microbios proporcionar combustibles para automóviles y electricidad? **28-8**

## La microbiología industrial y el futuro

Los microorganismos siempre han sido sumamente útiles para la humanidad, incluso cuando se desconocía su existencia, y seguirán siendo una parte esencial de muchas tecnologías básicas de procesamiento de los alimentos. El desarrollo de la tecnología del DNA recombinante ha intensificado aún más el interés en la microbiología industrial por la expansión del potencial de nuevos productos y aplicaciones (véase **Aplicaciones de la microbiología** del **Capítulo 1**, página 3). A medida que disminuyan los suministros de energía fósil, aumentará el interés en las fuentes renovables de energía, como el hidrógeno y el etanol. Es probable que se torne más importante el uso de microorganismos especializados para fabricar estos productos en escala industrial. Cuando las nuevas aplicaciones y productos de la biotecnología entren en el mercado, afectarán nuestra vida y nuestro bienestar de maneras acerca de las cuales solo podemos especular hoy en día.

### Caso clínico resuelto

La baja humedad, el alto contenido de grasa y el alto contenido de azúcar del chocolate no favorecen el crecimiento bacteriano, pero sí aumenta de manera significativa la resistencia al calor de las bacterias. En consecuencia, estas pueden resistir el tostado.

Para encarar el riesgo planteado por *Salmonella*, todos los organismos de seguridad alimentaria han adoptado una estrategia continua para reducir la prevalencia del microorganismo en la cadena alimentaria. Sin embargo, pese a todos los esfuerzos, el número de casos de salmonelosis continúa siendo alto.

# Reseña de estudio

Visite el área de estudio en el sitio web para explorar la microbiología interactiva. Evalúe sus conocimientos con las preguntas de cada capítulo.

## Microbiología de los alimentos (pp. 795-801)

1. Los primeros métodos utilizados para conservar los alimentos fueron la desecación, el agregado de sal o azúcar y la fermentación.

### Alimentos y enfermedad (p. 795)

2. La seguridad de los alimentos es supervisada por la FDA y el USDA, y también por el uso del sistema HACCP.

### Enlatado industrial de alimentos (pp. 795-797)

3. La esterilización comercial de los alimentos se logra por vapor a presión en una retorta.
4. La esterilización comercial calienta los alimentos enlatados a la temperatura mínima necesaria para destruir las endosporas de *Clostridium botulinum*, a la vez que minimiza la alteración del alimento.
5. El proceso de esterilización comercial utiliza calor suficiente para reducir una población de *C. botulinum* en 12 ciclos logarítmicos (tratamiento 12D).
6. Las endosporas de los termófilos pueden sobrevivir a la esterilización comercial.
7. Los alimentos enlatados almacenados a más de 45 °C pueden ser alterados por anaerobios termófilos.
8. El deterioro causado por anaerobios termófilos a veces se acompaña de producción de gas; si no se forma gas, el deterioro se conoce como descomposición ácida sin gas.
9. El deterioro causado por bacterias mesófilas suele ser consecuencia de procedimientos inadecuados de calentamiento o de filtración de las latas.
10. Los alimentos ácidos pueden conservarse por calentamiento a 100 °C, porque los microorganismos que sobreviven no son capaces de crecer a un pH bajo.
11. *Byssochlamys, Aspergillus* y *Bacillus coagulans* son microbios tolerantes a los ácidos y resistentes al calor que pueden deteriorar los alimentos ácidos.

### Envasado aséptico (p. 797)

12. Los materiales preesterilizados se ensamblan en envases que se llenan de modo aséptico con alimentos líquidos esterilizados por calor.

### Radiación y conservación industrial de los alimentos (pp. 797-798)

13. Se puede utilizar radiación con rayos gamma y X para esterilizar alimentos, matar insectos y parásitos, y evitar la brotación de frutas y verduras.

### Conservación de alimentos por alta presión (p. 798)

14. Se usa agua presurizada para destruir las bacterias de la fruta y la carne.

### Papel de los microorganismos en la producción de alimentos (pp. 798-801)

15. La proteína de la leche caseína forma el cuajo por la acción de las bacterias productoras de ácido láctico o la enzima renina.
16. Antes, el suero de la leche era producido por el crecimiento de bacterias formadoras de ácido láctico durante el proceso de elaboración de la manteca.
17. En la masa del pan, los azúcares son fermentados por levaduras a etanol y $CO_2$; este último determina que el pan leve.
18. Los hidratos de carbono obtenidos de los granos de cereales, las papas o las melazas son fermentados por levaduras para producir etanol en la elaboración de la cerveza y su variedad de tipo ale, el sake y las bebidas destiladas.

## Microbiología industrial (pp. 801-807)

1. Los microorganismos producen alcoholes y acetona que se usan en los procesos industriales.
2. La capacidad de las células modificadas genéticamente para elaborar muchos productos nuevos ha revolucionado el campo de la microbiología.
3. La biotecnología es una manera de elaborar productos comerciales mediante el empleo de organismos vivos.

### Tecnología de fermentación (pp. 802-803)

4. El crecimiento de células en gran escala se denomina fermentación industrial.
5. La fermentación industrial se lleva a cabo en biorreactores, que controlan la aireación, el pH y la temperatura.
6. Los metabolitos primarios, por ejemplo el etanol, se forman cuando crecen las células (durante la trofofase).
7. Los metabolitos secundarios, como la penicilina, se producen durante la fase estacionaria (idiofase).
8. Es posible seleccionar cepas mutantes que generan un producto deseado.
9. Las enzimas o las células enteras pueden unirse a esferas sólidas o a fibras. Cuando el sustrato pasa sobre la superficie, las reacciones enzimáticas convierten el sustrato en el producto deseado.

### Productos industriales (pp. 803-806)

10. Casi todos los aminoácidos empleados en alimentos y medicamentos son producidos por bacterias.
11. La producción microbiana de aminoácidos puede usarse para producir L-isómeros; la producción química genera D-isómeros y L-isómeros.
12. El ácido cítrico, usado en los alimentos, es producido por *Aspergillus niger.*
13. Las enzimas utilizadas en la elaboración de alimentos, medicamentos y otros elementos son producidas por microbios.
14. Algunas vitaminas utilizadas como suplementos de alimentos son elaboradas por microorganismos.
15. Las vacunas, los antibióticos y los esteroides son productos del crecimiento microbiano.
16. Las actividades metabólicas de *Acidithiobacillus ferrooxidans* pueden usarse para recuperar minerales de uranio y cobre.
17. El crecimiento de levaduras se utiliza para la elaboración de vino y pan; el de otros microbios (*Rhizobium, Bradyrhizobium* y *Bacillus thuringiensis*) tiene usos en agricultura.

### Fuentes de energía alternativas con utilización de microorganismos (p. 806)

18. Los desechos orgánicos, conocidos como biomasa, pueden ser convertidos por los microorganismos en combustibles alternativos, un proceso denominado bioconversión.
19. Los combustibles producidos por la fermentación microbiana son metano, etanol e hidrógeno.

### Biocombustibles (p. 807)

20. Los biocombustibles comprenden alcohol e hidrógeno (a partir de fermentación microbiana) y aceites (a partir de algas).

### La microbiología industrial y el futuro (p. 807)

21. La tecnología del DNA recombinante continuará reforzando la capacidad de la microbiología industrial de producir medicamentos y otros productos útiles.

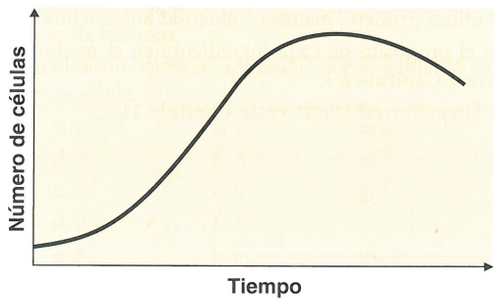
# Cuestionario de estudio

Al final del libro pueden consultarse las respuestas de las Preguntas de revisión, opciones múltiples, de razonamiento y de aplicación clínica.

## Conocimientos y comprensión

### Preguntas de revisión

1. ¿Qué es la microbiología industrial? ¿Por qué es importante?
2. ¿En qué difiere la esterilización comercial de los procedimientos de esterilización usados en un hospital o en un laboratorio?
3. ¿Por qué una lata de zarzamoras conservada por esterilización comercial suele calentarse a 100 °C en lugar de al menos 116 °C?
4. Resuma los pasos en la elaboración de quesos y compare la producción de quesos duros y blandos.
5. La cerveza se elabora con agua, malta y levadura; se agregan lúpulos para el sabor. ¿Cuál es el propósito del agua, la malta y la levadura? ¿Qué es la malta?
6. ¿Por qué un biorreactor es mejor que un frasco grande para la producción industrial de un antibiótico?
7. La fabricación de papel incluye el uso de blanqueadores y cola a base de formaldehído. La enzima microbiana xilanasa blanquea el papel por la digestión de las ligninas de color oscuro. La oxidasa determina que las fibras se peguen, y la celulasa eliminará la tinta. Mencione tres ventajas del uso de estas enzimas microbianas respecto de los métodos químicos tradicionales utilizados para la fabricación del papel.
8. Describa un ejemplo de bioconversión. ¿Qué procesos metabólicos pueden dar por resultado combustibles?
9. DIBÚJELO Señale la trofofase y la idiofase en este gráfico. Indique cuándo se forman los metabolitos primarios y secundarios.




10. NÓMBRELO Van Leeuwenhoek fue el primero en observar este microbio en brotación, con un núcleo y una pared celular; aunque los seres humanos lo han utilizado desde antes del comienzo de la historia registrada, Louis Pasteur fue el primero en descifrar qué hace.

### Preguntas de opciones múltiples

1. Los alimentos envasados en plástico para microondas están
   **a.** deshidratados.
   **b.** deshidratados por congelación.
   **c.** envasados asépticamente.
   **d.** esterilizados comercialmente.
   **e.** desinfectados en autoclave.
2. *Acetobacter* es necesario solo en uno de los pasos de la elaboración de vitamina C. La manera más fácil de cumplir este paso sería
   **a.** agregar sustrato y *Acetobacter* a un tubo de ensayo.
   **b.** adherir *Acetobacter* a una superficie y hacer que el sustrato se deslice sobre ella.
   **c.** agregar sustrato y *Acetobacter* a un biorreactor.
   **d.** encontrar una alternativa de este paso.
   **e.** Ninguna de las opciones anteriores.

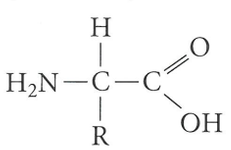
Utilice las siguientes opciones para responder las preguntas 3-5:

**a.** *Bacillus coagulans*
**b.** *Byssochlamys*
**c.** Descomposición ácida sin producción de gas
**d.** *Lactobacillus*
**e.** Deterioro por anaerobios termófilos

3. Deterioro de alimentos enlatados debido a procesamiento inadecuado, acompañado de producción de gas.
4. Deterioro de alimentos enlatados causado por *Geobacillus stearothermophilus.*
5. Un hongo resistente al calor que causa deterioro de los alimentos ácidos.
6. El término tratamiento 12D se refiere a
   **a.** tratamiento con calor suficiente para destruir 12 bacterias.
   **b.** uso de 12 tratamientos diferentes para conservar los alimentos.
   **c.** una reducción de $10^{12}$ en las endosporas de *C. botulinum.*
   **d.** cualquier proceso que destruya bacterias termófilas.
7. ¿Cuál de los siguientes *no* es un combustible producido por microorganismos?
   **a.** Aceite de algas
   **b.** Etanol
   **c.** Hidrógeno
   **d.** Metano
   **e.** Uranio
8. ¿Qué tipo de radiación se utiliza para conservar alimentos?
   **a.** Ionizante
   **b.** No ionizante
   **c.** Radioondas
   **d.** Microondas
   **e.** Todos los anteriores
9. ¿Cuál de las siguientes reacciones es indeseable en la elaboración del vino?
   **a.** Sacarosa ⟶ etanol
   **b.** Etanol ⟶ ácido acético
   **c.** Ácido málico ⟶ ácido láctico
   **d.** Glucosa ⟶ ácido pirúvico
10. ¿Cuál de las siguientes reacciones es una oxidación llevada a cabo por *Acidithiobacillus ferrooxidans*?
    **a.** $Fe^{2+} \longrightarrow Fe^{3+}$
    **b.** $Fe^{3+} \longrightarrow Fe^{2+}$
    **c.** $CuS \longrightarrow CuSO_4$
    **d.** $Fe^{0} \longrightarrow Cu^{0}$
    **e.** Ninguna de las anteriores

### Preguntas de razonamiento

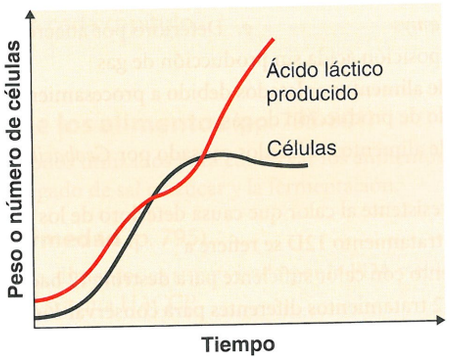
1. ¿Qué bacterias parecen ser las utilizadas con más frecuencia en la producción de alimentos? Proponga una explicación para esto.
2. *Methylophilus methylotrophus* puede convertir metano ($CH_4$) en proteínas. Los aminoácidos están representados por esta estructura:




   Diagrame una vía que ilustre la producción de por lo menos un aminoácido.
3. La tela de vaqueros "lavada a la piedra" se produce con celulasa. ¿Cómo logra la celulasa el aspecto y la sensación al tacto de "lavado a la piedra"? ¿Cuál es la fuente de la celulasa?

## Preguntas de aplicación clínica

1. Suponga que usted está cultivando un microorganismo que produce ácido láctico suficiente para destruirse en unos pocos días.
   a. ¿Cómo puede ayudarlo el uso de un biorreactor a mantener el cultivo durante semanas o meses? El gráfico siguiente muestra las condiciones en el biorreactor:

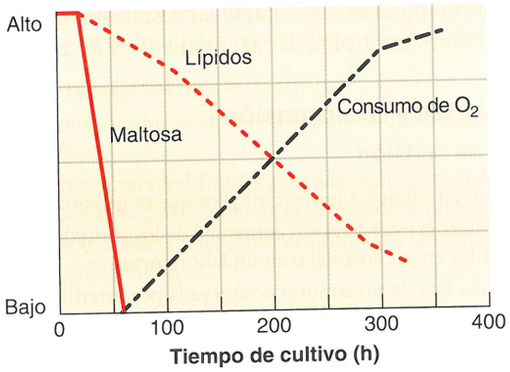


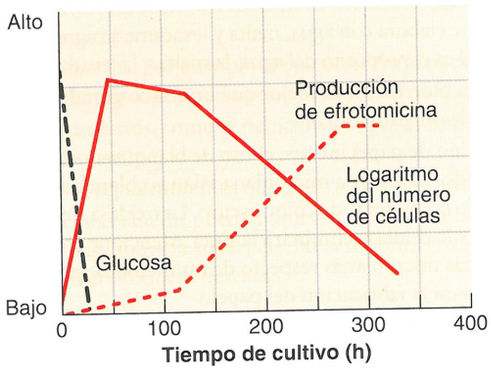

   b. Si el producto deseado por usted es un metabolito secundario, ¿cuándo puede empezar a recolectarlo?
   c. Si el producto que usted desea son las células mismas y usted quiere mantener un cultivo continuo, ¿cuándo puede comenzar la cosecha?
2. Los investigadores de los CDC inocularon $10^5$ células de *E. coli* O157:H7/mL en sidra de manzana para determinar el destino de las bacterias en la sidra de manzana (pH 3,7) y obtuvieron los siguientes resultados:

| | Número de células de E.coli O157:H7/mL después de 25 días |
|---|---|
| Sidra de manzana a 25 °C | $10^4$ (evidencia de crecimiento de hongo filamentoso a los 10 días) |
| Sidra de manzana con sorbato de potasio a 25 °C | $10^3$ |
| Sidra de manzana a 8 °C | $10^2$ |

¿Qué conclusiones puede extraer a partir de estos datos? ¿Qué enfermedad es causada por *E. coli* O157:H7? (*Pista:* véase **Capítulo 25**).

3. El antibiótico efrotomicina es producido por *Streptomyces lactamdurans*. Este microorganismo se cultivó en 40 000 litros de medio compuesto por glucosa, maltosa, aceite de soja $(NH_4)_2SO_4$, NaCl, $KH_2PO_4$ y $Na_2HPO_4$. El cultivo fue aireado y mantenido a 28 °C. De los análisis del medio de cultivo durante el crecimiento celular se obtuvieron los siguientes resultados:



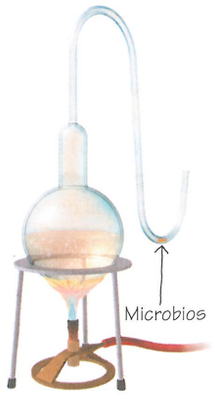

   a. ¿En qué condiciones se produce la mayor parte de la efrotomicina? ¿Es un metabolito primario o secundario?
   b. ¿Qué se utiliza primero, maltosa o glucosa? Sugiera una razón de esto.
   c. ¿Cuál es el propósito de cada ingrediente en el medio de crecimiento? (*Pista:* véase **Capítulo 6**.)
   d. ¿Qué es *Streptomyces*? (*Pista:* véase **Capítulo 11**).

# Respuestas a las preguntas de revisión



## Capítulo 1

### Revisión

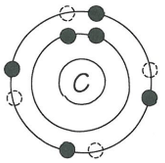
1. Las observaciones de que las moscas salían del estiércol y los gusanos de los animales muertos, y la aparición de microorganismos en líquidos después de uno o dos días, llevó a que la gente creyera que los organismos vivos se originaban de la materia inerte.
2. **a.** Ciertos microorganismos causan enfermedades en insectos. Los microorganismos que matan a los insectos pueden ser agentes eficaces para el control biológico porque son específicos para las plagas y no persisten en el ambiente.
   **b.** Todos los organismos vivos necesitan carbono, oxígeno, nitrógeno, azufre y fósforo. Los microorganismos convierten estos elementos en formas útiles para otros organismos. Muchas bacterias descomponen materiales y liberan dióxido de carbono a la atmósfera para ser utilizados por las plantas. Algunas bacterias pueden captar el nitrógeno de la atmósfera y convertirlo en una forma que puede ser usada por las plantas y otros microorganismos.
   **c.** La microflora normal consiste en microorganismos que se encuentran en el interior del cuerpo humano o sobre su superficie. Por lo general, no causan enfermedad y pueden ser beneficiosos.
   **d.** En las aguas residuales, las bacterias descomponen la materia orgánica en dióxido de carbono, nitratos, fosfatos, sulfato y otros compuestos inorgánicos en las plantas para el tratamiento de estos desechos.
   **e.** Las técnicas de DNA recombinante permitieron la inserción del gen en bacterias para la producción de insulina; de este modo, estas bacterias pueden producir insulina humana que no sea costosa.
   **f.** Los microorganismos pueden ser utilizados como vacunas. Algunos de ellos pueden ser diseñados por ingeniería genética para producir componentes de vacunas.
   **g.** Las biopelículas son bacterias agregadas que se adhieren entre sí y a ir una superficie sólida.
3. **a.** 1,3 **c.** 1, 4, 5 **e.** 5 **g.** 4
   **b.** 8 **d.** 2 **f.** 3 **h.** 7
4. **a.** 7 **c.** 3 **e.** 6 **g.** 1
   **b.** 4 **d.** 2 **f.** 5
5. **a.** 11 **e.** 3 **i.** 1 **m.** 7 **q.** 13
   **b.** 14 **f.** 9 **j.** 12 **n.** 5 **r.** 16
   **c.** 15 **g.** 10 **k.** 18 **o.** 6
   **d.** 17 **h.** 2 **l.** 4 **p.** 8
6. **a.** *B. thuringiensis* se comercializa como insecticida biológico.
   **b.** *Saccharomyces* es la levadura que se comercializa para elaborar el pan, el vino y la cerveza.
7. Bacterias
8. 


### Opciones múltiples

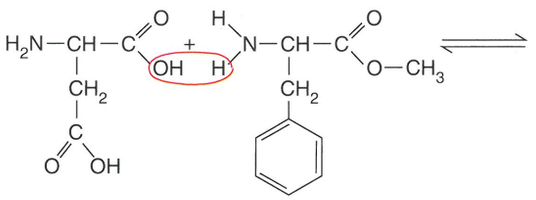
1. a
2. c
3. d
4. c
5. b
6. e
7. c
8. a
9. c
10. a

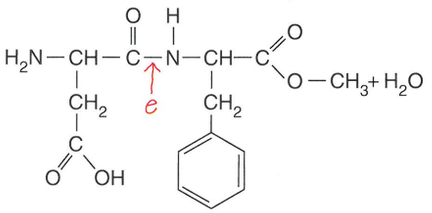
## Capítulo 2

### Revisión

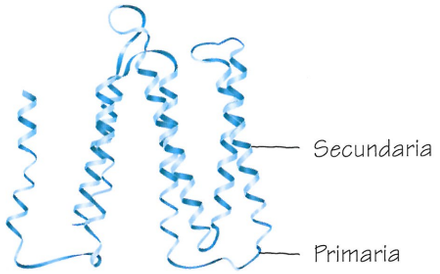
1. Los átomos con el mismo número atómico y comportamiento químico se clasificaron como elementos químicos.
2. 

3. **a.** Iónico
   **b.** Enlace covalente único
   **c.** Enlaces covalentes dobles
   **d.** Puente de hidrógeno
4. **a.** Reacción de síntesis, condensación o deshidratación
   **b.** Reacción de descomposición, digestión o hidrólisis
   **c.** Reacción de intercambio
   **d.** Reacción reversible
5. La enzima disminuye la energía de activación requerida para la reacción y, por consiguiente, acelera esta reacción de descomposición.
6. **a.** Lípido
   **b.** Proteína
   **c.** Hidrato de carbono
   **d.** Ácido nucleico
7. **a.** Aminoácidos
   **b.** Derecha a izquierda
   **c.** Izquierda a derecha

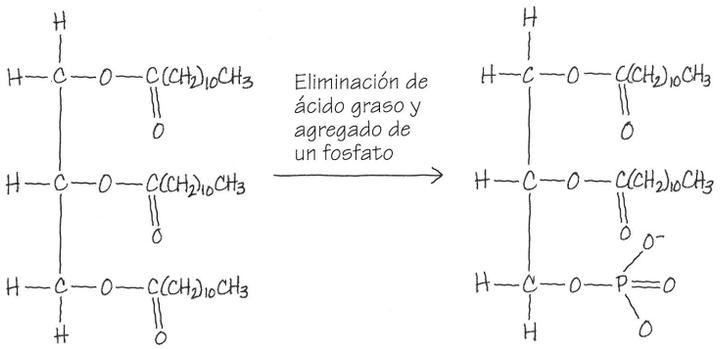


**8.** *La proteína entera muestra la estructura terciaria, mantenida por enlaces disulfuro. Sin estructura cuaternaria.*




**9.**




**10.** Hongo

### Opciones múltiples

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **1.** c | **3.** b | **5.** b | **7.** a | **9.** b |
| **2.** b | **4.** e | **6.** c | **8.** a | **10.** c |

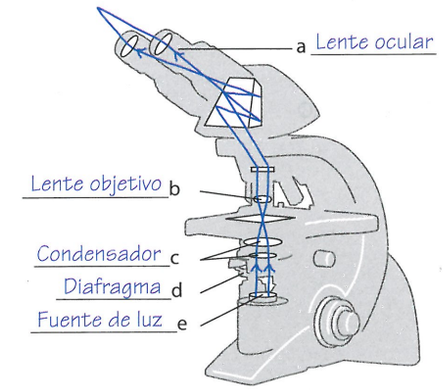
## Capítulo 3

### Revisión

**1. a.** $10^{26}$ m **b.** 1 nm **c.** $10^3$ nm

**2.** a. Microscopio óptico compuesto
**b.** Microscopio de campo oscuro
**c.** Microscopio de contraste de fase
**d.** Microscopio de fluorescencia
**e.** Microscopio electrónico
**f.** Microscopio de contraste por interferencia diferencial

**3.**




**4.**

| Aumento del ocular | × | Aumento del objetivo con aceite de inmersión | = | Aumento total de la muestra |
|---|---|---|---|---|
| 10× | | 100× | | 1 000× |

**5. a.** 2 000×
**b.** 100 000×
**c.** 0,2 µm
**d.** 0,0025 µm
**e.** Vista tridimensional de detalles

**6.** En la tinción de Gram, el mordiente se combina con el colorante básico para formar un complejo que no se eliminará por los lavados de las células grampositivas. En una tinción para flagelos, el mordiente se acumula sobre los flagelos de modo que pueden observarse con el microscopio óptico.

**7.** El colorante de contraste tiñe las células no ácido-alcohol resistentes incoloros de modo que pueden observarse con facilidad con el microscopio.

**8.** En la tinción de Gram, el decolorante elimina el color de las células gramnegativas. En la tinción de ácido-alcohol resistencia, el decolorante elimina el color de las células no ácido-alcohol resistentes.

**9. a.** Violeta **e.** Violeta
**b.** Violeta **f.** Violeta
**c.** Violeta **g.** Incoloro
**d.** Violeta **h.** Rojo

**10.** Bacteria ácido-alcohol resistente (*Mycobacterium*).

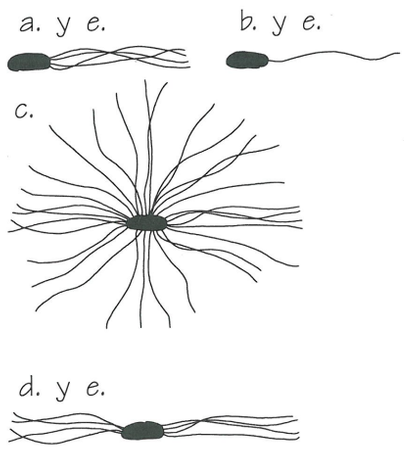
### Opciones múltiples

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **1.** c | **3.** b | **5.** a | **7.** d | **9.** a |
| **2.** d | **4.** a | **6.** e | **8.** b | **10.** c |

## Capítulo 4

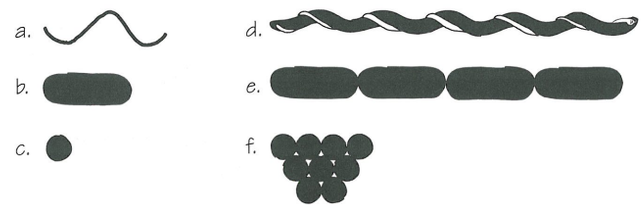
### Revisión

**1.**




**2. a.** Esporogenia
**b.** Ciertas condiciones medioambientales adversas
**c.** Germinación
**d.** Condiciones de crecimiento favorable

**3.**



**4.** **a.** 4 **d.** 3 **g.** 2, 8
**b.** 6 **e.** 1, 5 **h.** 7
**c.** 1 **f.** 3, 9

**5.** La endospora se denomina estructura de reposo porque proporciona un método para que una célula "repose" o "sobreviva", como oposición a crecer y reproducirse. La pared protectora de la endospora le permite a una bacteria resistir las condiciones adversas del medioambiente.

**6.** **a.** Ambos permiten que los materiales atraviesen la membrana plasmática desde una concentración elevada a una concentración baja sin gasto de energía. La difusión facilitada necesita proteínas transportadoras.
**b.** Ambos necesitan enzimas para desplazar los materiales a través de la membrana plasmática. En el transporte activo, se gasta energía.
**c.** Ambos desplazan materiales a través de la membrana plasmática con gasto de energía. En la translocación de grupo, el sustrato está modificado después de que este atraviesa la membrana.

**7.** **a.** El diagrama (a) se refiere una bacteria grampositiva porque está ausente la capa lipopolisacárido-fosfolípido-lipoproteína.
**b.** En un inicio, la bacteria gramnegativa retiene la tinción violeta, pero el colorante es liberado cuando la membrana externa se disuelve por el agente decolorante. Tras el ingreso del complejo colorante-yodo, queda atrapado por el peptidoglucano de las células grampositivas.
**c.** La capa externa de las células gramnegativas impide que la penicilina ingrese en las células.
**d.** Las moléculas esenciales difunden a través de la pared grampositiva. Las porinas y las proteínas de canal específicas en la membrana externa de las gramnegativas permiten el pasaje de pequeñas moléculas hidrosolubles.
**e.** Gramnegativa.

**8.** Una enzima extracelular (amilasa) hidroliza el almidón en disacáridos (maltosa) y monosacáridos (glucosa). Una enzima transportadora (maltasa) hidroliza la maltosa y desplaza una glucosa al interior de la célula. La glucosa puede ser transportada por translocación de grupo como glucosa-6-fosfato.

**9.** **a.** 3
**b.** 4
**c.** 7
**d.** 1
**e.** 6
**f.** 2
**g.** 5

**10.** Actinomiceto.

### Opciones múltiples

**1.** e **3.** b **5.** d **7.** b **9.** a
**2.** d **4.** a **6.** e **8.** e **10.** b

## Capítulo 5

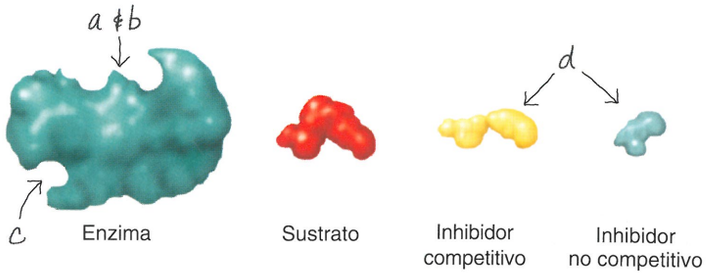
### Revisión

**1.** (**a**) es el ciclo de Calvin-Benson, (**b**) es glucólisis y (**c**) es el ciclo de Krebs.
**a.** El glicerol es catabolizado por la vía (**b**) como dihidroxiacetona fosfato. Los ácidos grasos, por la vía (**c**) como grupos acetilo.
**b.** En la vía (**c**) en ácido α-cetoglutárico.
**c.** El gliceraldehído 3-fosfato proveniente del ciclo de Calvin-Benson ingresa en la glucólisis. El ácido pirúvico proveniente de la glucólisis es descarboxilado para producir acetilo para el ciclo de Krebs.
**d.** En (**a**), entre glucosa y gliceraldehído 3-fosfato.
**e.** La conversión de ácido pirúvico a acetilo, ácido isocítrico a ácido α-cetoglutárico y α-cetoglutárico a succinila CoA.
**f.** Por la vía (**c**), como grupos acetilo.
**g.**

| | Usa | Produce |
|---|---|---|
| Ciclo de Calvin-Benson | 6 NADPH | |
| Glucólisis | | 2 NADH |
| Ácido pirúvico → acetilo | | 1 NADH |
| Ácido isocítrico → ácido α-cetoglutárico | | 1 NADH |
| Ácido α-cetoglutárico → succinil-CoA | | 1 NADH |
| Ácido succínico → ácido fumárico | | 1 $FADH_2$ |
| Ácido málico → ácido oxalacético | | 1 NADH |

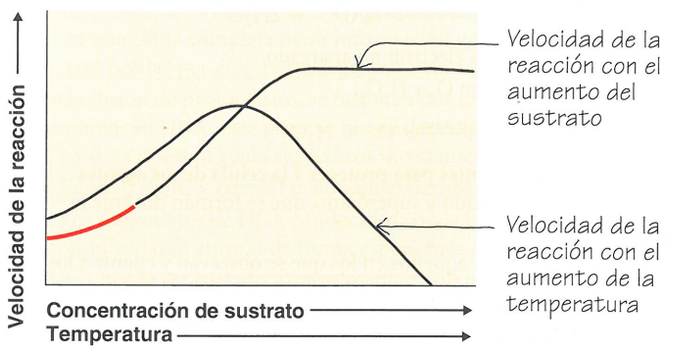
**h.** Dihidroxiacetona fosfato; acetilo; ácido oxalacético; ácido α-cetoglutárico.

**2.**




e Cuando la enzima y el sustrato se combinan, la molécula del sustrato se transformará.
Cuando el inhibidor competitivo se una a la enzima, la enzima no podrá unirse con el sustrato.
Cuando el inhibidor no competitivo se una a la enzima, el sitio activo de la enzima cambiará de modo que la enzima no podrá unirse con el sustrato.

**3.**




**4.** Oxidación y reducción: reacción acoplada en la que una sustancia pierde electrones y otra gana electrones.
**a.** El aceptor final de electrones en la respiración aeróbica es el oxígeno molecular; en la respiración anaeróbica es otra molécula inorgánica.
**b.** Una cadena transportadora de electrones se utiliza en la respiración, pero no en la fermentación. El aceptor final de electrones en la respiración suele ser inorgánico; en la fermentación suele ser orgánico.
**c.** En la fotofosforilación cíclica, los electrones retornan a la clorofila. En la fotofosforilación no cíclica, la clorofila recibe electrones de los átomos de hidrógeno.

**5.** **a.** Fotofosforilación
**b.** Fosforilación oxidativa
**c.** Fosforilación a nivel del sustrato

**6.** Oxidación

**7.** **a.** $CO_2$ **c.** Moléculas orgánicas **e.** $CO_2$ **g.** Moléculas orgánicas
**b.** Luz **d.** Luz **f.** Moléculas inorgánicas **h.** Moléculas orgánicas

8. Los protones son bombeados desde un lado de la membrana al otro; la transferencia de protones de nuevo a la membrana genera ATP.
   **a** y **b.** La porción externa es ácida y tiene una carga eléctrica positiva.
   **c.** Los sitios que conservan energía son los tres lugares donde los protones son bombeados hacia afuera. **d.** La energía cinética se desarrolla en la ATP sintasa.
9. Se necesita $NAD^+$ para captar más electrones. NADH puede reoxidarse en la fermentación.
10. Quimioautótrofo

### Opciones múltiples

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1. a | 3. b | 5. c | 7. b | 9. c |
| 2. d | 4. c | 6. b | 8. a | 10. b |

## Capítulo 6

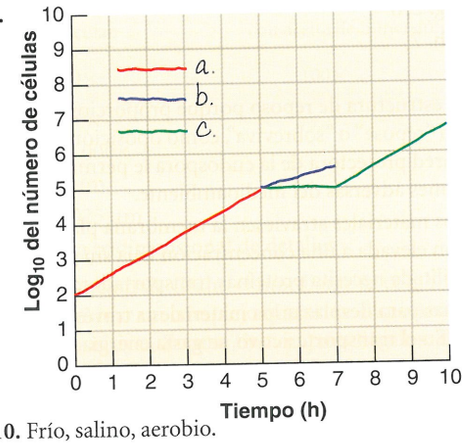
### Revisión

1. En la fisión binaria, la célula se alarga y los cromosomas se duplican. A continuación, se divide de manera uniforme el material nuclear. La membrana plasmática se invagina hacia el centro de la célula. La pared celular aumenta de espesor y crece hacia el interior entre las invaginaciones de la membrana; se originan dos células nuevas.
2. Carbono: síntesis de moléculas que constituyen una célula viva. Hidrógeno: fuente de electrones y componente de moléculas orgánicas. Oxígeno: componente de moléculas orgánicas; aceptor de electrones en los aerobios. Nitrógeno: componente de los aminoácidos. Fósforo: en fosfolípidos y ácidos nucleicos. Azufre: en algunos aminoácidos.
3. **a.** Cataliza la degradación de $H_2O_2$ a $O_2$ y $H_2O$.
   **b.** $H_2O_2$; el ion peróxido es $O_2^{2-}$.
   **c.** Cataliza la degradación de $H_2O_2$;

$$NADH + H^+ + H_2O_2 \xrightarrow{\text{Peroxidasa}} NAD^+ + 2H_2O$$

   **d.** $O_2^-$; este anión tiene un electrón no apareado.
   **e.** Convierte superóxido en $O_2$ y $H_2O_2$;

$$2O_2^- + 2H^+ \xrightarrow{\text{Superóxido dismutasa}} O_2 + H_2O_2$$

   Las enzimas son importantes para proteger a la célula de los agentes oxidantes potentes, peróxido y superóxido, que se forman durante la respiración.
4. Los métodos directos son aquellos en los que se observan y cuentan los microorganismos. Son el recuento microscópico directo, el recuento de placas, la filtración y el número más probable.
5. La velocidad de crecimiento de las bacterias se enlentece con el descenso de la temperatura. Las bacterias mesófilas crecerán con lentitud a temperaturas de refrigerador y permanecerán latentes en un freezer. Las bacterias no deteriorarán los alimentos con rapidez en un refrigerador.
6. Número de células $\times$ $2^{n \text{ generaciones}}$ = Número total de células
   $6 \times 2^7 = 768$
7. El petróleo puede satisfacer los requerimientos de carbono y energía para una bacteria que degrada petróleo; sin embargo, en general no hay grandes cantidades disponibles de nitrógeno ni de fosfato. El nitrógeno y el fosfato son esenciales para sintetizar proteínas, fosfolípidos, ácidos nucleicos y ATP.
8. Un medio químicamente definido es aquel del que se conoce la composición química exacta. Un medio complejo es aquel del que no se conoce la composición química exacta.
9. 

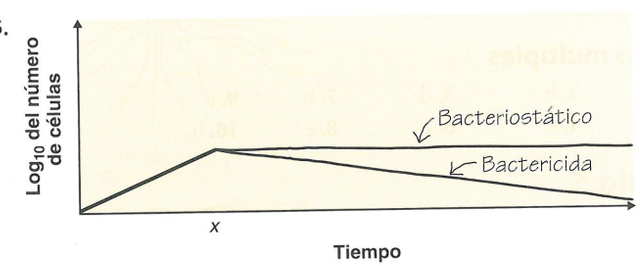
10. Frío, salino, aerobio.

### Opciones múltiples

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1. c | 3. c | 5. c | 7. e | 9. b |
| 2. a | 4. a | 6. d | 8. c | 10. b |

## Capítulo 7

### Revisión

1. Autoclave. Dado el alto calor específico del agua, el calor húmedo se transmite con facilidad a las células.
2. La pasteurización destruye la mayoría de los organismos que causan enfermedad o deterioro rápido de los alimentos.
3. Las variables que afectan la determinación del punto de muerte técnica son
   - Resistencia innata al calor de la cepa de bacterias
   - Antecedentes del cultivo, si fue congelado-desecado, humedecido, etc.
   - Agregación de las células durante la prueba
   - Cantidad de agua presente
   - Presencia de materia orgánica
   - Medios de cultivo y temperatura de incubación utilizados para determinar la viabilidad del cultivo tras el calentamiento
4. **a.** La capacidad de la radiación ionizante para romper directamente el DNA. Sin embargo, dado el alto contenido de agua de las células, es probable que se formen radicales libres ($H^\bullet$ y $OH^\bullet$) que rompen las cadenas de DNA.
   **b.** Formación de dímeros de timina.
5. 

6. Los tres procesos destruyen microorganismos; sin embargo, a medida que aumentan la humedad o las temperaturas, se requiere menos tiempo para alcanzar el mismo resultado.
7. Las sales y los azúcares crean un ambiente hipertónico. Las sales y los azúcares (como conservantes) no afectan directamente el metabolismo ni las estructuras celulares, sino que modifican la presión osmótica. Los dulces y las jaleas se conservan con azúcar; las carnes se suelen conservar con sal. La capacidad de crecimiento con alta presión osmótica es mayor en los hongos filamentosos que en las bacterias.
8. El desinfectante B es preferible, porque se lo puede diluir más y, aun así, es eficaz.

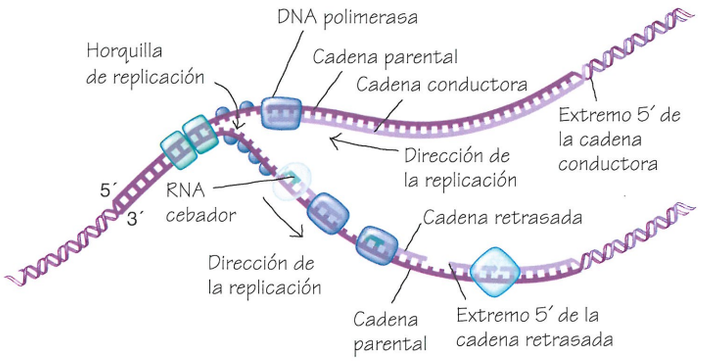
9. Los compuestos de amonio cuaternario son muy eficaces contra las bacterias grampositivas. Las bacterias gramnegativas que se adhirieron a las grietas o alrededor del drenaje de la bañera no habrían sido eliminadas al limpiar la bañera. Estas bacterias gramnegativas podrían sobrevivir al procedimiento de lavado. Algunas pseudomonas pueden crecer en compuestos de amonio cuaternario que se han acumulado.
10. Pseudomonas (*Pseudomonas* y *Burkholderia*).

### Opciones múltiples

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1. d | 3. d | 5. a | 7. b | 9. b |
| 2. b | 4. d | 6. a | 8. b | 10. b |

## Capítulo 8

### Revisión

1. El DNA es una cadena de azúcares alternantes (desoxirribosa) y grupos fosfato, con una base nitrogenada unida a cada azúcar. Las bases son adenina, timina, citosina y guanina. El DNA existe en una célula como dos cadenas enrolladas que forman una doble hélice. Las dos cadenas se mantienen juntas mediante puentes de hidrógeno entre sus bases nitrogenadas. Las bases están apareadas de una manera específica, complementaria: A-T y C-G. La información conservada en la secuencia de nucleótidos del DNA es la base para la síntesis del RNA y las proteínas de una célula.
2. 

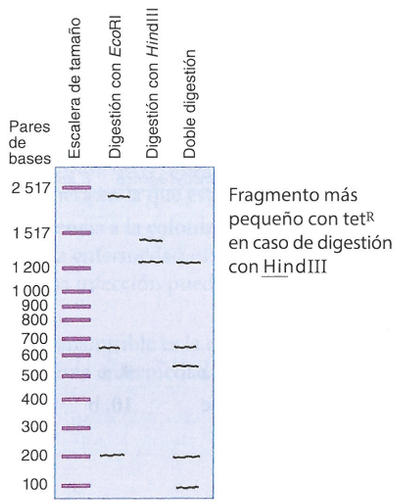
3. **a.** 2 **c.** 3 **e.** 5
   **b.** 4 **d.** 1
4. **a.** ATATTACTTTGCATGGACT
   **b.** met-lys-arg-thr-(terminadora)
   **c.** TATAATGAAACGTTCCTGA
   **d.** Ningún cambio
   **e.** Arginina sustituida por cisteína
   **f.** Treonina sustituida por prolina (mutación de cambio de sentido)
   **g.** Mutación del marco de lectura
   **h.** Las timinas adyacentes podrían formar polímeros.
   **i.** ACT
5. La deficiencia de hierro podría estimular el miRNA que es complementario del RNA que codifica las proteínas que requieren hierro.
6. **a.** Después de la traducción **c.** Antes de la transcripción
   **b.** Después de la transcripción **d.** Antes de la transcripción
7. CTTTGA. Las endosporas y los pigmentos ofrecen protección contra la radiación UV. Además, los mecanismos de reparación pueden eliminar y reemplazar polímeros de timina.
8. **a.** El cultivo 1 permanecerá igual. El cultivo 2 se convertirá en $F^+$, pero tendrá su genotipo original.
   **b.** El DNA de las células donantes y receptoras se puede recombinar para formar combinaciones de $A^+ B^+ C^+$ y $A^- B^- C^-$. Si el plásmido F también es transferido, la célula receptora se puede convertir en $F^+$.
9. La mutación y la recombinación proporcionan diversidad genética. Los factores ambientales seleccionan la supervivencia de organismos mediante la selección natural. La diversidad genética es necesaria para la supervivencia de algunos organismos a través de los procesos de selección natural. Los organismos que sobreviven pueden sufrir nuevos cambios genéticos, lo que determina la evolución de la especie.
10. *Escherichia coli*

### Opciones múltiples

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1. c | 3. c | 5. c | 7. a | 9. d |
| 2. d | 4. d | 6. b | 8. c | 10. a |

## Capítulo 9

### Revisión

1. **a.** Ambos son DNA. El cDNA es un segmento de DNA sintetizado por una DNA polimerasa dependiente de RNA. No es necesariamente un gen; un gen es una unidad transcribible de DNA que codifica una proteína o RNA.
   **b.** Ambos son DNA. Un RFLP es un segmento de DNA producido cuando una endonucleasa de restricción hidroliza DNA. Por lo general, no es un gen; un gen es una unidad transcribible de DNA que codifica una proteína o RNA.
   **c.** Ambos son DNA. Una sonda de DNA es un fragmento monocatenario corto de DNA. No es un gen; un gen es una unidad transcribible de DNA que codifica una proteína o RNA.
   **d.** Ambas son enzimas. La DNA polimerasa sintetiza DNA de un nucleótido por vez utilizando un molde de DNA; la DNA ligasa une fragmentos (cadenas de nucleótidos).
   **e.** Ambos son DNA. El DNA recombinante es el resultado de la unión de DNA de dos fuentes diferentes; el cDNA es el resultado de la copia de una cadena de RNA.
   **f.** El proteoma es la expresión del genoma. El genoma de un organismo es una copia completa de su información genética. Las proteínas codificadas por este material genético constituyen el proteoma.
2. En la fusión de protoplastos, se fusionan dos células sin paredes para combinar su DNA. Este proceso puede dar origen a diversos genotipos. En b, c y d, se insertan genes específicos directamente en la célula.
3. **a.** *Bam*HI, *Eco*RI y *Hind*III producen extremos cohesivos.
   **b.** Los fragmentos de DNA producidos con la misma enzima de restricción se hibridarán entre sí de forma espontánea en sus extremos cohesivos.
4. El gen puede ser cortado y empalmado en un plásmido e insertado en una célula bacteriana. A medida que la célula crece, aumentará el número de plásmidos. La reacción en cadena de la polimerasa puede hacer copias de un gen utilizando la DNA polimerasa y un cebador para el gen.
5. 

6. En una célula eucarionte, la RNA polimerasa copia DNA; el procesamiento del RNA elimina los intrones, lo que deja los exones en el mRNA. La transcriptasa inversa permite formar cDNA a partir del mRNA.
7. Véanse los Cuadros 9.2 y 9.3.
8. Probablemente, usted utilizó algunas células vegetales en una placa de Petri para su experimento. Usted puede hacer crecer estas células en medios de cultivo para células vegetales con tetraciclina. Solo crecerán las células con el nuevo plásmido.
9. En la RNAi, un siRNA se une al mRNA y forma RNA bicatenario, que es destruido enzimáticamente.
10. Retroviridae

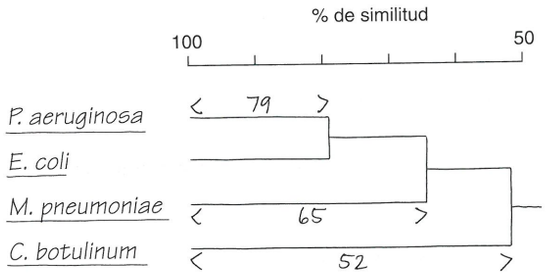
### Opciones múltiples

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1. b | 3. b | 5. c | 7. c | 9. e |
| 2. b | 4. b | 6. d | 8. b | 10. a |

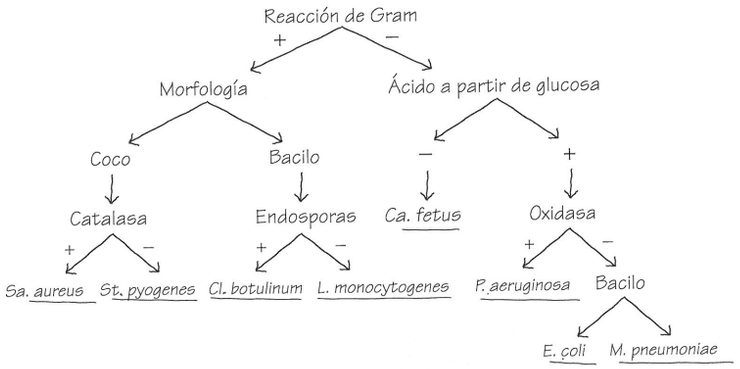
## Capítulo 10

### Revisión

1. A y D parecen ser los más estrechamente relacionados, porque tienen un porcentaje similar de moles de G-C. Ninguno de los dos son de la misma especie.
2. A y D son los más estrechamente relacionados.
3. El propósito de un cladograma es mostrar el grado de parentesco entre organismos. Se puede utilizar una clave dicotómica para la identificación, pero esta no muestra el parentesco como el cladograma. *Mycoplasma* y *Escherichia* se encuentran en una rama de la clave, pero el cladograma indica que *Mycoplasma* está más estrechamente relacionado con *Clostridium*.




4. A continuación, se muestra una posible clave. Sería posible crear claves alternativas a partir de la morfología o la fermentación de la glucosa.




5. *Bordetella bronchiseptica*

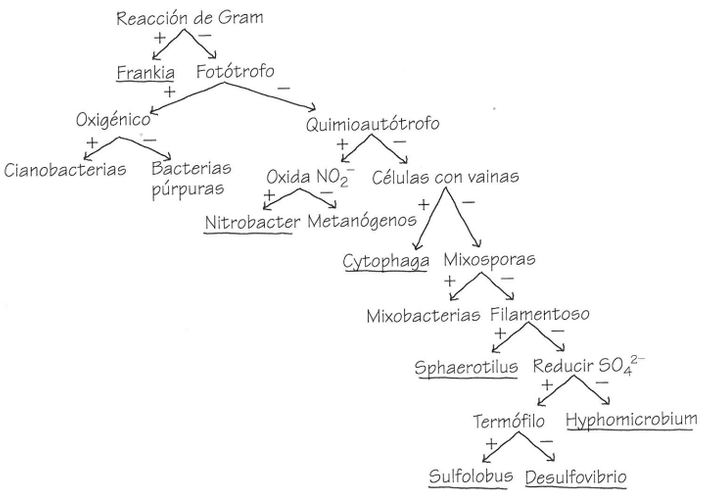
### Opciones múltiples

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1. b | 3. d | 5. e | 7. a | 9. a |
| 2. e | 4. b | 6. a | 8. e | 10. b |

## Capítulo 11

### Revisión

1. **a.** *Clostridium*
   **b.** *Bacillus*
   **c.** *Streptomyces*
   **d.** *Mycobacterium*
   **e.** *Streptococcus*
   **f.** *Staphylococcus*
   **g.** *Treponema*
   **h.** *Spirillum*
   **i.** *Pseudomonas*
   **j.** *Escherichia*
   **k.** *Mycoplasma*
   **l.** *Rickettsia*
   **m.** *Chlamydia*
2. **a.** Ambos son fotoautótrofos oxigénicos. Las cianobacterias son procariontes; las algas son eucariontes.
   **b.** Ambos son quimioheterótrofos capaces de formar micelios; algunos forman conidios. Los actinomicetos son procariontes; los hongos son eucariontes.
   **c.** Ambas son bacterias baciliformes grandes. *Bacillus* forma endosporas, *Lactobacillus* es un bacilo fermentativo no formador de endosporas.
   **d.** Ambos son bacterias baciliformes pequeñas. *Pseudomonas* tiene un metabolismo oxidativo; *Escherichia* es fermentativa; *Pseudomonas* tiene flagelos polares; *Escherichia* tiene flagelos perítricos.
   **e.** Ambas son bacterias helicoidales. *Leptospira* (una espiroqueta) tiene un filamento axial. *Spirillum* tiene flagelos.
   **f.** Ambas son bacterias baciliformes gramnegativas. *Escherichia* son anaerobios facultativos, y *Bacteroides* son anaerobios.
   **g.** Ambos son parásitos intracelulares obligados. *Rickettsia* son transmitidas por garrapatas y *Chlamydia* tienen un ciclo de desarrollo único.
   **h.** Ambas son bacterias grampositivas atípicas. *Mycobacterium* es un género ácido-alcohol resistente con alto contenido de G + C. *Mycoplasma* es un género con bajo contenido de G + C, que carece de paredes celulares.
3. Hay muchas maneras de dibujar una clave. Aquí se presenta un ejemplo.




4. Metanógenos

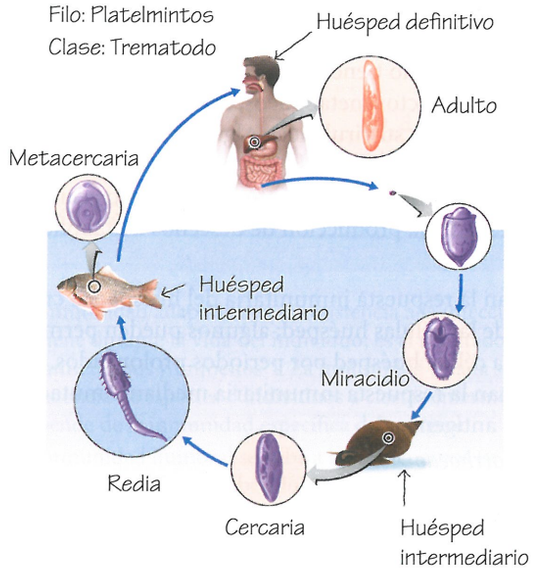
### Opciones múltiples

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1. b | 3. e | 5. b | 7. e | 9. b |
| 2. b | 4. a | 6. c | 8. b | 10. a |

## Capítulo 12

### Revisión

1. **a.** Sistémica
   **b.** Subcutánea
   **c.** Cutánea
   **d.** Superficial
   **e.** Sistémica

2. **a.** *E. coli*
   **b.** *P. chrysogenum*
3. Artroconidios (*Trichophyton*)
4. Como los primeros colonizadores de roca o suelo recién expuesto, los líquenes son responsables del desgaste químico de grandes partículas inorgánicas y la consiguiente acumulación de suelo.
5. Los hongos mucosos celulares existes como células ameboides individuales. Los hongos mucosos plasmodiales son masas multinucleadas de protoplasma. Ambos sobreviven en condiciones ambientales adversas formando esporas.
6. **a.** Flagelos
   **b.** *Giardia*
   **c.** Ninguno
   **d.** *Nosema*
   **e.** Seudópodos
   **f.** *Entamoeba*
   **g.** Ninguno
   **h.** *Plasmodium*
   **i.** Cilios
   **j.** *Balantidium*
   **k.** Flagelos
   **l.** *Trypanosoma*
   **m.** Flagelos
   **n.** *Trichomonas*
7. *Trichomonas* no puede sobrevivir mucho tiempo fuera de un huésped, porque no forma un quiste protector. Se debe trasladar de un huésped a otro con rapidez.
8. Ingestión.
9. Los órganos reproductores masculinos se encuentran en un individuo, y los órganos reproductores femeninos, en otro. Los nematodos pertenecen al Filo Aschelminthes.
10. 

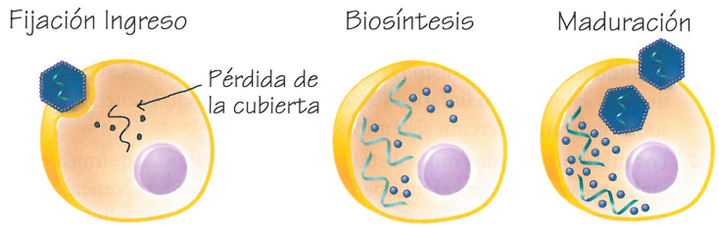

### Opciones múltiples

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **1.** d | **3.** b | **5.** a | **7.** b | **9.** a |
| **2.** b | **4.** d | **6.** d | **8.** d | **10.** c |

## Capítulo 13

### Revisión

1. Los virus tienen un requerimiento absoluto de células huésped vivas para multiplicarse.
2. Un virus
   - contiene DNA o RNA;
   - tiene una cubierta proteica que rodea el ácido nucleico;
   - se multiplica dentro de una célula viva utilizando la maquinaria sintética de la célula;
   - causa la síntesis de viriones.

   Un virión es una partícula viral totalmente desarrollada que transfiere el ácido nucleico viral a otra célula e inicia la multiplicación.
3. Poliédricos (Fig. 13.2), helicoidales (Fig. 13.4), envueltos (Fig. 13.3), complejos (Fig. 13.5).
4. 

5. Ambos producen RNA bicatenario: la cadena – es el molde para más cadenas +. Las cadenas + actúan como mRNA en ambos grupos de virus.
6. El tratamiento con antibióticos de *S. aureus* puede activar genes del fago que codifican leucocidina P-V.
7. **a.** Los virus
   **b.** Algunos virus
8. **a.** Panencefalitis esclerosante subaguda
   **b.** Virus comunes
   **c.** Las respuestas variarán. Un ejemplo de un posible mecanismo es latente, en un tejido anormal.
9. **a.** De las paredes celulares rígidas
   **b.** Vectores como insectos que succionan savia
   **c.** Protoplastos vegetales y cultivos de células de insectos
10. Herpesviridae

### Opciones múltiples

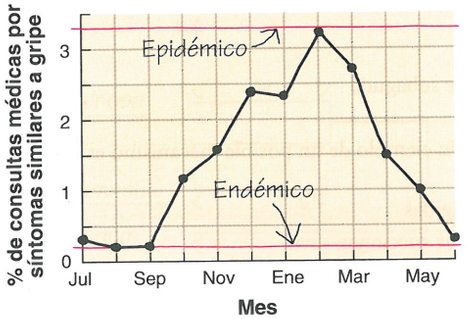
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **1.** e | **3.** b | **5.** b | **7.** c | **9.** d |
| **2.** c | **4.** c | **6.** e | **8.** d | **10.** c |

## Capítulo 14

### Revisión

1. **a.** La etiología es el estudio de la causa de una enfermedad, mientras que la patogenia es la manera en la que esta evoluciona.
   **b.** *Infección* hace referencia a la colonización del cuerpo por un microorganismo. La enfermedad es cualquier cambio respecto del estado de salud. Una infección puede causar una enfermedad, pero no siempre lo hace.
   **c.** Una enfermedad transmisible es la que se propaga de un huésped a otro, mientras que una enfermedad no trasmisible no se propaga de un huésped a otro.

2. *Simbiosis* hace referencia a organismos disímiles que viven juntos. Comensalismo: uno de los organismos se beneficia, y el otro no es afectado; p. ej., corinebacterias que viven en la superficie del ojo. Mutualismo: ambos organismos se benefician; p. ej., *E. coli* recibe nutrientes y una temperatura constante en el intestino grueso, y produce vitamina K y ciertas vitaminas del grupo B que son útiles para el huésped humano. Parasitismo: un organismo se beneficia, mientras que el otro es perjudicado; p. ej., *Samonella enterica* recibe nutrientes y calor en el intestino grueso, pero el ser humano presenta gastroenteritis o fiebre tifoidea.
3. **a.** Aguda
   **b.** Crónica
   **c.** Subaguda
4. Los pacientes hospitalizados pueden estar debilitados y, por consiguiente, predispuestos a la infección. Por lo general, los microorganismos patógenos se transmiten a los pacientes por contacto y transmisión aérea. Los reservorios de infección son el personal del hospital, los visitantes y otros pacientes.
5. Los cambios de función orgánica que percibe el paciente se denominan *síntomas*. Los síntomas como debilidad o dolor no son mensurables por el médico. Los cambios objetivos que el médico puede observar y medir se denominan *signos*.
6. Cuando los microorganismos que causan una infección local ingresan en un vaso sanguíneo o linfático y se diseminan por todo el cuerpo, puede sobrevenir una infección sistémica.
7. Los microorganismos mutualistas proveen una sustancia química o un ambiente esencial para el huésped. Los microorganismos comensales no son esenciales; otro microorganismo también podría cumplir la función.
8. Período de incubación, período prodrómico, período de enfermedad, período de declinación (puede ser en crisis), período de convalecencia.
9. *Escherichia coli*
10.




### Opciones múltiples

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1. a | 3. a | 5. d | 7. c | 9. c |
| 2. b | 4. d | 6. a | 8. a | 10. b |

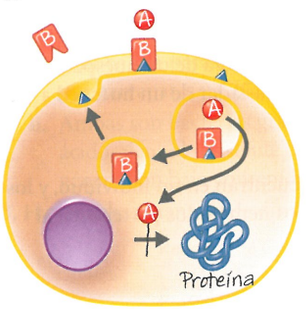
## Capítulo 15

### Revisión

1. La capacidad de un microorganismo de provocar una enfermedad se denomina *patogenicidad*. La *virulencia* es el grado de patogenicidad.
2. Las bacterias encapsuladas pueden resistir la fagocitosis y continuar creciendo. *Streptococcus pneumoniae* y *Klebsiella pneumoniae* producen cápsulas que están relacionadas con la virulencia. La proteína M hallada en las paredes celulares de *Streptococcus pyogenes* y la proteína A de las paredes celulares de *Staphylococcus aureus* ayudan a estas bacterias a resistir la fagocitosis.
3. Las hemolisinas lisan los eritrocitos; la hemólisis podría aportar nutrientes para el crecimiento bacteriano. Las leucocidinas destruyen neutrófilos y macrófagos que actúan en la fagocitosis; esto disminuye la resistencia del huésped a la infección. La coagulasa induce la coagulación del fibrinógeno de la sangre; el coágulo puede proteger a la bacteria de la fagocitosis y otras defensas del huésped. Las cinasas bacterianas degradan la fibrina; las cinasas pueden destruir un coágulo formado para aislar a las bacterias, lo que permite que estas se diseminen. La hialuronidasa hidroliza el ácido hialurónico que mantiene unidas a las células; esto podría permitir la propagación de las bacterias a través de los tejidos. Los sideróforos captan hierro de las proteínas transportadoras de hierro, lo que permite que las bacterias obtengan hierro para su crecimiento. Las proteasas para IgA destruyen anticuerpos IgA, que son los que protegen las superficies mucosas.
4. **a.** Inhibiría a las bacterias.
   **b.** Evitaría la adherencia de *N. gonorrhoeae*.
   **c.** *S. pyogenes* no sería capaz de adherirse a las células huésped y sería más susceptible a la fagocitosis.
5.

| | Exotoxina | Endotoxina |
|---|---|---|
| Fuente bacteriana | Gram + | Gram – |
| Química | Proteínas | Lípido A |
| Toxigenicidad | Alta | Baja |
| Farmacología | Destruye ciertas partes celulares o funciones fisiológicas | Sistémica, fiebre, debilidad, dolores y shock |
| Ejemplo | Toxina botulínica | Salmonelosis |

6.




7. Los hongos patógenos no tienen factores de virulencia específicos; las cápsulas, los productos metabólicos, las toxinas y las respuestas alérgicas contribuyen a su virulencia. Algunos hongos producen toxinas que, cuando son ingeridas, provocan enfermedad. Los protozoos y los helmintos causan síntomas por destrucción de los tejidos del huésped y la producción de desechos metabólicos.
8. *Legionella*
9. Los virus evitan la respuesta inmunitaria del huésped al crecer en el interior de las células huésped; algunos pueden permanecer latentes en una célula huésped por períodos prolongados. Algunos protozoos evitan la respuesta inmunitaria mediante mutaciones que modifican sus antígenos.
10. *Neisseria gonorrhoeae*

### Opciones múltiples

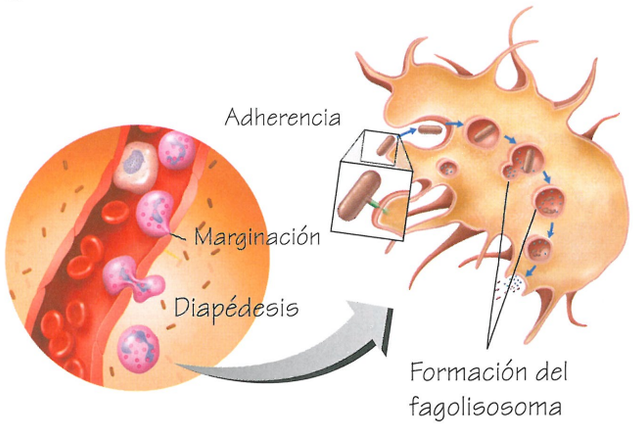
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1. d | 3. d | 5. c | 7. b | 9. d |
| 2. c | 4. a | 6. a | 8. a | 10. c |

## Capítulo 16

### Revisión

1. **a.** Mecánico: movimiento hacia afuera; químico: lisozima, ácidos.
   **b.** Mecánico: movimiento hacia afuera; químico: medio ácido en las mujeres.

2. La inflamación es la respuesta del organismo al daño tisular. Los síntomas característicos de la inflamación son enrojecimiento, dolor, calor y tumefacción.
3. Los interferones son proteínas defensivas. El interferón alfa y el interferón beta inducen la producción de proteínas antivirales por las células no infectadas. El interferón gamma es producido por los linfocitos y activa a los neutrófilos para que destruyan a las bacterias.
4. La endotoxina se une con C3b, que activa a C5-C9 para provocar lisis celular. Esto puede dar por resultado fragmentos libres de pared celular, que se unen a más C3b, con el consiguiente daño de las membranas de las células huésped por C5-C9.
5. Los productos tóxicos del oxígeno pueden destruir patógenos.
6. Los anticuerpos del receptor se combinan con los antígenos del donante y fijan complemento; el complemento activado causa hemólisis.
7. Inhibe la formación de C3b; evita la formación del MAC; hidroliza C5a.
8.




9. **a.** Innata. Facilita la adherencia del fagocito y el patógeno.
   **b.** Innata. Se une al hierro.
   **c.** Innata. Destruye o inhibe a las bacterias.
10. Monocito (macrófago)

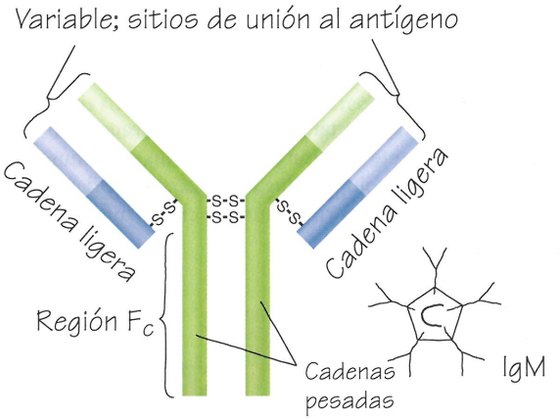
### Opciones múltiples

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1. a | 3. c | 5. e | 7. c | 9. d |
| 2. d | 4. d | 6. a | 8. b | 10. e |

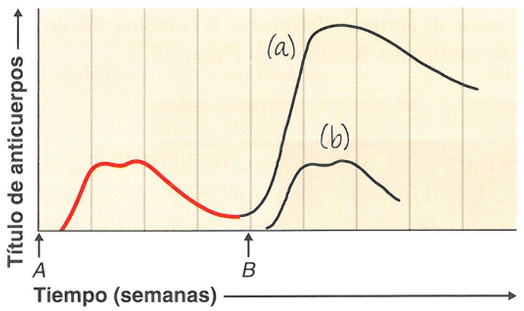
## Capítulo 17

### Revisión

1. **a.** La inmunidad adaptativa es la resistencia a la infección que se obtiene durante la vida del individuo; es el resultado de la producción de anticuerpos y linfocitos T. La inmunidad innata se refiere a la resistencia de especies o individuos a ciertas enfermedades que no depende de la inmunidad específica del antígeno.
   **b.** La inmunidad humoral se debe a los anticuerpos (y linfocitos B). La inmunidad celular se debe a los linfocitos T.
   **c.** La inmunidad activa se refiere a los anticuerpos producidos por los individuos que los posee. La inmunidad pasiva se refiere a los anticuerpos producidos por otra fuente y luego son transferidos al individuo que necesita los anticuerpos.
   **d.** Los linfocitos $T_H1$ producen citocinas que activan los linfocitos T. Las citocinas producidas por los linfocitos $T_H2$ activan los linfocitos B.
   **e.** La inmunidad natural se adquiere en forma natural, es decir, de la madre al recién nacido, o después de una infección. La inmunidad artificial se adquiere por el tratamiento médico, es decir, por la inyección de anticuerpos o por la vacunación.
   **f.** Antígenos timodependientes: ciertos antígenos deben combinarse con antígenos propios para ser reconocidos por los linfocitos $T_H$ y luego por los linfocitos B.
   Antígenos timoindependientes: pueden inducir una respuesta de anticuerpos sin linfocitos T.
   **g.** Los linfocitos T pueden clasificarse por sus antígenos de superficie: los linfocitos $T_H$ poseen el antígeno CD4; los linfocitos Tc tienen el antígeno CD8.
   **h.** Inmunoglobulinas = anticuerpos; TCR = receptores de antígenos sobre los linfocitos T.
2. El complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) es una colección de genes que codifican moléculas de glucoproteínas genéticamente distintas. Los linfocitos $T_H$ reaccionan con las moléculas de clase II del CMH; los linfocitos Tc reaccionan con las moléculas de clase I del CMH.
3.




4. Véase **Figura 17.20**.
5. Los linfocitos Tc activados (LTC) destruyen las células diana tras su contacto. Los linfocitos $T_H$ interactúan con un antígeno para "presentarlo" a un linfocito B para la formación de anticuerpos. Los linfocitos $T_{reg}$ suprimen la respuesta inmunitaria. Las citocinas son sustancias químicas liberadas por las células para iniciar una respuesta por otras células.
6.



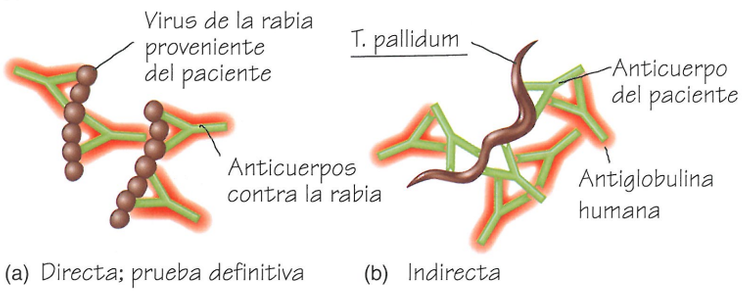

7. Ambas evitarían la adherencia del patógeno; (a) interfieren con el sitio de adherencia sobre el patógeno y (b) interfieren con el sitio receptor del patógeno.
8. El reordenamiento de los genes de la región V durante el desarrollo embrionario produce linfocitos B con diferentes genes de anticuerpos.
9. Porque la persona recuperada produjo anticuerpos contra el patógeno. La respuesta de memoria continuará protegiendo a la persona contra el patógeno.
10. Célula dendrítica.

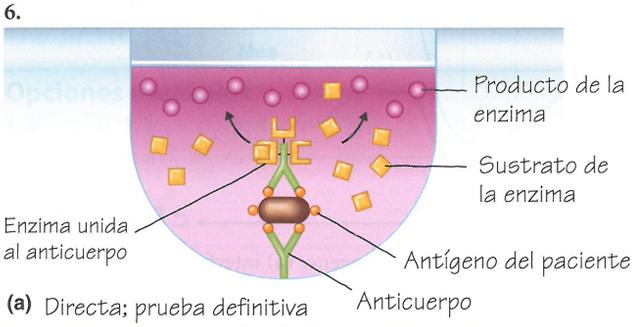
### Opciones múltiples

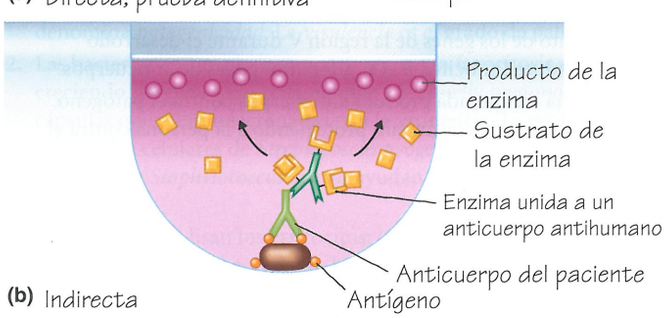
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1. d | 3. b | 5. d | 7. c | 9. c |
| 2. e | 4. c | 6. e | 8. d | 10. d |

# Capítulo 18

## Revisión

1. **a.** Agente completo. Virus vivo y atenuado que puede causar la enfermedad si muta de nuevo a su estado virulento.
   **b.** Agente completo; bacterias muertas (por calor).
   **c.** Subunidad; toxina inactivada (por calor o por formol).
   **d.** Subunidad.
   **e.**. Subunidad.
   **f.** Conjugada.
   **g.** Ácido nucleico.
2. **a.** Algunos virus pueden aglutinar eritrocitos. Esta reacción se usa para detectar la presencia de grandes cantidades de viriones capaces de causar hemaglutinación (p. ej., virus de influenza).
   **b.** Los anticuerpos producidos contra virus que son capaces de aglutinar eritrocitos inhibirán la aglutinación. La inhibición de la hemaglutinación puede utilizarse para detectar la presencia de anticuerpos contra estos virus.
   **c.** Este es un procedimiento para detectar anticuerpos que reaccionan con antígenos solubles mediante la unión primero de los antígenos solubles a partículas de látex insolubles. Puede utilizarse para detectar la presencia de anticuerpos que se forman durante ciertas infecciones micóticas y por helmintos.
3. 

(a) Directa; prueba definitiva (b) Indirecta
4. Véase **Figura 18.2**.
5. Si hay exceso de anticuerpo, un antígeno se combinará con varias moléculas de anticuerpo. El exceso de antígeno derivará en la combinación de un anticuerpo con varios antígenos. Remítase a la **Figura 18.3**.
6. 

**(a)** Directa; prueba definitiva


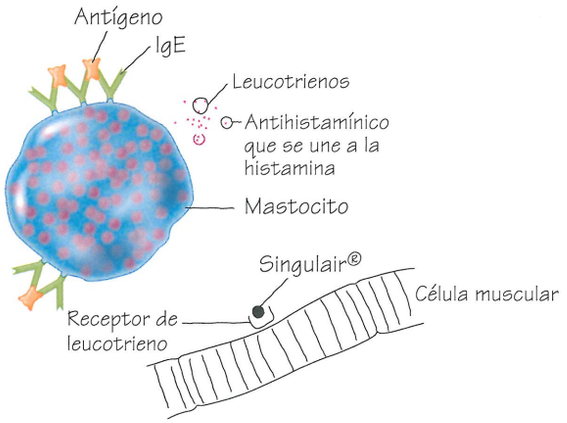
**(b)** Indirecta
7. Los antígenos particulados reaccionan en las reacciones de aglutinación. Los antígenos pueden ser células o antígenos solubles unidos a partículas sintéticas. Los antígenos solubles participan en las reacciones de precipitación.
8. **a.** 5 **c.** 1 **e.** 6
   **b.** 4, 6 **d.** 3 **f.** 2, 4
9. **a.** 5 **c.** 1 **e.** 2
   **b.** 3 **d.** 6 **f.** 4
10. Prueba cutánea a la tuberculina positiva. La persona desarrolló una respuesta inmunitaria contra *Mycobacterium tuberculosis.*

## Opciones múltiples

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **1.** c | **3.** b | **5.** a | **7.** c | **9.** b |
| **2.** d | **4.** c | **6.** b | **8.** a | **10.** c |

# Capítulo 19

## Revisión

1. 

2. El suero del receptor contiene complemento; el complemento activado causa hemólisis.
3. Los anticuerpos del receptor reaccionarán con los tejidos del donante.
4. Refiérase a la **Figura 19.7**.
   **a.** Los síntomas observados se deben a las linfocinas.
   **b.** Cuando una persona toma contacto con el roble venenoso inicialmente, el antígeno (catecoles en las hojas) se une a las células tisulares, es fagocitado por los macrófagos y es presentado a los receptores sobre la superficie de los linfocitos T. El contacto entre el antígeno y el linfocito T adecuado estimula la proliferación del linfocito T y se sensibiliza. Con la exposición posterior al antígeno, los linfocitos T sensibilizados liberan linfocinas y se produce una hipersensibilidad retardada.
   **c.** Se considera que dosis pequeñas y repetidas del antígeno causan la producción de anticuerpos IgG (bloqueantes)
5. Los pacientes de lupus tienen anticuerpos dirigidos contra su propio DNA.
6. Citotóxica: reacciona con los antígenos de la superficie celular.
   Inmunocomplejos: depósitos de complejos anticuerpo-complemento en los tejidos.
   Mediada por células: los linfocitos T destruyen las células propias. Véase el **Cuadro 19.1**.
7. Natural
   Congénita
   Infecciones virales, más notablemente HIV
   Artificial
   Inducida por fármacos inmunosupresores

Resultado: aumento de la susceptibilidad a varias infecciones según el tipo de inmunodeficiencia.

8. Las células tumorales tienen antígenos tumorales específicos como TSTA y antígeno T. Los linfocitos Tc sensibilizados pueden reaccionar con antígenos específicos del tumor, que inicia la lisis de las células tumorales.
9. Algunas células malignas pueden evadir el sistema inmunitario mediante la modulación del antígeno o el refuerzo inmunológico. La inmunoterapia podría activar el refuerzo inmunológico. La defensa del cuerpo contra el cáncer es mediada por células y no humoral.

   La transferencia de linfocitos podría causar enfermedad de injerto contra huésped.
10. Anticuerpos IgE.

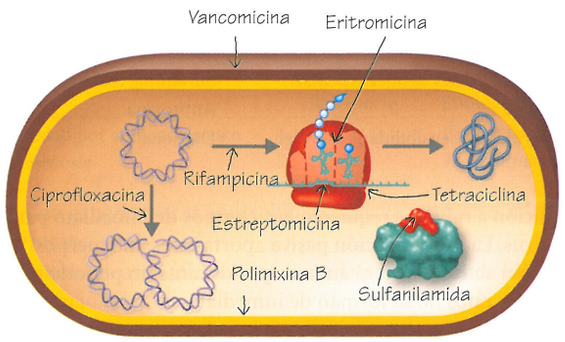
### Opciones múltiples

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1. b | 3. b | 5. d | 7. a | 9. c |
| 2. b | 4. a | 6. e | 8. d | 10. b |

## Capítulo 20

### Revisión

1.




2. El fármaco (1) debe mostrar toxicidad selectiva; (2) debe tener amplio espectro; (3) no debe producir hipersensibilidad en el huésped; (4) no debe producir resistencia al fármaco y (5) no debe alterar la microflora normal.
3. Dado que el virus utiliza la maquinaria metabólica de la célula huésped, es difícil dañar al virus sin perjudicar al huésped. Los hongos, los protozoos y los helmintos poseen células eucariontes. Por consiguiente, los fármacos antivirales, antimicóticos, antiprotozoos y antihelmínticos también pueden afectar las células eucariontes.
4. La resistencia al fármaco es la falta de susceptibilidad de un microorganismo a un agente antimicrobiano. Esta resistencia puede aparecer cuando los microorganismos están constantemente expuestos a un agente antimicrobiano. Las maneras de minimizar el desarrollo de microorganismos resistentes a un fármaco incluyen el uso juicioso de los agentes antimicrobianos, el seguimiento de las indicaciones de la prescripción o la administración de dos o más fármacos en forma simultánea.
5. El uso simultáneo de dos o más fármacos puede evitar el desarrollo de cepas de microorganismos resistentes, beneficiarse por el efecto sinérgico, proporcionar tratamiento hasta realizar el diagnóstico y disminuir la toxicidad de los fármacos individuales al reducir la dosis de cada uno en la combinación. Uno de los efectos que puede producir el uso simultáneo de dos agentes es el antagonismo.
6. **a.** Como la polimixina B, causa fugas en la membrana citoplasmática.
   **b.** Interfiere con la traducción.
7. **a.** Inhibe la formación del enlace peptídico.
   **b.** Impide la translocación del ribosoma a lo largo del mRNA.
   **c.** Interfiere con la adherencia del tRNA al complejo mRNA-ribosoma.
   **d.** Cambia la forma 30S de la porción 30S del ribosoma, lo que produce la lectura errónea del mRNA.
   **e.** Impide que se forme la subunidad 70S ribosómica.
   **f.** Impide la liberación del péptido del ribosoma.
8. La DNA polimerasa agrega bases al 3′-OH.
9. **a.** La penicilina inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana.
   **b.** El imidazol interfiere con la síntesis de la membrana plasmática de los hongos. La polimixina B altera cualquier membrana plasmática.
10. Virus de la inmunodeficiencia humana.

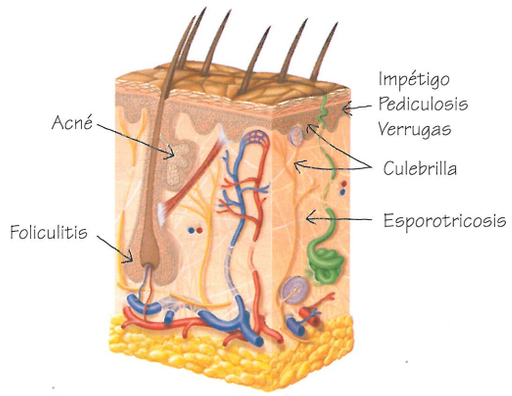
### Opciones múltiples

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1. b | 3. a | 5. a | 7. e | 9. c |
| 2. a | 4. b | 6. d | 8. b | 10. c |

## Capítulo 21

### Revisión

1. Las bacterias suelen entrar a través de soluciones de continuidad inaparentes de la piel. Los hongos patógenos (salvo los que producen micosis subcutáneas) a menudo crecen sobre la piel en sí. Con frecuencia, las infecciones virales cutáneas (salvo las verrugas y el herpes simple) ganan acceso al organismo a través de las vías respiratorias.
2. *Staphylococcus aureus; Streptococcus pyogenes.*
3.




4.

| Agente etiológico | Síntomas clínicos | Modo de transmisión |
|---|---|---|
| *P. acnes* | Glándulas sebáceas infectadas | Contacto directo |
| *S. aureus* | Folículos pilosos infectados | Contacto directo |
| Papovavirus | Tumor benigno | Contacto directo |
| Herpesvirus | Erupción vesicular | Vía respiratoria |
| Enterovirus | Erupción plana o elevada | Contacto directo |
| Paramixovirus | Erupción papular, manchas de Koplik | Vía respiratoria |
| Togavirus | Erupción macular | Vía respiratoria |

5. La prueba determina la susceptibilidad de la mujer a la rubéola. Si la prueba es negativa, ella es la susceptible a la enfermedad. Si adquiere la enfermedad durante el embarazo, el feto podría infectarse. Una mujer susceptible debe ser vacunada.
6.

| Síntomas | Enfermedad |
|---|---|
| Manchas de Koplik | Sarampión |
| Erupción macular | Sarampión |
| Erupción vesicular | Varicela |
| Erupción pequeña y manchada | Rubéola |
| "Ampollas" en la mucosa oral | Herpes simple |
| Úlcera de córnea | Queratoconjuntivitis |

7. El sistema nervioso central puede ser invadido después de la queratoconjuntivitis; esto causa encefalitis.
8. Virus atenuados contra sarampión, parotiditis y rubéola.
9. El paciente tiene sarna (escabiosis), una infestación por ácaros en la piel. Se trata con el insecticida permetrina o gamma hexacloruro de benceno. La presencia de un artrópodo de seis patas (insecto) indica pediculosis (piojo).
10. *Propionibacterium acnes*

### Opciones múltiples

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **1.** c | **3.** b | **5.** d | **7.** e | **9.** a |
| **2.** d | **4.** c | **6.** d | **8.** d | **10.** d |

## Capítulo 22

### Revisión

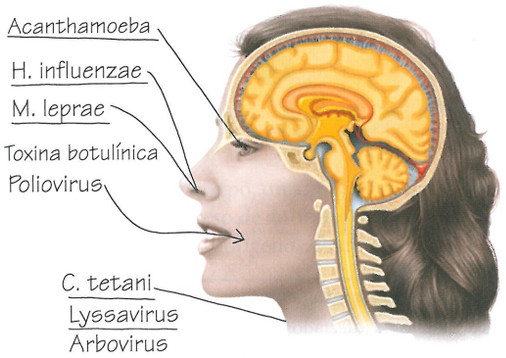
1. Los síntomas del tétanos se deben a la neurotoxina, no al crecimiento bacteriano (infección e inflamación).
2. **a.** Vacunación con toxoide tetánico.
   **b.** Inmunización con anticuerpos antitoxina tetánica.
3. "Limpiada de manera inadecuada", porque *C. tetani* habita en el suelo que podría contaminar una herida. "Punción profunda", porque es probable que sea anearobia. "No sangrante", porque el flujo de sangre garantiza un ambiente aerobio y cierta limpieza.
4. Etiología – Picornavirus (poliovirus)
   Transmisión – Ingestión de agua contaminada
   Síntomas – Cefalea, dolor de garganta, fiebre, náuseas; rara vez, parálisis
   Prevención – Tratamiento de las aguas residuales
   Estas vacunaciones confieren inmunidad activa artificialmente adquirida, porque inducen la producción de anticuerpos, pero no previenen ni revierten la lesión de los nervios.
5.

| Agente etiológico | Población susceptible | Transmisión | Tratamiento |
|---|---|---|---|
| *N. meningitidis* | Niños; reclutas militares | Respiratoria | Penicilina |
| *H. influenzae* | Niños | Respiratoria | Rifampicina |
| *S. pneumoniae* | Niños; ancianos | Respiratoria | Penicilina |
| *L. monocytogenes* | Cualquiera | Por alimentos | Penicilina |
| *C. neoformans* | Individuos inmunosuprimidos | Respiratoria | Anfotericina B |

6.

| Enfermedad | Etiología | Transmisión | Síntomas | Tratamiento |
|---|---|---|---|---|
| Encefalitis por arbovirus | Togavirus, Arbovirus | Mosquitos (*Culex*) | Cefalea, fiebre, coma | Suero inmune |
| Tripanosomiasis africana | *T. b.gambiense, T. b. rhodesiense* | Mosca *tse-tsé* | Menor actividad física y agudeza mental | Suramina; melarsoprol |
| Botulismo | *C. botulinum* | Ingestión | Parálisis flácida | Antitoxina |
| Lepra | *M. leprae* | Contacto directo | Zonas de pérdida de sensibilidad en la piel | Dapsona |

7.




8. Exposición postratamiento – Inmnización pasiva con anticuerpos, seguida de inmunización activa con HDCV. Exposición pretratamiento – Inmunización activa con HDCV.
   Tras la exposición a rabia, se requieren anticuerpos de inmediato para inactivar el virus. La inmunización pasiva aporta estos anticuerpos. La inmunización activa aportará anticuerpos durante un período más prolongado, pero estos no se forman de inmediato.
9. El agente etiológico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es transmisible. Si bien hay cierta evidencia de una forma hereditaria de la enfermedad, esta ha sido transmitida por trasplantes. Las similitudes con los virus son las siguientes: 1) el prion no se puede cultivar mediante técnicas bacteriológicas convencionales, y 2) el prion no se observa con facilidad en pacientes con ECJ.
10. *Cryptococcus neoformans*

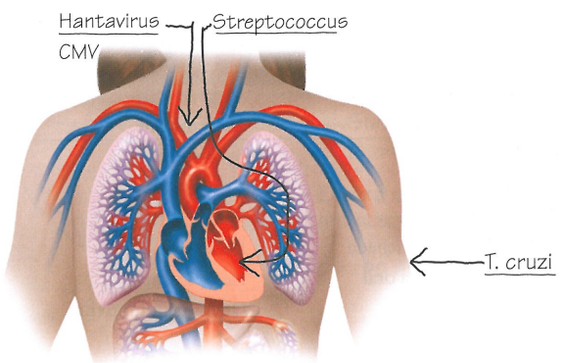
### Opciones múltiples

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **1.** a | **3.** a | **5.** a | **7.** b | **9.** c |
| **2.** c | **4.** b | **6.** c | **8.** a | **10.** a |

## Capítulo 23

### Revisión

1.




2.

| Enfermedad | Agente etiológico | Condiciones predisponentes |
|---|---|---|
| Sepsis puerperal | *S. pyogenes* | Aborto o feto muerto |
| Endocarditis bacteriana subaguda | Estreptococo alfa-hemolítico | Lesiones preexistentes<br>Válvulas cardíacas anormales |
| Endocarditis bacteriana aguda | *S. aureus* | Autoinmunitaria |
| Fiebre reumática | *S. pyogenes* | |

3. Todas son enfermedades por rickettsias transmitidas por vectores. Difieren entre sí en 1) el agente etiológico, 2) el vector, 3) la gravedad y la mortalidad y 4) la incidencia (p. ej., esporádicas, epidémicas).

**4.**

| Agente etiológico | Vector | Tratamiento |
|---|---|---|
| *Plasmodium* | *Anopheles* | Derivado de la quinina |
| *Flavivirus* | *Aedes aegypti* | Ninguno |
| *Flavivirus* | *Aedes aegypti* | Ninguno |
| *Borrelia* | Garrapatas blandas | Tetraciclina |
| *Leishmania* | Moscas de la arena | Antimonio |

**5.**

| Enfermedad | Agente etiológico | Transmisión | Reservorio |
|---|---|---|---|
| Tularemia | *Francisella tularensis* | Abrasiones cutáneas, ingestión, inhalación, mordeduras | Conejos |
| Brucelosis | Especies de *Brucella* | Ingestión de leche, contacto directo | Ganado bovino |
| Carbunco | *Bacillus anthracis* | Abrasiones cutáneas, inhalación, ingestión | Suelo, ganado bovino |
| Enfermedad de Lyme | *Borrelia burgdorferi* | Picaduras de garrapatas | Ciervos, ratones |
| Erliquiosis | Especies de *Ehrlichia* | Picaduras de garrapatas | Ciervos |
| Enfermedad de inclusión citomegálica | HHV-5 | Saliva, sangre | Seres humanos |
| Peste | *Yersinia pestis* | Picaduras de pulgas, inhalación | Roedores |

**6.**

| Enfermedad | Agente etiológico | Transmisión | Reservorio | Zona endémica |
|---|---|---|---|---|
| Esquistosomiasis | Especies de *Schistosoma* | Penetra la piel | Caracol acuático | Asia, Sudamérica |
| Toxoplasmosis | *Toxoplasma gondii* | Ingestión, inhalación | Gatos | Estados Unidos |
| Enfermedad de Chagas | *Trypanosoma cruzi* | Vinchuca | Roedores | África central |

**7.**

| | Reservorio | Etiología | Transmisión | Síntomas |
|---|---|---|---|---|
| Enfermedad por arañazo de gato | Gatos | *Bartonella henselae* | Arañazo; tocarse los ojos, pulgas | Tumefacción de los ganglios linfáticos, fiebre, malestar general |
| Toxoplasmosis | Gatos | *Toxoplasma gondii* | Ingestión | Ninguno, infecciones congénitas, daño neurológico |

**8.** El tejido gangrenoso es anaerobio y contiene nutrientes adecuados para *C. perfringens.*

**9.** La mononucleosis infecciosa es causada por el virus de EB y se transmite por secreciones orales.

**10.** Virus de la rubéola

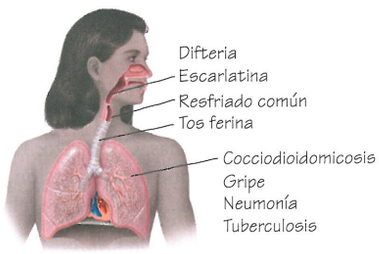
### Opciones múltiples

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **1.** a | **3.** d | **5.** a | **7.** a | **9.** c |
| **2.** e | **4.** c | **6.** c | **8.** c | **10.** c |

## Capítulo 24

### Revisión

**1.**




**2.** La neumonía por micoplasma es causada por bacterias *Mycoplasma pneumoniae.* La neumonía viral puede ser causada por varios virus diferentes. La neumonía por micoplasma puede tratarse con tetraciclinas, mientras que la neumonía viral, no.

**3.**

| Enfermedad | Agente etiológico | Síntomas |
|---|---|---|
| *Vías respiratorias altas* | | |
| Resfriado común | Coronavirus | Estornudos, secreción y congestión nasal excesiva |
| *Vías respiratorias bajas* | | |
| Neumonía viral | Varios virus | Fiebre, dificultad respiratoria, dolor torácico |
| Gripe | Virus de la gripe | Escalofríos, fiebre, mialgias |
| RSV | Virus sincitial respiratorio | Tos, sibilancias |

La amantadina se usa para tratar la gripe; el Palivizumab, para la infección grave por RSV que amenaza la vida.

**4.**

| Enfermedad | Síntomas |
|---|---|
| Faringitis estreptocócica | Faringitis y amigdalitis |
| Escarlatina | Erupción y fiebre |
| Difteria | Membrana a través de las fauces |
| Tos ferina | Tos paroxística |
| Tuberculosis | Tubérculos, tos |
| Neumonía neumocócica | Pulmones rojizos, fiebre |
| Neumonía por *Haemophilus influenzae* | Similares a los de la neumonía neumocócica |
| Neumonía por clamidias | Fiebre baja, tos y cefalea |
| Otitis media | Otalgia |
| Legionelosis | Fiebre y tos |
| Psitacosis | Fiebre y cefalea |
| Fiebre Q | Escalofríos y dolor torácico |
| Epiglotitis | Epiglotitis inflamada, con absceso |
| Melioidosis | Neumonía |

**5.** La inhalación de grandes cantidades de esporas de *Aspergillus* o *Rhizopus* puede causar infecciones en individuos con alteración del sistema inmunitario, cáncer o diabetes.

**6.** No. Muchos microorganismos diferentes (bacterias grampositivas, bacterias gramnegativas y virus) pueden causar neumonía. Cada uno de estos microorganismos es sensible a distintos agentes antimicrobianos.

**7.**

| Enfermedad | Zonas endémicas de los Estados Unidos |
|---|---|
| Histoplasmosis | Estados adyacente a los ríos Mississippi y Ohio |
| Coccidioidomicosis | Sudoeste americano |
| Blastomicosis | Mississippi |
| *Pneumocystis* | Ubicuo |

*Véase* Enfoque en las enfermedades 24.3 para completar el cuadro.

**8.** En la prueba de tuberculina, se inyecta derivado proteico purificado (PPD) de *M. tuberculosis* en la piel. La induración y el enrojecimiento de la zona alrededor del sitio de inyección indican una infección activa o inmunidad a la tuberculosis.

**9.** **a.** *Staphylococcus aureus*
**b.** *Streptococcus pyogenes*
**c.** *S. pneumoniae*
**d.** *Corynebacterium diphteriae*
**e.** *Mycobacterium tuberculosis*
**f.** *Moraxella catarrhalis*
**g.** *Bordetella pertussis*
**h.** *Burkholderia pseudomallei*
**i.** *Legionella pneumophila*
**j.** *Haemophilus influenzae*
**k.** *Chlamydophila psittaci*
**l.** *Coxiella burnetti*
**m.** *Mycoplasma pneumoniae*

**10.** *Bordetella pertussis*

## Opciones múltiples

**1.** a **3.** e **5.** c **7.** a **9.** b
**2.** c **4.** a **6.** b **8.** e **10.** d

# Capítulo 25

## Revisión

**1.**

| | Agente etiológico | Modo de transmisión |
|---|---|---|
| Intoxicación por aflatoxina | *Aspergillus flavus* | Ingestión de toxina |
| Criptosporidiasis | *Cryptosporidium hominis* | Ingestión |
| Oxiuros | *Enterobius vermicularis* | Ingestión |
| Tricocéfalos | *Trichuris trichiura* | Ingestión |

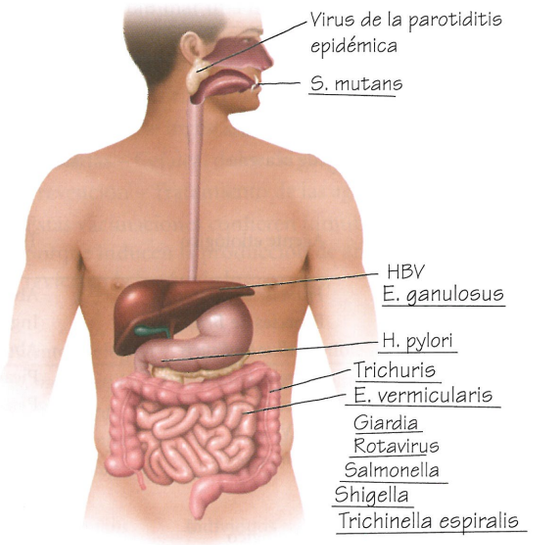
*Véase* Enfoque en las enfermedades 25.5 para completar el cuadro.

**2.**

| Agente etiológico | Alimentos sospechosos | Prevención |
|---|---|---|
| *V. parahaemolyticus* | Ostras, camarones | Cocción |
| *V. cholerae* | Agua | |
| *E. coli* O157 | Agua, verduras, carne picada | Cocción |
| *C. jejuni* | Pollo | Cocción |
| *Y. enterocolitica* | Carne, leche | Cocción |
| *C. perfringens* | Carne | Refrigeración después de la cocción |
| *B. cereus* | Platos de arroz | |
| *S. aureus* | | Refrigeración después de la cocción |
| *S. enterica* | | |
| | Cremosos, salados | Alimentos refrigerados |
| | Huevos, aves de corral, verduras | Cocción |
| Especies de *Shigella* | Agua, contaminación fecal ambiental | Desinfección |

*Véase* Enfoque en las enfermedades 25.2 para completar el cuadro.

**3.**




**4.** Ciertas cepas de *E. coli* pueden producir una enterotoxina o invadir el epitelio del intestino grueso.

**5.** Toxina producida por hongos: véase página 732.

**6.** Las cuatro son causadas por protozoos. Las infecciones se adquieren por ingestión de los protozoos en agua contaminada. La giardiasis consiste en una diarrea prolongada. La amebiana es la disentería más grave, con sangre y moco en materia fecal. *Cryptosporidium* y *Cyclospora* provocan enfermedades graves en personas con inmunodeficiencias.

**7.** **Intoxicación alimentaria:** se debe permitir que los microorganismos crezcan en los alimentos desde el momento de la preparación hasta la ingestión. Por lo general, esto sucede cuando los alimentos se conservan sin ser refrigerados o se envasan de manera incorrecta. Los agentes etiológicos (*Staphylococcus aureus* o *Clostridium boutlinum*) deben producir una exotoxina. Comienzo: de 1 a 48 horas. Duración: algunos días. Tratamiento: los agentes antimicrobianos son ineficaces. Es posible indicar tratamiento sintomático.

**Infección por alimentos:** se deben ingerir microorganismos viables con los alimentos o el agua. Los microorganismos podrían estar presente durante la preparación y sobrevivir a la cocción o ser inoculados durante la manipulación ulterior. Los agentes etiológicos (*Salmonella, Shigella, Vibrio* y *Escherichia coli*) elaboran toxinas. Comienzo: 12 horas a 2 semanas. Duración: más prolongada que la intoxicación, porque los microorganismos crecen en el paciente. Tratamiento: rehidratación.

**8.**

| Enfermedad | Localización | Síntomas |
|---|---|---|
| Parotiditis | Glándulas parótidas | Inflamación de las glándulas parótidas y fiebre |
| Hepatitis A | Hígado | Anorexia, fiebre, diarrea |
| Hepatitis B | Hígado | Anorexia, fiebre, artralgias, ictericia |
| Gastroenteritis viral | Tubo digestivo bajo | Náuseas, diarrea, vómitos |

*Véanse* Enfoque en las enfermedades 25.3 y 25.4 para completar esta pregunta.

**9.** Cocinar bien la carne. Eliminar la fuente de contaminación del ganado vacuno y porcino.

**10.** *Giardia*

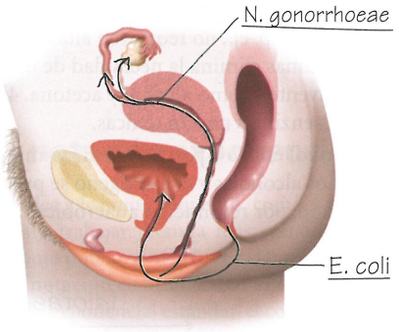
## Opciones múltiples

**1.** d **3.** e **5.** e **7.** b **9.** a
**2.** e **4.** b **6.** b **8.** e **10.** d

# Capítulo 26

## Revisión

**1.**




**2.** Las infecciones urinarias se pueden transmitir por hábitos de higiene personal inadecuados y contaminación durante procedimientos médicos. A menudo, son causadas por patógenos oportunistas.

**3.** La proximidad del ano con la uretra y la longitud relativamente corta de la uretra puede permitir la contaminación de la vejiga en las mujeres. Las infecciones gastrointestinales también son un factor predisponente para cistitis en las mujeres.

**4.** *Escherichia coli* causa alrededor del 75% de los casos. Las puertas de entrada son la vía urinaria baja o las infecciones sistémicas.

**5.**

| Enfermedad | Síntomas | Diagnóstico |
|---|---|---|
| Vaginosis bacteriana | Olor a pescado | Olor, pH, células clave |
| Gonorrea | Micción dolorosa | Aislamiento de *Neisseria* |
| Sífilis | Chancro | FTA-ABS |
| EIP | Dolor abdominal | Cultivo del patógeno |
| UNG | Uretritis | Ausencia de *Neisseria* |
| LGV | Lesión, adenomegalias | Observación de *Chlamydia* en las células |
| Chancroide | Úlcera edematizada | Aislamiento de *Haemophilus* |

*Véanse* **Enfoque en las enfermedades 26.2** y **26.3** para completar el cuadro.

**6.** Síntomas: sensación urente, vesículas, micción dolorosa. Etiología: virus herpes simple de tipo 2 (a veces, de tipo 1). Cuando no hay lesiones, el virus está latente y no se transmite.

**7.** *Candida albicans:* prurito intenso; flujo espeso, amarillo, caseoso.
*Trichomonas vaginalis:* abundante flujo amarillo de olor desagradable.

**8.**

| Enfermedad | Prevención de la enfermedad congénita |
|---|---|
| Gonorrea | Tratamiento de los ojos del recién nacido |
| Sífilis | Prevención y tratamiento de la enfermedad de la madre |
| UNG | Tratamiento de los ojos del recién nacido |
| Herpes genital | Cesárea durante la infección activa |

**9.** *Chlamydia trachomatis*

## Opciones múltiples

**1.** b **3.** a **5.** d **7.** c **9.** b
**2.** e **4.** c **6.** c **8.** b **10.** a

# Capítulo 27

## Revisión

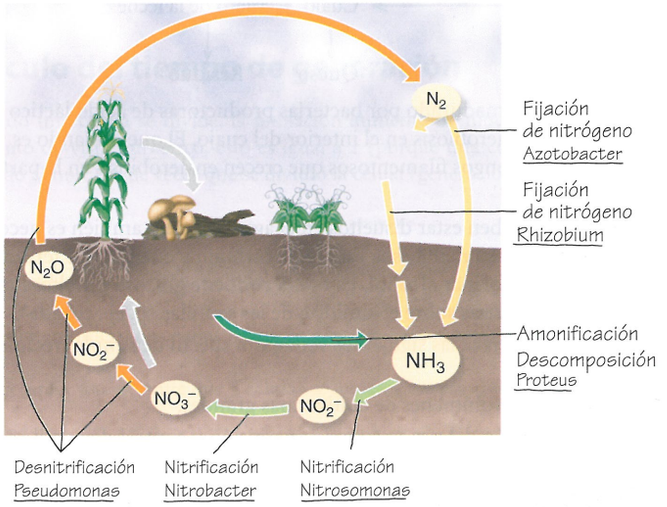
**1.** El koala debe tener un órgano que alberga una gran población de microorganismos que degradan la celulosa.

**2.** *Penicillium* podría sintetizar penicilina para reducir la competencia de bacterias de crecimiento más rápido.

**3. a.** Aminoácidos
**b.** $SO_4^{2-}$
**c.** plantas y bacterias
**d.** $H_2S$
**e.** carbohidratos
**f.** $S^0$

**4.** Todos los organismos deben disponer de fósforo.

**5.**




**6.** Cianobacterias: con los hongos, las cianobacterias actúan como el socio fotoautótrofo de un liquen; también pueden fijar nitrógeno en el liquen. Con *Azolla:* fijan nitrógeno.
Micorrizas: los hongos que crecen en las raíces de las plantas superiores y sobre ellas aumentan la absorción de nutrientes.
*Rhizobium:* en nódulos de las raíces de leguminosas; fijan nitrógeno.
*Frankia:* en nódulos de las raíces de alisos, rosas y otras plantas; fijan nitrógeno.

**7.** Sedimentación
Tratamiento de floculación
Filtración con arena (o filtración con carbón activado)
Cloración
El grado de tratamiento antes de la cloración depende de la cantidad de sustancias inorgánicas y orgánicas presentes en el agua.

**8. a.** 2 **e.** 3
**b.** 1 **f.** 2
**c.** 2 **g.** 3
**d.** 2

**9.** Biodegradación de aguas residuales, herbicidas, petróleo o PCB.

**10.** Cianobacterias (*Anabaena*)

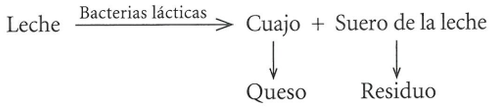
## Opciones múltiples

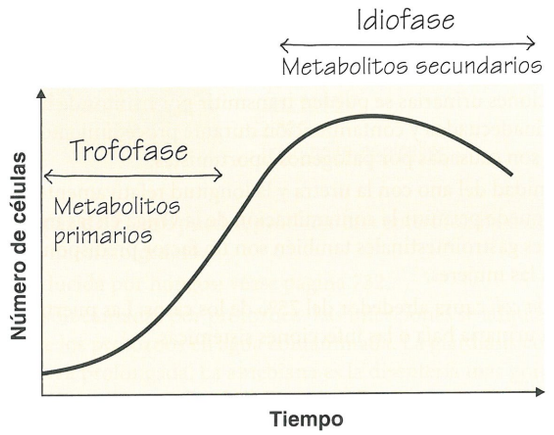
**1.** a **5.** c **9.** e
**2.** b **6.** c **10.** c
**3.** b **7.** b
**4.** b **8.** b

# Capítulo 28

## Revisión

1. La microbiología industrial es la ciencia de utilizar microorganismos para producir productos o lograr un proceso. Suministra 1) productos químicos, como antibióticos que, de lo contrario, no estarían disponibles; 2) procesos para eliminar o desintoxicar contaminantes; 3) alimentos fermentados que tienen sabores agradables o mayor tiempo de conservación; y 4) enzimas, para la elaboración de distintos artículos.

2. El objetivo de la esterilización comercial es eliminar el deterioro y los microorganismos causantes de enfermedad. El objetivo de la esterilización hospitalaria es la esterilización completa.
3. El ácido de las zarzamoras evitará el crecimiento de algunos microbios.
4. 

El queso duro es madurado por bacterias productoras de ácido láctico que crecen en anaerobiosis en el interior del cuajo. El queso blando es madurado por hongos filamentosos que crecen en aerobiosis en la parte externa del cuajo.
5. Los nutrientes deben estar disueltos en el agua; el agua también es necesaria para la hidrólisis. La malta es la fuente de carbono y energía que fermentará la levadura para formar alcohol. La malta contiene glucosa y maltosa por la acción de las amilasas sobre el almidón de las semillas (p. ej., cebada).
6. Un biorreactor ofrece las siguientes ventajas respecto de simples recipientes de frascos:
   - Pueden crecer volúmenes de cultivo más grandes.
   - Instrumentación del proceso para supervisión y control de condiciones ambientales críticas, como pH, temperatura, oxígeno disuelto y aireación.
   - Sistemas de esterilización y limpieza diseñados en el lugar.
   - Permite muestreo aséptico y sistemas de cosecha para muestreo intraproceso.
   - La mejor aireación y características de mezclado determina mejor crecimiento de las células y altas densidades celulares finales.
   - Posibilidad de alto grado de automatización.
   - Mejor reproducibilidad del proceso.
7. 1) Las enzimas no producen desechos peligrosos. 2) Las enzimas actúan en condiciones razonables, p. ej., no requieren altas temperaturas ni acidez. 3) El uso de enzimas elimina la necesidad de utilizar petróleo en la síntesis química de solventes, como alcohol y acetona. 4) Las enzimas son biodegradables. 5) Las enzimas no son tóxicas.
8. La producción de alcohol etílico a partir de maíz; o metano a partir de aguas residuales. Los alcoholes y el hidrógeno se producen por fermentación; el metano, por respiración anaeróbica.
9. 

10. *Saccharomyces cerevisiae*

## Opciones múltiples

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1. c | 3. e | 5. b | 7. e | 9. b |
| 2. b | 4. c | 6. c | 8. a | 10. a |

# Apéndice A

## Exponentes, notación exponencial, logaritmos y tiempo de generación

### Exponentes y notación exponencial

Los números muy grandes y los muy pequeños, como 4 650 000 000 y 0,00000032, resultan incómodos para trabajar. Resulta más cómodo expresarlos en notación exponencial, es decir, como potencias de 10. Por ejemplo, $4{,}65 \times 10^9$ está en notación exponencial estándar o **notación científica**: 4,65 es el *coeficiente*, y 9 es la potencia o *exponente*. En la notación exponencial estándar, el coeficiente siempre es un número entre 1 y 10, y el exponente puede ser positivo o negativo.

Para cambiar un número a notación exponencial, es necesario seguir dos pasos. En primer lugar, se debe determinar el coeficiente moviendo la coma decimal, de modo que haya solo un dígito distinto de cero a su izquierda. Por ejemplo,




El coeficiente es 3,2. En segundo lugar, se debe determinar el exponente contando el número de lugares que se ha movido la coma decimal. Si se ha movido a la izquierda, el exponente es positivo. Si se ha movido a la derecha, el exponente es negativo. En el ejemplo, la coma decimal se movió siete lugares a la derecha, de modo que el exponente es –7. Por lo tanto,

$$0{,}00000032 = 3{,}2 \times 10^{-7}$$

Ahora supongamos que se trabaja con un número más grande en lugar de con uno muy pequeño. Se aplican las mismas reglas, pero el valor exponencial será positivo en lugar de negativo. Por ejemplo,

$$4\,650\,000\,000 = 4{,}65 \times 10^9$$

Para multiplicar números escritos en notación exponencial, se multiplican los coeficientes y *se suman* los exponentes. Por ejemplo,

$$(3 \times 10^4) \times (2 \times 10^3) = (3 \times 2) \times (10^{4+3}) = 6 \times 10^7$$

Para dividir, se divide el coeficiente y *se restan* los exponentes. Por ejemplo,

$$\frac{3 \times 10^4}{2 \times 10^3} = \frac{3}{2} \times 10^{4-3} = 1{,}5 \times 10^1$$

Los microbiólogos utilizan la notación exponencial en muchas situaciones; por ejemplo, para describir el número de microorganismos en una población. Estos números suelen ser muy grandes (véase **Capítulo 6**). Otra aplicación de la notación exponencial es la expresión de concentraciones de sustancias químicas en una solución, como los componentes de los medios de cultivo (**Capítulo 6**), desinfectantes (**Capítulo 7**) o antibióticos (**Capítulo 20**). A menudo, estos números suelen ser muy pequeños. La conversión de una unidad de medida a otra en el sistema métrico requiere la multiplicación o la división por una potencia de 10, lo que resulta mucho más fácil en la notación exponencial.

### Logaritmos

Un **logaritmo (log)** es la potencia a la cual se eleva la base de un número para obtener un número dado. Por lo general, se trabaja con logaritmos de base 10, que se abrevia $\log_{10}$. El primer paso para hallar el $\log_{10}$ de un número es escribir el número en la notación exponencial estándar. Si el coeficiente es exactamente 1, el $\log_{10}$ simplemente es igual al exponente. Por ejemplo,

$$\log_{10} 0{,}00001 = \log_{10} (1 \times 10^{-5}) = -5$$

Si el coeficiente no es 1, como sucede a menudo, se debe utilizar la función logaritmo de una calculadora para determinar el logaritmo.

Los microbiólogos utilizan logaritmos para calcular las concentraciones de pH y para graficar el crecimiento de las poblaciones microbianas en cultivo (véase **Capítulo 6**).

### Cálculo del tiempo de generación

Cuando una célula se divide, la población aumenta de modo exponencial. Desde el punto de vista numérico, esto es igual a 2 (porque una célula se divide en dos) elevado al número de veces que se dividió la célula (generaciones);

$$2^{\text{número de generaciones}}$$

Para calcular la concentración final de células:

$$\text{Número inicial de células} \times 2^{\text{número de generaciones}} = \text{Número de células}$$

Por ejemplo, si se permite que 5 células se dividan 9 veces, esto daría por resultado

$$5 \times 2^9 = 2\,560 \text{ células}$$

Para calcular el número de generaciones que ha experimentado un cultivo se deben convertir en logaritmos los números de células. Los valores de logaritmos estándares están basados en 10. Se utiliza el log de 2 (0,301) porque una célula se divide en dos.

$$\text{Número de generaciones} = \frac{\text{log del número de células (final)} - \text{log del número de células (inicial)}}{0{,}301}$$

Para calcular el tiempo de generación de una población:

$$\frac{60 \text{ min/h} \times \text{horas}}{\text{número de generaciones}} = \textit{minutos/generación}$$

Como ejemplo, se calculará el tiempo de generación si 100 células bacterianas que crecieron durante 5 horas dieron como resultado 1 720 320 células:

$$\frac{\log 1\,720\,320 - \log 100}{0{,}301} = 14 \text{ generaciones}$$

$$\frac{60 \text{ min/h} \times 5 \text{ horas}}{14 \text{ generaciones}} = 21 \text{ minutos/generación}$$

Una aplicación práctica del cálculo es la determinación del efecto de un conservante de alimentos recién desarrollado sobre el cultivo. Suponga que 900 microorganismos de la misma especie crecieron en las mismas condiciones que en el ejemplo anterior, salvo que se agregó el conservante al medio de cultivo. Después de 15 horas, había 3 276 800 células. Calcule el tiempo de generación y decida si el conservante inhibió el crecimiento.

*Respuesta*: 75 minutos/generación. El conservante sí inhibió el crecimiento.

# Apéndice B

## Métodos para obtener muestras clínicas

Para diagnosticar una enfermedad, a menudo es necesario obtener una muestra de material que pueda contener el microorganismo patógeno. Las muestras deben tomarse de manera aséptica, y el recipiente debe rotularse con el nombre del paciente, el número de habitación (si está hospitalizado), la fecha, la hora y la medicación que se está administrando. Las muestras deben transportarse de inmediato al laboratorio para ser cultivadas. Un retraso en el transporte puede permitir el crecimiento de algunos microorganismos, y sus productos tóxicos pueden destruir a otros. Los patógenos tienden a ser difíciles de cultivar y mueren cuando no se los mantiene en las condiciones ambientales óptimas.

En el laboratorio, las muestras de tejidos infectados se cultivan en medios diferenciales y selectivos para tratar de aislar e identificar cualquier patógeno o microorganismo que no se encuentre normalmente asociado con ese tejido.

### Precauciones universales*

Todo el personal sanitario, incluidos los estudiantes, cuyas actividades impliquen el contacto con pacientes o con su sangre u otros líquidos orgánicos, deben utilizar los procedimientos. Estos procedimientos se han desarrollado para reducir al mínimo el riesgo de transmisión del HIV o sida en el medio sanitario, pero su cumplimiento también minimizará la transmisión de *todas* las infecciones intrahospitalarias.

1. Es preciso utilizar guantes cuando se toma contacto con sangre y líquidos orgánicos, mucosas y piel lesionada, y al manipular artículos o superficies manchados con sangre o líquidos orgánicos. Los guantes se deben cambiar tras el contacto con cada paciente.
2. Las manos y otras superficies cutáneas deben lavarse de inmediato y de manera meticulosa si se han contaminado con sangre y otros líquidos orgánicos. Hay que lavarse las manos de inmediato después de quitarse los guantes.
3. Se deben emplear mascarillas y gafas o escudos faciales cuando se realizan procedimientos que puedan generar gotitas de sangre o de otros líquidos corporales.
4. Se deben utilizar camisolines o batas cuando se realizan procedimientos que puedan generar salpicaduras de sangre o de otros líquidos orgánicos.
5. Para impedir lesiones por punciones con agujas, estas no deben ser tapadas de nuevo, dobladas o rotas a propósito, o manipuladas de cualquier otra forma con las manos. Tras su uso las jeringas, las agujas, las hojas de bisturí y otros artículos afilados desechables deben colocarse en envases resistentes a los pinchazos para su eliminación posterior.
6. Aunque la saliva no ha sido implicada en la transmisión del HIV, es preciso disponer de boquillas, bolsas de reanimación u otros dispositivos de ventilación en lugares donde se prevé la necesidad de reanimación. Se debe reducir al mínimo la reanimación de urgencia boca a boca.
7. El personal sanitario con lesiones exudativas o dermatitis supurativas debe abstenerse de todo cuidado directo de los pacientes y del manejo del equipo destinado a tales cuidados.
8. Las trabajadoras sanitarias embarazadas no presentan un mayor riesgo de contraer la infección por HIV que las que no están embarazadas; sin embargo, si una empleada sanitaria presenta infección por HIV durante el embarazo, el feto está expuesto a la infección. Debido a este riesgo, las trabajadoras sanitarias embarazadas deben estar especialmente familiarizadas con estas precauciones y cumplirlas estrictamente para reducir al mínimo el riesgo de transmisión del HIV.

### Instrucciones para los procedimientos de obtención de muestras específicas

#### Cultivos de heridas o abscesos

1. Limpiar la zona con un hisopo estéril humedecido en solución fisiológica estéril.
2. Desinfectar la zona con etanol al 70% o solución de yodo.
3. Si el absceso no se ha abierto en forma espontánea, el médico lo abrirá con un bisturí estéril.
4. Desechar la primera porción de pus.
5. Tocar el pus con un hisopo estéril, con precaución para no contaminar el tejido circundante.
6. Volver a colocar el hisopo en su recipiente, que se rotulará de modo correcto.

#### Cultivo ótico

1. Limpiar la piel y el conducto auditivo con tintura de yodo al 1%.
2. Tocar la zona infectada con un hisopo de algodón estéril.
3. Volver a colocar el hisopo en su recipiente.

#### Cultivo oftálmico

Este procedimiento suele ser practicado por un oftalmólogo.

1. Anestesiar el ojo mediante la aplicación tópica de una solución anestésica estéril.
2. Lavar el ojo con solución fisiológica estéril.
3. Recolectar el material de la zona infectada con un hisopo de algodón estéril. Volver a colocar el hisopo en su recipiente.

#### Hemocultivo

1. Cerrar las ventanas de la habitación para evitar la contaminación.
2. Limpiar la piel alrededor de la vena elegida con una torunda de algodón embebida en tintura de yodo al 2%.
3. Eliminar los restos de yodo con gasa embebida en alcohol isopropílico al 80%.
4. Extraer unos pocos mililitros de sangre venosa.
5. Cubrir asépticamente la zona de punción con un apósito.

#### Urocultivo

1. Proporcionar al paciente un envase estéril.
2. Indicarle que elimine primero un pequeño volumen de orina vesical antes de la recolección (para eliminar por lavado las bacterias extrañas de la microflora cutánea) y que luego recoja una pequeña muestra del chorro medio de la micción.
3. La muestra de orina puede conservarse hasta 24 horas en condiciones de refrigeración (4-6 °C).

#### Coprocultivo

Para el examen bacteriológico, solo se necesita una muestra pequeña, que puede obtenerse mediante la introducción de un hisopo estéril en el recto o en las heces. Luego, el hisopo se coloca en un tubo con caldo de enriquecimiento estéril para su transporte al laboratorio. Para la investigación de parásitos, es preciso tomar una pequeña muestra de una deposición matutina. La muestra se coloca en un conservante (alcohol polivinílico, solución tamponada de glicerol, solución fisiológica o formol) para el examen microscópico en busca de huevos y parásitos adultos.

#### Cultivo de esputo

1. Se prefiere una muestra matutina, porque los microorganismos se habrán acumulado durante el sueño del paciente.
2. El paciente se debe enjuagar bien la boca para eliminar restos de alimentos y la microflora normal.
3. El paciente debe toser profundamente para eliminar el esputo de los pulmones y expectorar en un frasco estéril de vidrio de boca ancha.
4. Es necesario tomar precauciones para no contaminar al personal sanitario.
5. En casos de tuberculosis, en los que la expectoración es escasa, puede ser necesaria la aspiración gástrica.
6. Los lactantes y los niños tienden a deglutir el esputo. En estos casos, una muestra de materia fecal puede ser de algún valor.

*Fuente:* Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health. *Biosafety in Micobiological and Biomedical Laboratories.*

# Apéndice C

## Raíces de palabras utilizadas en microbiología

Las reglas de gramática del latín se aplican a las formas singular y plural de los nombres científicos.

| | Género | | |
|---|---|---|---|
| | Femenino | Masculino | Neutro |
| Singular | -a | -us | -um |
| Plural | -ae | -i | -a |
| Ejemplos | alga, algae | fungus, fungi | bacterium, bacteria |

**a-, an-** ausencia, falta. Ejemplos: abiótico, en ausencia de vida; anaerobio, en ausencia de aire.
**-able** capaz de. Ejemplo: viable, que tiene la capacidad de vivir o existir.
**actino-** rayo. Ejemplo: actinomicetos, bacterias que forman colonias en forma de estrella (radiada).
**aer-** aire. Ejemplos: aerobio, en presencia de aire; airear, agregar aire.
**albo-** blanco. Ejemplo: *Streptomyces albus* forma colonias blancas.
**ameb-** cambio. Ejemplo: ameboide, movimiento que implica formas cambiantes.
**anfi-** alrededor. Ejemplo: anfítrico, penachos de flagelos en ambos extremos de la célula.
**amil-** almidón. Ejemplo: amilasa, enzima que degrada el almidón.
**ana-** ascendente. Ejemplo: anabolismo, acumulación.
**anti-** opuesto a, que evita. Ejemplo: antimicrobiano, sustancia que evita el crecimiento microbiano.
**archae-** antiguo. Ejemplo: arqueobacterias, bacterias "antiguas", que se considera fueron la primera forma de vida.
**asco-** bolsa. Ejemplo: asco, una estructura sacular que contiene esporas.
**aur-** oro. Ejemplo: *Staphylococcus aureus,* colonias doradas.
**auto-** propio. Ejemplo: autótrofo, que se autoalimenta.
**bacilo-** bastón pequeño. Ejemplo: bacilo, baciliforme.
**basid-** base, pedestal. Ejemplo: basidio, célula que contiene esporas.
**bdell-** sanguijuela. Ejemplo: *Bdellovibrio,* una bacteria predadora.
**bio-** vida. Ejemplo: biología, estudio de la vida y los organismos vivos.
**blast-** brote. Ejemplo: blastospora, esporas formadas por brotación.
**bovi-** ganado vacuno. Ejemplo: *Mycobacterium bovis,* bacteria hallada en el ganado vacuno.
**brevi-** corto. Ejemplo: *Lactobacillus brevis,* bacteria con células cortas.
**butir-** manteca. Ejemplo: ácido butírico, formado en la manteca, responsable del olor rancio.
**campylo-** curvo. Ejemplo: *Campylobacter,* bacilo curvo.
**carcin-** cáncer. Ejemplo: carcinógeno, un agente que causa cáncer.
**caseo-** queso. Ejemplo: caseoso, similar al queso.
**caul-** tallo. Ejemplo: *Caulobacter,* bacterias pediculadas o con tallo.
**querato-** córneo. Ejemplo: queratina, la sustancia córnea que forma la piel y las uñas.
**clamido-** que cubre. Ejemplo: clamidoconidios, conidios formados en el interior de la hifa.
**cloro-** verde. Ejemplo: clorofila, molécula con pigmento verde.
**crom-** color. Ejemplos: cromosoma, estructura fácil de teñir; metacromático, gránulos intracelulares coloreados.
**criso-** dorado. Ejemplo: *Streptomyces chryseus,* colonias doradas.
**-cida** que destruye. Ejemplo: bactericida, agente que destruye bacterias.
**cili-** pestaña. Ejemplo: cilios, orgánulos filiformes.
**cigo-** yugo, unión. Ejemplo: cigospora, una espora formada de la fusión de dos células.
**cleisto-** cerrado. Ejemplo: cleistotecio, asco completamente cerrado.
**co-, con-** juntos. Ejemplo: concéntrico, que tienen un centro común, juntos en el centro.
**cocci-** baya. Ejemplo: coco, una célula esférica.
**ceno-** compartido. Ejemplo: cenocito, una célula con muchos núcleos no separados por tabiques.
**col-, colo-** colon. Ejemplos: colon, intestino grueso; *Escherichia coli,* bacteria hallada en el intestino grueso.
**conidio-** polvo. Ejemplo: conidios, esporas desarrolladas en el extremo de una hifa aérea, nunca encerradas.
**coryne-** porra. Ejemplo: *Corynebacterium diphteriae,* células en forma de porra.
**ciano-** azul. Ejemplo: cianobacterias, bacterias pigmentadas azul-verdosas.
**cist-** vejiga. Ejemplo: cistitis, inflamación de la vejiga.
**cit-** célula. Ejemplo: citología, estudio de las células.
**de-** deshacer, inversión, pérdida, remoción. Ejemplo: desactivación, tornarse inactivo.
**di-, diplo-** dos veces, doble. Ejemplo: diplococos, pares de cocos.
**dia-** a través, entre. Ejemplo: diafragma, pared a través de dos áreas o entre ellas.
**dis-** difícil, defectuoso, doloroso. Ejemplo, disfunción, función alterada.
**ec-, ex, ecto-** fuera, externo, lejos de. Ejemplo: excretar, eliminar materiales del cuerpo.
**en-** en, en el interior. Ejemplo: enquistado, encerrado en un quiste.
**entero-** intestino. Ejemplo: *Enterobacter,* bacteria hallada en el intestino.
**eo-** nacimiento, primitivo. Ejemplo: *Eobacterium,* bacteria fosilizada de 3 400 millones de años de antigüedad.
**epi-** por encima, sobre. Ejemplo: epidemia, número de casos de una enfermedad por encima de la cantidad normalmente esperada.
**eritro-** rojo. Ejemplo: eritema, enrojecimiento de la piel.
**esquizo-** dividido. Ejemplo: esquizomicetos, organismos que se reproducen por división y un nombre antiguo de las bacterias.
**escolec-** gusano. Ejemplo: escólex, cabeza de una tenia.
**especi-** cosas particulares. Ejemplo: especies, el grupo más pequeño de organismos con propiedades similares; especificar, indicar con exactitud.
**espiro-** espiral. Ejemplo: espiroqueta, una bacteria con una célula enrollada.
**esporo-** espora. Ejemplo: esporangio, una estructura que contiene esporas.
**estafilo-** racimo similar al de uvas. Ejemplo: estafilococo, una bacteria que forma racimos de células.
**-estasis** detención, fijación. Ejemplo: bacteriostasis, interrupción del crecimiento bacteriano.
**estrepto-** retorcido. Ejemplo: estreptococo, una bacteria que forma cadenas retorcidas de células.
**eu-** bien, de verdad. Ejemplo: eucarionte, una célula de verdad.
**exo-** fuera, capa externa. Ejemplo: exógeno, de fuera del cuerpo.
**extra-** fuera, más allá. Ejemplo: extracelular, fuera de las células de un organismo.
**firmi-** fuerte. Ejemplo: *Bacillus firmus* forma endosporas resistentes.
**flagel-** látigo. Ejemplo: flagelo, proyección de una célula; en las células eucariontes, arrastra las células a la manera de un látigo.
**flav-** amarillo. Ejemplo: las células de *Flavobacterium* producen pigmento amarillo.
**fruct-** fruta. Ejemplo: fructosa, azúcar de la fruta.
**galacto-** leche. Ejemplo: galactosa, monosacárido del azúcar de la leche.
**gamet-** aparearse. Ejemplo: gameto, célula reproductiva.
**gastr-** estómago. Ejemplo: gastritis, inflamación del estómago.
**gel-** endurecerse. Ejemplo: gel, un coloide solidificado.
**-geno** agente que inicia. Ejemplo: patógeno, cualquier agente que provoca enfermedad.
**-génesis** formación. Ejemplo: patogénesis, producción de enfermedad.
**germ, germin-** brote. Ejemplo: germen, parte de un organismo capaz de desarrollarse.
**-gonia** reproducción. Ejemplo: esquizogonia, fisión múltiple que produce muchas células nuevas.
**halo-** sal. Ejemplo: halófilo, organismo que puede vivir con altas concentraciones salinas.

**haplo-** uno, único. Ejemplo: haploide, la mitad del número de cromosomas o un solo juego.
**hema-, hemato-, hemo-** sangre. Ejemplo: *Haemophilus,* bacteria que requiere nutrientes de los eritrocitos.
**hepat-** hígado. Ejemplo: hepatitis, inflamación del hígado.
**herpes** arrastrado. Ejemplo: herpes o herpes zóster, lesiones que parecen arrastrarse a lo largo de la piel.
**hetero-** diferente, otro. Ejemplo: heterótrofo, obtiene nutrientes orgánicas de otros organismos; otro mecanismo de alimentación.
**hist-** tejido. Ejemplo: histología, estudio de los tejidos.
**hom-, homo-** igual. Ejemplo: homofermentador, organismo que produce solo ácido láctico a partir de la fermentación de un hidrato de carbono.
**hidro-** agua. Ejemplo: deshidratación, pérdida de agua corporal.
**hiper-** exceso. Ejemplo: hipertónico, que tiene mayor presión osmótica que otro.
**hipo-** por debajo de, deficiente. Ejemplo: hipotónico, que tiene menor presión osmótica que otro.
**in-** no, in. Ejemplo: impermeable, que no permite el pasaje.
**inter-** entre. Ejemplo: intercelular, entre las células.
**intra-** dentro, en el interior. Ejemplo: intracelular, en el interior de la célula.
**iso-** igual, lo mismo. Ejemplo: isotónico, que tiene la misma presión osmótica que otro.
**-itis** inflamación de. Ejemplo: colitis, inflamación del intestino grueso.
**-cario** nuez. Ejemplo: eucarionte, una célula con un núcleo delimitado por una membrana.
**cin-** movimiento. Ejemplo: estreptocinasa, enzima que lisa o moviliza fibrina.
**lacti-** leche. Ejemplo: lactosa, el azúcar de la leche.
**lepis-** escamoso. Ejemplo: lepra, enfermedad caracterizada por lesiones cutáneas.
**lepto-** delgado. Ejemplo: *Leptospira,* espiroqueta delgada.
**leuco-** blancura. Ejemplo: leucocito, glóbulo blanco.
**lipo-** grasa, lípido. Ejemplo: lipasa, enzima que degrada las grasas.
**-logía** estudio de. Ejemplo: patología, estudio de los cambios de la estructura y función provocados por la enfermedad.
**lofo-** penacho. Ejemplo: lofótrico, que tiene un grupo de flagelos de un lado de la célula.
**luci-** luz. Ejemplo: luciferina, sustancia de ciertos organismos que emite luz cuando actúa sobre ella la enzima luciferasa.
**lute-, lúteo-** amarillo. Ejemplo: *Micrococcus luteus,* colonias amarillas.
**-lisis** aflojamiento, degradación. Ejemplo: hidrólisis, descomposición química de un compuesto en otros compuestos como resultado de la captación de agua.
**macro-** extensión. Ejemplo: macromoléculas, moléculas grandes.
**meningo-** membrana. Ejemplo: meningitis, inflamación de las membranas encefálicas.
**meso-** medio. Ejemplo: mesófilo, organismo cuya temperatura óptima se encuentra en el rango medio.
**meta-** más allá, entre, transición. Ejemplo: metabolismo, cambios químicos que se producen en los organismos vivos.
**micro-** pequeñez. Ejemplo: microscopio, instrumento usado para que los objetos pequeños parezcan más grandes.
**mnesia-** memoria. Ejemplo: amnesia, pérdida de memoria; anamnesia, recuperación de la memoria.
**molli-** blando. Ejemplo: Mollicutes, una clase de eubacterias sin pared.
**-monas** unidad. Ejemplo: *Methylomonas,* una unidad (bacteria) que utiliza metano como fuente de carbono.
**mono-** singularidad. Ejemplo: monótrico, que tiene un solo flagelo.
**morfo-** forma. Ejemplo: morfología, estudio de la forma y estructura de los organismos.
**multi-** muchos. Ejemplo: multinuclear, que tiene varios núcleos.
**mur-** pared. Ejemplo: mureína, un componente de las paredes celulares bacterianas.
**mus-, muri-** ratón. Ejemplo: tifus murino, forma de tifus endémico en ratones.
**mut-** cambiar. Ejemplo: mutación, cambio súbito de las características.
**mico-, -micetoma, -myces** hongo. Ejemplo: *Saccharomyces,* hongo del azúcar, un género de levaduras.
**mixo-** lodo, moco. Ejemplo: Myxobacteriales, orden de bacterias productoras de lodo.
**necro-** cadáver. Ejemplo: necrosis, muerte celular o muerte de una porción de tejido.
**-nema** hilo. Ejemplo: *Treponema,* tiene células filiformes, largas.
**nigr-** negro. Ejemplo: *Aspergillus niger,* hongo que produce conidios negros.
**ob-** antes, contra. Ejemplo: obstrucción, que impide o bloquea.
**oculo-** ojo. Ejemplo: monocular, concerniente a un ojo.
**-oecium,-ecium** casa. Ejemplos: perithecium, un asco con una abertura que encierra esporas; ecología, estudio de las relaciones entre un organismo y su ambiente (casa).
**-oid** similar, parecido. Ejemplo: cocoide, parecido a un coco.
**oligo-** pequeño, pocos. Ejemplo: oligosacárido, un hidrato de carbono compuesto por unos pocos (7-10) monosacáridos.
**-oma** tumor. Ejemplo: linfoma, un tumor de tejidos linfáticos.
**-ont** existente. Ejemplo: esquizonte, una célula que existe como resultado de la esquizogonia.
**-orto** recto, directo. Ejemplo: ortomixovirus, un virus con cápside tubular, recta.
**-osis, -sis** condición de. Ejemplos: lisis, condición de aflojamiento; simbiosis, condición de vivir juntos.
**pan-** todo, universal. Ejemplo: pandemia, una epidemia que afecta a una región grande.
**para-** al lado, cerca. Ejemplo: parásito, un organismo que "se alimenta al lado" de otro.
**peri-** alrededor. Ejemplo: perítrico, proyecciones de todos los lados.
**phaeo-** marrón. Ejemplo: Phaeophyta, algas pardas.
**fago-** comer. Ejemplos: fagocito, una célula que engloba y digiere partículas o células.
**-filo-, -fil** afín, que prefiere. Ejemplo: termófilo, un organismo que prefiere altas temperaturas.
**-foro** contiene, transporta. Ejemplo: conidióforo, una hifa que contiene conidios.
**-fil** hoja. Ejemplo: clorofila, el pigmento verde de las hojas.
**-fito** planta. Ejemplo: saprófito, una planta que obtiene nutrientes de materia orgánica en descomposición.
**pil-** pelo. Ejemplo: pilus, una proyección similar a un pelo de una célula.
**plancto-** errante, itinerante. Ejemplo: plancton, organismos que van a la deriva en el agua.
**plast-** formado. Ejemplo: plástido, un cuerpo formado dentro de una célula.
**-nea** respiración. Ejemplo: disnea, dificultad respiratoria.
**pod-** pie. Ejemplo: seudópodo, una estructura similar a un pie.
**poli-** muchos. Ejemplo: polimorfismo, muchas formas.
**pos-** después, detrás. Ejemplo: posterior, un lugar detrás de una parte (específica).
**pre-, pro-** antes, por delante de. Ejemplos: procarionte, una célula con el primer núcleo.
**-ptera** ala. Ejemplo: Diptera, el orden de las moscas verdaderas, insectos con dos alas.
**pio-** pus. Ejemplo: piógeno, formador de pus.
**rabdo-** bastón, bacilo. Ejemplo: rabdovirus, un virus alargado en forma de bala.
**rin-** nariz. Ejemplo: rinitis, inflamación de la mucosa nasal.
**rizo-** raíz. Ejemplos: *Rhizobium,* una bacteria que crece en las raíces de las plantas; micorriza, hongo que crece en las raíces de las plantas o sobre ellas.
**rodo-** rojo. Ejemplo: *Rhodospirillum,* bacteria pigmentada de rojo, de forma espiralada.
**rubri-** rojo. Ejemplo: *Clostridium rubrum,* colonias pigmentadas de rojo.
**rumin-** garganta. Ejemplo: *Ruminococcus,* bacteria asociada con un rumen (esófago modificado).
**sacaro-** azúcar. Ejemplo: disacárido, un azúcar formado por dos azúcares simples.
**sapr-** descompuesto. Ejemplo: *Saprolegnia,* un hongo que vive en animales muertos.
**sarco-** carne. Ejemplo: sarcoma, un tumor de músculo o tejidos conjuntivos.

**-scopio, -scópico** observador. Ejemplo: microscopio, instrumento usado para visualizar cosas pequeñas.
**semi-** mitad. Ejemplo: semicircular, que tiene la forma de la mitad de un círculo.
**sept-** en descomposición. Ejemplo: séptico, presencia de bacterias que podrían causar descomposición.
**septo-** partición. Ejemplo: septo (tabique), una pared transversal en una hifa micótica.
**serr-** mellado. Ejemplo: serrado, con un borde mellado.
**seudo-** falso. Ejemplo: seudópodo; falso pie.
**sicro-** frío. Ejemplo: sicrófilo, un organismo que crece mejor a bajas temperaturas.
**sidero-** hierro. Ejemplo: *Siderococcus,* bacteria capaz de oxidar hierro.

**sifón-** tubo. Ejemplo: Siphonaptera, el orden de las moscas, insectos con bocas tubulares.
**soma-** cuerpo. Ejemplo: células somáticas, células del cuerpo distintas de los gametos.
**sub-** por debajo, bajo. Ejemplo: subcutáneo, inmediatamente por debajo de la piel.
**super-** por encima, arriba. Ejemplo: superior, la cualidad o estado de estar por encima de otros.
**sin-** junto, con. Ejemplo: sinapsis, la región de comunicación entre dos neuronas; síntesis, juntar.
**-taxia** toca. Ejemplo: quimiotaxia, respuesta a la presencia (toque) de sustancias químicas.
**taxis-** disposición ordenada. Ejemplo: taxonomía, ciencia que se ocupa de disponer los organismos en grupos.
**tener-** blando. Ejemplo: Tenericutes, el filo que contiene eubacterias sin pared.
**tallo** cuerpo de la planta. Ejemplo: thallus, todo un hongo macroscópico.
**term-** calor. Ejemplo: *Thermus,* una bacteria que crece en aguas termales (hasta 75 °C).
**tio-** azufre. Ejemplo: *Thiobacillus,* una bacteria capaz de oxidar compuestos que contienen azufre.
**-tomo, -tomía** cortar. Ejemplo: apendicectomía, resección quirúrgica del apéndice.
**-tónico** fuerza. Ejemplo: hipotónico, que tiene menos fuerza (presión osmótica).
**tox-** veneno. Ejemplo: antitoxina, eficaz contra el veneno.
**trans-** a través. Ejemplo: transporte, movimiento de sustancias.
**tri-** tres. Ejemplo: trimestre, período de tres meses.
**tric-** pelo. Ejemplo, perítrico, proyecciones celulares similares a pelos.
**-tropo** que gira. Ejemplo: geótropo, que gira hacia la Tierra (atracción de la gravedad).
**-trof** alimento, valor nutritivo. Ejemplo: trófico, perteneciente a la nutrición.
**uni-** uno. Ejemplo: unicelular, concerniente a una célula.
**vacun-** vaca. Ejemplo: vacunación, inyección de una vacuna (originalmente, se relacionaba con vacas).
**vacu-** vacío. Ejemplo: vacuolas, un espacio intracelular que parece vacío.
**vitr-** vidrio. Ejemplo: in vitro, en medios de cultivo en un recipiente de vidrio (o plástico).
**-voro** comer. Ejemplo: carnívoro, un animal que come a otros animales.
**xanto-** amarillo. Ejemplo: *Xanthomonas,* produce colonias amarillas.
**xero-** seco. Ejemplo: xerófito, cualquier planta que tolera condiciones secas.
**xilo-** madera. Ejemplo: xilosa, azúcar obtenido de la madera.
**zoo-** animal. Ejemplo; zoología, estudio de los animales.
**zima** fermento. Ejemplo: enzima, cualquier proteína de las células vivas que cataliza reacciones químicas.

# Apéndice D

## Clasificación de los procariontes según el *Manual de* Bergey*

**Dominio: Archaea**
**Filo Crenarchaeota**
Clase: Thermoprotei
Orden: Desulfurococcales
Familia: Pyrodictiaceae
*Pyrodictium*
Orden: Sulfolobales
Familia: Sulfolobaceae
*Sulfolobus*
**Filo Euryarchaeota,**
Clase: Methanobacteria
Orden: Methanobacteriales
Familia: Methanobacteriacea
*Methanobacterium*
Familia: Methanosarcinaceae
*Methanosarcina*
Clase: Methanococos
Orden: Methanococcales
Familia: Methanococcaceae
*Methanococcus*
*Methanothermococcus*
Clase: Halobacteria
Orden: Halobacteriales
Familia: Halobacteriaceae
*Haloarcula*
*Halobacterium*
Clase: Thermococci
Orden: Thermococales
Familia: Thermococcaceae
*Pyrococcus*
*Thermococcus*
**Domimio: Bacteria**
No clasificadas
*Thermovibrio*
**Filo Thermotogae**
Clase: Thermotogae
Orden: Thermotogales
Familia: Thermotogaceae
*Thermotoga*
**Filo Deinococcus-Thermus**
Clase: Deinococci
Orden: Deinococcales
Familia: Deinococcaceae
*Deinococcus*
Orden: Thermales
*Thermus*
**Filo Chloroflexi**
Clase: Chloroflexi
Orden: Chloroflexales
Familia: Chloroflexaceae
*Chloroflexus*
**Filo Cyanobacteria**
Clase: Cyanobacteria
*Gloeocapsa*
*Prochlorococcus*
*Synechococcus*
*Spirulina*
*Anabaena*
**Filo Chlorobi**
Clase: Chlorobia
Orden: Chlorobiales
Familia: Chlorobiaceae
*Chlorobium*
**Filo Proteobacteria**
Clase: Alphaproteobacteria
Orden: Rhodospirillales
Familia: Rhodospirillaceae
*Azospirillum*
*Magnetospirillum*
*Rhodospirillum*
Familia: Acetobacteraceae
*Acetobacter*
*Gluconacetobacter*
*Gluconobacter*
*Stella*
Orden: Rickettsiales
Familia: Rickettsiaceae
*Rickettsia*
Familia: Anaplasmataceae
*Anaplasma*
*Ehrlichia*
*Wolbachia*
No clasificadas
*Pelagibacter*
Orden: Rhodobacterales
Familia: Rhodobacteraceae
*Paracoccus*
Orden: Caulobacterales
Familia: Caulobacteraceae
*Caulobacter*
Orden: Rhizobiales
Familia: Rhizobiaceae
*Agrobacterium*
*Rhizobium*
Familia: Bartonellaceae
*Bartonella*
Familia: Brucellaceae
*Brucella*
Familia: Beijerinckiaceae
*Beijerinckia*
Familia: Bradyrhisobiaceae
*Bradyrhizobium*
*Nitrobacter*
*Rhodopseudomonas*
Familia: Hyphomicrobiaceae
*Hyphomicrobium*
Clase: Betaproteobacteria
Orden: Burkholderiales
Familia: Burkholderiaceae
*Burkholderia*
*Cupriavidus*
*Ralstonia*
Familia: Alcaligenaceae
*Bordetella*
No clasificadas
*Sphaerotilus*
Orden: Hydrogenophilales
Familia: Hydrogenophilaceae
Hydrogenophilus
*Acidithiobacillus*
Orden: Methylophilales
Familia: Methylophilaceae
*Methylophilus*
Orden: Neisseriales
Familia: Neisseriaceae
*Neisseria*
Orden: Nitrosomonadales
Familia: Nitrosomonadaceae
*Nitrosomonas*
Familia: Spirillaceae
*Spirillum*
Orden: Rhodocyclales
Familia: Rhodocyclaceae
*Zoogloea*
Clase: Gammaproteobacteria
Orden: Chromatiales
Familia: Chromatiaceae
*Chromatium*
Familia: Ectothiorhodospiraceae
*Ectothiorhodospira*
Orden: Xanthomonadales
Familia: Xanthomonadaceae
*Xanthomonas*
Orden: Thiotrichales
Familia: Thiotrichaceae
*Beggiatoa*
*Thiomargarita*
Familia: Francisellaceae
*Francisella*
Orden: Legionellales
Familia: Legionellaceae
*Legionella*
Familia: Coxiellaceae
*Coxiella*
Orde: Pseudomonadales
Familia: Pseudomonadaceae
*Azomonas*
*Azotobacter*
*Pseudomonas*
Familia: Moraxellaceae
*Acinetobacter*
*Moraxella*
Orden: Vibrionales
Familia: Vibrionaceae
*Aliivibrio*

*Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, 2.ª ed., 5 vols. (2004) es la referencia para la clasificación. Se debe utilizar el *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology* (1994) para identificar las bacterias y arqueas cultivables.

*Photobacterium*
*Vibrio*
Orden: Aeromonadales
Familia: Aeriomonadaceae
*Aeromonas*
Orden: Enterobacteriales
Familia: Enterobacteriaceae
*Citrobacter*
*Cronobacter*
*Enterobacter*
*Erwinia*
*Escherichia*
*Klebsiella*
*Pantoea*
*Plesiomonas*
*Proteus*
*Salmonella*
*Serratia*
*Shigella*
*Yersinia*
Orden: Pasteurellales
Familia: Pasteurellaceae
*Haemophilus*
*Pasteurella*
*Mannheimia*
No clasificada
*Carsonella*
Clase: Deltaproteobacteria
Orden: Desulfovibrionales
Familia: Desulfovibrionaceae
*Desulfovibrio*
Orden: Bdellovibrionales
Familia: Bdellovibrionaceae
*Bdellovibrio*
Orden: Myxococcales
*Myxococcus*
Clase: Epsiloproteobacteria
Orden: Campylobacterales
Familia: Campylobacteraceae
*Campylobacter*
Familia: Helicobacteraceae
*Helicobacter*

**Filo Firmicutes**
Clase: Bacilli
Orden: Bacillales
Familia: Bacillaceae
*Bacillus*
*Geobacillus*
Familia: Listeriaceae
*Listeria*
Familia: Paenibacillaceae
*Paenibacillus*
Familia: Staphylococcaceae
*Staphylococcus*
Familia: Thermoactinomycetaceae
*Thermoactinomyces*
Orden: Lactobacillales
Familia: Lactobacillaceae
*Lactobacillus*
*Pediococcus*
Familia: Enterococcaceae
*Enterococcus*
Familia: Leuconostocaceae
*Leuconostoc*
Familia: Streptococcaceae
*Lactococcus*
*Streptococcus*
Clase: Clostridia
Orden: Clostridiales
Familia:Clostridiaceae
*Clostridium*
Familia: Veillonellaceae
*Veillonella*
No clasificada
*Epulopiscium*
Orden: Thermoanaerobacteriales
Familia: Thermoanaerobobacteriaceae
*Thermoanaerobacterium*

**Filo Tenericutes**
Orden: Mycoplasmatales
Familia: Mycoplasmataceae
*Mycoplasma*
*Ureaplasma*
Orden: Entomoplasmatales
Familia: Spiroplasmataceae
*Spiroplasma*
Orden: Anaeroplasmatales
Familia: Erysipelotrichidae
*Erysipelothrix*

**Filo Actinobacteria**
Clase: Actinobacteria
Orden: Actinomycetales
Familia: Actinomycetaceae
*Actinomyces*
Suborden: Micrococcineae
Familia: Micrococcaceae
*Micrococcus*
Familia: Brevibacteriaceae
*Brevibacterium*
Familia: Cellulomonadaceae
*Tropheryma*
Familia: Corynebacteriaceae
*Corynebacterium*
Familia: Mycobacteriaceae
*Mycobacterium*
Familia: Nocardiaceae
*Nocardia*
*Rhodococcus*
Familia: Micromonosporaceae
*Micromonospora*
Familia: Propionibacteriaceae
*Propionibacterium*
Familia: Streptomycetaceae
*Streptomyces*
Familia: Frankiaceae
*Frankia*
Orden: Bifidobacteriales
Familia: Bifidobacteriaceae
*Bifidobacterium*
*Gardnerella*

**Filo: Planctomycetes**
Orden: Planctomycetales
Familia: Planctomycetaceae
*Gemmata*
*Planctomyices*

**Filo Chlamydiae**
Orden: Chlamydiales
Familia: Chlamydiaceae
*Chlamydia*
*Chlamydophila*

**Filo Spirochaetes**
Clase: Spirochaetes
Orden: Spirochaetales
Familia: Spirochaetaceae
*Borrelia*
*Treponema*
Familia: Leptospiraceae
*Leptospira*

**Filo Bacteroidetes**
Clase: Bacteroidetes
Orden: Bacteroidales
Familia: Bacteroidaceae
*Bacteroides*
Familia: Porphyromonadaceae
*Porphyromonas*
Familia: Prevotellaceae
*Prevotella*
Clase: Flavobacteria
Familia: Flavobacteriaceae
*Capnocytophaga*
Clase: Sphingobacteria
Orden: Sphingobacteriales
Familia: Flexibacteriaceae
*Cytophaga*

**Filo Fusobacteria**
Clase: Fusobacteria
Orden: Fusobacteriales
Familia: Fusobacteriaceae
*Fusobacterium*
*Streptobacillus*

# Apéndice E

## Guía taxonómica de enfermedades

### Bacterias y las enfermedades que causan

| | | |
|---|---|---|
| **Alfaproteobacterias** | | |
| Anaplasmosis | *Anaplasma phagocytophilum* | p. 653 |
| Brucelosis | Especies de *Brucella* | pp. 643-644 |
| Enfermedad por arañazo de gato | *Bartonella henselae* | p. 647 |
| Erliquiosis | Especies de *Ehrlichia* | p. 653 |
| Tifus murino (endémico) | *Rickettsia typhi* | p. 654 |
| Fiebre manchada de las Montañas Rocosas | *R. rickettsi* | pp. 654-655 |
| Tifus | *R. prowaseki* | pp. 653-654 |
| **Betaproteobacterias** | | |
| Gonorrea | *Neisseria gonorrhoeae* | pp. 751-755, 756 |
| Melioidosis | *Burkholderia pseudomallei* | pp. 693-694 |
| Meningitis | *N.meningitidis* | pp. 610-611 |
| Infecciones intrahospitalarias | Especies de *Burkholderia* | p. 417 |
| Oftalmía neonatal | *N. gonorrhoeae* | pp. 602, 754 |
| Enfermedad inflamatoria pélvica | *N. gonorrhoeae* | p. 757 |
| Fiebre por mordedura de rata | *Spirillum minus* | p. 647 |
| Tos ferina | *Bordetella pertussis* | pp. 492, 681-684 |
| **Gammaproteobacterias** | | |
| Mordeduras de animales | *Pasteurella multocida* | pp. 646-647 |
| Disentería bacilar | Especies de *Shigella* | pp. 714-715 |
| Chancroide | *Haemophilus ducreyi* | p. 761 |
| Cólera | *Vibrio cholerae* | pp. 717-718, 771 |
| Conjuntivitis | *H. influenzae* | pp. 599-602 |
| Conjuntivitis | *Pseudomonas aeruginosa* | p. 549 |
| Cistitis | *Escherichia coli* | p. 749 |
| Dermatitis | *P. aeruginosa* | pp. 581, 586 |
| Epiglotitis | *H. influenzae* | pp. 677-678 |
| Gastroenteritis | *E. coli* | pp. 708, 719-722 |
| Gastroenteritis | *V. parahaemolyticus* | pp. 718-719 |
| Gastroenteritis | *Yersinia enterocolitica* | p. 723 |
| Gastroenteritis | *Y. pseudotuberculosis* | p. 723 |
| Legionelosis | *Legionella pneumophila* | pp. 690-691, 694 |
| Meningitis | *H. influenzae* | p. 610 |
| Otitis externa | *P. aeruginosa* | p. 588 |
| Otitis media | *H. influenzae* | pp. 679-680 |
| Otitis media | *Moraxella catarrhalis* | pp. 679-680 |
| Peste | *Y. pestis* | pp. 647-651 |
| Neumonía | *H. influenzae* | p. 690 |
| Neumonía | *Klebsiella pneumoniae* | pp. 73, 300 |
| Pielonefritis | *E. coli* | p. 749 |
| Fiebre Q | *Coxiella burnetii* | pp. 692-693 |
| Salmonelosis | *Salmonella enterica* | pp. 266, 715-716, 717, 794 |
| Septicemia | *P. fluorescens* | pp. 150, 639 |
| Tularemia | *Francisella tularensis* | pp. 642, 645 |
| Fiebre tifoidea | *S. typhi* | p. 716 |
| **Epsilonproteobacterias** | | |
| Gastritis, úlceras pépticas | *Helicobater pylori* | p. 722 |
| Gastroenteritis | *Campylobacter jejuni* | p. 722 |
| **Clostridios** | | |
| Botulismo | *Clostridium botulinum* | pp. 614-617 |
| Gangrena | *C. perfringens* | p. 646 |
| Gastroenteritis | *C. difficile* | pp. 390, 724 |
| Gastroenteritis | *C. perfringens* | pp. 723-724 |
| Tétanos | *C. tetani* | pp. 613-614 |
| **Mollicutes** | | |
| Neumonía | *Mycoplasma pneumoniae* | p. 690 |
| Uretritis | *Mycoplasma, Ureaplasma* | p. 755 |

## Guía taxonómica de enfermedades *(continuación)*

| | | |
|---|---|---|
| **Bacilos** | | |
| Carbunco | *Bacillus anthracis* | pp.25, 644-646 |
| Endocarditis bacteriana | *Staphylococcus aureus* | p. 641 |
| Cistitis | *S. saprophyticus* | p. 749 |
| Caries dental | *Streptococcus mutans* | pp. 110, 709-711 |
| Endocarditis | Estreptococos alfa-hemolíticos | p. 641 |
| Erisipelas | *Streptococcus pyogenes* | p. 585 |
| Foliculitis | *Staphylococcus aureus* | p. 583 |
| Intoxicación alimentaria | *Staphylococcus aureus* | pp. 713-714 |
| Gastroenteritis | *B. cereus* | p. 724 |
| Impétigo | *S. aureus* | p. 583 |
| Listeriosis | *Listeria monocytogenes* | pp. 611-613 |
| Meningitis | *Streptococcus agalactiae* | p. 291 |
| Meningitis | *Streptococcus pneumoniae* | p. 611 |
| Infecciones por MRSA | *Staphylococcus aureus* | pp. 411, 588 |
| Fascitis necrosante | *Streptococcus pyogenes* | p. 585 |
| Otitis media | *S. pneumoniae* | pp. 679-680 |
| Neumonía | *S. pneumoniae* | p. 689 |
| Sepsis puerperal | *S. pyogenes* | pp. 640-641 |
| Fiebre reumática | *S. pyogenes* | pp. 641-642 |
| Síndrome de la piel escaldada | *Staphylococcus aureus* | p. 583 |
| Escarlatina | *Streptococcus pyogenes* | p. 678 |
| Sepsis | Especies de *Enterococcus* | pp. 639-641 |
| Sepsis | *Streptococcus agalactiae* | p. 640 |
| Faringitis estreptocócica | *S. pyogenes* | p. 678 |
| Síndrome de shock tóxico | *Staphylococcus aureus* | pp. 583-584 |
| Síndrome de shock tóxico | *Streptococcus pyogenes* | p. 586 |
| **Actinobacterias** | | |
| Absceso | *Mycobacterium abscessus* | p. 193 |
| Acné | *Propionibacterium acnes* | pp. 589-590 |
| Úlcera de Buruli | *M.ulcerans* | p. 589 |
| Difteria | *Corynebacterium diphteriae* | pp. 678-679 |
| Lepra | *M. leprae* | pp. 617-618 |
| Micetoma | *Nocardia asteroides* | p. 313 |
| Tuberculosis | *M. tuberculosis* | pp. 684-689 |
| Tuberculosis | *M. bovis* | p. 684 |
| Vaginosis | *Gardnerella vaginalis* | pp. 761-762 |
| **Clamidias** | | |
| Conjuntivitis de inclusión | *Chlamydia trachomatis* | p. 602 |
| Linfogranuloma venéreo | *C. trachomatis* | pp. 760-761 |
| Enfermedad inflamatoria pélvica | *C. trachomatis* | p. 757 |
| Neumonía | *Chlamydophila pneumoniae* | p. 692 |
| Psitacosis | *C. psitacci* | pp. 676, 691-692 |
| Tracoma | *Chlamydia trachomatis* | pp. 602-603 |
| Uretritis | *C. trachomatis* | pp. 755-757 |
| **Espiroquetas** | | |
| Leptospirosis | *Leptospira interrogans* | pp. 747, 749-751 |
| Enfermedad de Lyme | *Borrelia burgdorferi* | pp. 651-653 |
| Fiebre recurrente | Especies de *Borrelia* | p. 651 |
| Sífilis | *Treponema pallidum* | pp. 757-760 |
| **Bacteroidetes** | | |
| Gingivitis necrosante aguda | *Prevotella intermedia* | p. 712 |
| Enfermedad periodontal | Especies de *Porphyromonas* | pp. 711-712 |
| Shock séptico | *Capnocytophaga canimorsus* | p. 469 |
| **Fusobacterias** | | |
| Fiebre por mordedura de rata | *Streptobacillus moniliformis* | p. 647 |

## Hongos y las enfermedades que causan

| | | |
|---|---|---|
| **Cigomicetos** | | |
| Infecciones oportunistas | *Mucor, Rhizopus* | p. 701 |

## Guía taxonómica de enfermedades *(continuación)*

| | | |
|---|---|---|
| **Microsporidia** | | |
| Infecciones oportunistas | *Encephalitizoon intestinalis* | p. 326 |
| **Ascomicetos** | | |
| Aspergilosis | *Aspergillus fumigatus* | pp. 330, 701 |
| Blastomicosis | *Blastomyces dermatitidis* | p. 701 |
| Candidiasis | *Candida albicans* | pp. 596-597, 762, 765 |
| Coccidioidomicosis | *Coccidioides immitis* | pp. 699-700 |
| Histoplasmosis | *Histoplasma capsulatum* | pp. 698-699 |
| Neumonía | *Pneumocystis jirovecii* | pp. 700-701 |
| Tiña, pie de atleta | *Microsporum, Trichophyton* | pp. 595-596 |
| Esporotricosis | *Sporothrix schenckii* | p. 596 |
| **Basidiomicetos** | | |
| Caspa | *Malassezia furfur* | p. 581 |
| Meningitis | Especies de *Cryptococcus* | pp. 319, 626-627 |
| Micotoxinas | | pp. 432, 732 |

## Protozoos y las enfermedades que causan

| | | |
|---|---|---|
| **Diplomónadas** | | |
| Giardiasis | *G. intestinalis* | p. 733 |
| **Parabasálidos** | | |
| Tricomoniasis | *Trichomonas vaginalis* | pp. 761, 765-767 |
| **Euglenozoa** | | |
| Tripanosomiasis africana | *Trypanosoma brucei* | pp. 627-628 |
| Enfermedad de Chagas | *T. cruzi* | pp. 662-663 |
| Leishmaniasis | Especies de *Leishmania* | pp. 667-668 |
| Meningoencefalitis | *Naegleria fowleri* | pp. 608, 628-630 |
| **Apicomplexa** | | |
| Babesiosis | *Babesia microti* | p. 688 |
| Criptosporidiasis | Especies de *Cryptosporidium* | pp. 734-735 |
| Infección por *Cyclospora* | *Cyclospora cayetanensis* | p. 735 |
| Paludismo | Especies de *Plasmodium* | pp. 664-666 |
| Toxoplasmosis | *Toxoplasma gondii* | pp. 663-664 |
| **Amebas** | | |
| Disentería amebiana | *Entamoeba histolytica* | p. 735 |
| Encefalitis | Especies de *Acanthamoeba, Balamuthia mandrillaris* | pp. 629-630 |
| Queratitis | Especies de *Acanthamoeba* | p. 603 |
| **Ciliados** | | |
| Disentería | *Balantidium coli* | p. 342 |

## Helmintos y las enfermedades que causan

| | | |
|---|---|---|
| **Platelmintos** | | |
| Hidatidosis | *Echinococcus granulosus* | pp. 736-738 |
| Trematodos pulmonares | Especies de *Paragonimus* | pp. 345, 346 |
| Esquistosomiasis | Especies de *Schistosomas* | pp. 668-670 |
| Teniasis | Especies de *Taenia* | p. 736 |
| **Nematodos** | | |
| Ascariasis | *Ascaris lumbricoides* | pp. 738-739 |
| Anquilostomiasis | *Necator americanus, Ancylostoma* | p. 738 |
| Oxiuriasis | *Enterobius vermicularis* | p. 738 |
| Estrongiloidiasis | *Strongyloides* | pp. 350-351 |
| Triquinelosis | *Trichinella spiralis* | pp. 740-741 |
| Trichuriasis | *Trichuris trichiura* | p. 739 |

## Algas y las enfermedades que causan

| | | |
|---|---|---|
| **Algas rojas, diatomeas y dinoflagelados** | | |
| | *Alexandrium, Pfiesteria* | pp. 334-335, 433, Figura 27.10 |
| **Oomicetos** | | |
| | *Phytophthora* | pp. 335-336 |

## Guía taxonómica de enfermedades *(continuación)*

### Artrópodos y las enfermedades que causan

| | | |
|---|---|---|
| Pediculosis | *Pediculus humanus* | pp. 598-599 |
| Escabiosis | *Sarcoptes scabiei* | pp. 597-598 |

### Virus y las enfermedades que causan

| **Virus de DNA** | | |
|---|---|---|
| Linfoma de Burkitt | Herpesvirus | pp. 655-656 |
| Varicela | Herpesvirus | pp. 591-592 |
| Herpes labial | Herpesvirus | p. 593 |
| Infecciones por citomegalovirus | Herpesvirus | p. 657 |
| Quinta enfermedad | Parvovirus | p. 595 |
| Herpes genital | Herpesvirus | pp. 762-763 |
| Condilomas acuminados | Papovavirus | pp. 763-764 |
| Hepatitis B | Hepadnavirus | pp. 727-730 |
| Mononucleosis infecciosa | Herpesvirus | p. 656 |
| Queratitis | Herpesvirus | p. 603 |
| Viruela simiana | Poxvirus | p. 591 |
| Herpes neonatal | Herpesvirus | p. 763 |
| Roséola | Herpesvirus | p. 595 |
| Herpes zóster | Herpesvirus | pp. 591-592 |
| Viruela | Poxvirus | pp. 590-591 |
| Verrugas | Papovavirus | p. 590 |
| **Virus de RNA** | | |
| Sida | Retrovirus | pp. 239, 534-544 |
| Fiebre chikungunya | Togavirus | pp. 657-660 |
| Resfriado común | Coronavirus | p. 680 |
| Resfriado común | Picornavirus | p. 680 |
| Dengue | Flavivirus | pp. 638, 660-661 |
| Encefalitis | Bunyavirus | pp. 624-626, 628 |
| Encefalitis | Flavivirus | pp. 624-626, 628 |
| Encefalitis | Togavirus | pp. 624-626, 628 |
| Gastroenteritis | Calicivirus | pp. 178, 259, 732 |
| Gastroenteritis | Reovirus | p. 731 |
| Enfermedad mano-pie-boca | Enterovirus | p. 595 |
| Síndrome pulmonar por *Hantavirus* | Bunyavirus | p. 661 |
| Fiebre hemorrágica | Filovirus, Arenavirus | pp. 660-661 |
| Hepatitis A | Picornavirus | pp. 359. 725-727 |
| Hepatitis C | Flavivirus | pp. 730-731 |
| Hepatitis D | Deltavirus | p. 731 |
| Hepatitis E | Calicivirus | p. 731 |
| Gripe | Ortomixovirus | pp. 364, 695-698 |
| Encefalitis por *Lyssavirus* | Rhabdovirus | p. 624 |
| Sarampión | Paramixovirus | pp. 593-594 |
| Síndrome repiratorio de Oriente Medio | Coronavirus | p. 695 |
| Parotiditis epidémica | Paramixovirus | pp. 724-725 |
| Poliomielitis | Picornavirus | pp. 618-620 |
| Rabia | Rhabdovirus | pp. 620-624, 625 |
| Infección por RSV | Paramixovirus | p.695 |
| Rubéola | Togavirus | pp. 694-695 |
| Fiebre amarilla | Flavivirus | p. 660 |

### Priones y las enfermedades que causan

| | |
|---|---|
| Encefalopatías espongiformes transmisibles | pp. 383, 630-631 |

# Glosario

**Absceso** Acumulación localizada de pus.
**Abuso de temperatura** Almacenamiento inadecuado de alimentos que permite el crecimiento de bacterias.
**Acción oligodinámica** Capacidad de pequeñas cantidades de compuestos de metales pesados para ejercer actividad antimicrobiana.
**Aceptor de electrones** Ion que capta un electrón perdido por otro átomo.
**Ácido desoxirribonucleico (DNA)** Ácido nucleico del material genético en todas las células y algunos virus.
**Ácido micólico** Ácidos grasos de cadena larga y ramificada característicos de los miembros del género *Mycobacterium.*
**Ácido nucleico** Macromolécula formada por nucleótidos; los ácidos nucleicos son el DNA y el RNA.
**Ácido ribonucleico (RNA)** Clase de ácido nucleico que comprende RNA mensajero, RNA ribosómico y RNA de transferencia.
**Ácido** Sustancia que se disocia en uno o más iones hidrógeno ($H^1$) y uno o más iones negativos.
**Ácido teicoico** Polisacárido encontrado en las paredes celulares de las bacterias grampositivas.
**Acidófila** Bacteria que crece a un pH menor de 4.
**Adenosarcoma** Cáncer del tejido epitelial glandular.
**Adenosindifosfato (ADP)** Sustancia formada cuando el ATP se hidroliza y libera energía.
**Adenosintrifosfato (ATP)** Fuente importante de energía intracelular.
**Adherencia** Unión de un microorganismo o un fagocito a la membrana plasmática de otro o a otra superficie.
**Adhesina** Proteína de unión específica de un hidrato de carbono que se proyecta desde las células procariontes; utilizada para la adherencia, también se la denomina ligando.
**Adyuvante** Sustancia que se agrega a una vacuna para aumentar su eficacia.
**Aerobio** Organismo que requiere oxígeno ($O_2$) para crecer.
**Aerobio estricto** Organismo que requiere oxígeno molecular ($O_2$) para vivir.
**Aflatoxina** Toxina cancerígena producida por *Aspergillus flavus.*
**Agar nutriente** Caldo nutritivo que contiene agar.
**Agar** Polisacárido complejo proveniente de un alga marina que se utiliza como agente para producir la solidificación en los medios de cultivo.
**Agente decolorante** Solución utilizada en el proceso de eliminar una tinción.
**Agente tensioactivo** Cualquier compuesto que disminuye la tensión entre moléculas que yacen en la superficie de un líquido; también denominado surfactante.
**Agente tríplex** Segmento corto de DNA que se une a una región diana de una doble cadena de DNA y bloquea la transcripción.
**Aglutinación** Unión o agrupación de células.
**Agranulocito** Leucocito sin gránulos visibles en el citoplasma cuando se lo observa con un microscopio óptico; incluye monocitos y linfocitos.
**Alarmona** Señal química que promueve la respuesta de una célula al estrés ambiental.
**Alcohol** Molécula orgánica con el grupo funcional —OH.
**Aldehído** Molécula orgánica con el grupo funcional



**Alérgeno** Antígeno que provoca una respuesta de hipersensibilidad.
**Alergia** Véase *Hipersensibilidad.*
**Alga** Eucarionte fotosintético; puede ser unicelular, filamentosa o pluricelular, pero carece de los tejidos encontrados en los vegetales.
**Algina** Sal sódica de ácido manurónico ($C_6H_8O_6$); se encuentra en las algas pardas.
**Alilaminas** Agentes antimicóticos que interfieren en la síntesis de esteroles.
**Aloinjerto** Injerto de tejido que no proviene de un donante genéticamente idéntico (es decir, no es propio ni tampoco de un gemelo idéntico).
**Amanitina** Toxina polipeptídica producida por especies de *Amanita* que inhibe la RNA polimerasa.
**Aminación** Agregado de un grupo amino.
**Aminoácido** Ácido orgánico que contiene un grupo amino y un grupo carboxilo. En los alfa-aminoácidos, los grupos amino y carboxilo están unidos al mismo átomo de carbono, denominado carbono alfa.
**Aminoglucósido** Antibiótico constituido por aminoazúcares y un anillo aminociclitol; por ejemplo, estreptomicina.
**Amonificación** Liberación de amoníaco a partir de materia orgánica que contiene nitrógeno por la acción de microorganismos.
**AMP cíclico (cAMP)** Molécula derivada del ATP en la que el grupo fosfato tiene una estructura cíclica; actúa como mensajero celular.
**Ampollas** Vesículas grandes que se forman en la piel y contienen suero en su interior.
**Anabolismo** Todas las reacciones de síntesis en un organismo vivo; la formación de moléculas orgánicas complejas a partir de moléculas simples.
**Anaerobio** Organismo que no utiliza oxígeno molecular ($O_2$) para crecer.
**Anaerobio aerotolerante** Organismo que no utiliza oxígeno molecular ($O_2$), pero que no resulta afectado por su presencia.
**Anaerobio estricto** Organismo que no utiliza oxígeno molecular ($O_2$) para vivir y muere en presencia de $O_2$.
**Anaerobio facultativo** Organismo que puede crecer en presencia de oxígeno molecular ($O_2$) o sin él.
**Anafilaxia** Reacción de hipersensibilidad en la que participan anticuerpos IgE, mastocitos y basófilos.
**Anafilaxia localizada** Reacción de hipersensibilidad inmediata que está restringida a una zona limitada de la piel o las mucosas; por ejemplo, fiebre del heno, erupción cutánea o asma. Véase también *Anafilaxia sistémica.*
**Anafilaxia sistémica** Reacción de hipersensibilidad que causa vasodilatación y shock; también se denomina shock anafiláctico.
**Análisis de inmunosorbente ligado a enzimas** Véase ELISA.
**Análisis de lisado de amebocitos de límulo (LAL, *limulus amebocyte lysate*)** Prueba para detectar la presencia de endotoxinas bacterianas.
**Análisis de riesgos y punto de control crítico (HACCP, *Hazard Analysis and Critical Control Point*)** Sistema de prevención de riesgos para seguridad de alimentos.
**Análogo de nucleótido (o nucleósido)** Sustancia química que posee una estructura similar al nucleótido o nucleósido normal de los ácidos nucleicos, pero con distintas propiedades en el apareamiento de bases.
**Anamorfo** Hongos ascomicetos que han perdido su capacidad de reproducirse de forma sexual; estadio asexual de un hongo.
**Anfítrico** Célula que tiene flagelos en ambos extremos.
**Angstrom (Å)** Unidad de medida igual a $10^{-10}$ m, o 0,1 nm.
**Anillo β-lactámico** Estructura central de las penicilinas.
**Animal centinela** Organismo en el que pueden medirse los cambios para evaluar la magnitud de la contaminación ambiental y su implicación para la salud humana.
**Animalia** Reino compuesto por eucariontes multicelulares que carecen de paredes celulares.
**Anión** Ion con carga negativa.
**Anión peróxido** Anión de oxígeno formado por dos átomos de oxígeno ($O_2^{-2}$).
**Anoxigénico** Que no produce oxígeno molecular; típico de la fotofosforilación cíclica.
**Antagonismo** Oposición activa; 1) cuando dos fármacos son menos eficaces que cualquiera de ellos por separado. 2) Competencia entre microorganismos.
**Antibiograma** Informe de la sensibilidad a antibióticos de una bacteria.
**Antibiograma por difusión** Prueba de difusión en agar para determinar la sensibilidad microbiana a los antibióticos; también se denomina prueba de Kirby-Bauer
**Antibiótico** Agente antimicrobiano, en general producido de forma natural por una bacteria o un hongo.
**Antibiótico de amplio espectro** Antibiótico que es eficaz contra una amplia variedad de bacterias, tanto grampositivas como gramnegativas.

**Anticodón** Los tres nucleótidos por los cuales un tRNA reconoce un codón de mRNA.
**Anticuerpo** Proteína producida por el organismo en respuesta a un antígeno y capaz de combinarse de manera específica con ese antígeno.
**Anticuerpo humanizado** Anticuerpo monoclonal producido in vitro por un clon de células B sometido a un proceso de hibridación con células cancerosas.
**Anticuerpo monoclonal (Acm)** Anticuerpo específico producido in vitro por un clon de células B sometido a un proceso de hibridación con células cancerosas.
**Anticuerpo monoclonal conjugado** Véase *Inmunotoxina.*
**Anticuerpo monoclonal quimérico** Anticuerpo creado por ingeniería genética formado por regiones constantes humanas y regiones variables murinas.
**Antígeno** Cualquier sustancia que da origen a la formación de anticuerpos; también se lo denomina inmunógeno.
**Antígeno de histocompatibilidad** Antígeno de la superficie de las células humanas.
**Antígeno de trasplante específico del tumor (TSTA, *tumor-specific transplantation antigen*)** Antígeno viral presente en la superficie de una célula transformada.
**Antígeno H** Antígenos de los flagelos de microorganismos entéricos, identificados por pruebas serológicas.
**Antígeno O** Antígeno polisacárido de la membrana externa de las bacterias gramnegativas, identificado por pruebas serológicas.
**Antígeno T** Antígeno presente en el núcleo de una célula tumoral.
**Antígeno timodependiente** Antígeno que estimulará la formación de anticuerpos solo con la colaboración de las células T helper. Véase también *Antígeno timoindependiente.*
**Antígeno timoindependiente** Antígeno que estimulará la formación de anticuerpos sin la colaboración de las células T helper. Véase también *Antígeno timodependiente.*
**Antiinmunoglobulina sérica humana (anti-IGSH)** Anticuerpo que reacciona de manera específica con los anticuerpos humanos.
**Antimetabolito** Inhibidor competitivo.
**Antisepsia** Método químico para la desinfección de la piel o las mucosas; la sustancia química se denomina antiséptico.
**Antisuero** Líquido derivado de la sangre que contiene anticuerpos.
**Antitoxina** Anticuerpo específico producido por el cuerpo en respuesta a una exotoxina bacteriana o a su toxoide.
**Apoenzima** Porción proteica de una enzima que requiere activación por una coenzima.
**Apoptosis** Muerte natural programada de una célula; los fragmentos residuales se eliminan por fagocitosis.
**Arbúsculo** Micelios micóticos en las células de la raíz de las plantas.
**Archaea** Dominio de las células procariontes que carecen de peptidoglucano; uno de los tres dominios.
**Arma biológica** Organismo vivo o su producto empleados para infligir daño.
**Artroconidio** Tipo de espora asexual de los hongos formada por fragmentación de una hifa tabicada.
**Asco** Estructura en forma de saco que contiene ascosporas; se lo encuentra en asocomicetos.
**Ascospora** Espora sexual de los hongos producida dentro de un asco, formada por ascomicetos.
**Asepsia** Ausencia de contaminación por microorganismos no deseados.
**Átomo** Unidad más pequeña de la materia que puede intervenir en una reacción química.
**Átricas** Bacterias que carecen de flagelos.
**Aumento total** Aumento de una muestra microscópica, determinado por la multiplicación del aumento del ocular por el aumento del objetivo.
**Autoclave** Equipo para la esterilización por vapor a presión que suele funcionar a 15 psi y 121 °C.
**Autoinducción (detección de quorum o *quorum sensing*)** Capacidad de las bacterias para comunicar y coordinar el comportamiento por medio de moléculas de señalización.
**Autoinjerto** Injerto de tejido propio.
**Autótrofo** Organismo que utiliza dióxido de carbono ($CO_2$) como principal fuente de carbono; quimioautótrofo, fotoautótrofo.
**Auxótrofo** Microorganismo mutante con un requerimiento nutricional que está ausente en la célula que le dio origen.
**Azoles** Agentes antimicóticos que interfieren con la síntesis de esteroles.
**Bacilo** 1) Toda bacteria en forma de bastón. 2) Cuando se escribe como género (*Bacillus*), se refiere a bacterias en forma de bastón que producen endosporas y son anaerobios facultativos.
**Bacterias** Dominio de organismos procariontes caracterizados por paredes celulares que contienen peptidoglucanos.
**Bacterias gramnegativas** Bacterias que pierden el color violeta cristal después de la decoloración con alcohol; se tiñen de rojo tras el tratamiento con safranina.
**Bacterias grampositivas** Bacterias que retienen el color violeta cristal tras la decoloración con alcohol; se tiñen de púrpura oscuro.
**Bacterias no sulfurosas púrpuras** Alfaproteobacterias; anaerobias estrictas y fotótrofas; crecen en extracto de levadura en la oscuridad; utilizan compuestos orgánicos reducidos como dadores de electrones para la fijación de $CO_2$.
**Bacterias no sulfurosas verdes** Microorganismos gramnegativos que no son proteobacterias; anaerobios y fototróficos; no crecen en la oscuridad; utilizan compuestos orgánicos reducidos como dadores de electrones para la fijación de $CO_2$.
**Bacterias sulfurosas púrpuras** Gammaproteobacterias; anaerobias estrictas y fotótrofas; utilizan compuestos de azufre reducido como dadores de electrones para la fijación de $CO_2$.
**Bacterias sulfurosas verdes** Microorganismos gramnegativos que no son proteobacterias; anaerobios estrictos y fotótrofos; no crecen en la oscuridad; utilizan compuestos de azufre reducido como dadores de electrones para la fijación de $CO_2$.
**Bactericida** Sustancia capaz de destruir bacterias.
**Bacteriemia** Presencia de bacterias en la sangre.
**Bacteriocina** Péptido antimicrobiano producido por bacterias que destruye a otras bacterias.
**Bacterioclorofila** Pigmento fotosintético que transfiere electrones para la fotofosforilación; presente en bacterias fotosintéticas anoxigénicas.
**Bacteriófago (fago)** Virus que infecta células bacterianas.
**Bacteriología** Estudio científico de los procariontes, incluidas bacterias y Archaea.
**Bacteriostasis** Tratamiento capaz de inhibir el crecimiento bacteriano.
**Barrera hematoencefálica** Membranas celulares que permiten el paso de algunas sustancias desde la sangre hacia cerebro pero limitan el paso de otras.
**Base** Sustancia que se disocia en uno o más iones hidróxido ($OH^2$) y uno o más iones positivos.
**Basidio** Pedestal que produce basidiosporas; se encuentra en los basidiomicetos.
**Basidiospora** Espora sexual de los hongos producida en un basidio, característica de los basidiomicetos.
**Basófilo** Leucocito (granulocito) que capta con facilidad el colorante básico y no tiene actividad fagocítica; posee receptores para las regiones Fc de la IgE.
***Bergey's Manual* (*Manual de Bergey*) *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* (*Manual de Bergey de Bacteriología sistemática*)**, la referencia taxonómica convencional sobre bacterias; también se refiere a *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology* (*Manual de Bergey de Bacteriología determinativa*), la referencia convencional de identificación de laboratorio sobre bacterias.
**Beta-oxidación** Eliminación de dos unidades de carbono de un ácido graso para formar acetil CoA.
**Bioaumentación** Uso de microorganismos aclimatados a la contaminación o creados por ingeniería genética para la biorremediación.
**Biocida** Sustancia capaz de destruir microorganismos.
**Biocombustibles** Recursos energéticos fabricados por organismos vivos, en general a partir de una biomasa, p. ej., metanol, metano.
**Bioconversión** Cambios de la materia orgánica provocados por el crecimiento de microorganismos.
**Biogénesis** Teoría según la cual las células vivas solo se originan de células preexistentes.
**Bioinformática** Ciencia para la determinación de la función de los genes a través de un análisis computarizado.
**Biología molecular** Ciencia que estudia el DNA y la síntesis de proteínas de los organismos vivos.
**Bioluminiscencia** Emisión de luz desde la cadena transportadora de electrones; precisa la enzima luciferasa.
**Biomasa** Materia orgánica producida por microorganismos vivos y medida por el peso.
**Biopelícula (*biofilm*)** Comunidad microbiana que suele formarse como una película viscosa sobre una superficie.
**Biopotenciador** Nutrientes, como el nitrato y el fosfato, que promueven el crecimiento microbiano.

**Biorreactor** Recipiente de fermentación con controles para las condiciones ambientales, p. ej., temperatura y pH.
**Biorremediación** Utilización de microbios para eliminar un contaminante ambiental.
**Biosintético** Véase *Anabolismo.*
**Biotecnología** Aplicación industrial de los microorganismos, las células o los componentes celulares para elaborar un producto útil.
**Bioterrorismo** Utilización de un organismo vivo o su producto para intimidar.
**Biotipo** Véase *Biovariedad (biovar)*
**Biovariedad (*biovar*)** Subgrupo de una serovariedad basado en propiedades bioquímicas o fisiológicas; también se denomina biotipo.
**Bisfenol** Grupo de antimicrobianos compuesto por dos grupos fenólicos conectados por un puente.
**Blastoconidio** Espora asexual de los hongos producida por brotación de la célula que le dio origen.
**Bolsa de Fabricio** Órgano de los pollos responsable de la maduración del sistema inmunitario.
**Brotación** 1) Reproducción asexual que comienza como una protuberancia de la célula de origen y crece hasta convertirse en una célula hija. 2) Liberación de un virus con envoltura a través de la membrana citoplasmática de una célula animal.
**Bubón** Ganglio linfático agrandado secundario a inflamación.

-----C—O—C-----

**Cadena antisentido (cadena –)** RNA viral que no puede actuar como mRNA.
**Cadena codificante (cadena 1)** RNA viral que puede actuar como mRNA.
**Cadena conductora** Durante la replicación del DNA, la cadena hija que se sintetiza de manera continua.
**Cadena retrasada** Durante la replicación del DNA, la cadena hija que se sintetiza de manera discontinua.
**Cadena transportadora de electrones, sistema de transporte de electrones** Serie de compuestos que transfieren electrones de un compuesto a otro, con generación de ATP por fosforilación oxidativa.
**Caldo nutritivo** Medio complejo compuesto por extracto de carne y peptona.
**Calentamiento global** Retención del calor solar por gases en la atmósfera.
**Cámara hiperbárica** Aparato para mantener materiales a presiones mayores de 1 atmósfera.
**Cambio antigénico (*antigenic shift*)** Cambio genético importante del virus de la gripe; modifica los antígenos H y N.
**Cambio de clase** Capacidad de una célula B de producir una clase diferente de anticuerpo contra un antígeno.
**Capa mucosa (*slime*)** Glucocáliz desorganizado y adherido en forma laxa a la pared celular.
**Capnófilo** Microorganismo que crece mejor cuando se incuba con una concentración aumentada de $CO_2$.
**Cápside** Cubierta proteica de un virus que rodea al ácido nucleico.
**Capsómero** Subunidad proteica de una cápside viral.
**Cápsula** Cubierta externa y viscosa de algunas bacterias, compuesta por un polisacárido o un polipéptido.
**Carbapenémicos** Antibióticos que contienen un antibiótico β-lactámico y cilastatina.
**Carboxisoma** Inclusión de los procariontes que contiene ribulosa 1,5-difosfato carboxilasa.
**Carcinógeno** Cualquier sustancia que provoca cáncer.
**Cariogamia** Fusión de los núcleos de dos células; se produce en el estadio sexual del ciclo vital de un hongo.
**Caseína** Proteína de la leche.
**Catabolismo** Todas las reacciones de descomposición en un organismo vivo; degradación de compuestos orgánicos complejos en compuestos más simples.
**Catalasa** Enzima que cataliza la degradación del peróxido de hidrógeno: $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$.
**Catalizador** Sustancia que aumenta la velocidad de una reacción química sin resultar alterada.
**Catión** Ion con carga positiva.
**CD (*cluster* o grupo de diferenciación)** Número asignado a un epítopo de un antígeno único, por ejemplo, proteína CD4, que se encuentra en las células T helper.
**cDNA (DNA complementario)** DNA sintetizado in vitro a partir de un molde de mRNA.
**Cebador de RNA** Cadena corta de RNA utilizada para iniciar la síntesis de la cadena retrasada de DNA y la reacción en cadena de la polimerasa.
**Célula B** Tipo de linfocito; se diferencia en plasmocitos secretores de anticuerpos y células de memoria.
**Célula de memoria** Célula B o T con una vida prolongada que determina la respuesta de memoria o respuesta secundaria.
**Célula dendrítica** Tipo de célula presentadora de antígeno caracterizada por largas extensiones similares a dedos; se la encuentra en el tejido linfático y la piel.
**Célula diana** Célula corporal infectada a la que se unen las células defensivas del sistema inmunitario.
**Célula diploide** Célula que posee dos conjuntos de cromosomas; el estado diploide es el normal de una célula eucarionte.
**Célula donante** Célula que cede DNA a una célula receptora durante la recombinación genética.
**Célula haploide** Célula u organismo eucarionte con uno de cada tipo de cromosoma.
**Célula Hfr** Célula bacteriana en la que el factor F se ha integrado al cromosoma; Hfr indica alta frecuencia de recombinación (*high frequency of recombination*).
**Célula M (micropliegue)** Células intestinales que captan y transfieren antígenos a los linfocitos en las placas de Peyer.
**Célula madre** Célula indiferenciada que da origen a una diversidad de células especializadas.
**Célula madre embrionaria (CME)** Célula proveniente de un embrión que tiene el potencial de convertirse en una amplia variedad de tipos celulares especializados.
**Célula natural killer (NK)** Célula linfoide que destruye células tumorales y células infectadas por virus.
**Célula presentadora de antígeno (CPA)** Macrófago, célula dendrítica o célula B que engloba un antígeno y presenta sus fragmentos a las células T.
**Célula receptora** Célula que recibe el DNA de una célula donante durante la recombinación genómica.
**Célula T helper ($T_H$)** Célula T especializada que a menudo interactúa con un antígeno antes de que las células B interactúen con este.
**Célula T** Tipo de linfocito que se desarrolla a partir de una célula madre transformada en el timo y es responsable de la inmunidad mediada por células. Véanse también *CTL (linfocito T citotóxico), células T helper, células T reguladoras.*
**Células clave** Células vaginales descamadas cubiertas de *Gardnerella vaginalis.*
**Células T reguladoras ($T_R$)** Linfocitos que parecen suprimir otras células T.
***Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)** División del United States Public Health Service (Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos) que actúa como fuente central de la información epidemiológica.
**Centríolo** Estructura formada por nueve tripletes de microtúbulos, que se encuentra en las células eucariontes.
**Centrosoma** Región de la célula eucarionte que consta de un área pericentriolar (fibras proteicas) y un par de centríolos; participa en la formación del huso mitótico.
**Cepa** Células genéticamente distintas dentro de un clon. Véanse *Serovariedad, serovar.*
**Cercaria** Larva acuática de vida libre de los trematodos.
**Cerveza** Bebida alcohólica producida por fermentación de almidón.
**Cetólido** Antibiótico macrólido semisintético; eficaz contra bacterias resistentes a los macrólidos.
**Chancro** Lesión dura cuyo centro se ulcera.
**Chip ("micromatriz") de DNA** Oblea de sílice que contiene sondas de DNA; utilizado para reconocer DNA en muestras sometidas a estudio.
**Cianobacterias** Procariontes fotoautótrofos que producen oxígeno.
**Ciclo biogeoquímico** Proceso de reciclado de elementos químicos por microorganismos para ser utilizados por otros microorganismos.
**Ciclo de Calvin-Benson** Fijación de $CO_2$ en compuestos orgánicos reducidos; utilizado por autótrofos.
**Ciclo de Krebs** Vía que convierte compuestos de dos carbonos en $CO_2$ y transfiere electrones al $NAD^+$ y otros transportadores; también se denomina ciclo del ácido tricarboxílico (ATC) o ciclo del ácido cítrico.
**Ciclo del azufre** Los diversos estadios de oxidación y reducción del azufre en el ambiente, en su mayor parte debidos a la acción de microorganismos.
**Ciclo del carbono** Serie de procesos que convierten el $CO_2$ en sustancias orgánicas y de nuevo en $CO_2$ en la naturaleza.
**Ciclo del fósforo** Diversas estadios de solubilidad del fósforo en el ambiente.
**Ciclo del nitrógeno** Serie de procesos en la naturaleza que convierten nitrógeno ($N_2$) en sustancias orgánicas y de nuevo en nitrógeno.

**Ciclo lisogénico** Estadios de desarrollo viral que dan como resultado la incorporación del DNA viral al DNA del huésped.
**Ciclo lítico** Mecanismo de multiplicación de los fagos que causa lisis de la célula huésped.
**Cigospora** Espora sexual de los hongos característica de los cigomicetos.
**Cigoto** Célula diploide producida por la fusión de dos gametos haploides.
**Cilio** Proyección celular relativamente corta de algunas células eucariontes, compuesto por nueve pares más dos microtúbulos. Véase *Flagelo.*
**Cinasa** 1) Enzima que elimina un P del ATP y lo adhiere a otra molécula. 2) Enzima bacteriana que degrada la fibrina (coágulos sanguíneos).
**Cinina** Sustancia liberada por las células tisulares que provoca vasodilatación.
**Cirugía aséptica** Técnicas aplicadas en cirugía para prevenir la contaminación microbiana del paciente.
**Cis** Átomos de hidrógeno del mismo lado a través de un doble enlace de un ácido graso. Véase *trans.*
**Cisterna** Saco membranoso aplanado del retículo endoplasmático y del complejo de Golgi.
**Cisticerco** Larva enquistada de una tenia.
**Citocina** Proteína pequeña liberada por células humanas que regula la respuesta inmunitaria; de forma directa o indirecta, puede causar fiebre, dolor o proliferación de células T.
**Citocromo** Proteína que actúa como transportador de electrones en la respiración celular y en la fotosíntesis.
**Citocromo c oxidasa** Enzima que oxida el citocromo *c.*
**Citoesqueleto** Microfilamentos, filamentos intermedios y microtúbulos que proporcionan sostén y movimiento al citoplasma eucarionte.
**Citólisis** Destrucción de las células como consecuencia del daño de su membrana, que causa la salida del contenido celular.
**Citometría de flujo** Método de recuento de células que utiliza un citómetro de flujo y detecta células por la presencia de una marca fluorescente en la superficie celular.
**Citoplasma** En una célula procarionte, todo lo que queda en el interior de la membrana plasmática; en una célula eucarionte, todo lo que queda dentro de la membrana plasmática y por fuera del núcleo.
**Citosol** Porción líquida del citoplasma.
**Citostoma** Abertura similar a una boca presente en algunos protozoos.
**Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos** Destrucción de las células recubiertas de anticuerpos por las células natural killer y los leucocitos.
**Citotoxina** Toxina bacteriana que destruye las células huésped o altera sus funciones.
**Clado** Grupo de organismos que comparten un ancestro particular común; una rama del cladograma.
**Cladograma** Árbol filogenético dicotómico que se ramifica de forma repetida y sugiere la clasificación de organismos basada en la secuencia temporal en la que se originaron las ramas evolutivas.
**Clamidoconidio** Espora asexual de los hongos formada dentro de una hifa.
**Clase** Grupo taxonómico entre el filo y el orden.
**Clasificador de células activado por fluorescencia (FACS, *fluorescence-activated cell sorter*)** Modificación del citómetro de flujo que cuenta y clasifica células marcadas con anticuerpos fluorescentes.
**Clave dicotómica** Esquema de identificación basado en pares de preguntas sucesivas; la respuesta de una pregunta lleva a otro par de preguntas, hasta que se identifica un organismo.
**Clon** Población de células originadas a partir de una única célula parental.
**Clorofila *a*** Pigmento fotosintético que transfiere electrones para fotofosforilación; hallada en plantas, algas y cianobacterias.
**Cloroplasto** Orgánulo que lleva a cabo la fotosíntesis en los eucariontes fotoautótrofos.
**Clorosoma** Pliegues de la membrana plasmática de las bacterias sulfurosas verdes; contienen bacterioclorofilas.
**Coagulasa** Enzima bacteriana que produce la coagulación del plasma.
**Coco** Bacteria esférica u ovoide.
**Cocobacilo** Bacteria en forma de bacilo ovalado.
**Código genético** Codones del mRNA y los aminoácidos que ellos codifican.
**Codón** Secuencia de tres nucleótidos del mRNA que especifica la inserción de un aminoácido en un polipéptido.
**Codón codificante** Codón que codifica un aminoácido.
**Codón de terminación** Codón que no codifica ningún aminoácido.
**Coenzima** Sustancia no proteica que se asocia con una enzima y la activa.
**Coenzima A (CoA)** Coenzima que actúa en la descarboxilación.
**Coenzima Q** Véase *Ubiquinona.*
**Cofactor** 1) Componente no proteico de una enzima. 2) Microorganismo o molécula que al actuar con otros aumenta su poder (sinergia) o provoca enfermedad.
**Colagenasa** Enzima que hidroliza el colágeno.
**Coliformes** Bacilos aerobios o anaerobios facultativos, gramnegativos y no formadores de esporas que fermentan la lactosa con producción de ácido y gas dentro de las 48 horas a 35 °C.
**Colonia** Masa visible de células microbianas que se originan a partir de una célula o de un grupo de los mismos microorganismos.
**Coloración** Tinción de una muestra con un colorante para observar con un microscopio o visualizar estructuras específicas.
**Coloración diferencial** Coloración que distingue objetos sobre la base de reacciones frente al procedimiento de tinción.
**Coloración de Gram** Coloración diferencial que permite la clasificación de las bacterias en dos grupos: grampositivas y gramnegativas.
**Coloración para ácido-alcohol resistencia** Tinción diferencial utilizada para identificar bacterias que no son decoloradas por ácido-alcohol.
**Coloración simple** Método de coloración de microorganismos con un único colorante básico.
**Colorante ácido** Una sal en la que el color está en el ion negativo; empleado para tinción negativa.
**Colorante básico** Sal en la cual el color se encuentra en el ion positivo; utilizado para tinciones bacterianas.
**Comensalismo** Relación simbiótica en la cual dos organismos viven en asociación y uno se beneficia, mientras que el otro no se beneficia ni se perjudica.
**Competencia** Estado fisiológico en el que la célula receptora puede tomar e incorporar un fragmento grande de DNA donante.
**Complejo antígeno-anticuerpo** Combinación de un antígeno con su anticuerpo específico; base de la protección inmunitaria y de muchas pruebas diagnósticas.
**Complejo de antígenos leucocitarios humanos (HLA)** Antígenos de superficie de las células humanas. Véase también *Complejo mayor de histocompatibilidad.*
**Complejo de ataque a la membrana (CAM)** Proteínas C5-C9 del complemento que, en conjunto, lesionan las membranas celulares y provocan la muerte de las células.
**Complejo de Golgi** Orgánulo implicado en la secreción de ciertas proteínas.
**Complejo de silenciamiento inducido por RNA (RISC, *RNA-induced silencing complex*)** Complejo formado por una proteína y siRNA o miRNA que se une a mRNA complementario e impide la transcripción del mRNA.
**Complejo enzima-sustrato** Unión transitoria de una enzima y su sustrato.
**Complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)** Genes que codifican los antígenos de histocompatibilidad; también se lo conoce como complejo de antígenos leucocitarios humanos (HLA).
**Complemento** Grupo de proteínas séricas que participan en la fagocitosis y en la lisis de bacterias.
**Composición de bases del DNA** Porcentaje de moles de guanina más citosina en el DNA de un organismo.
**Compuesto** Sustancia compuesta por dos o más elementos químicos diferentes.
**Compuesto de amonio cuaternario (quat)** Detergente catiónico con cuatro grupos orgánicos unidos a un átomo central de nitrógeno; utilizado como desinfectante.
**Compuesto inorgánico** Molécula pequeña que no contiene carbono ni hidrógeno.
**Compuesto orgánico** Molécula que contiene carbono e hidrógeno.
**Concentración bactericida mínima (CBM)** Concentración mínima de un antibiótico que destruye los microorganismos de prueba.
**Concentración inhibitoria mínima (CIM)** Concentración mínima de un antibiótico que impide el crecimiento de los microorganismos de prueba.
**Condensador** Sistema de lentes ubicado por debajo de la platina del microscopio que dirige los rayos de luz a través de la muestra.
**Configuración electrónica** Disposición de los electrones en orbitales o niveles de energía en un átomo.
**Congelación profunda** Preservación de cultivos bacterianos a una temperatura de entre –250 y –295 °C.
**Congelación-desecación** Véase *Liofilización.*
**Congénito** Se refiere a un trastorno existente al nacer; puede ser hereditario o adquirido en el útero.

**Conidio** Espora asexual de los hongos producida en forma de cadena a partir de un conidióforo.
**Conidióforo** Hifa aérea que posee conidiosporas.
**Conidiospora** Véase *Conidio.*
**Conjugación** Transferencia de material genético de una célula a otra mediante contacto intercelular.
**Contactor biológico rotativo** Método de tratamiento secundario de aguas residuales en el cual se rotan grandes discos parcialmente sumergidos en un tanque que expone a las aguas residuales a microorganismos y condiciones aeróbicas.
**Contratinción** Segunda tinción aplicada a un frotis; proporciona contraste con la tinción primaria.
**Conversión fágica** Cambio genético de la célula huésped como resultado de la infección por un bacteriófago.
**Conversión lisogénica** Adquisición de propiedades nuevas por una célula huésped infectada por un fago lisogénico.
**Cornezuelo de centeno (ergot)** Toxina producida en esclerotes por el hongo *Claviceps purpurea*; causa ergotismo.
**Correpresor** Molécula que se une a una proteína represora, lo que permite la unión del represor con un operador.
**Corriente citoplasmática** Movimiento del citoplasma en una célula eucarionte.
**Corteza** Cubierta micótica protectora que recubre un liquen.
**Cresta** Plegamiento de la membrana interna de una mitocondria.
**Crisis** Fase de la fiebre caracterizada por vasodilatación y sudoración.
**Cromatina** DNA no condensado, similar a hebras, observado en la interfase de una célula eucarionte.
**Cromatóforo** Invaginación de la membrana plasmática donde se localiza la bacterioclorofila en bacterias fotoautótrofas; conocido también como tilacoides.
**Cromosoma** Estructura que transporta la información hereditaria; los cromosomas contienen genes.
**Cuajo** Parte sólida de la leche que se separa del líquido (suero de la leche) en la elaboración de queso, por ejemplo.
**Cuerpo de inclusión** Gránulo o partícula viral en el citoplasma o en el núcleo de algunas células infectadas; importante para la identificación de virus que causan infección.
**Cuerpo elemental** Forma infecciosa de las clamidias.
**Cuerpo reticular** Estadio de crecimiento intracelular de las clamidias.
**Cultivo** Microorganismos que crecen y se multiplican en un recipiente de medio de cultivo.
**Cultivo celular** Células eucariontes que se desarrollan en medios de cultivos; también se denomina cultivo de tejidos.
**Cultivo de enriquecimiento** Medio de cultivo utilizado para el aislamiento preliminar que favorece el crecimiento de un microorganismo particular.
**Curva de crecimiento bacteriano** Gráfico que indica el crecimiento de una población bacteriana en función del tiempo.
**Cutícula** Cubierta externa de los helmintos.

**Dador de electrones** Ion que cede un electrón a otro átomo.
**Defensinas** Pequeños péptidos antibióticos elaborados por células humanas.
**Degeneración** Redundancia del código genético, es decir, la mayoría de los aminoácidos son codificados por varios codones.
**Deleción clonal** Eliminación de células B y T que reaccionan con lo propio.
**Demanda bioquímica de oxígeno (DBO)** Medida de la materia orgánica degradable en el agua.
**Deriva antigénica (*antigenic drift*)** Variación menor de la composición antigénica del virus de la gripe; se produce con el tiempo.
**Dermatofito** Hongo que causa micosis cutáneas.
**Dermatomicosis** Infección micótica de la piel; conocida también como tiña.
**Dermis** Porción interna de la piel.
**Desaminación** Eliminación de un grupo amino de un aminoácido para formar amoníaco. Véase también *Amonificación.*
**Desasimilación** Proceso metabólico en el cual los nutrientes no se asimilan, sino que se excretan como amoníaco, sulfuro de hidrógeno, etc.
**Desbridamiento** Extirpación quirúrgica de tejido necrótico.
**Descapsidación** Separación del ácido nucleico viral de su cubierta proteica.
**Descarboxilación** Eliminación de $CO_2$ de un aminoácido.
**Descomposición ácida sin gas** Deterioro termofílico de alimentos enlatados no acompañado de producción de gas.
**Desecación** Eliminación de agua.
**Desensibilización** Prevención de respuestas alérgicas inflamatorias.
**Desgerminación** Eliminación de los microorganismos de una superficie.
**Desgranulación** Liberación del contenido de los gránulos secretores de los mastocitos o los basófilos durante la anafilaxia.
**Deshidrogenación** Pérdida de átomos de hidrógeno de un sustrato.
**Desinfección** Cualquier tratamiento utilizado en objetos inanimados para destruir microorganismos o inhibir su crecimiento; la sustancia química empleada se denomina desinfectante.
**Desnaturalización** Cambio de la estructura molecular de una proteína que, por lo general, la vuelve no funcional.
**Desnitrificación** Reducción del nitrógeno del nitrato a nitrito o nitrógeno gaseoso.
**Desoxirribosa** Azúcar de cinco carbonos contenida en los nucleótidos de DNA.
**Detección de quorum (*quorum sensing*)** (autoinducción) Capacidad de las bacterias para comunicar y coordinar el comportamiento por medio de moléculas de señalización.
**Deterioro termófilo anaerobio** Deterioro de los alimentos enlatados debido al crecimiento de bacterias termófilas.
**Determinante antigénico** Región específica de la superficie de un antígeno contra la cual se forman anticuerpos; también se denomina epítopo.
**Determinante r** Grupo de genes de resistencia a los antibióticos transportados en los factores R.
**Diapédesis** Proceso por el cual los fagocitos se desplazan hacia el exterior de los vasos sanguíneos.
**Difusión** Movimiento neto de moléculas o iones de una zona de mayor concentración a una de menor concentración.
**Difusión facilitada** Movimiento de una sustancia a través de una membrana plasmática desde una zona de mayor concentración hasta una de menor concentración, mediado por proteínas transportadoras.
**Digerido de lodo anaeróbico** Digestión anaeróbica utilizada en el tratamiento secundario de aguas residuales.
**Dilución seriada** Proceso de diluir varias veces una muestra.
**Dimorfismo** Propiedad de tener dos formas de crecimiento. Véase también *Dimorfismo sexual.*
**Dimorfismo sexual** Aspecto típicamente distinto de los organismos adultos macho y hembra.
**Dioico** Se refiere a organismos en los que los órganos de diferentes sexos se localizan en individuos distintos.
**Diplobacilos** Bacilos que se dividen y permanecen unidos en pares.
**Diplococos** Cocos que se dividen y permanecen unidos en pares.
**Disacárido** Azúcar compuesto por dos azúcares simples, o monosacáridos.
**Disentería** Enfermedad caracterizada por heces acuosas frecuentes que contienen sangre y moco.
**Disociación** Separación de un compuesto en iones positivos y negativos en solución. Véase también *Ionización.*
**D-isómero** Disposición de cuatro átomos o grupos de átomos diferentes alrededor de un átomo de carbono. Véase *L-isómero.*
**Disposición 9 + 2** Unión de microtúbulos en flagelos y cilios eucarióticos; 9 pares de microtúbulos más dos microtúbulos.
**$DL_{50}$** Dosis letal para el 50% de los huéspedes inoculados dentro de un período dado.
**DNA antisentido** DNA que es complementario del DNA que codifica una proteína; el transcrito RNA antisentido formará un híbrido con el mRNA que codifica la proteína e inhibe su síntesis.
**DNA complementario (cDNA)** DNA sintetizado in vitro a partir de un molde de mRNA.
**DNA girasa** Véase *Topoisomerasa.*
**DNA ligasa** Enzima que une de manera covalente un átomo de carbono de un nucleótido con el fosfato de otro nucleótido.
**DNA polimerasa** Enzima que sintetiza DNA mediante la copia de un molde de DNA.
**DNA recombinante (rDNA)** Molécula de DNA producida por la combinación de DNA de dos fuentes diferentes.
**Dominio** Clasificación taxonómica basada en las secuencias de rRNA; por encima del nivel de reino.

**Ecología** Estudio de las interrelaciones de los organismos y su ambiente.
**Edema** Acumulación anormal de líquido intersticial en partes del cuerpo o en tejidos, con la consiguiente tumefacción.

**Efecto citopático (ECP)** Efecto visible en una célula huésped, causado por un virus, que puede provocar daño o muerte de dicha célula.
**Electroforesis en gel** Separación de sustancias (como proteínas séricas o DNA) por su velocidad de movimiento a través de un campo eléctrico.
**Electrón** Partícula con carga negativa que se mueve alrededor del núcleo de un átomo.
**Electroporación** Técnica de inserción de DNA en una célula mediante el empleo de una corriente eléctrica.
**Elemento químico** Sustancia fundamental compuesta por átomos que tienen el mismo número atómico y se comportan del mismo modo desde el punto de vista químico.
**ELISA (enzimoinmunoanálisis de adsorción)** Grupo de pruebas serológicas que utilizan reacciones enzimáticas como indicadores
**Enantema** Erupción en las mucosas. Véase también *Exantema.*
**Encefalitis** Infección del encéfalo.
**Endocitosis** Proceso por el cual el material se moviliza hacia el interior de una célula eucarionte.
**Endocarditis** Infección del revestimiento del corazón (endocardio).
**Endocitosis mediada por receptores** Tipo de pinocitosis en la que moléculas unidas a proteínas de la membrana plasmática son captadas por invaginación de la membrana.
**Endoflagelo** Véase *Filamento axial.*
**Endógena/o** 1) Infección causada por un patógeno oportunista a partir de la microflora normal propia. 2) Antígenos de superficie de las células humanas producidos como resultado de una infección.
**Endolito** Organismo que vive dentro de una roca.
**Endospora** Estructura de reposo formada en el interior de algunas bacterias.
**Endotoxina** Parte de la porción externa de la pared celular (lípido A) de la mayor parte de las bacterias gramnegativas; liberada por la destrucción de la célula.
**Energía de activación** Mínima energía de colisión necesaria para que se produzca una reacción química.
**Energía química** Energía de una reacción química.
**Enfermedad** Estado anormal en el que parte del cuerpo o todo el cuerpo no funciona de manera adecuada o es incapaz de llevar a cabo las funciones normales; cualquier cambio que se aparte del estado de salud.
**Enfermedad aguda** Enfermedad en la cual los síntomas se desarrollan con rapidez pero que duran un período breve.
**Enfermedad autoinmunitaria** Daño de los órganos propios debido a la acción del sistema inmunitario.
**Enfermedad contagiosa** Enfermedad que se propaga con facilidad de una persona a otra.
**Enfermedad endémica** Enfermedad que está presente de modo constante en una población determinada.
**Enfermedad epidémica** Enfermedad adquirida en corto tiempo por muchos huéspedes en una región dada.
**Enfermedad esporádica** Enfermedad que aparece de modo ocasional en una población.
**Enfermedad infecciosa** Enfermedad en la que los patógenos invaden a un huésped susceptible y cumplen por lo menos una parte de su ciclo vital en el huésped.
**Enfermedad infecciosa de notificación obligatoria** Enfermedad que los médicos deben informar a las autoridades sanitarias.
**Enfermedad infecciosa emergente** Enfermedad nueva o cambiante que está aumentando o tiene el potencial de aumentar su incidencia en el futuro cercano.
**Enfermedad injerto contra huésped (GVH, *graft-versus-host*)** Enfermedad que se produce cuando un tejido trasplantado genera una respuesta inmunitaria contra el tejido receptor.
**Enfermedad latente** Enfermedad caracterizada por un período sin síntomas cuando el patógeno está inactivo.
**Enfermedad no transmisible** Enfermedad que no se transmite de una persona a otra.
**Enfermedad pandémica** Epidemia en todo el mundo.
**Enfermedad subaguda** Enfermedad con síntomas que son intermedios entre agudos y crónicos.
**Enfermedad transmisible** Cualquier enfermedad que se puede transmitir de un huésped a otro.
**Enlace covalente** Enlace químico en el que un átomo comparte los electrones con otro átomo.
**Enlace disulfuro (puente disulfuro)** Enlace covalente que mantiene unidos dos átomos de azufre.
**Enlace éster** Enlace entre ácidos grasos y glicerol en fosfolípidos bacterianos y eucariontes.

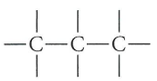


**Enlace éter** Enlace entre ácidos grasos y glicerol en fosfolípidos de Archaea:

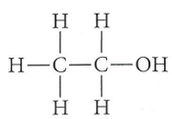


**Enlace iónico** Enlace químico que se forma cuando los átomos ganan o pierden electrones en los niveles de energía externos.
**Enlace peptídico** Enlace que une el grupo amino de un aminoácido con el grupo carboxilo de un segundo aminoácido, con pérdida de una molécula de agua.
**Enlace químico** Fuerza de atracción entre átomos que forman una molécula.
**Enquistamiento** Formación de un quiste.
**Entérica** Nombre común de una bacteria de la familia Enterobacteriaceae.
**Enterotoxina** Exotoxina que provoca gastroenteritis, como las producidas por *Staphylococcus, Vibrio* y *Escherichia.*
**Entrecruzamiento** Proceso por el cual una porción de un cromosoma se intercambia con una porción de otro cromosoma.
**Envasado aséptico** Conservación comercial de los alimentos mediante el llenado de envases estériles con alimentos estériles.
**Envoltura** Cubierta externa que cubre la cápside de algunos virus.
**Envoltura nuclear** Doble membrana que separa el núcleo del citoplasma en una célula eucarionte.
**Enzima** Molécula que cataliza las reacciones bioquímicas en un organismo vivo, por lo general una proteína. Véase también *Ribozima.*
**Enzima constitutiva** Enzima que se produce de manera continua.
**Enzima de restricción** Enzima que corta el DNA bicatenario en sitios específicos entre los nucleótidos.
**Enzima fotorreactivante** Véase *Fotoliasa.*
**Enzimoinmunoanálisis (EIA)** Véase *ELISA.*
**Eosinófilo** Granulocito cuyos gránulos captan el colorante eosina.
**Epidemiología** Ciencia que estudia el momento y el lugar en los que suceden las enfermedades y el modo en que se transmiten.
**Epidemiología analítica** Comparación entre un grupo enfermo y un grupo sano para determinar la causa de la enfermedad.
**Epidemiología descriptiva** Recolección y análisis de todos los datos relativos a la incidencia de una enfermedad para determinar su causa.
**Epidemiología experimental** Estudio de una enfermedad mediante experimentos controlados.
**Epidermis** Porción externa de la piel.
**Epíteto específico** El segundo nombre o nombre de especie de la nomenclatura binomial científica. Véase también *Especie.*
**Epítopo** Véase *Determinante antigénico.*
**Equilibrio** Punto de distribución uniforme.
**Escalador ciliar** Células mucosas ciliadas de la vía respiratoria inferior que desplazan las partículas inhaladas alejándolas de los pulmones.
**Esclerote** Masa compacta de micelios endurecidos del hongo *Claviceps purpurea* que llena flores de centeno infectadas; produce la toxina del cornezuelo de centeno (ergot).
**Escólex** Cabeza de los cestodos, que contiene ventosas y, a veces, ganchos.
**Esferoplasto** Bacteria gramnegativa tratada para dañar la pared celular, lo que produce una célula esférica.
**Especie** Nivel más específico de la jerarquía taxonómica. Véanse también *Especies bacterianas; Especies eucariontes; Especies virales.*
**Especie de procarionte** Población de células que comparten ciertas secuencias de rRNA; en las pruebas bioquímicas convencionales, es una población de células con características similares.
**Especie eucarionte** Grupo de organismos estrechamente relacionados que pueden entrecruzarse.
**Especie viral** Grupo de virus que comparten la misma información genética y el mismo nicho ecológico.
**Especificidad** Porcentaje de resultados falso-positivos de una prueba diagnóstica.
**Espectro de actividad microbiana** La gama de tipos definidamente distintos de microorganismos afectados por un fármaco antimicrobiano; una gama amplia se refiere a un espectro amplio de actividad.

**Espectro de huéspedes** Espectro de especies, cepas o tipos celulares que puede infectar un patógeno.
**Espícula** Una de dos estructuras externas del gusano redondo macho utilizada para guiar los espermatozoides.
**Espiga** Complejo de hidrato de carbono-proteína que se proyecta de la superficie de ciertos virus.
**Espiga de HA (hemaglutinina)** Proyecciones antigénicas de la bicapa lipídica externa del virus de la gripe.
**Espigas de NA (neuraminidasa)** Proyecciones antigénicas de la bicapa lipídica externa del virus de la gripe.
**Espiral** Véanse *Espirilo, espiroquetas.*
**Espirilo** 1) Bacteria de forma helicoidal o en tirabuzón. 2) Cuando se lo escribe como género, *Spirillum* se refiere a bacterias helicoidales y aerobias, con grupos de flagelos polares.
**Espiroqueta** Bacteria en forma de tirabuzón, con filamentos axiales.
**Esponjamiento filamentoso (*bulking*)** Condición que se origina cuando el lodo flota en lugar de sedimentar durante el tratamiento secundario de aguas residuales.
**Espora** Estructura reproductora formada por los hongos y los actinomicetos. Véase también *Endospora.*
**Espora asexual** Célula reproductora producida por mitosis y división celular (eucariontes) o fisión binaria (actinomicetos).
**Espora sexual** Espora formada por reproducción sexual.
**Esporangio** Saco que contiene una o más esporas.
**Esporangióforo** Hifa aérea que sostiene un esporangio.
**Esporangiospora** Espora asexual de los hongos formada dentro de un esporangio.
**Esporogénesis** Véase *Esporulación.*
**Esporozoíto** Trofozoíto de *Plasmodium* encontrado en los mosquitos, infeccioso para los seres humanos.
**Esporulación** Proceso de formación de una espora y una endospora; también se denomina esporogénesis.
**Esqueleto de carbono**

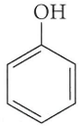


**Esquizogonia** Proceso de fisión múltiple en el que un organismo se divide para producir muchas células hija.
**Estadio anular** T rofozoíto joven de *Plasmodium* que parece un anillo en el glóbulo rojo.
**Estafilococos** Cocos dispuestos en forma de racimos o en láminas amplias.
**Estanque de oxidación** Método de tratamiento secundario de aguas residuales mediante la actividad microbiana en un estanque de agua poco profundo.
**Estereoisómeros** Dos moléculas formadas por los mismos átomos dispuestos de la misma manera, pero que difieren en sus posiciones relativas; imágenes especulares; también se denominan D-isómero y L-isómero.
**Estéril** Sin microorganismos.
**Esterilización** Eliminación de todos los microorganismos, incluidas las endosporas.
**Esterilización comercial** Proceso para tratar artículos enlatados destinado a destruir las endosporas de *Clostridium botulinum.*
**Esterilización por estufa (aire caliente)** Esterilización mediante el uso de una estufa a 170 °C durante alrededor de 2 horas.
**Esteroides** Grupo específico de lípidos que incluye el colesterol y las hormonas.
**Estipe** Estructura de apoyo similar a un tallo de las algas multicelulares y los basidiomicetos.
**Estreptobacilos** Bacilos que permanecen unidos en cadenas tras la división celular.
**Estreptocinasa** Enzima que disuelve los coágulos de sangre, producida por los estreptococos beta-hemolíticos.
**Estreptococos** 1) Cocos que permanecen unidos en cadenas tras la división celular. 2) Cuando se escribe como género (*Streptococcus*), se refiere a bacterias grampositivas no productoras de catalasa.
**Estreptolisina** Enzima hemolítica producida por los estreptococos.
**Estudios genéticos** Técnicas para determinar qué genes se encuentran en el genoma de una célula.
**Etambutol** Agente antimicrobiano sintético que interfiere en la síntesis de RNA.
**Etanol**



**Etiología** Estudio de la causa de una enfermedad.
**Eucarionte** Célula que contiene DNA en el interior de un núcleo definido y delimitado por una membrana.
**Eukarya** Todos los eucariontes (animales, vegetales, hongos y protistas); miembros del dominio Eukarya.
**Eutrofización** Agregado de materia orgánica y eliminación ulterior de oxígeno de una masa de agua.
**Exantema** Erupción cutánea. Véase también *Enantema.*
**Exclusión competitiva** El crecimiento de algunos microorganismos evita el crecimiento de otros.
**Exón** Región de un cromosoma eucarionte que codifica una proteína.
**Exotoxina** Toxina proteica liberada por células bacterianas vivas, en su mayoría grampositivas.
**Extremoenzimas** Enzimas producidas por los extremófilos.
**Extremófilo** Microorganismo que vive en ambientes de temperatura, acidez, alcalinidad, salinidad o presión extremas.

**Factor de crecimiento orgánico** Compuesto orgánico esencial que un organismo es incapaz de sintetizar.
**Factor de necrosis tumoral (TNF)** Polipéptido liberado por los fagocitos en respuesta a endotoxinas bacterianas.
**Factor de resistencia (R)** Plásmido bacteriano que transporta genes que determinan resistencia a los antibióticos.
**Factor de transferencia de la resistencia (RTF, *resistance transfer factor*)** Grupo de genes que codifican la replicación y la conjugación del factor R.
**Factor estimulante de colonias (CSF)** Sustancia que induce la proliferación o la diferenciación de ciertas células.
**Factor F (factor de fertilidad)** Plásmido que se encuentra en la célula donante, en la conjugación bacteriana.
**Factor predisponente** Cualquier factor que aumente la susceptibilidad del cuerpo a una enfermedad o altere la evolución de una enfermedad.
**Factor Rh** Antígeno presente en los glóbulos rojos de los monos *rhesus* y de la mayoría de los seres humanos; las células que lo poseen son $Rh^1$.
**Factor V** $NAD^+$ o $NADP^+$.
**Factor X** Sustancias provenientes de la fracción hemo de la hemoglobina.
**FAD** Flavina adenina dinucleótido; coenzima que actúa en la eliminación y la transferencia de iones hidrógeno ($H^1$) y electrones a partir de moléculas de sustrato.
**Fago** Véase *Bacteriófago.*
**Fago atemperado** Fago con capacidad de lisogenia.
**Fagocito** Célula capaz de englobar y digerir partículas perjudiciales para el cuerpo.
**Fagocitosis** Ingestión de partículas por células fagocíticas.
**Fagolisosoma** Vacuola digestiva.
**Fagosoma** Vacuola alimenticia de un fagocito; también denominado vesícula fagocítica.
**Faloidina** Toxina peptídica producida por *Amanita phalloides* que afecta la función de la membrana plasmática.
**Familia** Grupo taxonómico entre el orden y el género.
**Fármaco sintético** Agente quimioterápico que se prepara a partir de sustancias químicas en un laboratorio.
**Fase de crecimiento exponencial** Véase *Fase logarítmica.*
**Fase de declinación logarítmica** Véase *Fase de declinación.*
**Fase de declinación** Período de disminución logarítmica en una población bacteriana; también se denomina fase de declinación logarítmica.
**Fase de retraso** Intervalo temporal de una curva de crecimiento bacteriano durante el cual no hay crecimiento.
**Fase estacionaria** Período de una curva de crecimiento bacteriano en el que la cantidad de células que se dividen es equivalente a la cantidad de células que mueren.
**Fase logarítmica** Período de crecimiento bacteriano o aumento logarítmico del número de células; también se denomina fase de crecimiento exponencial.
**Fenol** También denominado ácido carbólico.

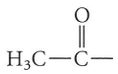


**Fenólico** Derivado sintético del fenol utilizado como desinfectante.

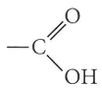
**Fenotipo** Manifestaciones externas del genotipo o composición genética de un organismo.
**Fermentación** Degradación enzimática de los hidratos de carbono en la que el aceptor final de electrones es una molécula orgánica, el ATP se sintetiza por fosforilación a nivel de sustrato y no se requiere $O_2$.
**Fermentación alcohólica** Proceso catabólico que comienza con la glucólisis y produce alcohol etílico para reoxidar al NADH.
**Fermentación del ácido láctico** Proceso catabólico que comienza con la glucólisis y produce ácido láctico para reoxidar al NADH.
**Fermentación maloláctica** Conversión de ácido málico en ácido láctico por bacterias productoras de ácido láctico.
**Fibrinolisina** Cinasa producida por los estreptococos.
**Fiebre** Elevación anormal de la temperatura corporal.
**Fijación** 1) En la preparación de un extendido, proceso de adherencia de la muestra al portaobjetos. 2) Respecto de elementos químicos, combinación de elementos de manera que un elemento fundamental pueda ingresar en la cadena alimentaria. Véanse también *Ciclo de Calvin-Benson*; *Fijación de nitrógeno.*
**Fijación de carbono** Síntesis de azúcares mediante el uso de carbonos provenientes del $CO_2$. Véase también *Ciclo de Calvin-Benson.*
**Fijación de complemento** Proceso en el que el complemento se combina con un complejo antígeno-anticuerpo.
**Fijación de nitrógeno** Conversión de nitrógeno ($N_2$) en amoníaco.
**Filamento axial** Estructura para la movilidad presente en las espiroquetas; también se denomina endoflagelo.
**Filo** Clasificación taxonómica entre reino y clase.
**Filogenia** Historia evolutiva de un grupo de organismos; las relaciones filogenéticas son evolutivas.
**Filtración** Pasaje de un líquido o un gas a través de un material similar a un cedazo; un filtro de 0,45 µ elimina la mayor parte de las bacterias.
**Filtro de alta eficiencia en el control de partículas suspendidas (HEPA, *high-efficiency particulate air*)** Material similar a un cedazo que elimina las partículas mayores de 0,3 µm del aire.
**Filtro de goteo** Método de tratamiento secundario de aguas residuales en el que se rocían las aguas residuales a través de brazos rotadores sobre un lecho de rocas o materiales similares, lo que las expone a condiciones muy aeróbicas y a microorganismos.
**Filtro de membrana** Material similar a un cedazo con poros lo suficientemente pequeños para retener microorganismos; los filtros de 0,45 µm retienen la mayoría de las bacterias.
**Fimbria** Apéndice de una célula bacteriana utilizado para la adherencia.
**FISH (*fluorescent in situ hybridization*)** Hibridación fluorescente in situ; utilización de sondas de rRNA para identificar microorganismos sin cultivo.
**Fisión binaria** Reproducción de la célula procarionte mediante la división en dos células hijas.
**Fisión de levaduras** Después de la mitosis, una célula de levadura se divide de manera uniforme para producir dos nuevas células.
**Fitoplancton** Fotoautótrofos que flotan libremente.
**Flagelo** Apéndice delgado de la superficie de una célula; utilizado para la locomoción celular; compuesto por flagelina en las células procariontes; compuesto por nueve pares más dos microtúbulos en las células eucariontes.
**Flagelos polares** Que tiene flagelos en uno o ambos extremos de la célula.
**Flameado** Proceso de esterilización de un ansa de inoculación sosteniéndola sobre la llama directa.
**Flavoproteína** Proteína que contiene la coenzima flavina; funciona como portador de electrones en la cadena transportadora de electrones.
**Floculación** Eliminación de material coloidal durante la purificación del agua mediante el agregado de una sustancia química que induce la coalescencia de las partículas coloidales.
**Floración de algas** Crecimiento abundante de algas microscópicas que producen colonias visibles en la naturaleza.
**Flujo continuo** Fermentación industrial en la cual las células crecen de modo indefinido, con agregado continuo de nutrientes y eliminación de desechos y productos.
**Fluorescencia** Capacidad de una sustancia de emitir luz de un color cuando se la expone a luz de otro color.
**FMN** Flavina mononucleótido; coenzima que actúa en la transferencia de electrones en la cadena transportadora de electrones.
**Foliculitis** Infección de folículos pilosos que a menudo aparecen como granitos.
**Fómite** Objeto inanimado que puede diseminar una infección.
**Forespora** Estructura compuesta por cromosoma, citoplasma y membrana de la endospora en el interior de una célula bacteriana.
**Forma L** Células procariontes que carecen de pared celular; puede volver al estado con pared.
**Formación de compost** Método de eliminación de desechos sólidos, en general material vegetal, que promueve su descomposición por microorganismos.
**Fórmula leucocitaria** Número de cada clase de leucocito en una muestra de 100 leucocitos.
**Forúnculo** Infección de un folículo piloso.
**Fosfolípido** Lípido complejo compuesto por glicerol, dos ácidos grasos y un grupo fosfato.
**Fosforilación** Agregado de un grupo fosfato a una molécula orgánica.
**Fosforilación a nivel de sustrato** Síntesis de ATP por transferencia directa de un grupo fosfato de alta energía de un compuesto metabólico intermediario al ADP.
**Fosforilación oxidativa** Síntesis de ATP acoplada al transporte de electrones.
**Fotoautótrofo** Organismo que utiliza la luz como fuente de energía y el dióxido de carbono ($CO_2$) como fuente de carbono.
**Fotofosforilación** Producción de ATP en una serie de reacciones redox; los electrones de la clorofila inician las reacciones.
**Fotofosforilación cíclica** Movimiento de un electrón de la clorofila a través de una serie de aceptores de electrones para regresar a la clorofila; anoxigénica; fotofosforilación de las bacterias púrpuras y verdes.
**Fotofosforilación no cíclica** Movimiento de un electrón de la clorofila al $NAD^+$; fotofosforilación de los vegetales y las cianobacterias.
**Fotoheterótrofo** Organismo que utiliza la luz como fuente de energía y una fuente de carbono orgánica.
**Fotoliasa** Enzima que escinde los dímeros de timina en presencia de luz visible.
**Fotosíntesis** Conversión de la energía lumínica proveniente del sol en energía química; síntesis de hidrato de carbono a partir del dióxido de carbono ($CO_2$) por la luz.
**Fototaxis** Movimiento en respuesta a la presencia de luz.
**Fotótrofo** Organismo que utiliza la luz como fuente primaria de energía.
**Frotis** Película delgada de material que contiene microorganismos extendida sobre la superficie de un portaobjetos.
**Fulminante** Cuadro que evoluciona con rapidez y cuya gravedad aumenta de manera súbita.
**Fusión** Unión de las membranas citoplasmáticas de dos células diferentes que da como resultado una célula que contiene citoplasma de ambas células originales.
**Fusión de protoplastos** Método de unión de dos células mediante la eliminación, en primer término, de sus paredes; se lo utiliza en ingeniería genética.

**Gameto** Célula reproductora masculina o femenina.
**Gametocito** Célula masculina o femenina de los protozoos.
**Gammaglobulina** Fracción del suero que contiene inmunoglobulinas (anticuerpos); también se denomina inmunoglobulina sérica.
**Gastroenteritis** Inflamación del estómago y del intestino.
**Gen** Segmento de DNA (una secuencia de nucleótidos del DNA) que codifica un producto funcional.
**Gen estructural** Gen que determina la secuencia de aminoácidos de una proteína.
**Generación espontánea** Hipótesis según la cual la vida podría originarse de manera espontánea a partir de materia inanimada.
**Género** Primer nombre de la nomenclatura científica (binomial); taxón entre familia y especie.
**Genética** Ciencia que estudia la herencia y la función de los genes.
**Genética inversa** Análisis genético que comienza con un segmento de DNA y prosigue hasta descubrir su acción.
**Genoma** Copia completa de la información genética de una célula.
**Genómica** Estudio de los genes y su función.
**Genoteca** Conjunto de fragmentos de DNA clonado creado por la inserción de fragmentos de enzimas de restricción en una bacteria, levadura o fago.
**Genotipo** Composición genética de un organismo.
**Germicida** Véase *Biocida.*
**Germinación** Proceso de inicio del crecimiento a partir de una espora o endospora.
**Globulina** Clase de proteínas globulares que incluye los anticuerpos. Véase también *Inmunoglobulina.*
**Glucocáliz** Polímero gelatinoso que rodea una célula.
**Glucólisis** La principal vía de oxidación de la glucosa a ácido pirúvico; también se denomina vía de Embden-Meyerhof.

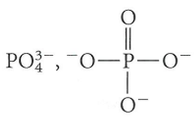
**Goma** Masa gomosa de tejido característica de la sífilis terciaria.
**Grampón o disco de fijación** Base ramificada del estipe de un alga.
**Gránulo de azufre** Véase *Inclusión.*
**Gránulo metacromático** Gránulo que almacena fosfato inorgánico y se tiñe de rojo con ciertos colorantes azules; característico de *Corynebacterium diphteriae.* Se conoce colectivamente como volutina.
**Granulocito** Leucocito con gránulos visibles en el citoplasma cuando se lo observa con el microscopio óptico; comprende neutrófilos, basófilos y eosinófilos.
**Granuloma** Bulto de tejido inflamado que contiene macrófagos.
**Granum** (plural: **grana**) Pilas de membrana tilacoidal.
**Granzimas** Proteasas que inducen apoptosis.
**Grupo acetilo**



**Grupo amino** $-NH_2$.
**Grupo carboxilo**



**Grupo fosfato** Porción de una molécula de ácido fosfórico unida a alguna otra molécula, P,



**Grupo funcional** Disposición de átomos de una molécula orgánica que es responsable de la mayoría de las propiedades químicas de esa molécula.
**Grupo sulfhidrilo** SH.
**Gusano plano** Animal que pertenece al filo Platelmintos.
**Gusano redondo** Animal perteneciente al filo Nematoda.

**Halófilo** Organismo que requiere una alta concentración de sal para crecer.
**Halófilo estricto** Organismo que precisa presiones osmóticas elevadas, por ejemplo, altas concentraciones de NaCl.
**Halófilo facultativo** Organismo capaz de crecer en presencia de 1-2% de sal, pero que no requiere esta condición.
**Halógeno** Uno de los siguientes elementos: flúor, cloro, bromo, yodo o astatina.
**Hapteno** Sustancia de bajo peso molecular que por sí misma no induce formación de anticuerpos, pero lo hace cuando se combina con una molécula transportadora.
**Helminto** Parásito vermiforme redondo o aplanado.
**Hemaglutinación** Aglutinación de eritrocitos.
**Hemaglutinación viral** Capacidad de ciertos virus de producir la aglutinación de los glóbulos rojos in vitro.
**Hematopoyesis** Formación de células sanguíneas.
**Hemoflagelado** Parásito flagelado hallado en el sistema circulatorio de su huésped.
**Hemolisina** Enzima que lisa los glóbulos rojos.
**Hermafrodita** Organismo que tiene capacidades reproductoras masculinas y femeninas.
**Heteroláctico** Describe un organismo que produce ácido láctico y otros ácidos o alcoholes como productos terminales de la fermentación, por ejemplo, *Escherichia.*
**Heteroquiste** Gran célula de ciertas cianobacterias; sitio de fijación del nitrógeno.
**Heterótrofo** Organismo que requiere una fuente de carbono orgánica; también denominado organótrofo.
**Hialuronidasa** Enzima secretada por ciertas bacterias que hidroliza el ácido hialurónico y favorece la diseminación de los microorganismos desde su sitio inicial de infección.
**Hibridación de ácidos nucleicos** Proceso de combinación de cadenas simples complementarias de DNA.
**Hibridación de una colonia** Identificación de una colonia que contiene un gen deseado mediante el empleo de una sonda de DNA que es complementaria del DNA de ese gen.
**Hibridoma** Célula formada por la fusión de una célula B productora de anticuerpos con una célula cancerosa.
**Hidrato de carbono** Compuesto orgánico formado por carbono, hidrógeno y oxígeno, con hidrógeno y oxígeno presentes en una relación 2:1; los hidratos de carbono comprenden los almidones, los azúcares y la celulosa.
**Hidrólisis** Reacción de descomposición en la cual las sustancias químicas reaccionan con el $H^+$ y el $OH^-$ de una molécula de agua.
**Hidróxido** $OH^-$; anión que forma una base.
**Hidroxilo** OH; unido covalentemente a una molécula forma un alcohol.
**Hifa** Filamento largo de células de hongos o actinomicetos.
**Hifa cenocítica** Filamento de un hongo que no se divide en unidades similares a células mononucleadas porque carece de tabiques.
**Hifa tabicada** Hifa que consiste en unidades similares a células mononucleadas.
**Hipersensibilidad** Reacción inmunitaria aumentada y alterada que induce cambios patológicos; también denominada alergia.
**Hipersensibilidad retardada** Hipersensibilidad mediada por células.
**Hipertermófilo** Organismo cuya temperatura óptima de crecimiento es de por lo menos 80 °C; también denominado termófilo extremo.
**Histamina** Sustancia liberada por las células tisulares que causa vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y contracción del músculo liso.
**Histona** Proteína asociada con el DNA en los cromosomas eucariontes.
**Holoenzima** Enzima formada por una apoenzima y un cofactor.
**Homoláctico** Describe a un organismo que produce solo ácido láctico a partir de la fermentación, por ejemplo, *Streptococcus.*
**Hongo** Organismo que pertenece al reino Fungi; eucarionte absortivo quimioheterótrofo.
**Horquilla de replicación** Punto en el que se separan las cadenas de DNA y en el que se sintetizarán cadenas nuevas.
**Huella o impronta de DNA (*DNA fingerprinting*)** Análisis de DNA por electroforesis de fragmentos de enzimas de restricción del DNA.
**Huésped** Organismo infectado por un patógeno. Véanse también *Huésped definitivo*; *Huésped intermediario.*
**Huésped definitivo** Organismo que alberga la forma adulta y sexualmente madura de un parásito.
**Huésped inmunosuprimido** Huésped que presenta deterioro de su resistencia a la infección.
**Huésped intermediario** Organismo que alberga el estadio larvario o asexual de un helminto o un protozoo.

$ID_{50}$ Número de organismos requeridos para producir una infección demostrable en el 50% de la población huésped de prueba.
**Identificación numérica** Esquemas de identificación bacteriana en los que se asigna un número a los valores de las pruebas.
**Idiofase** Período de la curva de producción de una población en el cual se producen metabolitos secundarios; período de crecimiento estacionario que sigue a la fase de crecimiento rápido. Véase también *Trofofase.*
**IgA** Clase de anticuerpos encontrados en las secreciones.
**IgD** Clase de anticuerpos encontrados en las células.
**IgE** Clase de anticuerpos que participan en los episodios de hipersensibilidad.
**IgG** La clase más abundante de anticuerpos en el suero.
**IgM** La primera clase de anticuerpos que aparece tras la exposición a un antígeno.
**Incidencia** Fracción de la población que contrae una enfermedad durante un período particular.
**Inclusión** Material contenido dentro de una célula que a menudo consiste en depósitos de reserva.
**Inclusión lipídica** Véase *Inclusión.*
**Índice de refracción** Velocidad relativa con la que la luz atraviesa una sustancia.
**Inducción** Proceso que inicia la transcripción de un gen.
**Inductor** Sustancia química o estímulo ambiental que causa la transcripción de genes específicos.
**Infección** Crecimiento de microorganismos en el cuerpo.
**Infección crónica** Enfermedad que evoluciona con lentitud y es probable que persista o recidive por períodos prolongados.
**Infección focal** Infección sistémica que comienza como una infección en un lugar.
**Infección inaparente** Véase *Infección subclínica.*
**Infección intrahospitalaria** Infección que sobreviene durante el transcurso de una hospitalización y que no estaba presente en el momento del ingreso del paciente.
**Infección latente** Estado en el cual un patógeno permanece en el huésped durante períodos prolongados sin provocar enfermedad.
**Infección local** Infección en la que los patógenos están limitados a una pequeña región del cuerpo.
**Infección nosocomial** Véase *Infección intrahospitalaria.*
**Infección por levaduras** Enfermedad causada por el crecimiento de ciertas levaduras en un huésped susceptible.
**Infección primaria** Infección aguda que causa la enfermedad inicial.

**Infección secundaria** Infección causada por un microorganismo oportunista tras una infección primaria que ha debilitado las defensas del huésped.
**Infección sistémica (generalizada)** Infección de todo el cuerpo.
**Infección subclínica** Infección que no causa una enfermedad evidente; también se la denomina infección inaparente.
**Infección viral persistente** Proceso patológico que se produce de manera gradual durante un período prolongado.
**Inflamación** Respuesta del huésped al daño tisular caracterizada por eritema, dolor, calor y tumefacción, y en ocasiones, pérdida de la función.
**Ingeniería genética** Véase *Tecnología de DNA recombinante.*
**Inhibición alostérica** Proceso en el cual se modifica la actividad de una enzima debido a la unión con el sitio alostérico.
**Inhibición por contacto** Detención del movimiento y la división de la célula animal como consecuencia del contacto con otras células.
**Inhibición por producto terminal** Véase *Inhibición por retroalimentación.*
**Inhibición por retroalimentación** Inhibición de una enzima de una vía particular por acumulación del producto final de la vía; también se denomina inhibición por producto final.
**Inhibidor competitivo** Sustancia química que compite con el sustrato normal por el sitio activo de una enzima. Véase también *Inhibidor no competitivo.*
**Inhibidor no competitivo** Sustancia química inhibidora que no compite con el sustrato por el sitio activo de una enzima. Véanse también *Inhibición alostérica, Inhibidor competitivo.*
**Inhibidor no nucleósido** Fármaco que se une a la enzima transcriptasa inversa del HIV e inhibe su actividad.
**Inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa** Fármaco antirretroviral análogo de nucleósido.
**Inmunidad** Véanse *Inmunidad adaptativa; Inmunidad innata.*
**Inmunidad activa adquirida artificialmente** Producción de anticuerpos por el cuerpo en respuesta a la vacunación.
**Inmunidad activa adquirida naturalmente** Producción de anticuerpos en respuesta a una enfermedad infecciosa.
**Inmunidad adaptativa** Capacidad, obtenida durante la vida de un individuo, de producir anticuerpos y células T específicos.
**Inmunidad celular** Respuesta inmunitaria en la que intervienen células T que se unen a los antígenos presentados por las células presentadoras de antígeno; luego, las células T se diferencian en diversos tipos de células T efectoras.
**Inmunidad colectiva** Presencia de inmunidad en la mayoría de una población.
**Inmunidad humoral** Inmunidad producida por anticuerpos disueltos en líquidos corporales, mediada por células B; denominada también inmunidad mediada por anticuerpos.
**Inmunidad innata** Defensas del huésped que le confieren protección contra cualquier clase de patógeno. Véase también *Inmunidad adaptativa.*
**Inmunidad pasiva adquirida artificialmente** Transferencia de anticuerpos humorales formados por un individuo a otro susceptible mediante la inyección de antisuero.
**Inmunidad pasiva adquirida naturalmente** Transferencia natural de anticuerpos humorales, por ejemplo, transferencia transplacentaria.
**Inmunización** Véase *Vacunación.*
**Inmunocomplejo** Agregado antígeno-anticuerpo circulante capaz de fijar el complemento.
**Inmunodeficiencia** Ausencia de una respuesta inmunitaria adecuada; puede ser congénita o adquirida.
**Inmunodeficiencia adquirida** Incapacidad, adquirida durante la vida de un individuo, de producir anticuerpos o células T específicos, debido a fármacos o a una enfermedad.
**Inmunodeficiencia congénita** Incapacidad de producir anticuerpos o células T específicos, debido al genotipo del individuo.
**Inmunoelectroforesis** Identificación de proteínas por separación electroforética seguida de pruebas serológicas.
**Inmunofluorescencia** Véase *Técnica de inmunofluorescencia.*
**Inmunofluorescencia indirecta** Prueba con anticuerpos fluorescentes para detectar la presencia de anticuerpos específicos.
**Inmunógeno** Véase *Antígeno.*
**Inmunoglobulina (Ig)** Proteína (anticuerpo) formada en respuesta a un antígeno y que puede reaccionar con dicho antígeno. Véase también *Globulina.*
**Inmunoglobulina sérica** Véase *Gammaglobulina.*
**Inmunología** Estudio de las defensas de un huésped frente a un patógeno.
**Inmunosupresión** Inhibición de la respuesta inmunitaria.
**Inmunoterapia** Utilización del sistema inmunitario para atacar a las células tumorales, sea mediante el refuerzo de la respuesta inmunitaria normal o por el uso de anticuerpos específicos que portan la toxina. Véase también *Inmunotoxina.*
**Inmunotoxina** Agente inmunoterápico formado por un agente tóxico unido a un anticuerpo monoclonal.
**Inmunovigilancia** Respuesta inmunitaria del cuerpo al cáncer.
**Inóculo** Microorganismos introducidos en un medio de cultivo para iniciar el crecimiento.
**Insaturado** Ácido graso con uno o más doble enlaces.
**Integrasa** Enzima producida por el HIV que permite la integración del DNA del HIV en el DNA de la célula huésped.
**Interferón (IFN)** Grupo específico de citocinas. Los IFN alfa y beta son proteínas antivirales producidas por ciertas células animales en respuesta a una infección viral. El IFN gamma estimula la actividad de los macrófagos.
**Interleucina (IL)** Sustancia química que induce la proliferación de las células T. Véase también *Citocina.*
**Intoxicación** Enfermedad que se produce como consecuencia de la ingestión de una toxina microbiana.
**Intradermorreacción tuberculínica** Prueba cutánea utilizada para detectar la presencia de anticuerpos contra *Mycobacterium tuberculosis.*
**Intrón** Región de un gen eucarionte que no codifica una proteína ni mRNA.
**Intubación** Colocación de un tubo en el cuerpo; la intubación endotraqueal permite el acceso de aire a los pulmones.
**Invasina** Proteína de superficie producida por *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli* que reordena los filamentos de actina cercanos del citoesqueleto de una célula huésped.
**Ion** Átomo o grupo de átomos con carga negativa o positiva.
**Ionización** Separación (disociación) de una molécula en iones.
**Isoinjerto** Injerto de tejido obtenido de una fuente genéticamente idéntica (es decir, de un gemelo idéntico).
**Isómero** Una o dos moléculas con la misma fórmula química, pero con estructuras diferentes.
**Isótopo** Forma de elemento químico en la que el número de neutrones del núcleo es diferente respecto de las otras formas de ese elemento.
**Isquemia** Disminución localizada del flujo sanguíneo.

**Kelp** Alga multicelular parda.
**Koji** Fermentación microbiana del arroz, en general por *Aspergillus oryzae*; se utiliza para producir amilasa.

**Lámina** Estructura plana similar a una hoja de algas multicelulares.
**Larva** Estadio sexualmente inmaduro de un helminto o de un artrópodo.
**Lectina** Proteínas de unión a hidratos de carbono de una célula, no un anticuerpo.
**Leucocidinas** Sustancias producidas por algunas bacterias; pueden destruir neutrófilos y macrófagos.
**Leucocito** Glóbulo blanco.
**Leucocito polimorfonuclear (PMN)** Véase *Neutrófilo.*
**Leucotrieno** Sustancia producida por los mastocitos y los basófilos que aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos y ayuda a que los fagocitos se adhieran a los patógenos.
**Levadura en brotación** Tras la mitosis, una célula de levadura se divide de modo irregular para producir una célula pequeña (brote) a partir de la célula que le dio origen.
**Levaduras** Hongos unicelulares no filamentosos.
**Ligando** Véase *Adhesina.*
**Línea celular continua** Células animales que pueden mantenerse a través de una cantidad indefinida de generaciones in vitro.
**Línea celular primaria** Células de tejido humano que crecen solo durante algunas generaciones in vitro.
**Línea de células diploides** Células eucariontes que crecen in vitro.
**Linfangitis** Inflamación de los vasos linfáticos.
**Linfocito** Leucocito que interviene en respuestas inmunitarias específicas.
**Liofilización** Congelación de una sustancia y sublimación del hielo en vacío; también se denomina congelación-desecación.
**Lipasa** Enzima que degrada los triglicéridos en sus componentes glicerol y ácidos grasos.
**Lípido** Molécula orgánica no hidrosoluble, como triglicéridos, fosfolípidos y esteroles.

**Lípido A** Componente de la membrana externa de las bacterias gramnegativas; endotoxina.
**Lipopolisacárido (LPS)** Molécula compuesta por un lípido y un polisacárido que forma la membrana externa de las paredes celulares de las bacterias gramnegativas.
**Liquen** Relación de mutualismo entre un hongo y un alga o una cianobacteria.
**Lisis** 1) Destrucción de una célula por la ruptura de la membrana plasmática, lo que causa pérdida del citoplasma. 2) En una enfermedad, período gradual de declinación.
**Lisis osmótica** Ruptura de la membrana plasmática como consecuencia del movimiento de agua hacia el interior de la célula.
**Lisogenia** Estado en el cual el DNA del fago se incorpora a la célula huésped sin lisis.
**L-isómero** Disposición de cuatro átomos o grupos de átomos diferentes alrededor de un átomo de carbono. Véase *D-isómero.*
**Lisosoma** Orgánulo que contiene enzimas digestivas.
**Lisozima** Enzima capaz de hidrolizar las paredes celulares bacterianas.
**Litótrofo** Véase *Autótrofo.*
**Lodo** Materia sólida obtenida a partir de aguas residuales.
**Lofótrico** Que tiene dos o más flagelos en uno o ambos extremos de la célula.
**LTC (linfocito T citotóxico)** Célula T $CD8^+$ activada; destruye células que presentan antígenos endógenos.
**Luciferasa** Enzima que acepta electrones de las flavoproteínas y emite un fotón de luz en la bioluminiscencia.

**Macrófago** Célula fagocítica; monocito maduro. Véanse *Macrófago fijo, Macrófago libre itinerante (o circulante).*
**Macrófago activado** Macrófago que aumentó su actividad fagocítica y otras funciones después de la exposición a mediadores liberados por células T tras la estimulación por antígenos.
**Macrófago fijo** Macrófago que se localiza en un órgano o tejido determinado (p. ej., hígado, pulmones, bazo o ganglios linfáticos); también se denomina histiocito.
**Macrófago libre (itinerante) (o circulante)** Macrófago que abandona la sangre y migra al tejido infectado.
**Macrólido** Antibiótico que inhibe la síntesis de proteínas y migra al tejido infectado.
**Macromolécula** Molécula orgánica grande.
**Mácula** Lesión cutánea plana y enrojecida.
**Maculopapuloso** Erupción con máculas y pápulas.
**Magnetosoma** Inclusión de óxido de hierro (magnetita), producida por algunas bacterias gramnegativas, que actúa como un imán.
**Malta** Granos de cebada germinada que contienen maltosa, glucosa y amilasa.
**Malteado** Germinación de granos con almidón que da como resultado la producción de glucosa y maltosa.
**Marea roja** Florecimiento de dinoflagelados del plancton.
**Marginación** Proceso por el que los fagocitos se adhieren al revestimiento de los vasos sanguíneos.
**Mastocito** Tipo de célula que se encuentra en todo el cuerpo y contiene histamina y otras sustancias que estimulan la vasodilatación.
**Matriz** Líquido en las mitocondrias.
**MEAG** Metil éster de ácido graso; identificación de microorganismos por la presencia de ácidos grasos específicos.
**Medio complejo** Medio de cultivo del que no se conoce la composición química exacta.
**Medio de cultivo** Material nutritivo preparado para el crecimiento de microorganismos en un laboratorio.
**Medio diferencial** Medio de cultivo sólido que facilita la distinción de colonias del microorganismo deseado.
**Medio químicamente definido** Medio de cultivo del que se conoce la composición química exacta.
**Medio reductor** Medio de cultivo que contiene componentes que eliminan el oxígeno disuelto del medio para permitir el crecimiento de anaerobios.
**Medio selectivo** Medio de cultivo destinado a suprimir el crecimiento de microorganismos no deseados y estimular el crecimiento de los deseados.
**Medios de transporte** Medios utilizados para mantener vivos los microorganismos entre la recolección de la muestra y las pruebas de laboratorio; por lo general, se los emplea para muestras clínicas.
**Médula** Cuerpo del liquen que consiste en algas (o cianobacterias) y hongos.
**Meiosis** Proceso de multiplicación de la célula eucarionte que da origen a una célula con la mitad del número de cromosomas de la célula original.
**Membrana ondulante** Flagelo sumamente modificado de ciertos protozoos.
**Membrana plasmática (citoplasmática)** Membrana con permeabilidad selectiva que encierra el citoplasma de una célula; la capa externa de las células animales e interna a la pared celular en otros organismos.
**Meningitis** Inflamación de las meninges, las tres membranas que cubren el cerebro y la médula espinal.
**Merozoíto** Trofozoíto de *Plasmodium* que se encuentra en los glóbulos rojos o en los hepatocitos.
**Mesófilo** Organismo que crece a alrededor de 10-50 °C; microorganismo con afinidad por la temperatura moderada.
**Mesosoma** Pliegue irregular en la membrana plasmática de una célula procarionte que es un artificio de la preparación para microscopia.
**Metabolismo** Suma de todas las reacciones químicas que se producen en una célula viva.
**Metabolito primario** Producto de una población industrial de células generado durante la etapa de crecimiento logarítmico rápido. Véase también *Metabolito secundario.*
**Metabolito secundario** Producto de una población industrial de células expresado después de que el microorganismo ha completado gran parte de su período de crecimiento rápido y se encuentra en una fase estacionaria del ciclo de crecimiento. Véase también *Metabolito primario.*
**Metabolómica** Estudio de pequeñas moléculas en las células en crecimiento y a su alrededor.
**Metacercaria** Estadio enquistado de un trematodo en su último huésped intermediario.
**Metagenómica** Estudio de los genomas de organismos no cultivados mediante la recolección y secuenciación de DNA de muestras ambientales.
**Metano** El hidrocarburo $CH_4$, un gas inflamable formado por la descomposición microbiana de materia orgánica; gas natural.
**Metilasa** Enzima que une grupos metilo ( $CH_3$) a una molécula; la citosina metilada es protegida de la digestión por enzimas de restricción.
**Método de diseminación en placa** Método de recuento en placa en el cual el inóculo se esparce sobre la superficie de un medio de cultivo sólido.
**Método de la placa vertida** Método de inoculación de un medio nutritivo sólido mediante la mezcla de las bacterias en el medio fundido y el vertido del medio en una placa de Petri para que se solidifique.
**Método de siembra en estría en placa** Método de aislamiento en cultivo mediante la siembra en estrías de los microorganismos sobre la superficie de un medio de cultivo sólido.
**Método del número más probable (NMP)** Determinación estadística del número de coliformes por 100 mL de agua o 100 g de alimento.
**Métodos de identificación rápida** Herramientas de identificación bacteriana que realizan varias pruebas bioquímicas en forma simultánea.
**Micelio** Masa de filamentos largos de células que se ramifican y entrelazan; característica típica de los hongos filamentosos.
**Micología** Estudio científico de los hongos.
**Micorriza** Hongo que crece en simbiosis con raíces de vegetales.
**Micosis** Infección producida por hongos.
**Micosis cutánea** Infección micótica de la epidermis, las uñas o el pelo.
**Micosis sistémica** Infección micótica de tejidos profundos.
**Micosis subcutánea** Infección micótica de los tejidos por debajo de la piel.
**Micosis superficial** Infección micótica localizada en la superficie epidérmica y a lo largo del tallo de los pelos.
**Micotoxina** Toxina producida por un hongo.
**Microaerófilo** Organismo que crece mejor en un ambiente con menos oxígeno molecular ($O_2$) que el que se encuentra normalmente en el aire.
**Microbiología acuática** Estudio de microorganismos y sus actividades en aguas naturales.
**Microflora normal** Microorganismos que colonizan un huésped sin causar enfermedad; también se la denomina flora normal.
**Microflora transitoria** Microorganismos presentes en un animal durante un período breve sin causar enfermedad.
**Micromatriz** Sondas de DNA adheridas a una superficie de vidrio; utilizada para reconocer secuencias nucleotídicas en una muestra de DNA.
**Micrómetro (µm)** Unidad de medida igual a $10^{-6}$ m.
**Microonda** Radiación electromagnética con longitud de onda entre $10^{21}$ y $10^{-3}$ m.
**Microorganismo** Organismo vivo demasiado pequeño para ser visualizado a simple vista; incluye bacterias, hongos, protozoos y algas microscópicas; también comprende los virus.

**Micro-RNA (miRNA)** RNA monocatenario pequeño que evita la traducción de un mRNA complementario.
**Microscopia confocal** Microscopio óptico que utiliza tinciones fluorescentes y láser para crear imágenes bidimensionales y tridimensionales.
**Microscopia de campo claro** Microscopio que utiliza la luz visible para la iluminación; las muestras se visualizan contra un fondo blanco.
**Microscopia de fuerza atómica** Véase *Microscopia de sonda de barrido.*
**Microscopia de sonda de barrido** Técnica microscópica utilizada para obtener imágenes de formas moleculares, caracterizar propiedades químicas y determinar las variaciones de temperatura dentro de una muestra.
**Microscopio acústico de barrido (MAB)** Microscopio que utiliza ondas de ultrasonido de alta frecuencia para penetrar superficies.
**Microscopio de campo oscuro** Microscopio que consta de un dispositivo para dispersar la luz del iluminador, de manera que la muestra aparece clara sobre un fondo negro.
**Microscopio de contraste de fase** Microscopio óptico compuesto que permite examinar las estructuras del interior de las células mediante la utilización de un condensador especial.
**Microscopio de contraste de interferencia diferencial (CID)** Instrumento que proporciona una imagen aumentada tridimensional.
**Microscopio de dos fotones** Microscopio óptico que utiliza tinciones fluorescentes y luz de longitud de onda larga.
**Microscopio de efecto túnel** Véase *Microscopia de sonda de barrido.*
**Microscopio de fluorescencia** Microscopio que utiliza una fuente de luz ultravioleta para iluminar muestras que presentarán fluorescencia.
**Microscopio electrónico de barrido (MEB)** Microscopio electrónico que provee imágenes tridimensionales de la muestra con un aumento de 1 000 a 10 000 .
**Microscopio electrónico de transmisión (MET)** Microscopio electrónico que proporciona aumentos importantes (10 000-100 000×) de cortes delgados de una muestra.
**Microscopio electrónico** Microscopio que utiliza electrones en lugar de luz para producir una imagen.
**Microscopio óptico (MO) compuesto** Instrumento con dos juegos de lentes que utiliza la luz visible como fuente de iluminación.
**Microtúbulo** Tubo hueco formado por la proteína tubulina; unidad estructural de los flagelos y centríolos eucariontes.
**Miracidio** Larva ciliada de vida acuática libre de un trematodo, que sale del huevo.
**Mitocondria** Orgánulo que contiene las enzimas del ciclo de Krebs y la cadena transportadora de electrones.
**Mitosis** Proceso de multiplicación de la célula eucarionte en el que se duplican los cromosomas; por lo general, le sigue la división del citoplasma de la célula.
**Mitosoma** Orgánulo eucarionte derivado de las mitocondrias que sufrieron un proceso de degeneración, encontrado en *Trichomonas* y *Giardia.*
**MMWR (*Morbidity and Mortality Weekly Report*)** Informe semanal de morbilidad y mortalidad; publicación de los CDC que contiene datos sobre enfermedades de notificación obligatoria y temas de especial interés.
**Modelo del mosaico fluido** Modo de describir la disposición dinámica de los fosfolípidos y las proteínas que componen la membrana citoplasmática.
**Mol** Cantidad de una sustancia química igual a los pesos atómicos de todos los átomos de una molécula de dicha sustancia.
**Molécula** Combinación de átomos que forman un compuesto químico específico.
**Molécula polar** Molécula con una distribución no uniforme de cargas.
**Monocito** Leucocito precursor de un macrófago.
**Monoico** Organismo que posee capacidades reproductoras masculinas y femeninas.
**Monómero** Molécula pequeña que se combina para formar polímeros.
**Monomorfo** Que tiene una única forma; la mayoría de las bacterias presentan siempre una forma genéticamente determinada. Véase también *Pleomorfo.*
**Monosacárido** Azúcar simple formado por 3 a 7 átomos de carbono.
**Monótrico** Organismo que tiene un solo flagelo.
**Morbilidad** 1) Incidencia de una enfermedad específica. 2) Situación de estar enfermo.
**Mordiente** Sustancia agregada a una solución colorante para aumentar la intensidad de la coloración.
**Mortalidad** Cantidad de muertes provocadas por una enfermedad de notificación obligatoria.
**Motilidad** Capacidad de un organismo de moverse por sí mismo.
**Mucosas** Revestimiento de las superficies que entran en contacto con el exterior, como el tubo digestivo.
**Mutación** Cualquier cambio en la secuencia de bases nitrogenadas del DNA.
**Mutación de cambio de sentido (*missense*)** Mutación que da como resultado la sustitución de un aminoácido en una proteína.
**Mutación del marco de lectura** Mutación causada por el agregado o la deleción de una o más bases en el DNA.
**Mutación puntual** Véase *Sustitución de bases.*
**Mutación terminadora** Sustitución de una base del DNA que produce un codón de terminación.
**Mutagénesis dirigida** Técnicas utilizadas para modificar un gen en una localización específica, con el propósito de producir el polipéptido deseado.
**Mutágeno** Agente ambiental que provoca mutaciones.
**Mutualismo** Tipo de simbiosis en la cual se benefician ambos organismos o poblaciones.

**$NAD^+$** Coenzima que actúa en la eliminación y la transferencia del ion hidrógeno ($H^-$) y electrones de moléculas de sustrato.
**$NADP^+$** Coenzima similar al $NAD^+$.
**Nanobacterias** Bacterias con un diámetro mucho menor que el límite inferior generalmente aceptado (cerca de 200 nanómetros) para las bacterias.
**Nanómetro (nm)** Unidad de medida igual a $10^-$ m o $10^{-3}$ µm.
**Nanotecnología** Fabricación de productos de tamaño molecular o atómico.
**Necrosis** Muerte de tejidos.
**Neumonía** Inflamación de los pulmones.
**Neurotoxina** Exotoxina que interfiere con la conducción normal de los impulsos nerviosos.
**Neutralización** Reacción antígeno-anticuerpo que inactiva una exotoxina bacteriana o un virus.
**Neutrófilo** Granulocito con gran capacidad fagocítica; también denominado leucocito polimorfonuclear (PMN) o polimorfo.
**Neutrón** Partícula sin carga eléctrica del núcleo de un átomo.
**Nitrificación** Oxidación del nitrógeno del amoníaco para producir nitrato.
**Nitrosamina** Carcinógeno formado por la combinación de nitrito y aminoácidos.
**Nivel de bioseguridad (NBS)** Normas de seguridad para trabajar con microorganismos vivos en un laboratorio, cuatro niveles denominados NBS-1 a NBS-4.
**Nivel de energía** Energía potencial de un electrón de un átomo. Véase también *Órbita de electrones.*
**Nódulo de raíz** Crecimiento similar a un tumor en las raíces de ciertos vegetales que contienen bacterias simbióticas fijadoras de nitrógeno.
**Nomenclatura binomial** Sistema de dos nombres (género y epíteto de especie) para cada organismo; se denomina también nomenclatura científica.
**Nomenclatura científica** Véase *Nomenclatura binomial.*
**Núcleo** 1) Parte de un átomo formada por protones y neutrones. 2) Parte de una célula eucarionte que contiene el material genético.
**Nucleoide** Región de una célula bacteriana que contiene el cromosoma.
**Nucléolo** Región del núcleo de los eucariontes en la que se sintetiza el rRNA.
**Nucleósido** Compuesto formado por una base púrica o pirimídica y un azúcar pentosa.
**Nucleótido** Compuesto formado por una base púrica o pirimídica, una pentosa y un fosfato.
**Número atómico** Número de protones del núcleo de un átomo.
**Número de recambio** Número de moléculas de sustrato transformadas por molécula de enzima, por segundo.

**Objetivos** En un microscopio óptico compuesto, las lentes más próximas a la muestra.
**Ocular** En un microscopio óptico compuesto, la lente más próxima al operador.
**Oligoelemento** Elemento químico que se necesita en pequeñas cantidades para el crecimiento.
**Oligosacárido** Hidrato de carbono que consta de 2 a cerca de 20 monosacáridos.
**Oncogén** Gen que provoca la transformación maligna.
**Opa** Proteína de la membrana externa bacteriana; las células con Opa forman colonias opacas.
**Operador** Región del DNA adyacente a los genes estructurales; controla su transcripción.
**Operón** Los sitios del operador y del promotor, y los genes estructurales que controlan.
**Opsonización** Aumento de la fagocitosis cuando los microorganismos son recubiertos por ciertas proteínas séricas (opsoninas); también se denomina adherencia inmunitaria.

**Órbita de electrones** Región de un átomo donde los electrones orbitan alrededor del núcleo, que corresponde a un nivel de energía.
**Orden** Clasificación taxonómica entre clase y familia.
**Organismo indicador** Microorganismo, por ejemplo un coliforme, cuya presencia indica situaciones como contaminación fecal de los alimentos o del agua.
**Organótrofo** Véase *Heterótrofo.*
**Orgánulo** Estructura delimitada por una membrana dentro de las células eucariontes.
**Ósmosis** Movimiento neto de moléculas de solvente a través de una membrana con permeabilidad selectiva de una zona con menor concentración de soluto a una con mayor concentración.
**Ovoquiste** Cigoto enquistado de apicomplexa en el que se produce la división celular para formar el siguiente estadio infeccioso.
**Oxidación** Pérdida de electrones de una molécula.
**Oxidación-reducción** Reacción acoplada en la que una sustancia se oxida y otra se reduce; también se la denomina reacción de oxidorreducción o rédox.
**Oxigénico** Productor de oxígeno, como en la fotosíntesis de los vegetales y de las cianobacterias.
**Oxígeno singulete** Oxígeno molecular altamente reactivo ($O_2^-$).
**Ozono** $O_3$.

**Pápula** Elevación pequeña y sólida de la piel.
**Parálisis flácida** Pérdida del movimiento muscular, pérdida del tono muscular.
**Parasitismo** Relación simbiótica en la cual un organismo (el parásito) obtiene beneficios de otro (el huésped) sin proporcionarle beneficio alguno a cambio.
**Parásito** Organismo que obtiene nutrientes de un huésped vivo.
**Parasitología** Estudio científico de protozoos y vermes parásitos.
**Pared celular** Cubierta externa de la mayor parte de las células bacterianas, micóticas, de las algas y de los vegetales; en las bacterias, está compuesta por peptidoglucano.
**Pares de bases** Disposición de bases nitrogenadas en los ácidos nucleicos basada en puentes de hidrógeno; en el DNA, los pares de bases son A-T y G-C; en el RNA, los pares de bases son A-U y G-C.
**Pasteurización** Proceso de calentamiento leve para destruir microorganismos o patógenos de los desperdicios.
**Pasteurización de alta temperatura y corta duración (HTST, *high-temperature short-time*)** Pasteurización a 72 °C durante 15 segundos.
**Patogenia** Mecanismo por el cual se produce la enfermedad.
**Patogenicidad** Capacidad de un microorganismo de causar enfermedad superando las defensas de un huésped.
**Patógeno** Organismo causante de enfermedad.
**Patógeno oportunista** Microorganismo que en general no causa enfermedad, pero que en ciertas condiciones puede convertirse en un patógeno.
**Patología** Estudio científico de la enfermedad.
**Película** 1) Cubierta flexible de algunos protozoos. 2) Capa de suciedad en la superficie de un medio líquido.
**Penicilinas** Grupo de antibióticos producido por *Penicillium* (penicilinas naturales) o por agregado de cadenas laterales al anillo β-lactámico (penicilinas semisintéticas).
**Péptido antimicrobiano** Antibiótico con actividad bactericida y amplio espectro; *véase* Bacteriocina.
**Peptidoglucano** Molécula estructural de las paredes celulares bacterianas que contiene moléculas de N-acetilglucosamina, ácido N-acetilmurámico, cadena lateral tetrapeptídica y cadena lateral peptídica.
**Perforina** Proteína que forma un poro en una membrana celular diana, liberada por linfocitos T citotóxicos.
**Pericarditis** Inflamación del pericardio, la serosa que recubre el corazón.
**Período de convalecencia** Período de recuperación, cuando el cuerpo regresa a su estado previo a la enfermedad.
**Período de eclipse** Etapa de la multiplicación viral en la que no hay viriones completos e infecciosos.
**Período de incubación** Intervalo temporal entre la infección real y la primera aparición de cualquiera de los signos o los síntomas de la enfermedad.
**Período prodrómico** Tiempo que sigue al período de incubación, en el que aparecen los primeros síntomas de la enfermedad.
**Periplasma** Región de la pared celular de un microorganismo gramnegativo entre la membrana externa y la membrana citoplasmática.
**Perítrico** Organismo con flagelos distribuidos por toda la célula.
**Permeabilidad selectiva** Propiedad de una membrana plasmática que permite que la atraviesen determinados iones y moléculas, pero limita el paso de otros.
**Peroxidasa** Enzima que degrada el peróxido de hidrógeno: $H_2O_2 + 2H^+ \; 2H_2O$.
**Peroxígeno** Clase de desinfectantes esterilizantes de tipo oxidante.
**Peroxisoma** Orgánulo que oxida aminoácidos, ácidos grasos y alcohol.
**Peso atómico** Número total de protones y neutrones del núcleo de un átomo.
**Peso molecular** Suma de los pesos atómicos de todos los átomos que forman una molécula.
**pH** Símbolo de la concentración del ion hidrógeno ($H^1$); una medida de la acidez o alcalinidad relativa de una solución.
**Pilus (plural: pili)** Apéndice de una célula bacteriana utilizado para la conjugación y la motilidad deslizante.
**Pinocitosis** Ingestión de líquido por invaginación de la membrana plasmática en los eucariontes.
**Piocianina** Pigmento azul verdoso producido por *Pseudomonas aeruginosa.*
**Pirimidinas** Clase de bases de ácido nucleico que incluye uracilo, timina y citosina.
**Placa** Aclaramiento del césped bacteriano resultante de la lisis por fagos. Véase también *Placa dental.*
**Placa dental** Combinación de células bacterianas, dextrano y detritos que se adhieren a los dientes.
**Placas de Peyer** Órganos linfoides de la pared intestinal.
**Plancton** Organismos acuáticos que flotan libremente.
**Plantae** Reino compuesto por eucariontes multicelulares con celulosa en las paredes de sus células.
**Plasma** 1) Porción líquida de la sangre en la que están suspendidos los elementos formes. 2) Gases excitados empleados para esterilización.
**Plásmido** Molécula pequeña de DNA circular que se replica independientemente del cromosoma.
**Plásmido conjugativo** Plásmido procarionte que porta genes para pili sexuales y para la transferencia del plásmido a otra célula.
**Plásmido de desasimilación** Plásmido que contiene genes que codifican la producción de enzimas que activan el catabolismo de ciertos azúcares e hidratos de carbono inusuales.
**Plásmido T** Plásmido de *Agrobacterium* que porta genes para la inducción de tumores en vegetales.
**Plásmido Ti** Plásmido inductor de tumores que puede ser incorporado al cromosoma huésped de un vegetal; hallado en *Agrobacterium.*
**Plasmocito** Célula en la que se diferencia un linfocito B activado; los plasmocitos elaboran anticuerpos específicos.
**Plasmodio** 1) Masa multinucleada de protoplasma, como en los hongos limosos plasmodiales. 2) Cuando se refiere al género *Plasmodium,* alude al agente etiológico del paludismo.
**Plasmogamia** Fusión del citoplasma de dos células; se produce en el estadio sexual del ciclo vital de los hongos.
**Plasmólisis** Pérdida de agua de una célula en un medio hipertónico.
**Pleomorfo** Que posee varias formas, una característica de ciertas bacterias.
**Pluripotencial** Célula que puede diferenciarse en varios tipos diferentes de células tisulares.
**PMAP (patrones moleculares asociados a patógenos)** Moléculas presentes en patógenos y no en uno mismo.
**Polímero** Molécula formada por una secuencia de moléculas similares o monómeros.
**Polipéptido** 1) Cadena de aminoácidos. 2) Grupo de antibióticos.
**Polisacárido** Hidrato de carbono formado por 8 o más monosacáridos unidos a través de síntesis por deshidratación.
**Porinas** Tipo de proteína presente en la membrana externa de las paredes celulares de las bacterias gramnegativas que permite el pasaje de moléculas pequeñas.
**Poro anal** En ciertos protozoos, sitio para la eliminación de desechos.
**Poro nuclear** Abertura de la membrana nuclear a través de la cual ingresan y salen materiales del núcleo.
**Portador** Organismo (en general, se refiere a seres humanos) que alberga patógenos y los transmite a otros.
**Postulados de Koch** Criterios empleados para determinar el agente causal de las enfermedades infecciosas.
**Prebióticos** Sustancias químicas que promueven el crecimiento de bacterias beneficiosas en el cuerpo.
**Presión osmótica** Fuerza con la cual se mueve un solvente de una solución con menor concentración de soluto a una solución con mayor concentración.

**Prevalencia** Fracción de una población que tiene una enfermedad específica en un momento dado.
**Prion** Agente infeccioso autorreplicativo compuesto por proteínas, sin ácidos nucleicos detectables.
**Probióticos** Microbios inoculados en un huésped para ocupar un nicho e impedir el crecimiento de patógenos.
**Procarionte** Célula cuyo material genético no está delimitado por una membrana nuclear.
**Producción en lotes** Proceso industrial en el que las células crecen durante un período después del cual se recolecta el producto.
**Producto de xenotrasplante** Injerto de tejido proveniente de otra especie; también se lo denomina xenotrasplante.
**Productor primario** Organismo autótrofo, sea quimiótrofo o fotótrofo, que convierte el dióxido de carbono en compuestos orgánicos.
**Profago** DNA del fago insertado en el DNA de la célula huésped.
**Profiláctico** Elemento utilizado para prevenir una enfermedad.
**Proglótide** Segmento del cuerpo de un cestodo que contiene los órganos masculinos y femeninos.
**Promotor** En la cadena de DNA, sitio de inicio de la transcripción del RNA por la RNA polimerasa.
**Prostaglandina** Sustancia similar a una hormona que liberan las células dañadas e intensifica la inflamación.
**Prosteca** Pedúnculo o brote que protruye de una célula procarionte.
**Proteasa** Enzima que digiere proteínas (enzimas proteolíticas).
**Proteína** Molécula que contiene carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno (y azufre); algunas proteínas poseen una estructura helicoidal y otras son láminas plegadas.
**Proteína antiviral** Proteína que se sintetiza en respuesta al interferón y bloquea la multiplicación viral.
**Proteína M** Proteína de las paredes celulares y las fibrillas de los estreptococos resistente al calor y a los ácidos.
**Proteína transportadora** Proteína transportadora de la membrana plasmática.
**Proteínas de fase aguda** Proteínas séricas cuya concentración cambia por lo menos un 25% durante la inflamación.
**Proteincinasa** Enzima que activa otra proteína mediante el agregado de un P proveniente del ATP.
**Proteobacterias** Bacterias gramnegativas, quimioheterótrofas, que tienen una secuencia rúbrica (*signature*) de rRNA.
**Proteómica** Ciencia para la determinación de la totalidad de las proteínas expresadas en una célula.
**Protista** Término empleado para eucariontes unicelulares y multicelulares simples; por lo general, protozoos y algas.
**Protón** Partícula con carga positiva del núcleo de un átomo.
**Protoplasto** Bacteria grampositiva o célula vegetal tratada para eliminar su pared celular.
**Protozoo** Organismo eucarionte unicelular, por lo general, quimioheterótrofo.
**Provirus** DNA viral que está integrado en el DNA de la célula huésped.
**Proyecto Microbioma Humano** Proyecto para caracterizar las comunidades microbianas halladas en el cuerpo humano.
**Prueba de aglutinación directa** Utilización de anticuerpos conocidos para identificar un antígeno desconocido unido a una célula.
**Prueba de aglutinación en portaobjetos** Método para la identificación de un antígeno mediante su combinación con un anticuerpo específico en un portaobjetos.
**Prueba de aglutinación indirecta (pasiva)** Prueba de aglutinación que utiliza antígenos solubles adheridos a látex o a otras partículas pequeñas.
**Prueba de Ames** Procedimiento que utiliza bacterias para identificar carcinógenos potenciales.
**Prueba de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN)** Prueba para identificar un organismo sin cultivarlo haciendo copias (amplificando) secuencias de ácido nucleico que son específicas del organismo que se desea detectar.
**Prueba de diagnóstico rápido (PDR)** Prueba que permite el diagnóstico de una enfermedad en el término de algunos minutos.
**Prueba de dilución de uso práctico** Método para determinar la eficacia de un desinfectante mediante el empleo de diluciones seriadas.
**Prueba de dilución en caldo** Método para determinar la concentración inhibitoria mínima mediante diluciones seriadas de un fármaco antimicrobiano.
**Prueba de fermentación** Método utilizado para determinar si una bacteria o levadura fermenta un hidrato de carbono específico; por lo general, se realiza en un caldo peptonado que contiene el hidrato de carbono, un indicador de pH y un tubo invertido para atrapar el gas.
**Prueba de inhibición de la hemaglutinación viral** Prueba de neutralización en la que los anticuerpos contra un virus particular impiden que este aglutine los glóbulos rojos in vitro.
**Prueba de inmunodifusión** Prueba que consiste en reacciones de precipitación que se producen en un medio de gel de agar.
**Prueba de inmunofluorescencia directa (IFD)** Prueba que utiliza anticuerpos fluorescentes para detectar la presencia de un antígeno.
**Prueba de Kirby-Bauer** Véase *Antibiograma por difusión.*
**Prueba de la lepromina** Prueba cutánea para determinar la presencia de anticuerpos contra *Mycobacterium leprae,* la causa de la lepra.
**Prueba de la reagina plasmática rápida (RPR)** Prueba serológica para sífilis.
**Prueba de precipitación en anillo** Prueba de precipitación llevada a cabo en un tubo capilar.
**Prueba E** Prueba de difusión en agar para determinar la sensibilidad a antibióticos mediante el empleo de una tira plástica impregnada con distintas concentraciones de un antibiótico.
**Prueba FTA-ABS** Prueba de inmunofluorescencia indirecta para detectar sífilis.
**Prueba VDRL** Prueba de detección sistemática rápida de anticuerpos contra *Treponema pallidum.* (VDRL es el acrónimo de Venereal Disease Research Laboratory).
**Pruebas serológicas** Técnicas para identificar un microorganismo sobre la base de su reacción con anticuerpos.
**Puente de hidrógeno** Enlace entre un átomo de hidrógeno unido en forma covalente con oxígeno o nitrógeno y otro átomo de hidrógeno unido en forma covalente con oxígeno o nitrógeno.
**Puerta de entrada** Vía por la cual un patógeno ingresa en el cuerpo.
**Puerta de salida** Vía por la cual un patógeno abandona el cuerpo.
**Punto de muerte térmica (PMT)** Temperatura necesaria para causar la muerte de todas las bacterias de un cultivo líquido en 10 minutos.
**Purinas** Clase de bases de ácido nucleico que incluye la adenina y la guanina.
**Pus** Acumulación de fagocitos y células bacterianas muertos, y de líquido.
**Pústula** Pequeña elevación de la piel con pus en su interior.

**Queratina** Proteína presente en la epidermis, el pelo y las uñas.
**Química** Ciencia que estudia las interacciones entre los átomos y las moléculas.
**Quimioautótrofo** Organismo que utiliza una sustancia química inorgánica como fuente de energía y $CO_2$ como fuente de carbono.
**Quimiocina** Citocina que induce, por quimiotaxis, la migración de leucocitos hacia las áreas infectadas.
**Quimioheterótrofo** Organismo que utiliza moléculas orgánicas como fuente de carbono y energía.
**Quimioósmosis** Mecanismo que utiliza un gradiente de protones a través de una membrana citoplasmática para generar ATP.
**Quimiotaxis** Movimiento en respuesta a la presencia de una sustancia química.
**Quimioterapia** Tratamiento de una enfermedad con sustancias químicas (se emplea en particular para designar el tratamiento del cáncer con sustancias químicas).
**Quimiótrofo** Organismo que utiliza reacciones de oxidorreducción como fuente principal de energía.
**Quiste** Saco o bolsa con una pared definida que contiene líquido u otro material; también, cápsula protectora de algunos protozoos.

**R** Se utiliza para representar grupos no funcionales de una molécula. Véase también *Factor de resistencia.*
**Radiación ionizante** Radiación de alta energía con una longitud de onda menor de 1 nm; provoca ionización. Los rayos X y los rayos gamma son ejemplos.
**Radiación no ionizante** Radiación de longitud de onda corta que no produce ionización; por ejemplo, la radiación ultravioleta.
**Radical hidroxilo** Forma tóxica del oxígeno (OH•) formada en el citoplasma por radiación ionizante y respiración aeróbica.
**Radical libre** Compuesto con un electrón no apareado. Véase *Superóxido.*
**Radical superóxido** Anión tóxico ($O_2^-$) con un electrón no apareado.
**RE liso** Retículo endoplasmático sin ribosomas.
**RE rugoso** Retículo endoplasmático con ribosomas en su superficie.
**Reacción de Arthus** Inflamación y necrosis en el sitio de inyección de un suero extraño, debido a la formación de inmunocomplejos.

**Reacción de condensación** Reacción química en la cual se libera una molécula de agua; también se denomina síntesis por deshidratación.
**Reacción de descomposición** Reacción química en la que se rompen los enlaces para producir partes más pequeñas de una molécula grande.
**Reacción de intercambio** Reacción química que tiene componentes de síntesis y de descomposición.
**Reacción de precipitación** Reacción entre antígenos solubles y anticuerpos multivalentes para formar agregados visibles.
**Reacción de síntesis** Reacción química en la que se combinan dos o más átomos para formar una molécula nueva y más grande.
**Reacción dependiente de luz (reacción lumínica)** Proceso por el cual se utiliza la energía lumínica para convertir ADP y fosfato en ATP. Véase también *Fotofosforilación.*
**Reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*)** Técnica que utiliza la enzima DNA polimerasa para formar múltiples copias de un DNA molde in vitro. Véase también *cDNA.*
**Reacción endergónica** Reacción química que requiere energía.
**Reacción exergónica** Reacción química que libera energía.
**Reacción química** Proceso por el cual se forman o se rompen enlaces entre átomos.
**Reacción rédox** Véase *Oxidación-reducción.*
**Reacción reversible** Reacción química en la que los productos finales pueden revertir con facilidad a las moléculas originales.
**Reacciones independientes de luz (reacciones de oscuridad)** Proceso por el cual los electrones y la energía proveniente del ATP se utilizan para reducir el $CO_2$ a azúcar. Véase también *Ciclo de Calvin-Benson.*
**RecA** Cataliza la unión de las cadenas de DNA, facilita la recombinación del DNA.
**Receptor** Sitio de unión para un patógeno en una célula huésped.
**Rechazo hiperagudo** Rechazo muy rápido del tejido trasplantado, por lo general en caso de tejido proveniente de fuentes no humanas.
**Recombinación genética** Proceso de unión de fragmentos de DNA de diferentes fuentes.
**Recuento de placas** Método de determinación del número de bacterias de una muestra mediante el recuento de la cantidad de unidades formadoras de colonias en un medio de cultivo sólido.
**Recuento microscópico directo** Enumeración de células mediante la observación a través de un microscopio.
**Redia** Estado larvario de los trematodos que se reproduce de manera asexual para producir cercarias.
**Reducción** Agregado de electrones a una molécula.
**Reino** Clasificación taxonómica entre dominio y filo.
**Reloj molecular** Tiempo de evolución basado en las secuencias nucleotídicas de los organismos.
**Renina** Enzima que forma cuajo como parte de la fermentación de cualquier producto lácteo; en un principio, provenía de estómago de ternero; en la actualidad, es producida por hongos filamentosos y bacterias.
**Reparación por escisión de nucleótidos** Reparación del DNA que implica la eliminación de nucleótidos defectuosos y la sustitución por nucleótidos funcionales.
**Repeticiones cortas en tándem (STR, *short tandem repeats*)** Secuencias repetidas de 2 a 5 nucleótidos.
**Repique** Método de inoculación de una serie de medios de cultivo sólidos, mínimos, a partir de una placa original para producir el mismo patrón de colonias en cada placa.
**Replicación semiconservadora** Proceso de replicación del DNA en el cual cada molécula de DNA bicatenario contiene una cadena original y una cadena nueva.
**Represión** Proceso por el cual una proteína represora puede interrumpir la síntesis de una proteína.
**Represión por catabolito** Inhibición del metabolismo de fuentes de carbono alternativas por la glucosa.
**Represor** Proteína que se une al sitio operador para impedir la transcripción.
**Reservorio de infección** Fuente continua de infección.
**Resistencia** Capacidad de protegerse de las enfermedades a través de la inmunidad innata y adquirida.
**Resolución** Capacidad de distinguir detalles finos con un instrumento de aumento; también se denomina poder de resolución.
**Respiración** Serie de reacciones rédox en una membrana que genera ATP; el aceptor final de electrones suele ser una molécula inorgánica.
**Respiración aeróbica** Respiración en la que el aceptor final en la cadena transportadora de electrones es el oxígeno molecular ($O_2$).
**Respiración anaeróbica** Respiración en la que el aceptor final en la cadena transportadora de electrones es una molécula inorgánica distinta del oxígeno molecular ($O_2$), por ejemplo, un ion nitrato o $CO_2$.
**Respiración celular** Véase *Respiración.*
**Respuesta anamnésica** Véase *Respuesta de memoria.*
**Respuesta de memoria** Elevación rápida del título de anticuerpos tras la exposición a un antígeno después de la respuesta primaria contra ese antígeno; también se la denomina respuesta anamnésica o respuesta secundaria.
**Respuesta primaria** Producción de anticuerpos en respuesta al primer contacto con un antígeno. Véase también *Respuesta de memoria.*
**Respuesta secundaria** Véase *Respuesta de memoria.*
**Retículo endoplasmático (RE)** Red membranosa de las células eucariontes que conecta la membrana plasmática con la membrana nuclear.
**Retorta** Dispositivo para la esterilización de los alimentos enlatados comercialmente mediante el empleo de vapor a presión; opera con el mismo principio que una autoclave pero es mucho más grande.
**RFLP (*Restriction fragment length polymorphism*)** Polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción; fragmento que resulta de la digestión del DNA por enzimas de restricción.
**Ribosa** Azúcar de cinco carbonos (pentosa) que forma parte de las moléculas de ribonucleótido y de RNA.
**Ribosoma** Sitio de síntesis de proteínas de una célula, compuesto por RNA y proteína.
**Ribotipificación** Clasificación o identificación de bacterias sobre la base de los genes de rRNA.
**Ribozima** Enzima compuesta por RNA que actúa específicamente sobre cadenas de RNA para eliminar intrones, y producir el corte y empalme de los exones restantes.
**Riesgo relativo** Comparación del riesgo de enfermedad en dos grupos.
**Rizoide** Hifa similar a una raíz que fija un hongo a una superficie.
**RNA de transferencia (tRNA)** Tipo de molécula de RNA que lleva aminoácidos al sitio ribosómico donde son incorporados a las proteínas.
**RNAi** Interferencia por RNA; detiene la expresión génica en el momento de la transcripción utilizando un RNA de interferencia corto para formar RNA bicatenario.
**RNA mensajero (mRNA)** Tipo de molécula de RNA que dirige la incorporación de aminoácidos a las proteínas.
**RNA ribosómico (rRNA)** Tipo de molécula de RNA que forma los ribosomas.

**S (unidad Svedberg)** Indica la velocidad relativa de sedimentación durante la ultracentrifugación a alta velocidad.
**Sal** Sustancia que se disuelve en agua a cationes y aniones, ninguno de los cuales es $H^+$ u $OH^-$.
**Sanitización** Eliminación de microbios de los cubiertos y las áreas de preparación de alimentos.
**Saprófito** Organismo que obtiene sus nutrientes a partir de materia orgánica en descomposición.
**Sarcina** 1) Grupo de ocho bacterias que permanecen empaquetadas después de su división. 2) Cuando se escribe como género, *Sarcina* hace referencia a cocos anaerobios grampositivos.
**Saturación** 1) Condición en la que el sitio activo de una enzima está siempre ocupado por el sustrato o el producto. 2) En un ácido graso, ausencia de dobles enlaces.
**Saxitoxina** Neurotoxina producida por ciertos dinoflagelados.
**Secuencia de inserción (SI)** La clase más simple de transposón.
**Secuenciación de fragmentos escogidos al azar (*shotgun sequencing*)** Técnica para la determinación de la secuencia de nucleótidos en el genoma de un organismo.
**Secuenciación del DNA** Proceso mediante el cual se determina la secuencia nucleotídica del DNA.
**Secuenciación del RNA ribosómico (rRNA)** Determinación del orden de las bases nucleotídicas del rRNA.
**Selección artificial** Selección de un organismo de una población para que crezca, debido a sus rasgos deseables.
**Selección clonal** Desarrollo de clones de células B y T contra un antígeno específico.
**Selección natural** Proceso por el cual los organismos con ciertas características hereditarias tienen mayor probabilidad de sobrevivir y reproducirse que organismos con otras características.

**Selección negativa (indirecta)** Proceso de identificación de mutaciones mediante la selección de células que no crecen en los métodos de repique.
**Selección positiva (directa)** Procedimiento para seleccionar células mutantes mediante su crecimiento.
**Selección tímica** Eliminación de células T que no reconocen antígenos propios (complejo mayor de histocompatibilidad).
**Sensibilidad** Porcentaje de muestras positivas correctamente detectadas por una prueba diagnóstica.
**Sepsis** Presencia de una toxina o un organismo patógeno en sangre y tejidos.
**Sepsis por gramnegativos** Shock séptico causado por endotoxinas de microorganismos gramnegativos.
**Sepsis por grampositivos** Shock séptico causado por bacterias grampositivas.
**Septicemia** Proliferación de patógenos en la sangre, acompañada de fiebre; algunas veces provoca daño de los órganos.
**Seroconversión** Cambio de la respuesta de una persona contra un antígeno en una prueba serológica.
**Serología** Rama de la inmunología que estudia el suero sanguíneo y las reacciones antígeno-anticuerpo in vitro.
**Serotipo** Véase *Serovariedad, Serovar.*
**Serovariedad o serovar** Variación dentro de una especie; también se denomina serotipo.
**Seudohifa** Cadena corta de células micóticas que se produce por la falta de separación de las células hijas después de la brotación.
**Seudópodo** Extensión de una célula eucarionte que colabora en la locomoción y la alimentación.
**Shock** Toda disminución de la presión arterial potencialmente mortal. Véase también *Shock séptico.*
**Shock endotóxico** Véase *Sepsis por gramnegativos.*
**Shock séptico** Disminución súbita de la presión arterial inducida por toxinas bacterianas.
**Sicrófilo** Organismo que crece de forma óptima a 15 °C y no se desarrolla por encima de 20 °C; microorganismo con afinidad por el frío.
**Sicrótrofo** Organismo que es capaz de crecer entre cerca de 0 y 30 °C.
**Sideróforo** Proteínas bacterianas que se unen al hierro.
**Signo** Cambio debido a una enfermedad que una persona puede observar y medir.
**Silenciamiento génico** Mecanismo para inhibir la expresión de genes. Véase *RNAi.*
**Simbiosis** Convivencia de dos organismos o poblaciones diferentes.
**Sincitio** Célula gigante multinucleada que resulta de ciertas infecciones virales.
**Síndrome** Grupo específico de signos y síntomas que acompañan a una enfermedad.
**Sinergismo** Principio por el cual la eficacia de dos fármacos utilizados de modo simultáneo es mayor que la de cada uno por separado.
**Síntesis por deshidratación** Véase *Reacción de condensación.*
**Síntoma** Cambio en la función del cuerpo, apreciado por el paciente, como consecuencia de una enfermedad.
**siRNA** RNA de interferencia pequeño; intermediario en el proceso de interferencia por RNA (RNAi) en el cual el RNA bicatenario largo ha sido cortado en RNA bicatenario corto (~ 21 nucleótidos).
**Sistema de grupos sanguíneos AB0** Clasificación de los glóbulos rojos sobre la base de la presencia de los antígenos hidrocarbonados A y B.
**Sistema de lodos activados** Proceso utilizado para el tratamiento secundario de aguas residuales en el cual se mantienen lotes de aguas residuales en tanques muy aireados; para garantizar la presencia de microbios eficaces en la degradación de aguas residuales, cada lote se inocula con lodo proveniente de un lote previo rico en bacterias degradadoras.
**Sistema fagocítico mononuclear** Sistema de macrófagos fijos localizado en el bazo, el hígado, los ganglios linfáticos y la médula ósea roja.
**Sistema nervioso central (SNC)** Cerebro y médula espinal. Véase también *Sistema nervioso periférico.*
**Sistema nervioso periférico (SNP)** Nervios que conectan las partes periféricas del cuerpo con el sistema nervioso central.
**Sistema reticuloendotelial** Véase *Sistema fagocítico mononuclear.*
**Sistemática** Ciencia que organiza grupos de organismos en una jerarquía.
**Sitio (tejido) privilegiado** Zona del cuerpo (o tejido) que no desencadena una respuesta inmunitaria.
**Sitio activo** Región de una enzima que interactúa con el sustrato.
**Sitio alostérico** Sitio de una enzima al que se une un inhibidor no competitivo.
**Sitio de unión al antígeno** Sitio de un anticuerpo que se une a un determinante antigénico.
**SNP (*single-nucleotide polymorphism*)** Polimorfismo de nucleótido único. Variaciones de un único par de bases en los genomas de una población, hallado en por lo menos el 1% de la población.
**snRNP (*small nuclear ribonucleoprotein*)** Ribonucleoproteína nuclear pequeña. Transcrito corto de RNA más proteína que se combina con el pre-mRNA para eliminar intrones y unir los exones.
**Sobreinfección** Crecimiento de un patógeno que ha desarrollado resistencia a un fármaco antimicrobiano que está en uso; crecimiento de un patógeno oportunista.
**Solución hipertónica** Solución que tiene una concentración más alta de solutos que una solución isotónica.
**Solución hipotónica** Solución que tiene una menor concentración de solutos que una solución isotónica.
**Solución isotónica** Solución en la que, después de la inmersión de una célula, la presión osmótica es igual a ambos lados de la membrana celular.
**Soluto** Sustancia disuelta en otra sustancia.
**Solvente** Medio disolvente.
**Sonda de DNA** Cadena simple, corta y marcada de DNA o RNA utilizada para localizar su cadena complementaria en una cantidad de DNA.
***Southern blot*** Técnica que utiliza sondas de DNA para detectar la presencia de DNA específico en fragmentos de restricción separados por electroforesis.
**Suero** Líquido que queda tras la coagulación del plasma sanguíneo; contiene anticuerpos (inmunoglobulinas).
**Suero de la leche** Porción líquida de la leche que se separa del cuajo.
**Superantígeno** Antígeno que activa muchas células T diferentes y, por consiguiente, desencadena una gran respuesta inmunitaria.
**Supermicrobio** Bacteria resistente a una gran cantidad de antibióticos.
**Superóxido dismutasa (SOD)** Enzima que destruye los radicales libres superóxido:

$$O_2^- + O_2^- + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$$

**Susceptibilidad** Falta de resistencia a una enfermedad.
**Sustancia polimérica extracelular (SPE)** Glucocáliz que permite que las bacterias se adhieran a diversas superficies.
**Sustitución de bases** Reemplazo de una sola base del DNA por otra base, lo que causa una mutación; también se denomina mutación puntual.
**Sustrato** Cualquier compuesto con el que reacciona una enzima.

**Tabique** Panel que atraviesa la hifa de un hongo.
**Tallo** Toda la estructura vegetativa o cuerpo de un hongo, liquen o alga.
**Tampón (*buffer*)** Sustancia que tiende a estabilizar el pH de una solución.
**Taquizoíto** Trofozoíto de crecimiento rápido de un protozoo.
**TARAA (terapia antirretroviral altamente activa)** Combinación de fármacos utilizados para tratar la infección por HIV.
**Tasa de morbilidad** Número de personas afectadas por una enfermedad en un período dado en relación con la población total.
**Tasa de mortalidad** Cantidad de muertes secundarias a una enfermedad en un período dado en relación con la población total.
**Tasa de mutación** Probabilidad de que un gen mute cada vez que la célula se divide.
**Taxis** Movimiento en respuesta a un estímulo ambiental.
**Taxones** Subdivisiones utilizadas para clasificar organismos, por ejemplo, dominio, reino, filo.
**Taxonomía** Ciencia que se ocupa de la clasificación de los organismos.
**TCR (*T cell receptors* [receptores de células T])** Moléculas de las células T que reconocen antígenos.
**Técnica de inmunofluorescencia (IF)** Herramienta diagnóstica que emplea anticuerpos marcados con fluorocromos que se visualizan mediante un microscopio de fluorescencia.
**Técnicas asépticas** Técnicas de laboratorio utilizadas para minimizar la contaminación.
**Tecnología de DNA recombinante (rDNA)** Producción y manipulación de material genético in vitro; también se la denomina ingeniería genética.
**Tejido propio** Tejido huésped.
**Teleomorfo** Estadio sexual del ciclo vital de un hongo; también se refiere a un hongo que produce esporas tanto sexuales como asexuales.
**Telómero** Regiones no codificantes del DNA en los extremos de los cromosomas eucariontes.

**Temperatura máxima de crecimiento** Temperatura máxima a la que puede crecer una especie.
**Temperatura mínima de crecimiento** La temperatura más baja a la cual crece una especie.
**Temperatura óptima de crecimiento** Temperatura a la cual crece mejor una especie.
**Tenia** Gusano plano perteneciente a la clase Cestoda.
**Teoría celular** Todos los organismos vivos están compuestos por células y se originan en células preexistentes.
**Teoría de la colisión** Principio según el cual las reacciones químicas se producen porque se obtiene energía cuando chocan las partículas.
**Teoría endosimbiótica** Modelo de la evolución de eucariontes que afirma que los orgánulos se originaron a partir de células procariontes residentes en el interior de un huésped procarionte.
**Teoría germinal de la enfermedad** Principio según el cual los microorganismos causan enfermedad.
**Terapia génica** Tratamiento de una enfermedad mediante la sustitución de genes anormales.
**Terminador** Sitio de la cadena de DNA en el que finaliza la transcripción.
**Termodúrico** Termorresistente.
**Termófilo** Organismo cuya temperatura óptima de crecimiento oscila entre 50 y 60 °C; microorganismo con afinidad por el calor.
**Termófilo extremo** Véase *Hipertermófilo.*
**Tétrada** Grupo de cuatro cocos.
**Tiempo de generación** Tiempo necesario para que una célula o población duplique su número.
**Tiempo de muerte térmica (TMT)** Tiempo necesario para destruir todas las bacterias de un cultivo líquido a una temperatura dada.
**Tiempo de reducción decimal (TRD)** Tiempo (en minutos) necesario para destruir el 90% de una población bacteriana a una temperatura dada; también se denomina valor D.
**Tilacoide** Membrana que contiene clorofila de un cloroplasto. Un tilacoide bacteriano también se denomina cromatóforo.
**Timo** Órgano de los mamíferos responsable de la maduración del sistema inmunitario.
**Tinción negativa** Procedimiento que da como resultado bacterias incoloras contra un fondo coloreado.
**Tintura** Solución hidroalcohólica.
**Tiña** Infección micótica del pelo, la piel o las uñas.
**Tipificación por fagos o fagotipia** Método de identificación de las bacterias mediante la utilización de cepas específicas de bacteriófagos.
**Título** Estimación de la cantidad de anticuerpos o virus de una solución, determinada por dilución seriada y expresada como la inversa de la dilución.
**Título de anticuerpos** Cantidad de anticuerpos en el suero.
**TLR (*toll-like receptor* [receptor de tipo toll])** Proteínas transmembrana de las células inmunitarias, que reconocen los patógenos y activan una respuesta inmunitaria dirigida contra dichos patógenos.
**Topoisomerasa** Enzima que relaja el superenrollamiento del DNA antes de la forma de replicación; separa los círculos de DNA al final de la replicación del DNA.
**Tormenta de citocinas** Sobreproducción de citocinas; puede dañar el cuerpo humano.
**Toxemia** Presencia de toxinas en la sangre.
**Toxicidad selectiva** Propiedad de algunos fármacos antimicrobianos de ser tóxicos para un microorganismo y no tóxicos para el huésped.
**Toxigenicidad** Capacidad de un microorganismo de producir una toxina.
**Toxina** Toda sustancia venenosa producida por un microorganismo.
**Toxina A-B** Exotoxinas bacterianas formadas por dos polipéptidos.
**Toxina Shiga** Exotoxina producida por *Shigella dysenteriae* y *E. coli* enterohemorrágica.
**Toxoide** Toxina inactivada.
**Traducción** Utilización del mRNA como molde en la síntesis de proteínas.
**Trans** Átomos de hidrógeno en lados opuestos a través de un doble enlace de un ácido graso. Véase *Cis.*
**Transaminación** Transferencia de un grupo amino de un aminoácido a otro ácido orgánico.
**Transcripción** Proceso de síntesis de RNA a partir de un molde de DNA.
**Transcriptasa inversa** DNA polimerasa dependiente de RNA; enzima que sintetiza un DNA complementario a partir de un molde de RNA.
**Transducción** Transferencia de DNA de una célula a otra por medio de un bacteriófago. Véanse también *Transducción generalizada; Transducción especializada.*
**Transducción especializada** Proceso de transferencia de un fragmento de DNA celular adyacente a un profago a otra célula.
**Transducción generalizada** Transferencia de fragmentos de cromosomas bacterianos de una célula a otra por un bacteriófago.
**Transferencia génica horizontal** Transferencia de genes entre dos organismos de la misma generación. Véase también *Transferencia génica vertical.*
**Transferencia génica vertical** Transferencia de genes de un organismo o célula a su descendencia.
**Transferrina** Proteína humana de unión al hierro que reduce el hierro disponible para un patógeno.
**Transformación** 1) Proceso por el cual se transfieren genes de una bacteria a otra como DNA "desnudo" en solución. 2) Conversión de una célula normal en una cancerosa.
**Translocación de grupo** En los procariontes, transporte activo en el cual una sustancia es alterada químicamente durante el transporte a través de la membrana plasmática.
**Transmisión biológica** Transmisión de un patógeno de un huésped a otro, cuando el patógeno se reproduce en el vector.
**Transmisión mecánica** Proceso por el que los artrópodos transmiten infecciones al transportar patógenos en sus patas y otras partes del cuerpo.
**Transmisión por contacto directo** Método de diseminación de la infección de un huésped a otro a través de alguna clase de asociación próxima entre los huéspedes.
**Transmisión por contacto** Diseminación de la enfermedad por contacto directo o indirecto o por medio de gotitas.
**Transmisión por contacto indirecto** Diseminación de patógenos por fómites (objetos inanimados).
**Transmisión por microgotas** Transmisión de la infección por pequeñas gotas líquidas que transportan microorganismos.
**Transporte activo** Movimiento neto de una sustancia a través de una membrana contra un gradiente de concentración; exige gasto de energía por parte de la célula.
**Transposón** Pequeño fragmento de DNA que puede moverse de una molécula de DNA a otra.
**Tratamiento 12D** Proceso de esterilización que produce una disminución de la cantidad de endosporas de *Clostridium difficile* de 12 ciclos logarítmicos.
**Tratamiento con temperaturas ultraelevadas (TUE)** Método para el tratamiento de los alimentos con temperaturas elevadas (140-150 °C) durante períodos muy breves para esterilizarlas de modo que puedan almacenarse a temperatura ambiente.
**Tratamiento primario de aguas residuales** Eliminación de sólidos de las aguas residuales al dejarlas sedimentar y mantenerlas durante un tiempo en tanques o estanques.
**Tratamiento secundario de aguas residuales** Degradación biológica de la materia orgánica en las aguas de desecho tras el tratamiento primario.
**Tratamiento terciario de aguas residuales** Método de tratamiento de aguas residuales que sigue al tratamiento secundario convencional; se eliminan los contaminantes no biodegradables y los nutrientes minerales en general por medios químicos o físicos.
**Tratamientos equivalentes** Métodos diferentes que tienen el mismo efecto sobre el control del crecimiento microbiano.
**Trematodo** Gusano plano perteneciente a la clase Trematoda.
**Triglicérido** Lípido simple formado por glicerol y tres ácidos grasos.
**Trofofase** Período de la curva de producción de una población industrial de células en el cual se forman los metabolitos primarios; período de crecimiento logarítmico rápido. Véase también *Idiofase.*
**Trofozoíto** Forma vegetativa de un protozoo.
**Turbidez** Aspecto turbio de una suspensión.

**Ubiquinona** Transportador no proteico de bajo peso molecular de la cadena transportadora de electrones; también se la denomina coenzima Q.
**UFC (Unidad formadora de colonias)** Colonias bacterianas visibles en medios sólidos.
**UFP (unidades formadoras de placa)** Aclaramiento visible en un cultivo bacteriano causado por lisis de células bacterianas por bacteriófagos.

**Vacuna** Preparado de microorganismos muertos, inactivados o atenuados, o de toxoide, para inducir inmunidad activa de manera artificial.
**Vacuna acelular** Vacuna constituida por fracciones antigénicas de células.
**Vacuna atenuada** Vacuna que contiene microorganismos vivos, atenuados (debilitados).
**Vacuna BCG** Cepa viva atenuada de *Mycobacterium bovis* utilizada para conferir inmunidad contra la tuberculosis.
**Vacuna conjugada** Vacuna que consta del antígeno deseado y de otras proteínas.
**Vacuna de ácidos nucleicos** Vacuna constituida por DNA, por lo general en forma de un plásmido.
**Vacuna de subunidades** Vacuna formada por fragmentos antigénicos.
**Vacuna DTaP** Vacuna combinada usada para inducir inmunidad activa que contiene toxoides diftérico y tetánico y fragmentos celulares de *Bordetella pertussis.*
**Vacuna recombinante** V acuna elaborada mediante técnicas de DNA recombinante.
**Vacunación** Procedimiento destinado a conferir inmunidad mediante la administración de una vacuna; también se denomina inmunización.
**Vacuola** Inclusión intracelular; en las células eucariontes, rodeada por una membrana plasmática; en las células procariontes, rodeada por una membrana proteinácea.
**Vacuola de gas** Inclusión procarionte para la compensación de flotabilidad.
**Valencia** Capacidad de combinación de un átomo o una molécula.
**Valor D** Véase *Tiempo de reducción decimal.*
**Vancomicina** Antibiótico que inhibe la síntesis de la pared celular.
**Variación antigénica** Cambios de los antígenos de superficie que se producen en una población microbiana.
**Variolización** Método antiguo de vacunación que se basaba en el empleo de material infectado proveniente de un paciente.
**Vasodilatación** Dilatación o agrandamiento de los vasos sanguíneos.
**Vector** 1) Plásmido o virus utilizado en ingeniería genética para insertar genes en una célula. 2) Artrópodo que transporta microorganismos patógenos de un huésped a otro.
**Vector lanzadera o versátil** Plásmido que puede existir en varias especies diferentes; se lo utiliza en ingeniería genética.
**Vegetativo** Se refiere a las células implicadas en la obtención de nutrientes, en oposición a la reproducción.
**Vehículo de transmisión** Reservorio inanimado que transmite un patógeno.
**Vesícula** 1) Elevación pequeña de la piel que contiene suero. 2) Cuerpos ovales y pequeños formados en las raíces de los vegetales por micorrizas.
**Vesícula de almacenamiento** Orgánulos que se forman a partir del complejo de Golgi; contienen proteínas sintetizadas en el RE rugoso y transformadas en el complejo de Golgi.
**Vesícula de transferencia** Sacos o bolsas unidos a la membrana que movilizan las proteínas del complejo de Golgi a zonas específicas de la célula.
**Vesícula de transporte** Sacos o bolsas unidos a la membrana que transportan las proteínas del RE rugoso al complejo de Golgi.
**Vesícula secretora** Saco o bolsa limitado por una membrana producido por el RE que transporta material sintetizado en el citoplasma.
**Vesiculización por apoptosis** Protrusión de la membrana plasmática cuando muere la célula.
**Vía anfibólica** Vía metabólica que es tanto anabólica como catabólica.
**Vía de Embden-Meyerhof** Véase *Glucólisis.*
**Vía de Entner-Doudoroff** Vía metabólica alternativa para la oxidación de glucosa a ácido pirúvico.
**Vía de las pentosas fosfato** Vía metabólica que puede ser simultánea con la glucólisis y forma pentosas y NADH sin producción de ATP; también se la denomina derivación de las hexosas monofosfato.
**Vía metabólica** Secuencia de reacciones catalizadas por enzimas que se produce en una célula.
**Vía parenteral** Puerta de entrada de patógenos por depósito directo en los tejidos debajo de la piel y las mucosas.
**Vibrio** 1) Bacteria curva o en forma de coma. 2) Cuando se escribe como género (*Vibrio*), se refiere a un bacilo curvo anaerobio facultativo, gramnegativo, móvil.
**Viremia** Presencia de virus en la sangre.
**Virión** Partícula viral completa, totalmente desarrollada.
**Viroide** RNA infeccioso.
**Virología** Ciencia que estudia los virus.
**Virulencia** Grado de patogenicidad de un microorganismo.
**Virus** Agente filtrable submicroscópico, parásito, compuesto por un ácido nucleico rodeado de una cubierta proteica.
**Virus complejo** Virus con una estructura complicada, como un bacteriófago.
**Virus oncogénico** Virus capaz de producir tumores; también se lo denomina oncovirus.
**Volutina** Fosfato inorgánico almacenado en una célula procarionte. Véase también *Gránulo metacromático.*

***Western blot*** Técnica que utiliza anticuerpos para detectar la presencia de proteínas específicas separadas por electroforesis.

**Xenobióticos** Sustancias químicas sintéticas que no se degradan con facilidad en presencia de microorganismos.
**Xenodiagnóstico** Método diagnóstico basado en la exposición de un huésped normal sin parásitos al parásito y el posterior examen del huésped para detectar parásitos.

**Yodóforo** Complejo de yodo y un detergente.

**Zona béntica** Sedimento en el fondo de una masa de agua.
**Zona de inhibición** Área de falta de crecimiento bacteriano alrededor de un agente antimicrobiano evaluado mediante antibiograma por difusión.
**Zona limnética** Zona de superficie en una masa de agua interior alejada de la costa.
**Zona litoral** Región a lo largo de la costa del océano o de un gran lago donde hay considerable vegetación y la luz penetra hasta la parte profunda.
**Zona profunda** Agua más profunda debajo de la zona limnética en una masa de agua interior.
**Zoonosis** Enfermedad que afecta sobre todo a animales silvestres y domésticos, pero que puede ser transmitida a los seres humanos.
**Zoospora** Espora asexual de las algas; posee dos flagelos.

# Créditos

### Créditos del texto y las ilustraciones

Todos los créditos del texto se encuentran en la página, a menos que se indique lo contrario.

Todas las ilustraciones son de *Precision Graphics*, a menos que se indique lo contrario.

**8.7**: *Dealing with Genes* de Paul Berg y Maxine Singer. © 1992. Reproducido con autorización de University Science Books.

**25.19**: Datos de Soil-transmitted helminth infections. Fact sheet No 366. Abril, 2014. Reproducido con autorización de la Organización Mundial de la Salud.

### Créditos de las fotos

**Capítulo 1. Portada**: Juergen Berger/Science Source. ITC: Pressmaster/Shutterstock. **1.1a**: Juergen Berger/Science Source. **1.1b**: Biophoto Associates/Science Source. **1.1c:** Andrew Syred/Science Source, **1.1d**: Stephen Durr, **1.1e**: NIBSC/Science Source. **1.2a**: Pfizer. **1.2b**: Christine Case. **1.3**: TEK Image/SPL/Alamy. **1.4.1**: Images from the History of Medicine (NLM). **1.4.2**: Performing an 1871 surgery in the Lister Surgery Theatre, Edinburgh, Scotland. **1.4.3**: KRUIF, Paul de. Mikrobenjäger. Orell Füssli, Zürich, 1927. **1.5**: St. Mary's Hospital Medical School/Science Source. **1.6a**: Biophoto Associates/Science Source. **1.6b**: Melian/Erin Silversmith/Rama. **1.7**: Rockefeller Archive Center. **1.8**: Steve Gschmeissner/Science Source. **1.9**: Science Source. **AM(t):** Dr. Jeremy Burgess/Science Source. **AM(b):** Sascha Drewlo.

**Capítulo 2. Portada**: Scott Camazine/Science Source. **ITC**: Monkey Business Images/Shutterstock.

**Capítulo 3. Portada**: Juergen Berger/Science Source. **ITC**: Syda Productions/ Fotolia. **3.1a**: Leica Microsystems. **3.2.1**: The Scanning Probe Microscopy Unit/ University of Bristol, UK. **3.2.2**: Eye of Science/Science Source. 3.2.3: Scimat/ Science Source. **3.2.4**: Mae Melvin, CDC. **3.2.5**: Tom Murray/BugGuide.net. **3.4**: L. Brent Selinger, Pearson Education. **3.5**: M. I. Walker/Science Source. **3.6b**: CDC. **3.7, 3.8**: Anne Aubusson-Fleury, Centre de Genetique Moleculaire, CNRS. **3.9**: Good, MS; Wend, CF; Bond, LJ; McLean, JS; Panetta, PD; Ahmed, S; Crawford, SL; Daly, DS. "An estimate of biofilm properties using an acoustic microscope." *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions*, Volume 53, Issue 9, Sept. 2006 Page(s):1637-1648. Figure 5B, page 1642. © 2006 IEEE. **3.10a**: Douglas Bray, Pearson Education. **3.10b**: Andrew Syred/Science Source. **3.11a**: M. Amrein et al., "Scanning Tunneling Microscopy of recA-DNA Complexes Coated with a Conducting Film", *Science*, 1988 Apr 22; 240(4851):514-6. Reproducido con autorización. © 1988 AAAS. **3.11b**: Reproducido con autorización de Macmillan Publishers, Ltd. D. M. Czajkowsky, et al, "Vertical Collapse of a Cytolysin Prepore Moves its Transmembrane Beta-hairpins to the Membrane," *EMBO*, 2004 Aug 18; 23(16):3206-15. Epub 2004 Aug 5. Imagen cortesía de Zhifeng Shao, U. of Virginia. **3.12b**: Y tambe. **3.13**: Rich Robison, Pearson Education. **3.14a**: L. Brent Selinger, Pearson Education. **3.14b**: Joseph W. Duris and Silvia Rossbach, Western Michigan University. **3.14c**: Eric Grave/Science Source. **AMa**: Eshel Ben-Jacob, School of Physics and Astronomy, Tel Aviv U., Israel. **AMb**: Sebastien Vilain. **AMc**: Heinrich Lünsdorf, Helmholtz Center for Infection Research, Germany. CC1: Tomado de: "Discovery by Jaworski of Helicobacter pylori and its pathogenetic role in peptic ulcer, gastritis and gastric cancer." JW Konturek. *J Physiol Pharmacol.* 2003 Dec; 54 Suppl 3:23-41. **CC2**: Tomado de: Helicobacter-The Ease and Difficulty of a New Discovery, Nobel Lecture by J. Robin Warren, December 8, 2005. © The Nobel Foundation 2005. **CC3:** Barry Marshall and Alfred Tay, The University of Western Australia. SQ: Biophoto Associates/Science Source. **T3.2.1-3**: L. Brent Selinger, Pearson Education. **T3.2.4**: M. I. Walker/Science Source. **T3.2.5**: CDC. **T3.2.6-7**: Anne Aubusson-Fleury, Centre de Genetique Moleculaire, CNRS. **T3.2.8**: Good, MS; Wend, CF; Bond, LJ; McLean, JS; Panetta, PD; Ahmed, S; Crawford, SL; Daly, DS. "An estimate of biofilm properties using an acoustic microscope". *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions*, Volume 53, Issue 9, Sept. 2006 Page(s):1637-1648. Figure 5B, page 1642. © 2006 IEEE. **T3.2.9**: Douglas Bray, Pearson Education. **T3.2.10**: Andrew Syred/Science Source. **T3.2.11**: Reproducido con autorización de Matthias Amrein et al., "Scanning Tunneling Microscopy of recA-DNA Complexes Coated with a Conducting Film", *Science*, 1988 Apr 22; 240(4851): 514-6. © 1988 American Association for the Advancement of Science. **T3.2.12**: Reproducido con autorización de Macmillan Publishers, Ltd. D. M. Czajkowsky, et al., "Vertical Collapse of a Cytolysin Prepore Moves its Transmembrane Beta-hairpins to the Membrane", *EMBO*, 2004 Aug 18; 23(16): 3206-15. Epub 2004 Aug 5. Imagen cortesía de Zhifeng Shao, U. of Virginia.

**Capítulo 4. Portada**: Scimat/Science Source. **ITC**: JGI/Blend Images/Corbis. **4.1a.l**: Oliver Meckes and Nicole Ottawa/Science Source. **4.1a.2**: Eye of Science/ Science Source. **4.1b**: Gopal Murti/Science Source. **4.1c**: Scimat/Science Source. **4.1d**: David McCarthy/Science Source. **4.2ab**: BSIP SA/Alamy. **4.2c**: CNRI/Science Source. **4.2d**: Gary Gaugler/Science Source. **4.3**: CDC/Science Source. **4.4a**: London School of Hygiene & Tropical Medicine/Science Source. **4.4b**: Gary Gaugler/Science Source. **4.4c:** Stem Jems/Science Source. **4.5a**: Horst Volker and Heinz Schlesner, Institut fur Allgemeine Mikrobiologie, Kiel/Michael Thomm. **4.5b**: H. W. Jannasch, Woods Hole Oceanographic Institution. **4.6**: Stanley C. Holt, University of Texas Health Center/Biological Photo Service. **4.7a**: Science Source. **4.7b**: Kwangshin Kim/ Science Source. **4.7c**: Biomedical Imaging Unit, Southhampton General Hospital/ SPL/Science Source. **4.7d**: Michael Abbey/Science Source. **4.9b:** Lee D. Simon/ Science Source. **4.10a:** Custom Medical Stock Photo. **4.11**: Kwangshin Kim/ Science Source. **4.14a**: Dr. Kari Lounatmaa/Science Source. **4.15**: H. S. Pankratz and R. L. Uffen, Michigan State U./Biological Photo Service. **4.16b:** Christine Case. **4.20**: R. B. Frankel. **4.21b**: Tony Brain/Science Source. **4.22b**: Biophoto Associates/ Science Source. **4.22c:** Don W. Fawcett/Science Source. **4.23a**: David M. Phillips/ Science Source. **4.23b**: Aaron J. Bell/ Science Source. **4.24**: CNRI/SPL/Science Source. **4.25(t):** Don W. Fawcett/Science Source. **4.25(b):** David M. Phillips/Science Source. **4.26**: Biophoto Associates/Science Source. **4.27**: Don W. Fawcett/Science Source. **4.28**: Electron micrograph by Wm. P. Wergin, courtesy of E. H. Newcomb, University of Wisconsin. AM: Dean Soulia and Lynn Margulis/University of Massachusetts. **T4.1, T4.2**: L. Brent Selinger, Pearson Education.

**Capítulo 5. Portada**: Steve Gschmeissner/SPL/Getty Images. **ITC**: Ingemar Lindewall/Johnér Images/Corbis. **5.3b**: T.A. Steitz, Yale University. **5.11**: Jovan Nikolic/Shutterstock. **5.22-5.24, CF**: Christine Case. **BP.6.1**: Garry DeLong/Science Source. **BP.6.2**: Scimat/Science Source. **BP.7.1**: Martin Bond/Science Source. **BP.7.2, 8.2**: Eye of Science/Science Source. **BP.8.1**: Zac Macaulay/Getty Images. **BP.9.1**: graficart.net/Alamy. **BP.9.2**: Biophoto Associates/Science Source.

**Capítulo 6. Portada**: Scimat/Science Source. **ITC**: michaeljung/Shutterstock. **6.7**: Anaerobe Systems (www.anaerobesystems.com). **6.8**: James Gathany, CDC. **6.9-6.11**: Christine Case. **6.12b**: Lee D. Simon/Photo Researchers. **6.15**: Patrick Polito, Life Sciences Division, Ethox International, A Moog Company. **6.16**: Christine Case. **6.18a**: Tomado de: Bismuth dimercaptopropanol (BisBAL) inhibits the expression of extracellular polysaccharides and proteins by Brevundimonas diminuta: implications for membrane microfiltration. A.R. Badireddy, S. Chellam, S. Yanina, P. Gassman, K.M. Rosso. *Biotechnol Bioeng.* 2008 Feb 15; 99(3):634-43. **6.18b**: Christine Case. **AM**: Verena Tunnicliffe/AFP/Newscom. **CC1-2**: Christine Case.

**Capítulo 7. Portada**: Centre For Infections/Public Health England/Science Source. **ITC**: wavebreakmedia/Shutterstock. **7.1(t):** oksana2010/Shutterstock. **7.1(b):** donatasl205/Shutterstock. **7.3, 7.6, CF**: Christine Case. **7.8**: CDC.

**Capítulo 8. Portada**: Gopal Murti/Science Source. ITC: Syda Productions/ Fotolia. **8.1**: Gopal Murti/Science Source. **8.6a**: Biology Pics/Science Source. **8.7**: M. Guthold (Wake Forest University) & C. Bustamante (University of California, Berkeley). **8.10**: Professor Oscar Miller/Science Source. **8.27a**: Charles C. Brinton Jr., University of Pittsburgh. **8.27b**: Omikron/Science Source. **8.31b**: Gopal Murti/ Science Source. **BP.6**: Torunn Berge/Science Source. **BP.7**: James Cavallini/Science Source. **BP.8**: NIAID/Science Source. **BP.9**: Steve Gschmeissner/Science Source. **BP. 10**: Leonard Lessin/Science Source. **CC**: L. Brent Selinger, Pearson Education. CF: Linda Stannard, U. of Cape Town/Science Source.

**Capítulo 9. Portada**: Chris Bjornberg/Science Source. ITC: Pressmaster/ Shutterstock. **9.1.1**: Marga Werner/Pixtal/AGE Fotostock. **9.1.2**: Exactostock/ SuperStock. **9.1.3: G** Victoria/Shutterstock. **9.1.4**: Timothy Tadder/Spirit/Corbis. **9.6**: Reproducido con autorización de DArcy, C. J., D. M. Eastburn, and G. L. Schumann. 2001. *Illustrated Glossary of Plant Pathology. The Plant Health Instructor.* DOI: 10.1094/PHI-I-2001-0219-01. 9.7: Claude Cortier/AGE Fotostock. **9.10**: Hank Morgan/Science Source. **9.13**: Secchi-Lecaque/Roussel-UCLA/SPL/Science Source. **9.16**: Kenneth Rosen. **9.17**: CDC. **9.18**: Ronald S. Oremland/US Geological Survey. **9.19**: Nigel Cattlin/Alamy. **CC**: Jon Wilson/Science Source. **CF**: Parshionikar **SU**; Willian-True S; Fout GS; Robbins DE; Seys SA; Cassady JD; and Harris R. Waterborne Outbreak of Gastroenteritis Associated with a Norovirus. *Applied and Environmental Microbiology*, September 2003, p. 5263-5268, Yol. 69, No. 9. Fig. 2. **SQ2**: Christine Case. **SQ3**: Mike Zeller, Office of Biotechnology; Iowa State U.

**Capítulo 10. Portada**: Michael Abbey/Science Source. **ITC**: michaeljung/ Shutterstock. **10.3**: Jerome Pickett-Heaps/Science Source. **10.4a**: Georgette Douwma/Nature Picture Library. **10.4b**: Christine Case. **10.4c**: Philippe Plailly/ Science Source. **10.9,10.10**: Christine Case. **10.11**: L. Brent Selinger, Pearson Education. **10.12**: CDC. **10.13**: Chris Jones, University of Leeds. **10.14**: State Laboratories Division, Hawaii Department of Health. **10.17a**: Volker Steger/SPL/ Science Source. **10.17d**: Jonathan Frye, U.S. Department of Agriculture. **10.18**: V. A. Kempf, K. Trebesius, I. B. Autenrieth, "Fluorescent In Situ Hybridization Allows Rapid Identification of Microorganisms in Blood Cultures", *Journal of Clinical Microbiology*, 2000 Feb; 38(2):830-8, FI. © 2000, American Society for Microbiology. **CC**: Canada Communicable Disease Report (CCDR) 2005: Volume 31. Public Health Agency of Canada. **T10.1.1**: Oliver Meckes and Nicole Ottawa/ Science Source. **T10.1.2**: Scimat/Science Source. **T10.1.3**: Center for Microscopy and Imaging, Smith College, Northampton, MA.

**Capítulo 11. Portada**: Eye of Science/Science Source. **ITC**: Ingemar Lindewall/ Johnér Images/Corbis. **11.1**: USDA/APHIS Animal And Plant Health Inspection Service. **11.2b**: Yves Brun. **11.3**: R. L. Moore/Biological Photo Service. **11.4**: Eric V. Grave/ Science Source. **11.6**: SPL/Science Source. **11.7**: Linda Stannard, U. of Cape Town/Science Source. **11.8**: London School of Hygiene & Tropical Medicine/ Science Source. **11.9a:** A. Barry Dowsett/Science Source. **11.9b**: Pablo Zunino, Laboratorio de Microbiología, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable. **11.10**: S. Rendulic, J. Berger, and S. Schuster, Max-Planck-Institute. **11.11**: Heinrich Liinsdorf, Helmholtz Center for Infection Research, Germany. **11.12**: B. Dowsett, CAMR/Science Source. **11.13**: L. Brent Selinger, Pearson Education. **11.14**: Paul Johnson/Biological Photo Service. **11.15b**: Kurt Reed, Marshfield Medical Research Foundation. **11.16**: Jenny Wang, Cheryl Jenkins, Richard I. Webb, and John A. Fuerst. Isolation of Gemmata-Like and Isosphaera-Like Planctomycete Bacteria from Soil and Freshwater. *Applied and Environmental Microbiology*, January 2002, p. 417-422, Vol. 68, No. 1, Fig. 1c. **11.17**: Chris Bjornberg/Science Source. **11.18**: J. A. Breznak and H. S. Pankratz/Biological Photo Service. **11.19**: Custom Medical Stock Photo. **11.20:** Esther R. Angert. **11.21**: From Hannay and Fitz James, Canadian Journal of Microbiology 1, 1955/National Researcher Council of Canada. From R.E. Strange and J.R. Hunter, in G.W. Gould and A. Hurst (eds) *The Bacterial Spore*, 1969, p. 461, figure 4. (Orlando, FL: Academic Press, 1969). **11.22**: Eye of Science/Science Source. **11.23**: Scimat/Science Source. **11.24**: Michael Gabridge/Custom Medical Stock Photo. **11.25b**: Kitasato University. **11.26**: VEM/ Science Source. **11.27**: Karl O. Stetter. **11.28**: National Library of Medicine. AM: University of Bath. **CC1:** The Clinical Chemistry and Hematology Laboratory, Wadsworth Center, NY State Department of Health (www.wadsworth.org). **CC2:** Michael Abbey/Science Source.

**Capítulo 12. Portada**: E. Gueho/CNRI/Science Source. **ITC**: JGI/Blend Images/ Corbis. **12.1.1**: Biophoto Associates/Science Source. **12.1.2**: James Gathany, CDC. **12.1.3**: Eye of Science/Science Source. **12.1.4**: Sarah Spaulding/US Geological Survey. **12.1.5**: Biophoto Associates/Science Source. **12.3**: Christine Case. **12.4**: SPL/ Science Source. **12.5**: Christine Case. **12.6a**: BSIP/Science Source. **12.6b**: Biophoto Associates/Science Source. **12.6c, d**: David M. Phillips/Science Source. **12.6e**: Jeremy Burgess/Science Source. **12.7**: Christine Case. **12.8**: Biophoto Associates/Science Source. **12.9**: Dijksterhuis, J (2007). Heat resistant ascospores in J. Dijksterhuis and R.A. Samson (eds), *Food Mycology: A mulfaceted look at fungi and food.* Taylor and Francis, Boca Raton, Florida, USA, pp. 101-117. CRCpress. **12.10.1**: Biophoto Associates/Science Source. **12.10.2,12.11,12.12**: Christine Case. **12.13a**: Dean Janiak. **12.14a**: Steve Gshmeissner/SPL/Photo Researchers. **12.16.1**: Chad Bischoff (Funguy110). **12.16.2**: Noble Proctor/Science Source. **12.16.3**: Yuuji Tsukii, Hosei University, Japan. **12.17**: Michael Abbey/Science Source. **12.18b**: David M. Phillips/ The Population Council/Science Source. **12.18c**: Mary Anne Harrington, TML/ MSH Shared Microbiology Service. **12.18d**: Melanie Moser, CDC/DPDx. **12.18e**: Eric Grave/Science Source. **12.19b**: Tomado de: Alteration of isoenzyme patterns of a cloned culture of non pathogenic Entamoeba histolytica upon changes in growth conditions. D. Mirelman, et al. *Arch Invest Med* (Méx). 1986; 17 Suppl 1:187-93. © Elsevier 1986. **12.21b**: Frank Fox/Photo Researchers. **12.22**: Joao Paulo Burini/ Getty Images. **12.23:** Christine Case. **12.24**: D. O. Rosenberry, 2001, "Malformed Frogs in Minnesota: An Update: USGS Water Fact Sheet" FS-043-01. Photo by David Hoppe. **12.25b**: Steve J. Upton, Parasitology Research, Division of Biology, Kansas State U. **12.26.1**: drbimages/Getty Images. **12.26.2**: Eric Isselee/ Shutterstock. **12.26.3**: Masalski Maksim/Shutterstock. **12.27**: Andrew Syred/Science Source. **12.28.1**: M. B. Hildreth, M. D. Johnson, K. R. Kazacos, "Echinococcus Multilocularis: A Zoonosis of Increasing Concern in the United States, Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian", 1991 May; 13(5): 727-41. **12.28.2**: S.J. Upton, Kansas State University Parisitology Laboratory. **12.28.3**: Maxim Kulko/Shutterstock. **12.28.4**: James Pierce/Shutterstock. **12.28.5**: michaeljung/Shutterstock. **12.29a**: Steve Gschmeissner/Science Source. **12.30**: Atkins, C.E.: Heartworm Caval Syndrome. *Sem. Vet. Med. Surg.* 2:64-71,1987. **12.31**: James Gathany, CDC. **12.32**: Tom Murray/BugGuide.net. **CCl**: Lucille K. Georg, CDC. **CC2**: Connie Nichols, Duke University Medical Center. **CF**: Melanie Moser, CDC/DPDx. **SQ1**: Libero Ajello, CDC. **SQ2**: SeDmi/Shutterstock. **SQ3**. Eric Isselee/ Shutterstock. **SQ4**: Ray Wilson Bird and Wildlife Photography.

**Capítulo 13. Portada:** Alfred Pasieka/Science Source. **ITC**: wavebreakmedia/ Shutterstock. **13.2**: Dr. G. William Gary Jr., CDC. **13.3**: Hazel Appleton, Health Protection Agency Centre for Infections/Science Source. **13.4**: Frederick A. Murphy, CDC. **13.5**: Eye of Science/Science Source. **13.6**: Christine Case. **13.9a**: CNRI/ Science Source. **13.9b**: Dr. E. Walker/Science Source. **13.14a**: Dr. Klaus Boiler/ Science Source. **13.14b**: Chris Bjornberg/Science Source. **13.16a**: C. Garon and J. Rose, CDC. **13.16b**: Linda Stannard, U. of Cape Town/Science Source. **13.18a**: Frederick A. Murphy, University of Texas Medical Branch, Galveston. **13.18b**: Linda Stannard, U. of Cape Town/Science Source. **13.20b**: NIBSC/Science Source. **13.23**: USDA/Agricultural Research Service Honey Breeding.

**Capítulo 14. Portada**: Biomedical Imaging Unit, Southampton General Hospital/ Science Source. **ITC**: Monkey Business Images/Shutterstock. **14.1a**: Juergen Berger/ Science Source. **14.1b**: SPL/Science Source. **14.1c**: Stephanie Schuller/ Science Source. **14.2a**: Eye of Science/Science Source. **14.2b**: P.M. Motta & F. Carpino/ Univ. "La Sapienza"/Science Source. **14.2c**: NIBSC/Science Source. **14.6a**: Monkey Business Images/Shutterstock. **14.6b**: David Joel/Getty Images. **14.6c**: Radius Images/Corbis. **14.6d**: Andrew Davidhazy, Photo Arts and Sciences at Rochester Institute of Technology. **14.7a**: Alfaguarilla/Shutterstock. **14.7b**: Slawomir Fajer/Shutterstock. **14.7c**: Alexander Dotsenko/Fotolia. **14.8**: Harald Theissen/ Imagebroker/Alamy. **CFa**: Christine Case. **CFb**: picsfive/Fotolia.

**Capítulo 15. Portada:** Eye of Science/Science Source. **ITC**: Syda Productions/ Fotolia. **15.1b**: SPL/Science Source. **15.1c**: Gillette Corporation/Science Source. **15.2**: Science Source. **15.4 (1):** Gary Gaugler/Science Source. **15.4 (r):** Janice Haney Carr, CDC. **15.7a**: Frederick A. Murphy, School of Veterinary Medicine, U. of California Davis. **15.7b**: Diana Hardie, U. of Cape Town Medical School, South Africa. **15.8**: Biophoto Associates/Science Source. **15.9.1**: C. S. Goldsmith and A. Balish, CDC. **15.9.2**: Biophoto Associates/Science Source. **15.9.3**: Cecil H. Fox/ Science Source. **AMa**: Zephyr/Science Source. **AMb**: From: Necrotizing fasciitis in a newborn infant: a case report. V.L. Krebs, et al. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo.* 2001 Mar- Apr; 56(2):59-62. **CCl**: National Eye Institute, National Institutes of Health. **CC2.1**: Janice Haney Carr, CDC. **CC2.2**: Jason D. Pimentel.

**Capítulo 16. Portada**: Prof. Matthias Gunzer/Science Source. **ITC**: michaeljung/ Shutterstock. **16.1**: Ed Reschke/Getty Images. **16.3**: Anatomical Travelogue/ Science Source. **16.7**: Eye of Science/Science Source. **16.8**: Eye of Science/Science Source. **16.12**: RD Schreiber, DC Morrison, ER Podack and HJ Muller-Eberhard. Bactericidal activity of the alternative complement pathway generated from 11 isolated plasma proteins. *Journal of Experimental Medicine.* 1979; 149:870-82, © 1979 by Rockefeller University Press. **BP.4**: Mendil/BSIP/AGE Fotostock. **BP.5**: NIBSC/Science Source. **T16.1.1-4, 7**: Barbara Safiejko-Mroczka and Paul B. Bell Jr./Dept. of Zoology U. of Oklahoma. **T16.1.4.2**: Nivaldo Medeiros, www.hematologyatlas.com. **T16.1.5**: Giuseppe Bigi/www.giuseppebigi.it. **T16.1.6,8**: Copyright American Society of Hematology. Todos los derechos reservados.

**Capítulo 17. Portada**: Manfred P. Kage/Science Source. ITC: Pressmaster/ Shutterstock. **17.4c**: Zhifeng Shao, University of Virginia. **17.9a:** Kato, T. & Owen, R. L. (2005) in *Mucosal Immunology*, eds. Mestecky, J., Lamm, M. E. Strober, W., Bienenstock, J. & McGhee, J. R., Mayer, L. (Elsevier Academic Press, San Diego), pp. 131-151. **17.10**: Marion Schneider and Andreas Haueise, Sektion Experimentelle Anästhesiologie. Universitätsklinikum Ulm, Germany (www.uni-ulm.de/expane). **17.11**: Lennart Nilsson, Albert Bonniers Forlag AB. **17.15**: Gopal Murti/Science Source. **17.16b**: Anthony Butterworth. **CC:** Billie Ruth Bird, CDC.

**Capítulo 18. Portada:** NIBSC/Science Source. ITC: JGI/Blend Images/Corbis. **18.1**: Greg Knobloch and Taronna Maines, CDC. **18.4b**: Christine Case. 18.6a: Biological Photo Service. **18.11a**: Michael Abbey/Science Source. **18.13**: Laurent/Science Source. **CF:** P. Marazzi/Science Source.

**Capítulo 19. Portada:** Steve Gschmeissner/Science Source. **ITC**: Ingemar Lindewall/ Johnér Images/Corbis. **19.1b**: Lennart Nilsson, Albert Bonniers Forlag AB. **19.2a**: Thomas Moninger, Central Microscopy Research Facility University of Iowa. **19.2b**: Andrew Syred/Science Source. **19.3**: James King-Holmes/Science Source. **19.8**: Harvard Medical School. **19.11**: Lennart Nilsson, Albert Bonniers Forlag AB. **19.12**: J. Krahenbuhl, National Hansens Disease Laboratory, Baton Rouge, LA. **19.16**: MedicalRF/Science Source. **BP.l**: Biomedical Imaging Unit, Southampton General Hospital/Science Source. **BP.2, 3**: Gastrolab/Science Source. **BP.4**: Jeff McIntosh, The Canadian Press/AP Photo. **BP.5**: Universidad de Córdoba. **CF**: P. Marazzi/ Science Source.

**Capítulo 20. Portada:** Juergen Berger/Science Source. **ITC**: Monkey Business Images/Shutterstock. **20.1**: Michael T. Madigan. **20.3**: Lennart Nilsson, Albert Bonniers Forlag AB. **20.5**: Madeline Bastide, Laboratoire D'Immunologie et Parasitologie, Universite' de Montpellier, France. **20.17**: Christine Case. **20.18**: Philippinjl. **20.19**: National Library of Medicine. **20.20**: vichie81/Shutterstock. **20.22**: Arco Images/Alamy. **20.23**: Eddy Vercauteren. **CF**: Laura Martin (and C. Poppe), Public Health Agency of Canada, Laboratory for Foodborne Zoonoses.

**Capítulo 21. Portada**: David M. Phillips/Science Source. **ITC**: wavebreakmedia/ Shutterstock. **21.3**: From M. E. Olson, I. Ruseska, and J. W. Costerton, "Colonization of n-bityl-2-cyanoacrylate Tissue Adhesive by Staphylococcus Epidermis", *Journal of Biomedical Materials* 22:485-495. © 1988 by Wiley. Reproducido con autorización. **21.4**: SPL/Science Source. **21.5**: SPL/Science Source. **21.6**: P. P. Cleary, U. of Minnesota School of Medicine/Biological Photo Service. **21.7**: James Cavallini/ Custom Medical Stock Photo. **21.8**: Ribotsky D.P.M./Custom Medical Stock Photo. **21.9**: Biophoto Associates/Science Source. **21.10**: Custom Medical Stock Photo. **21.11a**: Peter Usbeck/Alamy. **21.11b, 21.12**: P. Marazzi/Science Source. **21.14**: Biophoto Associates/Science Source. **21.15**: Franceschini/CNRI/Science Source. **21.16a**: Mion/Phanie/Science Source. **21.16b**: Jane Shemilt/Science Source. **21.17a, 21.18, 21.19b**: Eye of Science/Science Source. **21.17b**: Biophoto Associates/ Science Source **21.19a**: BSIP/PIR/Science Source. **21.20**: Dr Silvio P. Mariotti MD, Prevention of Blindness and Deafness, World Health Organization. **BP.1**: Mark Lindsley, Sc.D. D(ABMM), Lynette Benjamin, Shirley McClinton/CDC. **BP.2**: John Christian Lonningdal/Getty Images. **BP.3**: Dr. Jeremy Burgess/Science Source. **BP.4.1**: Dr. Libero Ajello/CDC. **BP.4.2**: P. Marazzi/Science Source. CC: Christine Case. **CFa**: Stephen Tristram, School of Human Life Science, Tasmania. **CFb**, c: Christine Case. **DIF 21.1**: CDC. **DIF 21.2**: Natrow Images/Alamy. **DIF 21.3**: P. Marazzi/Science Source. **DIF 21.4**: SPL/Science Source.

**Capítulo 22. Portada**: Dr. George R. Healy/CDC. **ITC**: Pressmaster/Shutterstock. **22.3**: D. S. Stephens, Emory U. School of Medicine. **22.5**: L. Tilney, P. S. Connelly, and D. A. Portnoy. **22.6**: C. Bell, London, 1865, Images from the History of Medicine (NLM). **22.7**: C. E. Dolman, "Botulism as a World Health Problem", in *Botulism: Proceedings of a Symposium*, edited by K. H. Lewis and K. Cassel, American Public Health Service Publication No. 999-FP-l, 1964. **22.8**: FDA. **22.9a**: Biophoto Associates/Science Source. **22.9b**: Gregory Pourtier/AFP/Getty Images. **22.10**: Bettmann/Corbis. **22.12**: Biophoto Associates/Science Source. **22.15**: Edward J. Bottone, Mount Sinai School of Medicine. **22.17**: D. T. John, T. B. Cole Jr., and F. M. Marciano-Cabral, "Sucker-like Structures on the Pathogenic Amoeba Naegleria Fowleri", *Applied Environmental Microbiology*, 1984 Jan; 47(1): 12-4, F7.14. **22.18a**: Vla/Science Source. **22.18b**: Ralph Eagle Jr./Science Source. **BP.l**: Science Source. **BP.2**: Georg Gerster/Science Source. **BP.3**: Anna Henly/Getty Images. **CC3**: A. Wilson, Custom Medical Stock Photo. **CC4**: © Johan F. De Jonckheere. **CFa**: Frederick A. Murphy/University of Texas Medical Branch, Galveston. **CFb**: Martha Harrison/Bureau of Land Management. **DIF 22.1**: Brodsky, CDC. **DIF 22.2**: Jim Gathany, CDC. **DIF 22.3**: CDC.

**Capítulo 23. Portada:** London School of Hygiene & Tropical Medicine/Science Source. **ITC**: Syda Productions/Fotolia. **23.3**: SPL/Science Source. **23.4**: Edward P. Ewing, CDC. **23.5**: National Museum of Health and Medicine/Armed Forces Institute of Pathology. **23.7**: Science Source. **23.8**: P. Marazzi/Science Source. **23.9**: Kordick, DL and Breitschwerdt, EB, Intraerythrocytic presence of Bartonella henselae. *J Clin Microbiol* 1995 June; 33(6): 1655-1656, Fig. 3. **23.10**: CDC. **23.13b**: Scott Camazine/Photo Researchers. **23.13.1**: James Pierce/Shutterstock. **23.13.2**: Eric Isselee/Shutterstock. **23.13.3**: bonzodog/Shutterstock. **23.13.4**: Jessica Peterson/ AGE Fotostock. **23.14**: James Gathany, CDC. **23.16.1**: Zhukov Oleg/ Shutterstock. **23.16.2**: EDHAR/Shutterstock. **23.17**: Beckman/Custom Medical Stock Photo. **23.18**: M. A. Ansary/Science Source. **23.20**: Tomado de: Infectious mononucleosis. K. Luzuriaga, et al. *N Engl J Med.* 2010 May 27;362(21):1993-2000. Imagen cortesía de Adair Seager and Hongbo Yu. **23.21**: T. Geisbert, USAMRIID. **23.22**: Oliver Meckes/ Science Source. **23.23.1**: Radius Images/Alamy. **23.23.2**: Eric Isselée/Shutterstock. **23.23.3**: John Foxx/Stockbyte/Thinkstock. **23.23.4**: Composite: Catherine Murray/ Shutterstock & Karen Ilagen/Shutterstock. **23.23.5**: primopiano/Shutterstock. **23.23.6**: Original photo by A. Kimbal from A Pictorial Presentation of Parasites edited by Herman Zaiman. **23.23.7**: Silvia Botero Kleiven, Smittskyddsinstitutet. **23.25a**: Eye of Science/Photo Researchers. **23.25b**: Centers for Disease Control and Prevention. **23.26**: Walter Reed Army Institute of Research. **23.27a**: NIH/Science Source. **23.27.1**: Eric Isselée/Shutterstock. **23.27.2**: EcoView/ Fotolia. **23.28**: Original photo by M. Voge from A Pictorial Presentation of Parasites edited by Herman Zaiman. **AM**: Georgia Tech Photo: Gary Meek. **BP.1**: O. Schwartz, M. Sourisseau, M. C. Prevost, Institute Pasteur/Science Source. **BP.2**: James Gathany/CDC/Science Source. **BP.4**: John Davenport/Zuma Press/Newscom. **CF**: Larry Stauffer, Oregon State Public Health Laboratory, CDC. **DIF 23.1**: Richard J. Green/Science Source. **DIF 23.2**: Sellers/Emory U., CDC. **DIF 23.3**: A. J. Sulzer, CDC. **DIF 23.4**: CDC. **DIF 23.5:** Biophoto Associates/Science Source.

**Capítulo 24. Portada:** Eye of Science/Science Source. **ITC**: michaeljung/ Shutterstock. **24.3**: P. Marazzi/Science Source. **24.4**: P. B. Smith, CDC. **24.5**: Tony Wright, Institute of Laryngology and Otology/SPL/Photo Researchers. **24.6**: J. A. Edwards, N. A. Groathouse, and S. Boitano, "Bordetella Bronchiseptica Adherence to Cilia Is Mediated by Multiple Adhesin Factors and Blocked by Surfactant Protein A", *Infectious Immunology*, 2005 Jun; 73(6):3618-26. Cover Image. © 2005, American Society for Microbiology. **24.7**: Biophoto Associates/Science Source. **24.9**: Dept, of Pediatrics, Princess Margaret Hospital. **24.11**: James Cavallini/BSIP/Alamy. **24.13a**: Moredun Animal Health Ltd./SPL/Science Source. **24.13b**: National Museum of Health and Medicine/Armed Forces Institute of Pathology. **24.15**: CDC. **BP.l**: Don Hammond/Design Pics/Getty Images. **BP.2**: A. Barry Dowsett/Science Source. **BP.3**: CDC. CF: CDC. **DIF 24.1**: Medical-on-Line/Alamy. **DIF 24.2**: Christine Case. **DIF 24.3**: Lenore Haley, CDC.

**Capítulo 25. Portada:** David M. Phillips/Science Source. **ITC**: JGI/Blend Images/ Corbis. **25.3**: Hutton D. Slade, Microbiology Review, 44:331-384, 1980, F5, ASM News. **25.10**: London School of Hygiene & Tropical Medicine/Photo Researchers. **25.11**:I. Rosenshine et al., "A Pathogenic Bacterium Triggers Epithelial Signals to Form a Functional Bacterial Receptor That Mediates Actin Pseudopod Formation", *The EMB0 Journal*, 1996 June 3; 15(ll):2613-24, cover. **25.12**: SPL/Science Source. **25.13**: P. Marazzi/Science Source. **25.14**: Linda Stannard, U. of Cape Town/Science Source. **25.15**: James Cavallini/Science Source. **25.16**: From Robert Owen et al. "Ultrastructural Observations of Giardiasis in a Murin Model", *Gastroenterology* 76:757-769. © 1979 by the American Gastroenterological Assoc. **25.17**: EM Unit, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, UK. **25.18**: Armed Forces Institute of Pathology. **25.20**: Foto original de A. Kimball from A Pictorial Presentation of Parasites edited by Herman Zaiman. **25.21**: Armed Forces Institute of Pathology. **25.22**: Cath Ellis/Science Source. **25.23**: Sinclair Stammers/ Science Source. **25.24**: Mae Melvin, CDC. **25.25.1**: KariDesign/Shutterstock. **25.25.2**: Eric Isselée/Shutterstock. **25.25.3**: Dickson Despommier, Mailman School of Public Health, Columbia University (www.trichinella.org). **25.25.4**: Dickson Despommier, Mailman School of Public Health, Columbia University (www.trichinella.org). **AM**: The LIFE Picture Collection/Getty Images. **BP.2**: Yuan Man/Xinhua/Photoshot/ Newscom. **BP.3**: Ami Images/Science Source. **BP.4**: Sean Sprague/Alamy. CF: CDC. **DIF 25.1**: Laura Ahonen. **DIF 25.2**: Mauro Rodrigues/Shutterstock. **DIF 25.3.1**: Southern Illinois U./Science Source. **DIF 25.3.2**: Custom Medical Stock Photo. **DIF 25.4**: E. L. Palmer, CDC. **DIF 25.5**: Melanie Moser, CDC/DPDx.

**Capítulo 26. Portada:** James Cavallini/BSIP/AGE Fotostock. **ITC**: wavebreakmedia/Shutterstock. **26.4**: Janice Haney Carr, CDC. **26.6**: CDC. **26.7**: Gary E. Kaiser, http://student.ccbcmd.edu/~gkaiser/. **26.8**: David Soper. **26.9**: Michael Abbey/Science Source. **26.11a**: Biophoto Associates/Science Source. **26.11b**: Martin M. Rotker/Science Source. **26.11c**: CDC. **26.12**: Seattle STD/HIV Prevention Training Center at the University of Washington. **26.14**: Michael Remington, U. of Washington Viral Disease Clinic. **26.15**: Biophoto Associates/Science Source. **26.16**: D. Petrin et al., "Clinical and Microbiological Aspects of Trichomonas Vaginalis", *Clinical Microbiology Review*, 1998 Apr; 11(2):300-17, FI. **BP.l**: David M. Phillips/Science Source. **BP.2**: Bazuki Muhammad/Reuters. **BP.3**: Dr. P. Marazzi/Science Source. **BP.5**: Ami Images/Science Source. **BP.6**: ERproductions Ltd/Getty Images. **DIF 26.1**: Christine Case. **DIF 26.2**: M. Rein, CDC. **DIF 26.3**: Renelle Woodall, CDC.

**Capítulo 27. Portada:** James Cavallini/Custom Medical Stock Photo. **ITC**: Ingemar Lindewall/Johner Images/Corbis. **27.1a**: Mycorrhizal Application, www.mycorrhizae.com. **27.1b**: Luca Manieri/Fotolia. **27.4**: Nigel Cattlin/Holt Studios Inf'l. Ltd./Alamy. **27.5**: The Dale A. Zimmerman Herbarium, Western New Mexico University. **27.7**: George Skene/Orlando Sentinel. **27.8**: Nancy Pierce/Science Source. **27.9**: Peter Herring/imagequestmarine.com. **27.10**: Balance/Photoshot/AGE Fotostock. AM: Christine Case. **SQ:** Randall Von Wedel, CytoCulture Int'I.

**Capítulo 28. Portada:** Dr. Tony Brain/Science Source. **ITC**: Monkey Business Images/Shutterstock. **28.5**: David M. Frazier/Science Source. **28.11**: Capstone Microturbines, www.microturbine.com. **AM**: Reproducido con autorización de Kelco Biopolymers, San Diego.

**Respuestas**
**AN12.10**: SeDmi/Shutterstock. **AN12.11**: Eric Isselée/Shutterstock

# Índice analítico

Los números de página seguidos de una "c" indican un cuadro, los seguidos de una "f" una figura, con una "r" un recuadro, y con una "g" glosario.


**A**

ABLV (*lyssavirus del murciélago australiano*), 624
Abortos
- espontáneos, *Campylobacter fetus* y, 302
- gangrena gaseosa y, 646
- inducido por endotoxinas, 428
Absceso, 453g, 583g
- como infección local, 397g
- en respuesta inflamatoria, 453, 454f
Absceso cerebral, causado por *Balamuthia*, 339, 343c
Absorbancia (densidad óptica, DO), 170, 171f
Abuso de temperatura, intoxicación alimentaria y, 713g
*Acanthamoeba*, 339, 343c, 629
Acantilados Blancos Dover, colonias fosilizadas protista marino, 268
Ácaros, 353c, 598
- eficacia ivermectina, 567
- escabiosis y, 351, 587r, 597g, 598f
- polvo, 520, 520f
Acción oligodinámica, 190f, 190g
Accutane® (isotretinoína), 444, 590
Aceite, inmersión, 55, 56f
- índice de refracción y, 54, 56f
Aceitunas, fermentación en producción, 800
Acelerador de electrones (en preservación de alimentos), 798, 798f
Aceleradores (químicos), reacciones alérgicas y, 526
Aceptor final electrones, 27, 28f, 126, 128, 132c, 136, 137f, 138f
Aceptores de protones, bases, 33
Acetaldehído, 128, 131f
Acetato cinasa, 113c
Acetil CoA (acetil coenzima A), 119, 120f, 121
- en biosíntesis de aminoácidos, 141f
- en biosíntesis de lípidos, 140, 140f
- en biosíntesis de nucleótidos, 142f
- en catabolismo de lípidos, 134f
- ciclo de Krebs y, 120, 124f
Acetil CoA sintetasa, 113c
Acetilcolina, virus de la rabia que puede simular, 430
*Acetobacter xylinum*, 256
*Acetobacter*, género/especies, 132, 132c, 293g, 801
Acetoína, 130f, 275r, 276f
Acetona, 2
- biotecnología y, 238
- fermentación y, 130f, 132c
Aciclovir, 552c, 556c, 565
- estructura y función de, 566f
- en el tratamiento de la encefalitis herpética, 593
- en el tratamiento del herpes genital, 766r
- en el tratamiento del herpes zóster, 592
*Acidithiobacillus ferrooxidans*, 139
- rangos de pH y, 34
- usado en recuperación de mineral de cobre, 805
*Acidithiobacillus thiooxidans*, 139
*Acidithiobacillus*, género/especies, 295g, 778
- como oxidantes de azufre, 295, 778f
- gránulos de azufre de, 91
Ácido acético
- *Acetobacter* y, 132c, 293
- fermentación y, 130f, 132c
- uso industrial/comercial, 132c
Ácido alfa-cetoglutárico, 123, 124f, 141f, 143f
Ácido algínico, 333c
Ácido ascórbico (vitamina C), fermentación y, 132c
Ácido aspártico (Asp)
- en biosíntesis de nucleótidos, 142, 142f
- fórmula estructural/grupo R característico, 41c
- producción comercial de, 802
- en transaminación, 141f
Ácido azelaico (Azelex®), 589
Ácido benzoico, 196c
Ácido butírico, 130f
Ácido carbólico, Véase *Fenol (ácido carbólico)*
Ácido cítrico, 123, 124f, 143, 143f
- *Aspergillus niger* usado en la producción de, 330
- bacterias entéricas y, 276f
- biotecnología y, 238
- fermentación y, 132c
Ácido clavulánico (clavunalato de potasio), 558, 571
Ácido clorhídrico (HCl), 33f
- mayoría microbios destruidos por, 418
Ácido desoxirribonucleico, Véase *DNA*
Ácido difosfoglicérico, 137f
Ácido dipicolínico (DPA), 42, 46, 92
Ácido esteárico, 37f
Ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), 84
Ácido fólico, 114c
- síntesis de, 116
Ácido fórmico, 130f
Ácido fosfoenolpirúvico (PEP), 143
Ácido fosfoglicérico, 137f, 142f, 143f
Ácido fumárico, 124f, 143f
Ácido glutámico (Glu)
- fórmula estructural/grupo R característico, 41c
- producción industrial, 802
- transaminación, 141f
Ácido graso *cis*, 37f, 39
Ácido hipocloroso, 188, 450
Ácido isocítrico, 123, 124f, 143f
Ácido láctico
- anaerobios aerotolerantes y, 155
- fermentación y, 128g, 130f, 131f
- *Streptococcus* y, 132c
- usos industriales/comerciales, 132c
- vías anfibólicas, 143f
Ácido lipoteicoico, 81, 82f
Ácido málico, 124f, 143f
Ácido micólico (lípido céreo), 83g, 312, 421g
- antibióticos inhibidores síntesis, 560
- *Mycobacterium tuberculosis*, virulencia y, 421
Ácido N-acetilmurámico (NAM), 80, 81f, 82f
Ácido N-acetiltalosaminurónico, 83
Ácido nalidíxico, 555c, 562, 575
Ácido nicotínico (niacina), 114c
Ácido nitroso, mutágeno químico, 221, 221f
Ácido oleico, 37f
Ácido oxaloacético, 141f, 143f
- ciclo Krebs, 124f
Ácido palmítico, 37f
Ácido pantoténico, 114c
Ácido *para*-aminobenzoico (PABA), 116, 553g, 563, 563f
- modo acción TMP-SMZ y, 563, 563f
- sulfonamidas y, 116, 553
Ácido paracético, 194
Ácido peniciloico, 558f
Ácido peracético (ácido peroxiacético/PAA), 194, 197c
Ácido peroxiacético/PAA (ácido peracético), 194, 197c
Ácido pirúvico
- biosíntesis lípidos, 141f
- biosíntesis nucleótidos, 142f
- catabolismo lípidos, 134f
- ciclo Krebs y, 123, 124f
- coenzimas y, 114c
- fermentación ácido láctico y, 131f
- fermentación alcohol y, 131f
- fermentación y, 120f, 127g, 130f, 131f
- glucólisis y, 120, 120f, 122, 122f
- síntesis polisacáridos, 140f
Ácido poli-β-hidroxibutírico, 91
Ácido propiónico
- géneros *Propionibacterium* capaces producir, 312
- producto final fermentación, 130f, 132, 132c
Ácido ribonucleico (RNA), 45f, 45g
Ácido siálico, 459
Ácido sórbico, 191, 196c
Ácido succínico, 124f, 130f, 143f
Ácido sulfúrico
- *Acidithiobacillus ferrooxidans* y, 34
- bacterias quimioautótrofas y, 152
Ácido undecilénico, actividad antimicótica, 565
Ácido úsnico, liquen *Usnea*, 331
Acidófilos, 152g
- extremos, 313
Ácidos, Véanse también *Ácidos específicos*
- bases frente a, 32g, 33f
- desnaturalización de enzimas por, 114
- orgánicos, conservación alimentos, 191, 196c
Ácidos grasos, 37, 37f
- bacterias, derivados del petróleo y, 131
- en biosíntesis de lípidos, 140, 140f
- en catabolismo de lípidos, 131, 133f, 134f
- *cis*, 37f, 39
- insaturados, 37f, 38, 38f
- en membrana plasmática, 84, 86f
- saturados, 37f, 38, 38f
- síntesis, biotina y, 114c
- *trans*, 39
Ácidos nucleicos, 44f, 45g
- agentes antimicrobianos y, 178, 551f, 552, 562
- antimicóticos inhibidores, 565
- bacterias grampositivas y, 307
- definición vida, 359
- DNA, 44f, 44g, Véase también *DNA*
- inhibición síntesis
- - agentes antimicrobianos, 179
- - fármacos antimicrobianos, 551, 551f, 555c, 562
- RNA, 45f, 45g
- vacunas, 251g, 495g, 496
- virus, 358, 358c, 360
Ácidos teicoicos, 81, 82f, 84c
Acidosis, fiebre y, 455
*Acinetobacter baumannii*
- como supermicrobio, 570
- infecciones intrahospitalarias y, 298, 402c
- resistencia antibiótica y, 298, 561
- resistencia a antibióticos y, 201
*Acinetobacter*, género/especies, 298
- como microflora normal de la piel, 392c, 581
- transformación genética natural en, 227

Acm, Véase *Anticuerpos monoclonales*
Acm-CD3 (muromonab-CD3), 252c, 534, 544
Acné, 444, 587r, 589g, 590f
- bacteriano, 312, 587r
- clindamicina para tratamiento de, 560
Acné comedónico (leve), 589g
Acné inflamatorio, 444, 589g
Acné quístico, 444
Acné quístico nodular, 590f, 590g
Acridina, 222
Actimmune (interferón beta), para el tratamiento de la osteoporosis, 461
Actina
- reordenada por invasinas, 423
- utilización por *Listeria* para autopropulsión, 423
Actinobacterias, 291c, 312, 313f
- como bacterias grampositivas con alto contenido de G + C, 291c, 308g, 312
Actinomicetos
- estimación del número de, 171
- métodos reproductivos de, 164
- proporción C + G de, 308
- en suelo, 772
Actinomicosis, 313
*Actinomyces israelii*, actinomicosis causada por, 313
*Actinomyces*, género/especies, 313g
- actinomicetos, nombre informal de, 312
- como microflora normal de la boca, garganta, 313, 392c
- fimbrias de, adherencia de, 420
- morfología, 313f
- *Streptococcus mutans*, dextrano, y placa dental, 420, 709
Activación del sistema del complemento, 478f, 479g, Véase también *Sistema del complemento*
Activador tisular plasminógeno, 252c
Actividad antitumoral de los virus oncolíticos, 360
Actividad metabólica, medida de números bacterianos, 172
Acuaporinas, 88, 88f
Adalimumab (Humira®), 501
Adapaleno (Differin®), 589
Adcetris®, 533
Adefovir dipivoxil (Hespera®), 556c
- en el tratamiento de la hepatitis B, 565, 729
Adenina (A), 44f, 45, 46f, 204
- expuesta a ácido nitroso mutagénico, 220, 221f
- en la replicación del DNA, 204, 207f, 210f
- en la traducción, 210, 210f
- en la transcripción, 209
Adenocarcinomas (inducidos por virus), 380g
Adenopatía, 537
Adenosina, 45, 45f
Adenosina difosfoglucosa (ADPG), 140, 140f
Adenosindifosfato (ADP), 45, 45f
Adenosinmonofosfato (AMP) (nucleótido de adenina), 45, 45f
Adenosintrifosfato (ATP), 46g, Véase también *ATP*
Adenoviridae, 365c, 375
- como virus de DNA oncogénico, 381
- *Mastadenovirus*, 361f, 376f
Adenovirus, 361, 361f, 374, 376f
- como patógenos oportunistas, 393
- como virus oncolíticos, 382
- conjuntivitis y, 599, 599r
- efectos citopáticos, 432c
- tamaño de, 360f
- usado en terapia génica, 243, 251
Adherencia (patogénica), 420, 420f, 434f, 450g, 451f
Adherencia inmunitaria, Véase *Opsonización (inmunoadherencia)*
Adhesinas (ligandos), 420f, 420g
- factores de virulencia y, 430
ADP (adenosindifosfato), 46f, 46g
- en ciclo de Calvin-Benson, 137f
- en fotosíntesis, 133
- en generación de ATP, 117
- reacciones anabólicas y, 110, 110f
ADPG (adenosina difosfoglucosa), 140, 140f
Adyuvante MF59
Adyuvantes de antígenos, 499g
*Aedes aegypti* (mosquito), 353c, 402c, 670
- dengue-fiebre amarilla, gusano del corazón transmitidos por, 353c, 402c, 660
- encefalitis de California transmitida por, 628r
- encefalitis equina del este transmitida por, 628r
- enfermedad del gusano del corazón y, 351
- enfermedades transmitidas por, 660
- fiebre chikungunya transmitida por, 657, 660
*Aedes albopictus*, 658, 658f, 660, 670
Aerobios, 121g
- anaerobios frente a, 121g, 126
- estrictos, 154g, 155, 155c
- hongos como, 321
- medios de cultivo y, 157
*Aeromonas hydrophila*, 275r
Áfidos
- virus enano amarillo de la patata transmitido por, 385c
- virus del mosaico del coliflor transmitido por, 385c
Afinidad, en complejo antígeno-anticuerpo, 477g
Aflatoxina, 432g, 732
- como mutágeno del marco de lectura, 221
- intoxicación, 732, 737r
- producida por el hongo filamentoso *Aspergillus flavus*, 222, 432, 732
Aftas, 375, 382, 383c, 593f, 593g
- estado latente en células nerviosas, 382, 383c, 593f
- virus herpes simple tipo 1 (HSV-1) causante de, 593, 762
Agammaglobulinemia de Bruton, 534c
Agammaglobulinemia infantil (Bruton) ligada al cromosoma X, 534c
Agar, 159g
- concentración de sal y, 152
- derivado de algas, 334
- dextrosado de Sabouraud, 160
- de MacConkey, 749
- manitol salado, 160, 162f, 411r
- nutriente, 159g
- nutritivo, 159c, 159g
- peptona-hierro, 135f
- propiedades de, 157
- sangre, 160, 160f
- sulfito de bismuto, 276c, 278c
- sulfito-bismuto, 160
- temperatura y, 157
Agente naranja, velocidad de descomposición, 779
Agentes antimicrobianos, 187, 195
- ácido peracético, 193, 197c
- ácido úsnico del liquen *Usnea*, 331
- alcoholes, 189c, 189g, 195c
- aldehídos, 192g, 196c
- biguanidas, 188, 196c
- biopelículas y, 156
- bisfenoles, 188f, 188g, 195c
- Cepacol®, 191, 196c
- cinc, 190
- clorhexidina, 188, 195c
- cloro, 187, 187f, 195c
- cobre, 190, 190f, 196c
- conservantes químicos de alimentos, 191, 196c
- cuaternarios, 187f, 191f, 191g, 195, 195c, 196c
- desventajas de, 11
- eficacia de, factores que influyen en, 178
- esterilización química, 192, 196
- evaluación de, 190, 191f
- fenol/fenólicos, 188, 188f
- glutaraldehído, 192, 195c, 196c
- halógenos, 188g, 196c
- hexaclorofeno, 187, 187f
- jabones, 191, 191f, 196c
- líquidos supercríticos, 193, 197c
- mecanismos de acción, 178
- membrana citoplasmática dañada por, 87
- membrana plasmática dañada por, 179
- mercurio, 190, 196c
- metales pesados, 190, 190f, 196c
- nitrato de plata, 190, 196c
- nitratos/nitritos, 192, 196c
- óxido de etileno, 192, 196c
- ozono, 194, 197c
- peróxido de hidrógeno, 196c
- peroxígenos, 194g, 197c
- plata, 190, 190f, 195c
- en productos de limpieza de uso doméstico, 17, 189
- proteínas celulares dañadas por, 179
- resistencia
  - a biocidas, 194, 194c
  - biopelículas y, 16, 16f
  - enfermedades infecciosas emergentes (EIE) y, 16
  - porinas y, 195
  - uso indebido/excesivo de, 17, 403, 572, 572f, 573r
- resistencia antibiótica, triclosán y, 188
- resumen (agente/mecanismos de acción/uso preferido), 196c
- sulfadiazina argéntica, 190, 196c
- Surfacine®, 190
- tasa de muerte exponencial microbiana y, 178, 178c
  - curva de muerte microbiana, 179f
- tensioactivos, 188, 188f, 191f, 191g, 196c
- terminología de, 177, 177c
- triclosán, 188, 188f, 196c, 562
- yodo, 188, 195c
- Zephiran®, 190, 191f, 193r, 196c
Agentes blanqueadores
- como desinfectantes, 188
- más seguros, microbios y, 3r
Agentes despolarizantes, 65f, 65g
Agentes espesantes
- agar, 334, Véase también *Agar*
- algina, 334g
- carragenano, 334
Agentes de floculación, 189
Agentes oxidantes, 194, 197c
Agentes químicos
- antimicrobianos, Véase *Agentes antimicrobianos*
- cancerígenos, 223, 225f
- genotoxicidad y, 228
- mutágenos, 220
Agentes tensioactivos (surfactantes), como agentes antimicrobianos, 188, 188f, 191f, 191g, 196c
Agentes tuberculocidas
- etiquetas instrucciones y, 195
- pruebas eficacia, 195
Agentes virales, primeros usados para producir inmunidad, 10
AGH (anaplasmosis granulocítica humana), 410f, 653g
Aglutinación, 478f, 478g, 504g
- de células/virus, anticuerpos IgM y, 473
- anticuerpos IgG y, 473, 474c
- anticuerpos IgM y, 473
- epítopes de antígenos y, 472f, 472g
- prueba de aglutinación en portaobjetos, 277g, 278f
Agranulocitosis, 440c, 446f, 447c, 447g
Agricultura, Véase también *Suelo*
- aplicaciones de la tecnología de DNA en, 257, 257f, 258c
- bacterias importantes para, 294
- control microbiano de insectos, 14, 257, 258c
- desechos de, fermentación y, 132c
- efectos beneficiosos e indeseables de los hongos en, 330
- uso excesivo/indebido de antibióticos y, 232

*Agrobacterium tumefaciens*, 294
- enfermedad de la agalla de la corona y, 256, 257f, 294
- tecnología de rDNA de plásmido Ti y, 256, 257f
*Agrobacterium*, género y especies, 293
- como vehículo de rDNA, 256, 257f
- transferencia de plásmidos a células vegetales, 232
- vía de Entner-Doudoroff y, 121
Agua
- amebas residentes, 339
- amortiguador temperatura, 32
- cloración, 784
- compuesto inorgánico, 31, 33f
- contaminada, floraciones algas y, 337
- control mosquitos y eliminación fuentes estancadas, 659f, 659r
- corriente, crecimiento *Acanthamoeba*, 339
- crecimiento microbiano y, 151
- - agua hirviendo para control, 180, 186c
- destilada, crecimiento microbiano y, 153
- disociación y, 32, 32f
- estructura, 29f, 31
- formación puentes hidrógeno, 28, 29f
- hidrólisis, 36f
- mecanismo de cruce de la membrana plasmática, 88
- medios químicamente definidos, 158c
- microbios para reciclar, 14
- mol, 28
- peso molecular, 29
- potable
- - contaminación fecal y, 343c
- - desinfección, 189
- - epidemia de cólera y necesidad de agua segura, 720f, 721r
- - protozoos parasitarios y, 343c
- propiedades, 32, 33f
- protozoos habitantes, 337
- punto ebullición, 32
- reactivo o producto reacciones químicas, 31
- recreativa, infecciones por protozoos y, 343c, 347r
- reservorio inanimado infección, 398, 399, 401f
- residuales
- - bacterias, 295, 295f
- - *Enterobacter*, 300
- - gas cloro en desinfección, 189
- síntesis por deshidratación, 35, 35f
- solvente, 32g
- termales, microbios asociados, 152, 307
Agujas
- infecciones intrahospitalarias y, 404
- sida, hepatitis B transmitida por, 434
Aire, teoría de la generación espontánea, microbios y, 6
*Ajellomyces (Blastomyces) dermatitidis*, 329c
*Ajellomyces (Histoplasma) capsulatum*, 329c
Alanina (ala), fórmula estructural/grupo R característico, 41c
Alanina desaminasa, 113c
Alanina racemasa, 113c
Alarmonas, 217, 218f
- AMP cíclico como, 216, 218f
Albendazol, 557c, 567, 736, 737, 738, 741
Albúmina, 114
Albuterol, 441r
Alcalinidad, crecimiento microbiano y, 152
Alcaloides vegetales, genéticamente modificados, 250
Alcanfor, bacterias que usan como fuente de energía/carbono, 229
Alce, enfermedad consuntiva crónica (causada por priones), 630g
Alcohol
- en coloración de Gram, 65, 65f, 83
- desnaturalización de enzimas por, 114
- enzimas de peroxisomas y, 101
Alcohol fricciones (isopropanol), 34
- antiséptico/desinfectante, 189, 196c
Alcohol isopropílico, 130f
Alcoholes, 34, 34c
- como desinfectantes, 189c, 189g, 195c, 196c
- membrana plasmática dañada por, 87, 189
Aldara® (imiquimod), 566, 590, 764, 766r
Aldehídos, 192, 196c
Ale, microbios usados en la producción de, 800
Alérgeno, 516g
Alergia, 516, 516c, Véase también *Hipersensibilidad*
Alergia látex, 525, 526f
Alergia níquel, 525
Alergias alimentarias, 516, 520
Alergias ambientales, 516
Alergias mariscos, 521
*Alexandrium*, 335, 343c
- marea roja y, 335g
- neurotoxina (saxitoxina) producida por, 443
Alexidina, 188
Alfa-aminoácidos, 39, 40f
Alfa-glucosidasa, 252c
Alfa-interferón, 252c, 460g, 461f, 556c
- como fármaco antiviral, 556c
- para tratar la hepatitis B, 728r
- para tratar la hepatitis viral, 565
Alfaproteobacterias, 290, 292, 292c, 292f, 294f
*Alfavirus*, 378, 402c
- que causan dengue, 402c
Alga(s), 2, 4f, 4g, 319, 320f, 331
- agar derivado de, 157, 334
- azul verdosas, denominación errónea de cianobacterias, 303
- características de, 4, 331, 333c, 333f, 334f
- celulosa y, 36, 96
- cianobacterias denominadas alguna vez, 303
- ciclo vital de, 334, 334f
- clasificación y, 334
- cloroplastos de, 101g, 135
- como biocombustible, 807
- como eucariontes, 72, 332
- como fotoautótrofos, 137, 138f, 332
- como recicladoras de dióxido de carbono, 14
- diatomeas, 333c, 333f, 335
- dinoflagelados (plancton), 333c, 335f, 335g
- enfermedades humanas causadas por, intoxicación y, 320f
- estanque, 5f
- estructura celular, 5, 5f, 96, 96f
- estructuras vegetativas, 332
- filamentosas, 332, 333f
- fotosíntesis y, 133, 138c, 331, 333c
- fotosintéticas, 333c, 334
- fusión de protoplastos para manipulación genética, 245
- hábitats de, 331, 333f
- hongos filamentosos acuáticos, 333c, 335
- identificación de, 332
- ingeniería genética y, 245
- inserción de DNA extraño en células de, 245
- kelp (algas pardas), 332, 333c, 333f, 334
- lagunas
- - verdín formado algas verdes filamentosas, 335
- - *Volvox*, 5f
- en líquenes, 331, 332f
- marinas tóxicas, 335
- métodos de reproducción, 5
- morfología de, 332
- multicelulares, 332, 333f, 334f
- neurotoxinas producidas por, 433
- oxígeno molecular de la Tierra producido por, 337
- papel en la naturaleza, 337
- pardas, 333, 333c
- - Mar Sargazos, 332
- de las paredes de las piscinas, biopelículas y, 420
- patógenas, 333c, 432
- plancton (dinoflagelados), 333c, 335f, 335g
- requerimientos nutricionales, 5, 333c, 334
- rojas, 333, 333c, 333f
- similares a hongos (oomicetos/hongos filamentosos acuáticos), 333c, 335, 336f
- sulfato de cobre como algicida, 190, 196c
- tallos de, 331, 333f
- toxinas producidas por, 320f
- unicelulares, 332, 333f
- verdes, 266f, 333c, 334, 334f
- - plantas terrestres posiblemente derivadas, 335
- *Volvox*, 5f
Algina, 334g
*Aliivibrio fischeri*, 783f
- productor de enzima luciferasa, 54r
Alimentos enlatados
- conservados por calor, 180
- "conservas" caseras, 180
- construcción de latas, 796f
- esterilización comercial y, 177c, 177g, 795f, 795g, 796f
- tipos de deterioro en, 796
Aliso, 776
- *Frankia* y, 312
Almacenamiento información biológica, 204, Véase también *Genética*
Almeja gigante (*Tridacna*), 337
Almejas
- algas unicelulares simbiontes en *Tridacna* gigante, 337
- intoxicación paralítica por mariscos (IPM), 335g, 343c, 433
Almidones, 37
- almacenados algas verdes, 333c, 335
- fermentación, 132c
- hidratos de carbono, 35
Aloinjertos, 530g
Alolactosa, 214, 216f
Alquilación, 192
Alquitrán de hulla, fenólicos derivados de, 188
Alumbre, como adyuvante de la eficacia del antígeno, 499
Alvéolos, 676, 677f
*Amanita phalloides* (hongo de la muerte), 432
*Amanita*, especies, 329c
Amanitina, 432g
Amantadina, 556c, 565
Ambientes acuáticos
- bacterias halladas en, 293, 295f, 298, 300
- importancia de las algas para, 337
Ambientes cálidos, archaea en, 265, 266f, 314, 314f
Ambientes salados
- crecimiento microbiano y, 152, 161, 161f
- halófilos extremos y, 4, 153g, 265, 266f, 314
- *Staphylococcus aureus* y, 160, 162f
Amebas, 4, 5f, 340f, 340g, 343c
- compuestos de amonio cuaternario ineficaces contra, 191
- hongos mucilaginosos y, 4, 342, 344f
- posición en el árbol evolutivo, 266f
Amebas patógenas, 339, 340f
Amebastomas, 629f
Amebiasis, Véase *Disentería, amebiana (amebiasis)*
Amebocitos, 429
*American Academy of Microbiology*, 255
Amígdalas, 448f, 449
Amigdalectomía, endocarditis bacteriana y, 541
Amigdalitis, 677g
Amikacina, 687
Amilasa salival, saliva, digestión almidón y, 445
Amilasas, 37, 240f
- en malta, 800g
- producción biotecnológica de, 804
Aminación, 141f, 142g

Aminas aromáticas, formadas durante la cocción a alta temperatura, 224, 224c, 228, 228c
Aminoácidos, 39g, 40f, 41c
- biosíntesis de, 140, 140f
- en biosíntesis de proteínas, 141, 141f
- cadena lateral (tetrapeptídica), 82f
- en catabolismo proteico, 134f
- D, 39, 39f, 76, 80
- enlace cruzado, 81, 82f
- enlaces peptídicos, 42, 42f
- estructura de, 38, 40f
- estructura de las proteínas y, 42, 43f
- hallados en proteínas, 41c
- metabolismo, coenzima en, 114c
- mutación y sus efectos sobre, 220, 220f
- porinas y, 81
- pruebas bioquímicas, 131, 134f
- en traducción (síntesis proteica), 210, 212f
- vías anfibólicas y, 142, 143f
2-Aminofluoreno (2-AF), 228
Aminoglucósidos, 555c, 560c
Aminopenicilinas, 558
2-Aminopurina, 221, 221f
*Amoeba proteus*, 340f
*Amoeba*, especie, 267f
Amoebazoa, 343c
- hongos mucilaginosos, 342g
Amoníaco
- en cloraminas, 189
- como fuente de energía, 134, 137f, 138
Amonificación, 774g, 775f
Amonio cuaternario, 87
Amoxicilina, 548, 554c, 558
AMP (adenosinmonofosfato) (nucleótido de adenina), 45, 45f
AMP cíclico (cAMP), 216g, 217f, 218f, 342, 344f
Ampicilina, 554c, 557f, 558
Ampligen, 633
Ampollas, 581g, 582f
Ampollas por fiebre, Véase *Aftas (ampollas por fiebre)*
Ampollas/ampollamiento, 484, 484f
*ampR* (gen de resistencia a la ampicilina), 243f, 248f, 249
*Anabaena azollae*, 777f
*Anabaena*, género/especies, 304c
Anabolismo, 30g, 110f, 110g, 142
- vías anfibólicas y, 142g, 143f
Anaerobios
- aerobios frente a, 127, 154
- aerotolerantes, 155c, 156g
- estrictos, 154g, 155, 155c, 159
- facultativos, 154g, 155c
- - hongos, 321, 321c
- medios de cultivo para, 158, 158f, 162c
Anafilaxia, 516g, 517f
- localizada, 516, 520f, 520g
- mecanismo de, 517f
- sistémica, 516, 517g
Análisis APTIMA, 540
Análisis LAL (lisado amebocito límulo), 429, 429g, 433
Análisis lisado amebocito límulo (LAL), 429, 429g, 433
Análisis microbiológicos, 158, 162c, 172
Análisis de susceptibilidad a fármacos, observación microscópica (MODS), 687
Análisis/pruebas de difusión en disco, 187, 187f
- para evaluar desinfectantes, 187, 187f, 193r
- para evaluar la sensibilidad a antibióticos (prueba de Kirby-Bauer), 568f, 568g
Análogos nucleósidos, 221f, 221g, 566g
- tratamiento hepatitis B, 728r
- zidovudina tratamiento HIV/sida, 566
Análogos nucleótidos, tenofovir tratamiento HIV/sida, 566g
Anamorfos, 327g, 329c
*Anaplasma*, 650r
*Anaplasma phagocytophilum*, 653
- anaplasmosis causada por, 653
- *Ixodes scapularis* como garrapata vectora, 653
Anaplasmosis, 650r
- como enfermedad infecciosa de notificación obligatoria, 410f
Anaplasmosis granulocítica humana/AGH, 410f, 653g
Ancestros comunes, 266f, 268, 269
Ancestros universales, 266f, 268
*Ancylostoma duodenale*, 351, 351c, 737, 737f, 737r
Anemia, 417
- *Babesia microti* como causa de, 340
- eritropoyetina genéticamente modificada en el tratamiento de, 252c
- ferropénica, 738
- hemolítica, 524g
- parvovirus B19 humano, 365c
Anestesia
- huéspedes comprometidos y, 404
- inyecciones, infecciones después de (Enfoque clínico), 193r
Anfotericina B, 331, 556c, 564, 564f, 627, 633, 667
- en infecciones micóticas, 698
- producida por *Streptomyces nodosus*, 550c
Angstrom (Å), 52
Anidulafungina, 597
Anillo β-lactámico, 554, 557, 558, 558f
- destrucción enzimática o inactivación del antibiótico y, 570
Animálculos, 6
Animales
- aborto espontáneo, *Campylobacter fetus*, 302
- bacterias del tubo digestivo de, 299
- células utilizadas para producir vacunas antivirales, 239
- centinela, investigación anticuerpos arbovirus, 624
- clasificación nutricional de, 138f
- como quimioheterótrofos, 138f, 140
- como reino en el Dominio Eukarya, 5, 265, 266f
- como reservorios de infección, 398, 400c
- estructura celular (eucariontes), 72, 94, 95f
- microinyección de DNA extraño, 245, 246f
- parásitos de, 4, Véase también *Parásitos*
- posición en el árbol evolutivo, 266f
- que habitan en el lodo, 12
- silvestres, microbiólogos veterinarios y, 275r
- transgénicos, 258c
- vacunas de DNA aprobadas en, 496
Animales de granja, Véanse también *animales específicos*
- antibióticos en alimentos para animales, 549, 552c, 561, 573r
- - resistencia a antibióticos y, 573r
- - vinculados a enfermedades humanas, 573r
- antihelmintos (ivermectina) en tratamiento, 567
- como reservorios de infección, 400c
Animales transgénicos, 258c
Animalia (reino), 271
- fuente de energía, 271
- organismos incluidos en, 272
- en el sistema de clasificación de Linnaeus, 265
Anión peróxido, 155g
Aniones, 27g, 32
- superóxido, 155g
Anisakiasis (gusanos sashimi), 352c
Anisakinas, 351, 352c
*Anopheles* (mosquito), como vector del paludismo, 340, 341f, 343c, 353c, 400c, 402c, 664
Anquilostomas, 349, 351, 352c, 735f, 737f, 737g, 737r, 738
- larvas perforan piel intacta, 418
Ansias pica, 738
Antagonismo
- en antibióticos combinados, 574g
- microbiano, microflora normal y, 391g
Antibiograma, 567, 568g, 756r
- método de difusión en disco, 568f, 568g
- prueba de dilución en caldo, 568g, 569f
- prueba E, 567f, 567g
Antibiosis, observación de laboratorio de, 549, 549f
Antibióticos, Véase también *Fármacos, antimicrobianos*
- en alimento de animales, 549, 552c, 555c, 561, 573, 573r
- - avoparcina, 573r
- - enfermedad humana vinculada a, y seguridad de, 573r
- - fluoroquinolonas, 573r
- - tetraciclinas, 552c, 555c, 561
- - vancomicina, 573r
- de amplio espectro, 550g, 552c
- - micosis oportunistas y, 330
- - microflora normal alterada por, 391, 550, 561
- - sobreinfecciones y, 550g
- antagonismo en combinaciones, 574g
- antibacterianos, 554, 554c
- antibiograma, 567, 568f
- antibiogramas, 187, 567, 756r
- antibiosis y, 549, 549f
- antihelmínticos, 556c, 567
- antimicobacterianos, 554c, 559
- antimicóticos, 556c, 564
- - triazoles, 564g, 663
- antiprotozoos, 556c, 567
- antivirales, 556c, 565
- aspectos de seguridad, 573r, 574
- azoles, 556c, 564f, 564g
- bacterias gramnegativas y, 80, 552c
- bacterias grampositivas y, 65, 552c
- β-lactámicos, 554, 557f, 559f
- - resistencia a, 571
- - susceptibilidad de bacterias gramnegativas y, 85
- carbapenémicos, 554c, 558g, 576
- - alergia a la penicilina, 520
- - destrucción o inactivación enzimática de, 570
- con actividad ribosómica, 91, 552, 560
- derivados de microbios, 109r, 238, 241, 313, 549, 550c
- descubrimiento de, 11, 11f, 548
- diarrea asociada con, 427c
- disbiosis tras el uso de, enfermedad inflamatoria intestinal y, 518r
- endotoxinas y, 428
- erupciones inducidas por, 527r
- especies de *Streptomyces*, 312, 549, 550c
- de espectro reducido, 550g, 552g
- esterilización de (por filtración), 183
- fármacos combinados, sinergismo y, 561, 563f, 563g, 574f, 574g
- futuro de, 574
- inactivación enzimática de, 570, 570f
- índice terapéutico y, 574
- insensibilidad viral a, 359c
- microflora intestinal alterada por, 308, 391, 561
- microflora normal y, 391, 550, 561
- modos de acción de los usados con frecuencia, 551f, 554c
- monobactámicos, 554c, 559g
- mutantes bacterianos desarrollados durante el tratamiento, 571, 572f
- peptídicos, Véase *Péptidos antimicrobianos* (PAM)
- poliénicos, 556c, 564f, 564g
- polipeptídicos, 554c, 559
- pruebas de sensibilidad, 567, 567f, 569f
- recuento de leucocitos y, 411r
- resistencia a, 11, 16, Véase también *Resistencia a antibióticos*
- salida rápida (eyección) de, 571

- sinergismo en combinaciones de, 561, 563f, 563g, 574f, 574g
- sobreinfecciones y, 550g
- susceptibilidad a (comparación de Archaea/Bacteria/Eukarya), 267c
- en tratamiento del acné inflamatorio, 589g
- usados con frecuencia
- - contra hongos/virus/protozoos/helmintos, 556c
- - dispuestos por modo de acción, 554c
- para uso en alimentos como antimicrobianos, 192
- uso indebido/uso excesivo, 17, 232, 403, 572, 572f, 573r
- - como factor en enfermedades infecciosas emergentes, 406

Anticodón, 211g, 212f

Anticuerpo específico contra *Treponema pallidum*, 508

Anticuerpos (inmunoglobulinas), 57, 58f, 276, 470, 472g, 473f, 474c
- anticuerpos totalmente humanos, 501g
- antígenos intracelulares y, 479
- antígenos T-dependientes y, 475, 475f
- antisueros y, 276g
- antitoxinas (contra exotoxinas) producidas por, 426
- bloqueantes, 521
- células B (linfocitos B) y, 475, 476f
- citotoxicidad y, 477, 478f, 478g, 484, 488f
- clases de, 472, 473c, Véase también *Inmunoglobulinas (Ig)*
- como proteínas globina, 39, 472
- de tipo reagina, 760
- diversidad de, 477
- endotoxinas y, 428, 428c
- especificidad de, 475, 479
- estructura de, 471, 472f, 473c
- humanizado, 501g
- inmunidad humoral y, 468g, Véase también *Inmunidad humoral*
- en inmunidad pasiva artificialmente adquirida, 486f, 487
- monoclonales, 252c, 373, 501g, 502f, 509, 511f, 528, 533, 534c, 802
- - completamente humanos, 501g
- - diagnóstico/tratamientos médicos, 501, 502f, 511
- - fermentación industrial en producción, 802
- - herramienta para la administración de tratamientos oncológicos, 511, 533
- - hibridoma y, 501g, 502f
- - humanizados, 501g
- - producción, 502f
- - pruebas de embarazo domiciliarias, 510f
- - quimérico, 501g
- - tratamiento de la artritis, 528
- - tratamiento de la infección viral, 373
- - tratamiento del rechazo tisular inmunológico, 534
- neutralización y, 477, 478f, 478g
- opsonización y, 477, 478f, 478g
- papel de la sangre en, 638
- primeros producidos en la infección, 474c, 486, 486f
- proteasas de IgA y, 423g
- pruebas serológicas y, 277, 279f
- sitios de unión a anticuerpos, 472, 478, 478f
- tipo reagina, 760
- título de anticuerpos, 486g, 504c, 504f
- transferencia placentaria de, 474, 474c, 486
- variación antigénica y, 423g
- vida media de un anticuerpo inyectado, 487
- virus y, 360, 367

Antígenos, 57, 468, 469g, 471g, 472f
- "e" de la hepatitis B (HBeAg), 729
- antígeno H, 78g
- antígeno T, 381g
- citotoxicidad y, 477, 478f, 478g
- como vacunas, 487g
- complejo mayor de histocompatibilidad y, 475f, 475g, 488f, 528g
- endógenos, 483g
- epítopos y, 472f, 472g, 475
- extracelulares (libres), activación de células B y, 475, 475f
- extracelulares, en inmunidad humoral, 475, 485f, 488f
- funcionamiento del polisacárido O como, 81
- haptenos y, 472f, 472g
- histocompatibilidad, 528g
- - complejo mayor histocompatibilidad (CMH) y, 528g
- intracelulares, 479, 488f
- microscopia de fluorescencia y, 57
- número reconocido por el sistema inmunitario humano, 477
- opsonización por anticuerpos, 477, 478f, 478g
- P, 372
- protectores, 644
- receptores de células T y, 469
- respuesta inmunitaria primaria a, 486, 486f
- respuesta inmunitaria secundaria a, 486f, 486g
- resultados de la unión antígeno-anticuerpo, 477g, 478f
- sitios de unión, 472, 473f
- superantígenos, 427c, 427g, 471, 515
- de superficie de la hepatitis B (HBsAg), 727, 729
- T-dependientes, 475f, 475g
- T-independientes, 477f, 477g, 496
- trasplante específico de tumor (TSTA), 381g
- variación antigénica y, 423g

Antiglobulina sérica humana (anti-HSIG), 507g, 508f, 510, 510f

Antimetabolitos, 551f, 553, 555c, 563

Antisepsia, 177, 177c

Antisépticos, 187
- alcoholes, 189c, 189g, 195c
- alexidina, 188
- bacitracina, 550c, 559, 559g
- bacterias capaces de crecer en, 191, 191f
- biguanidas, 188, 196c
- bisfenoles, 188f, 188g, 195c
- Cepacol®, 191, 196c
- cinc, 190
- cloraminas, 189
- clorhexidina, 188, 195c
- cloruro mercúrico, 190
- cobre, 190, 196c
- cuaternarios, 187f, 191f, 191g, 195, 195c, 196c
- desinfectantes frente a, 177
- dióxido de cloro, 189, 193
- eficacia de diversos, 191, 191f
- gas cloro, 188
- halógenos, 188c, 196c
- hexaclorofeno, 187, 187f
- isopropanol, 189
- jabón y, 190
- Lysol®, 188
- mercurio, 190, 196c
- metales pesados, 190, 190f, 196c
- peróxido de hidrógeno, 193, 196c, 197c
- pHisoHex, 188
- plata, 190, 190f
- Purell®, 189
- sulfadiazina argéntica, 190, 196c
- Surfacine®, 190
- triclosán, 188, 188f, 196c, 562
- yodo, 188, 195c
- yodóforos, 188g
- Zephiran®, 190, 191f, 193r, 196c

Antisuero, 276g, 487g, 614

Antitoxinas, 426g, 429c, 496g, 506
- pruebas de neutralización y, 505, 505f

Ántrax, 583g

Aparato cardiovascular, 638f, 638g
- enfermedades microbianas de, 637
- - bacterianas, 639
- - por helmintos, 668, 668r
- - por protozoos, 661
- - transmitidas por vectores, 642, 647, 650r
- - virales, 655
- estructura/función, 637, 638f
- sistema linfático en relación con, 638, 639f

Aparato digestivo, 707, 708g
- ciclo fecal-oral y, 707g
- enfermedades microbianas, 707
- - bacterianas, 709, 726r
- - por helmintos, 735, 737r
- - micóticas, 732, 737r
- - por protozoos, 733, 737r
- - virales, 378, 724, 733r
- estructura/función, 708, 708f
- infecciones de frente a intoxicación, 712g
- microflora normal de, 299, 306, 392c, 518r, 708
- rumiante, microbios en biopelículas y, 156

Aparato genital
- femenino, 747g, 748f
- - enfermedades bacterianas de, 751, 764r, 766r
- masculino, 747g, 748f
- - enfermedades bacterianas, 751
- puerta entrada, 418, 418c, 433f
- puerta salida, 433

Aparato lagrimal, 443f, 443g
- lágrimas y defensas inmunidad innata, 443, 463c

Aparato respiratorio, 676f, 677f
- defensas físicas contra microbios, 443, 675, 676f, 677f
- enfermedades bacterianas, 676, 678, 703r
- enfermedades frecuentemente contraídas vía, 418, 419c
- estructura/función, 676, 676f, 677f
- infecciones intrahospitalarias y, 402c, 403c, 404
- micosis, 699, 702r
- microflora normal, 301, 392c, 677
- vías respiratorias altas
- - enfermedades bacterianas, 678, 681r
- - enfermedades virales, 375, 378, 680, 681r
- - estructura/función, 676f, 676g
- - protección anticuerpos IgA y, 474
- - puerta entrada, 418, 419c, 434f
- - puerta salida, 434
- vías respiratorias bajas
- - enfermedades bacterianas, 54r, 77, 681, 702r
- - enfermedades virales, 694, 702r
- - estructura/función, 676g, 677f
- - micosis, 698, 702r

Aparato urinario, 746g, 747g, 748f
- enfermedades bacterianas, 749, 749r
- estructura/función, 747, 747f, 748f
- microflora normal, 392c, 748

Aparatos genitales, 746g, 748f
- enfermedades bacterianas, 750, 764r, 767r
- enfermedades por protozoos, 765, 765r
- enfermedades virales, 762, 766r
- estructura/función, 747, 748f
- micosis, 764, 764r, 766r
- microflora normal, 392c, 748

Apicomplexa, 340, 340f, 343c
- ovoquistes de, 338g, 340
- producción de huevos de hormigas coloradas y, 337

Aplasia tímica (síndrome DiGeorge), 534, 534c

Aplicaciones científicas tecnología rDNA, 253

Aplicaciones industriales microbiología, 794, 802
- antibióticos, 802

- - microbios usados en producción, 230, 241, 313, 549, 805
- biocombustibles, 807g
- biotecnología, 802g, Véase también *Biotecnología*
- conservación alimentos, 794
- fuentes energía alternativas, 806
- fuentes energía renovable, 806
- futuro, 807
- microbios como productos industriales, 806
- microbios detección química, 806
- producción cobre, 805, 805f
- productos ácido cítrico, 804
- productos aminoácidos, 803
- productos enzimáticos, 803
- productos farmacéuticos, 805, 805f
- productos microbianos comerciales, 803
- tecnología fermentación, 802
- vacunas, 805, Véase también *Vacunas*
- vitaminas, 804

Apoptosis, 447c, 484f, 484g
Arachnida (clase), 351, 353c
Aracnoides, 608, 609f
Árbol evolutivo
- sistema de tres dominios, 265, 266f
- *Thermogota* y, 266

Árboles
- ascomiceto *Cryphonectria parasitica* y castaños, 331
- castaño, *Cryphonectria parasitica* y
- *Ceratocystis ulmi* causante enfermedad olmo holandés, 331
- productores tratamientos anticáncer, 330
- roble, *Phytophthora ramorum* y, 336
- secuoya, *Phytophthora ramorum* y, 336

Árboles *Eucalyptus*, infectados por *Phytophthora cinnamoni*, 336
Arbovirus, 215r, 378, 628r
- encefalitis causada por, 624, 626f, 628r

Archaea, 3, 265, 265f, 267c, 290c, 313, 313f
- acidófilas, 314
- evolución y, 265, 266f, 268f
- extremófilas de, 314g, Véanse también *Halófilos extremos; Termófilos extremos (hipertermófilos)*
- morfología de, 313, 313f
- nitrificantes, 314
- orígenes de, 266, 266f, 268f
- paredes celulares de, 4, 83, 265, 267c, 314
- requerimientos nutricionales de, 314
- termófilas, temperatura de crecimiento óptimo y, 152, 314
- tinción de Gram y, 83

Archaea (dominio), 4g, 5, 265g, 266f, 267c, 291c, 291g, 314, 314f
- Dominio Bacteria frente a, 267c
- Dominio Eukarya frente a, 267c
- extremófilos, 314g
- - halófilos extremos, 4, 153g, 265, 266f, 314
- metanógenos, 4, 265, 266f, 272f, 291c, 314
- relaciones filogenéticas, 266, 272f

Archaeaplastida, 333c
Ardillas
- peste, 300, 647, 650, 650r
- peste y, 648, 650
- tularemia, 642, 650r

Arenaviridae, 366c
*Arenavirus*, 366c, 661
- como posible arma biológica, 648r

Arginina (Arg), 41c
Armadillos
- como reservorios de infección, 662
- usados para cultivar *M. leprae*, 159, 617

Armas biológicas, 256, 260, 646, 648r
- *Bacillus anthracis*, 644, 648r
- lista de posibles armas biológicas (bacterias/virus), 648r
- nanotecnología y, 256
- tularemia como posible, 642, 645r
- viruela y, 590, 648r

Armas, microbios como, Véase *Armas biológicas*
Arsénico/derivados del arsénico, 10, 115
Artefactos
- mesosomas como, 87
- preparación del espécimen y, 61

Artemisinina, 567, 666
Arteriopatía coronaria, 15
- estreptocinasa para tratar bloqueo, 422r

*Arthroderma* (*Trichophyton*), 329c
Articulaciones artificiales, biopelículas y, 16
Artículos de plástico, esterilización, 398
Artritis
- gonorreica, 754
- psoriásica, 528g
- reumatoide (AR), 301, 441r, 453, 471r, 482, 501, 527g, 530
- - anticuerpos monoclonales en tratamiento, 501g
- - células TH17 y, 482
- - factor de necrosis tumoral, 501
- - interleucina 12 en tratamiento, 471r
- - pruebas para enfermedades por inmunocomplejos, 462r
- - recuento de leucocitos, 441r
- séptica, *Haemophilus influenzae*, 301

Artroconidios, 324f, 324g, 329c
- en *Ceratocystis ulmi*, 324
- en *Coccidioides immitis*, 324, 699

Artrópodos, 319, 320f, 351g, 353c, Véase también *Artrópodos específicos*
- ácaros y escabiosis, 353c, 587r, 597, 598f
- *Alphavirus* transmitidos por, 365c
- como vectores, 320f, 351, 351f, 353c
- - enfermedades que transmiten, 400c
- - métodos de transmisión, 401, 402c
- huéspedes virales, 365c
- mosquitos y virus del Nilo occidental, 215f, 215r, 351f, 353, 625, 628r
- piojos (pediculosis), 598f, 598g

Ascaridiasis, 352c, 737r, 738g, 739f
*Ascaris*, 349, 735f
*Ascaris lumbricoides*, 349, 352c, 737, 737r, 738f
Asco, 327f, 327g
Ascomicetos, 327, 327f
Ascosporas, 327f, 327g
Asepsia, 178g
Asesoramiento genético, 260
*Ashbya gossypii*, 805
Asma, 516, 516c
- anticuerpos monoclonales en el tratamiento de, 501g
- células TH17 y, 482
- como reacción alérgica, 520
- hipótesis de higiene y aumento de, 520
- leucotrienos y, 517

Asparagina (Asn), fórmula estructural/grupo R característico, 41c
Aspartamo (NutraSweet®), 803
Aspectos éticos de la modificación genética, 260
*Aspergillus flavus*, 732, 737r
- aflatoxina producida por, 222, 432g

*Aspergillus fumigatus*, 701
*Aspergillus niger*, 322f, 324f, 804
- renina genéticamente modificada y, 258c
- usado para producir ácido cítrico para alimentos/bebidas, 330

*Aspergillus*, género/especies, 324, 329c, 330, 442c
- antimicóticos triazoles en el tratamiento de, 564
- capsofungina (Cancidas) para combatir infección sistémica, 564
- esporas, fagocitosis por neutrófilos, 439f
- fermentación y, 132c
- neumonía causada por, 441
- temperaturas de procesamiento de alimentos, esclerotes y, 796
- usados en la producción de sake, 800

Aspergilosis, 330, 564, 701g
Aspirina, 428, 453
- para reducir la fiebre, 455
- síndrome de Reye y, 591g

Ataques cardíacos
- estreptocinasa en tratamiento, 422r
- productos genéticamente modificados en tratamiento, 252c

Atazanavir, 542f, 543, 566
Aterosclerosis, 15
Átomos, 25
- configuración electrónica de, 26g
- elementos químicos y, 24, 26c
- estructura de, 25, 25f
- formación de moléculas por, 27
- metales, metaloproteínas, 43

ATP
- en ciclo de Calvin-Benson, 137f
- degradación de, 109, 109f
- distribución/concentración de, microscopia confocal y, 58
- enlaces de alta energía de, 117
- estructura de, 46, 46f
- fotofosforilación y, 126
- en fotosíntesis, 133, 136f
- generación de, 117
- generación quimioosmótica de, 125, 127f
- glucólisis y, 119, 120, 120f
- papel de las mitocondrias en la producción de, 101
- en procesos de transporte activo de membrana, 89g
- reacciones anabólicas y, 110, 110f
- reacciones de oxidación-reducción y, 118
- rendimiento en fermentación, 130f, 131f, 132c
- rendimientos de la respiración anaerobia, 126, 132c
- requerimientos para la producción de, 135, 137f
- síntesis de, 109, 109f
- - requerimientos de fósforo, 154
- - requerimientos de nitrógeno, 154
- usos microbianos de, 140
- vías catabólicas y, 109, 109f, 117
- vías metabólicas y, 108r, 119
- virus y, 358, 358c
- volutina para síntesis de, 91

ATP sintasa, 126f
ATP sintetasa, 125, 127f
Atripla®, 543, 566
Augmentin®, 558
Aumento
- diversos microscopios, 55f
- permeabilidad, 453g
- total, cálculo, 53g

Auramina O, 56
Aureomicina (clortetraciclina), 555c, 561
- producida por *Streptomyces aureofaciens*, 550c
- profiláctica, en sitacosis, 701

Autismo, vacunas de la infancia y temores sobre, 683r
- vacuna MMR y, 500

Autoclave, 181c, 181f, 181g
- endotoxinas y, 428, 428c, 433, 435
- indicadores de esterilización, 182, 182f
- priones no inactivados por, 195
- relaciones de temperatura/presión en, 180, 181c
- tamaño del recipiente y eficacia de, 181, 182c

Autoinjertos, 530g
Autoinoculación, 583
Autótrofos (litótrofos), 136g, 140
- en el ciclo del carbono, 772

Avery, Oswald T., 13, 45, 226
Aves

- cacatúas y *Chlamydophila psittaci*, 692, 693, 695, 698, 701
- como reservorios de infección, 392c, 400c
- corral
- - bacterias *Salmonella* tubo digestivo, 299
- - cólera por *Pasteurella*, 301
- - reservorios infección, 400c
- - resistencia a cefalosporina *E. coli* transferida por, 573f
- - subtipos virus gripe A y, 16, 364r
- marinas, minería fósforo, 778
- subtipos de virus de la gripe A y, 16g, 364r
- para virus del Nilo occidental, 17, 215r, 400c

Avoparcina, 573r
Azida sodio, 84c
Azidotimidina (AZT), 556c, 566
- como análogo de nucleósido, 221

Azitromicina, 555c, 561, 599r, 602, 757, 760
- resistencia de *Neisseria gonorrhoeae* a, 756r
- en uretritis no gonocócica, 766r

Azlocilina, 558
*Azobacter*, género/especies, 91, 298g
- en ciclo del nitrógeno, 775, 775f

*Azomonas*, género/especies, 298g
*Azospirillum*, género/especies, 292g
AZT (azidotimidina/zidovudina), 556c
- como análogo de nucleósido, 221

Aztreonam, 554c, 559
Azúcar mesa (sacarosa), Véase *Sacarosa (azúcar mesa)*
Azúcares
- desoxirribosa, 44f, 45
- dióxido carbono en síntesis, 133
- hidratos carbono, 35
- leche (lactosa), 36
- mesa (sacarosa), Véase *Sacarosa (azúcar mesa)*
- simples, 36

Azufre (S)
- *Acidithiobacillus ferrooxidans* y, 34
- *Acidithiobacillus* y, 295
- acidófilos y, 152
- bacterias quimioautótrofas y, 152
- bacterias verdes y, 133, 137, 138c
- cisteína (aminoácido), 41c, 42
- compuestos orgánicos, 34
- configuración electrónica, 26c
- deltaproteobacterias y, 301
- fuente energía bacterias, 134, 137f, 138, 138c, 294
- fuentes, 154
- metionina (aminoácido), 41c
- número atómico/peso atómico, 26c
- requerimientos crecimiento microbiano, 153

Azul metileno, 65, 67f, 68c

**B**

*Babesia microti*, 340, 353c, 650r, 668g
*Babesia*, género/especies, 319
Babesiosis, 343c, 353c, 650r, 668
- como enfermedad de notificación obligatoria nacional, 410f

BabyBIG®, 616
Baccillariophyta, 333c
Bacillales, 309f, 309g
*Bacillus amyloliquefaciens*, enzima de restricción *Bam*HI en tecnología de rDNA, 242c
*Bacillus anthracis*, 24f, 75f, 309, 427c, 644
- cápsula de, 40, 77, 421
- caso clínico, 24, 40, 42, 46
- como arma biológica, 309, 646, 648c
- experimentos de Koch con, 10, 394, 644
- huella de DNA de, 254
- isotiocianato de fluoresceína para tinción, 56
- puertas de entrada y, 418
- reservorios/modo de transmisión, 400c
- toxinas de, 231, 426c, 644
- virulencia y, 77, 420, 644

*Bacillus cereus*, 309
- gastroenteritis causada por, 724g, 726r
- temperatura de refrigerador y crecimiento de, 151f
- tinción de endosporas y, 67f

*Bacillus coagulans*, capaz de crecer en alimentos enlatados, 797
*Bacillus licheniformis*
- en ciclo del nitrógeno, 775f
- fisión binaria en, 164f

*Bacillus sphaericus*, superviviente en ámbar fosilizado durante millones de años, 268
*Bacillus subtilus*
- bacitracina derivada de, 550c
- endosporas y, 92f
- ingeniería genética y, 250
- vía de las pentosas fosfato y, 121

*Bacillus thuringiensis*, 309, 309f
- israelensis, 806
- - en trampas para mosquitos, 659r
- mariposas monarca y, 260
- *Pseudomonas fluorescens* modificada para producir toxina Bt, 258, 258c
- toxina Bt y, 257, 258c, 308, 806
- vendido industrialmente, 806

*Bacillus*, género/especies, 74, 75f, 309, 309f
- en ámbar fosilizado, PCR y, 281
- antibióticos producidos por, 309
- como bacteria gram-variable, 83
- endosporas y, 40, 42, 46, 92g, 308, 308f
- enzimas de
- - biorremediación y, 14
- - en detergentes de uso doméstico, 14
- fermentación y, 130f
- inclusiones lipídicas de, 91
- propionato de calcio activo contra, 192
- respiración anaerobia y, 126
- toxicidad del selenio y nanotecnología, 256f
- transformación genética natural en, 227

Bacilo(s), 74, 74f, 74g, 291c, 309, 309f
- aislados, 74f, 74g

Bacitracina, 109r, 550f, 554c, 559g, 562
Bacteria (dominio), 266f, 270, 271f, 272f, 291g
- características de algunos filos/géneros/especies, 291c
- clasificación de procariontes y, 270
- dominio Archaea frente a, 267c
- relaciones filogenéticas y, 265

Bacteria(s), 1, 2, 5f, 71, 290
- ácido lácticas (BAL), 128, 310, 445
- - elaboración de vino, 800
- ácido-alcohol resistentes, 66, 67f, 68c, 83
- - tinción y, 66, 67f, 68c
- actividades beneficiosas de, 13
- alimentos deteriorados por, o por hongos filamentosos, 330
- en alimentos, dosis de radiación necesarias para la destrucción, 797c
- alta presión en control, 183
- anatomía, 4, 76f, 82f
- - atípica, 83
- - daño de, 83
- - estructuras por dentro de la pared celular, 76f, 85
- - estructuras por fuera de la pared celular, 75, 76f
- - paredes celulares, 80
- - tamaño/forma/disposición, 73, 76f
- átricas, 77
- baciliformes, 4r, 74
- bioluminiscentes, *Allivibrio fischeri*, 54r
- biopelículas, porcentaje existente en, 73, Véase también *Biopelículas*
- biorremediación y, 14, 31r
- brotación, 164g, 293, 294f
- - *Hyphomicrobium*, 293, 294f
- - planctomicetos, 306
- cavidad oral, 709
- - *Bacteroides*, 306
- - espiroquetas, 307, 307f
- - *Fusobacterium*, 307
- - *Streptococcus mutans*, 77, 133, 135, 311, 420, 430, 709, 710f
- células pedunculadas, 291c, 293, 294f
- cepas de, 270g
- clasificación de, 270, 271f
- clasificación nutricional de, 4, 136, 138f
- come carne, 277, 585, 585f
- como controladoras de plagas, 14
- como dominio, 5, 265g, 266f, 267c
- como dominio en sistema de tres dominios, 265
- como indicadoras de carcinógenos, 223, 225f
- como quimioheterótrofos, 138f, 140
- como recicladoras de carbono, 14
- como recicladoras de nitrógeno, 14
- conjugación en, 13, 228g, 229f, 230f
- contracción/colapso de, 89
- crecimiento tipo enjambre, *Proteus*, 79f, 300, 300f
- degradadoras de petróleo, 31r
- desecación y, 184
- endosporas formadas por, Véase *Endosporas*
- enfermedades infecciosas emergentes causadas por, 406c
- entéricas, 299g
- - bacteriocinas producidas por, 299
- - como microflora normal del intestino grueso, 299
- - importancia clínica de, 299
- - pili sexuales especializados y, 299, 299f
- - pruebas bioquímicas para identificación, 273, 276f, 277f, 299
- esféricas, 74
- espiraladas, 73g, 74, 75f
- evolución de, 265, 265f, 267c, 268, 269f
- fermentación y, 8, 120f, 127g, 132c
- fijadoras de nitrógeno, 292, 294, 298, 303, 775
- - simbióticas, 776
- - vida libre, 776
- filamentosas, 291c, 303, 312, 313, 313f
- - habitantes del suelo, 312
- - método reproductor, 164, 313
- - recuento de placas y, 172
- flagelos, Véase *Flagelo(s)*
- forma de estrella, 75, 75f
- formadoras de endosporas, 92, 93f
- formas de, 3, 5f, 73, 74f, 75f
- - genética y, 75
- formas L de, 84g
- fotosintéticas, 4, 137, 138c, 138f, 291c, 303, 303c, 303f
- - anoxigénicas, 91, 137g, 138c, 138f, 291c, 304, 304c, 304f
- - cianobacterias, 133, 135, 291c, 302, 302f, 304c
- - enzimas requeridas, 92
- - oxigénicas, 291c, 303, 304c
- - resumen, 304c
- fotótrofas, oxidación de sulfuro de hidrógeno por, 776
- fructificantes, 54f, 54r, 302, 302f
- fusiformes, 306, 306f
- gigantes, 308, 308f, 315
- - *Epulopiscium*, 308f, 308g, 315
- - *Thiomargarita namibiensis*, 315
- glucocáliz, 75g
- gram-variables, 83
- gramnegativas, 65f, 66g, 80, 82, 82f, 84c, 308
- - bacterias grampositivas frente a, 66, 76, 83, 84c
- - características, 84c, 194
- - colonización de tuberías de agua, 433
- - colonización de tuberías de agua, recipientes de laboratorio, 433f

Aplicaciones industriales microbiología *(Cont.)*
- - conjugación, 228
- - desinfectantes eficaces, 191, 191f
- - fármacos antimicrobianos inhibidores, 552c
- - fimbrias, 79g, 80f
- - flagelos, 77, 78f
- - géneros no proteobacterias, 291c, 292g, Véase también *Proteobacterias*
- - infecciones intrahospitalarias y, 403, 403c
- - lípido A y, 66, 81
- - lipopolisacárido (LPS), 81g, 82f, 428, 442
- - mecanismo de coloración de Gram y, 83, 84c
- - no proteobacterias, 301
- - paredes celulares, 80, 82, 82f
- - resistencia a biocidas químicos, 194
- - shock endotóxico causado por, 428
- - soluciones hipotónicas y, 89
- - susceptibilidad citólisis y, 458
- - vía de Entner-Doudoroff, 121
- - *Xanthomonas campestris*, 801r
- grampositivas, 65f, 66g, 291c, 307
- - Actinobacteria, 291c, 308, 312
- - alta proporción C + G, 272f, 291c, 312
- - antibióticos derivados, 550c
- - bacterias gramnegativas frente a, 66, 76, 83, 84c
- - baja proporción G + C, 272f, 291c, 308
- - características, 84c
- - conjugación, 228
- - desinfectantes eficaces, 191, 191f
- - endosporas y, 92f, 92g
- - fármacos antimicrobianos inhibidores, 552c
- - firmicutes, 291c, 308
- - flagelos, 76, 78f
- - infecciones intrahospitalarias, 403, 640
- - mecanismo de coloración de Gram y, 83, 84c
- - paredes celulares, 80, 82f
- - posición en el árbol evolutivo, 266f
- - relaciones filogenéticas, 272f
- - resistencia a biocidas químicos, 194
- - resistencia a la citólisis y, 458
- - resistencia a la rotura física, 84c
- homolácticas (homofermentativas), 128g
- hongos frente a, 321, 321c
- inactivación, 54r, 156
- industrialmente importantes
- - lactobacilos, 310
- - microbios en la industria de minería, 239
- intestinales
- - equilibrio ecológico y, 299
- - genes de resistencia a antibióticos, 393
- - normales, 299, 306, 392c, 709
- intracelulares estrictas, medios de cultivo, 160
- en jerarquía taxonómica, 270, 271f
- *Lactococcus*, 783r
- lagos, 293, 785, Véase también *Microflora/flora normal, agua dulce*
- mecanismo de la coloración de Gram y, 83
- membrana (cito)plasmática, 85, 86f
- metabolismo, 107, Véase también *Metabolismo microbiano*
- métodos de identificación, 272
- - por métodos de identificación rápidos, 276g, 277f
- - por morfología celular, 273
- - por serología, 276, 278f, 279f
- - por tinción diferencial, 273
- monomorfas, 75, 75g
- movimientos de, 78, 79f
- mutaciones de, 17
- nitrificantes, 92, 294, 774
- no sulfurosas
- - definidas, 304
- - púrpuras, 138f, 138g, 304c, 304g
- - púrpuras, gammaproteobacterias, 304
- - verdes, 138f, 138g, 272f, 291c, 304c, 304g
- - verdes, relaciones filogenéticas, 272f
- nomenclatura científica y, 270
- origen de, 266, 266f, 267c, 268, 269f
- oxidantes de azufre, 295
- parasitarias, 292, 393
- - *Brucella*, 294
- - *Rickettsias*, 293
- patógenas, 291c, Véanse también *bacterias específicas*
- - plásmidos codificadores de proteínas que aumentan, 231
- - temperaturas del refrigerador y, 151, 151f, 183
- pH de, 62
- pleomorfas, 75, 75g
- - Actinobacteria y, 312
- - micoplasma y, 311
- predadoras (otras bacterias), 301
- preparación del espécimen para microscopia, 62
- proceso de pasteurización y, 8
- producción de algodón y, 3r, 37
- productoras de ácido acético, 132c, 293
- prueba de Ames para identificar carcinógenos/genotoxinas, 223g, 225f, 228c
- pruebas bioquímicas y, 131, 134f, 272
- pruebas de identificación rápida para, 276g, 277f
- púrpuras, 137, 137g, 138c, 138f
- rango de pH y crecimiento de, 152
- recombinación genética en, 225
- rectangulares, 75f
- reductoras de azufre, 301
- representaciones iniciales, 6, 7f
- reproducción en, 4, 163, 164f
- resistencia antibiótica, Véase *Resistencia a antibióticos*
- resistencia a biocidas químicos, 195
- resistentes CAM, 458
- simbióticas, 94r, 258, 292
- - *Carsonella ruddii*, 315
- - *Rhizobium* genéticamente modificado y, 258
- - rizobios y, 294
- - *Wolbachia* y, 295, 297r
- soluciones osmóticas y, 88, 89f
- suelo, 315, 772
- - actinomicetos, 312
- - *Azomonas*, 298
- - *Azospirillum*, 292
- - *Azotobacter*, 298
- - *Burkholderia pseudomallei*, 295
- - *Enterobacter*, 300
- - *Klebsiella*, 300
- - *Pseudomonas*, 295
- - rizobios y, 293
- - *Streptomyces*, 313g
- sulfurosas púrpuras, 133, 138, 304c, 304f, 304g, 776, 780
- - alfaproteobacterias y, 304
- sulfurosas verdes, 133, 138, 291c, 304c, 304g, 776, 780
- - características comparadas, 304c
- - relaciones filogenéticas, 272f
- - vesículas *Chlorobium*, 138
- sulfurosas, definidas, 304, Véase también *Bacteria(s), sulfurosas verdes*
- tamaño de, 12, 73, 96c
- temperaturas de congelación y, 183
- teoría germinal de la enfermedad y, 8
- termodúricas, 182g, 191
- - pasteurización, 182g
- - sanitizantes ácido-aniónicos y, 191
- termófilas, 177, 243, 795
- - deterioro de alimentos y, 177, 795
- - *Thermus aquaticus*, 243
- termorresistentes (termodúricas), 182, 191
- tinción de, 65, 68c
- transformación genética en, 226g, 227f, 228f
- tratamiento de aguas residuales con, 14
- usadas experimentalmente para identificar mutantes, 223, 224f, 225f
- usadas por primera vez en investigación genética, 13
- vegetativas
- verdes, 137g, 138c, 138f
- virulencia de, 67g, 77
- virus en comparación con, 359, 359c, 360f

Bacteriemia, 397g
- como enfermedad infecciosa emergente, 406c
- enterococos resistentes a la vancomicina, 406c
- intrahospitalaria, 404, 404c
- - análisis epidemiológico de, 411r
- *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y, 406c
- *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina y, 406c

Bacteriocinas, 39, 231g, 299, 575
- antagonismo microbiano y, 391
- Nisin y, 192
- producidas por *Escherichia coli*, 391, 445

Bacterioclorofilas, 135, 138, 138c
Bacteriófagos (fagos), 229g, 231f, 278, 280f, 360g, 430
- codificación de patogenicidad y, 430
- como virus complejos, 361, 362f
- cultivo de, 363, 368f
- DNA del fago, 229, 241, 369, 370f, 371f
- enzimas de restricción y, 241g
- f2, tamaño de, 360f
- fagotipificación, 278g, 280f, 714
- genotecas de fagos, 246f
- lambda, 367f
- - ciclo lisogénico y, 371, 371f
- lisogenia, profagos y, 430
- lisozima del fago, 369g, 371
- M13, 360f
- MS2, tamaño de, 360f
- multiplicación de, 369, 373c
- - en comparación con virus animales, 373c
- placas virales formadas por, 363, 367f
- reproducción y, 229, 231f
- T pares, 55f, 363f, 369, 370f
- T simétricos, 363f
- - multiplicación viral y, 369, 370f
- T4, tamaño de, 360f
- tamaños de algunos, 360f
- terapia con fagos, 360, 575
- transducción, 229, 231f

Bacteriología, 11
Bacteriostasis, 177
*Bacteroides*, género/especies, 306g
- como microflora normal
- - de la boca, 392c
- - del intestino grueso, 306, 392c
- - de la uretra, 392c
- habitantes de los surcos gingivales y, 306
- infecciones de tejidos profundos y, 306
- relaciones filogenéticas, 272f

Bacteroidetes, 291c, 306g
*Balamuthia*, 339, 343c
*Balamuthia mandrillaris*, 615r, 630
*Balantidium coli*, 342, 342c
Ballenas
- piloto, morbilivirus cetáceos (CM) y, 275r
- virus gripe A y, 16, 364r

Ballenas piloto, virus CM y, 275r
Bancos de sangre, 730r
Bang, Olaf, 380
Baños ultrasónicos, prueba endotoxinas, 429, 433
Baños, hongos capaces de crecer en, 325

Barr, Yvonne, 381, 655
Barrenador del maíz, europeo, 258
Barrera especie
- cambio antigénico y, 364r
- entrecruzamiento virus gripe A, 364r
Barrera hematoencefálica, 608g, 609f, 627
*Bartonella henselae*, 294
- enfermedad por arañazo de gato y, 294, 400c, 406c, 647f, 647g, 649r
- reservorio de infección para, 400c
- síndrome de fatiga crónica y, 633g
- transmisión por, 400c
*Bartonella*, género/especies, 294g
Bases frente a ácidos, 32g, 33f
Bases nitrogenadas
- cambios, 220, Véase también *Mutaciones*
- normales frente análogos nucleósidos, 221, 221f
Bases, nucleótido, 44f, 45
- cambios en la secuenciación de, 219, Véase también *Mutaciones*
- complementarias, 44f, 45, 204
- desnaturalización de enzimas por, 114
Basidio, 327
Basidiomicetos, 327, 328f, 329c
Basidiosporas, 327g, 328f
Basiliximab (Simulect®), 531
Basófilos, 446f, 447c, 447g, 516f, 516g
- anticuerpos IgE y, 474
- descripción/función, 440c
- histamina liberada por, 447, 453
- en reacciones de hipersensibilidad, 516, 517f
- en recuento leucocitario, 441r
- tinción y, 446
Bassi, Agostino, 9
*Baylisascaris procyonis*, 350, 352c, 406c
Bazo, 448f, 449
- producción anticuerpos monoclonales, 502f
- resección, inmunidad humoral y, 484, 534
- respuesta inmunitaria y, 480, 484
*Bdellovibrio*, 301g
*Bdellovibrio bacteriovorus*, 301f
Beadle, George W., 13
Bebidas alcohólicas
- destiladas, 800
- fermentación y, 8, 132c, 799
- microbios usados en la producción de, 800
*Beggiatoa alba*, 296
*Beggiatoa*, género/especies, 139, 296g, 301, 776
Beijerinck, Martinus, 13
*Beijerinckia*, género/especies
- en ciclo del nitrógeno, 775, 775f
BenzaClin®, 589
Benzamicina, 589
Benznidazol, 663
Benzoato sodio, 191
Benzopireno, como mutágeno del marco de lectura, 221
Berg, Paul, 13
β-glucuronidasa, 783
Beta-hemólisis, 161, 161f
β-lactamasas (penicilinasas), 557, 558f
- inactivación de antibióticos y, 17, 557, 558f
Beta-oxidación
- en catabolismo de lípidos, 131, 133f
- de derrames de petróleo/aceite, 131
Betadine®, 188
Betaferon®, para tratamiento de esclerosis múltiple, 460
Betaproteobacterias, 291c, 292, 294, 295, 295f, 296
bGH (hormona de crecimiento bovina), 258, 258c
Bicapa lipídica, 85, 86f
- ósmosis, 87, 87f
*Bifidobacterium*, género/especies, como microflora normal de intestino grueso, 392c
Biguanidas, 188g, 196c
Bilis, mayoría de los microbios destruidos por, 418
Bioaumentación, 779g
Biocidas, 177g, Véase también *Agentes antimicrobianos*
- biopelículas y, 178
Biocombustibles, 807g
Bioconversión, 806g
*Biofilms*, Véase *Biopelículas*
Bioinformática, 253g
Biología molecular, 13, 13g
- dogma central, 202r
- dogma central de, 202r
Bioluminiscencia, 781f, 781g
- vía química de, 54r
Biomasa, 806g
Biopelículas, 16f, 16g, 54r, 156g, 157f, 202f, 420g
- adherencia y, 420g
- autoclave, endotoxinas y, 433
- bacterias del cólera y, 718
- *Burkholderia*, género/especies y, 433
- catéteres y, 16, 16f, 150, 156, 162, 170, 172, 421, 581, 582f
- comportamiento grupal en, 54r
- crecimiento de *P. aeruginosa* en, 452, 588
- crecimiento/supervivencia bacteriana y, 149
- en dientes y encías, 156, 202r
- ejemplos de, 420
- evasión de fagocitos y, 452
- fibrosis quística y, 157
- fumarolas hidrotermales de las profundidades oceánicas y, 153r
- glucocáliz y, 77, 420
- implantes médicos y, 16, 16f, 77, 527r
- inactivación y, 54r
- inductoras (señalización química) y, 54r
- micóticas, dificultad de tratar micosis por, 601f, 601r
- microscopia de barrido acústico y, 60, 60f, 64c
- motilidad deslizante y, 80g
- *P. fluorescens* y catéteres permanentes, 172
- papel de las fimbrias en la formación, 79
- patogenicidad y, 419
- placa dental como, 77, 156, 421, 710
- que inducen enfermedad, 54r, 421
- resistencia a agentes antimicrobianos y, 178, 421
- resistencia antibiótica, 17, 156, 421
- resistencia antimicrobiana y, 178
- *Streptococcus*, 203r
- en suministros de agua de hospitales, 72
- - *Legionella*, género/especies y, 690
- en tratamiento de aguas residuales, 786
- válvulas cardíacas y, 156, 421
Bioplástico, 3r
Biopotenciadores, usados en biorremediación, 31r
Bioquell®, 194
Biorreactores en fermentación industrial, 802f, 802g
Biorremediación, 14, 779, 779f
- derrames de petróleo, 31r, 779
Biosensores (bacterianos), 802
- para detectar contaminantes/patógenos, 783r
Biosíntesis, 140
- integración de la vía metabólica y, 142f, 143
Biosólidos, 788
Biotecnología, 14g, 238, 239g, 802g, Véase también *Tecnología de DNA recombinante (rDNA)*
- alteración del genoma bacteriano mediante, 202r
- herramientas de, 241, Véase también *Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)*
- - enzimas de restricción, 241g, 242c, 242f, 243f
- - mutagénesis dirigida al sitio, 241g
- - selección artificial, 241g
- temas éticos, 260
- temas de seguridad, 258
- vectores, 241, 242f, Véase también *Vectores*
Bioterrorismo, 591, 644, 646, 648r, Véase también *Armas biológicas*
- detectores de armas biológicas, 24, 648f, 648r
- lista de posibles armas biológicas, 648r
Biotina, 114c, 154
Biovariedades (biotipos), 277g, 300g
Bisfenoles, 188f, 188g, 195c
- endosporas, micobacterias y, 195c
Bishop, J. Michael, 381
Bismuto, *H. pylori* y, 66r
Blastoconidios, 324f, 324g
Blastomicosis, 701g, 701r
- anfotericina B en el tratamiento de, 564
- transmisión aérea y, 400
Blastomicosis norteamericana (blastomicosis), 401, 564, 701g
*Blastomyces* (*Ajellomyces*) *dermatitidis*, 329c
- blastomicosis causada por, 701, 701r
Blefaroespasmo, 617
Boca de trinchera (gingivitis ulcerosa necrosante aguda), 712g, 712r
Boca, microflora normal, 15f, 301, 314, 392c, 765
Boceprevir, 556c, 565
Bolsa de Fabricio, 469
Bombas protones, 125, 126f, 127f
*Bordetella bronchiseptica*, 275r
*Bordetella pertussis*, 295, 492f, 638r, 681, 681f
- caso clínico, 492, 497, 500, 503, 508, 511
- enfermedades infecciosas emergentes y, 405c
- evasión del sistema del complemento por, 458
- período de incubación, 419c
- puertas de entrada, 418c
- tos ferina causada por, 296, 406c, 410f, 419c, 681, 684f, 702r
- vacuna, 493c, 494c
*Bordetella*, género/especies, 295g
*Borrelia burgdorferi*, Véase también *Enfermedad de Lyme*
- artrópodo vector de, 402c
- enfermedad de Lyme causada por, 278, 279f, 400c, 402c, 650r, 651
- filamentos axiales de, 78
- reservorios/métodos de transmisión, 400c
*Borrelia*, género/especie
- que causan fiebre recurrente, 307, 400c, 651
- transmitida por *Ornithodorus*, 402c
Borreliosis de Lyme, Véase *Enfermedad Lyme*
Botox®, 617
Botulismo, 92, 427c, 614g, 632r, Véase también *Clostridium botulinum*
- como caso especial de intoxicación, 713
- como enfermedad infecciosa de notificación obligatoria nacional, 410f
- diagnóstico de, 615, 615f
- hallado en el suelo, 399, 614
- de la herida, 616g
- incidencia de, 616
- del lactante, 616g
- métodos de envasado casero y, 181, 616f
- nitritos activos contra, 192, 196c
- refrigeración y, 616
- síntomas, 427c, 613
- tratamiento de, 615
Bradizoítos, en toxoplasmosis, 663f, 664
*Bradyrhizobium*, género/especies, 293g, 806
- en ciclo del nitrógeno, 775, 775f, 777f
Brentuximab, 533
*Brevibacterium*, como microflora cutánea normal, 392c
5-Bromouracilo, 221, 221f

Bronceado, cánceres piel y, 222
*Bronchialis*, impronta de DNA y, 281
Bronconeumonía, 689
- estreptocócica, 397
Bronquiolitis, 681g
Bronquíolo, 677f
Bronquitis, 681g
- *Haemophilus influenzae* como causa de, 301
*Brucella abortus*, 644
*Brucella ceti*, 275r
*Brucella melitensis*, 644
*Brucella suis*, 644
*Brucella*, género/especies, 294g
- brucelosis causada por, 294, 644
- como posible arma biológica, 644, 648r
- eficiente para evadir fagocitos, 643
- muertes de delfines causadas por, 275r
- puertas de entrada, 418c
- reservorio/modo de transmisión, 400c
Brucelosis (fiebre ondulante), 294, 452, 643g, 649r
- como enfermedad infecciosa de notificación obligatoria, 410f
- como enfermedad zoonótica, 400c, 643
- período de incubación, 419c
- prueba de aglutinación directa en el diagnóstico de, 505
- puerta de entrada, 418c
- puerta de salida, 433
- reservorios de infección para, 400c
- transmisión secundaria a, 400c
Bubones, 638g
- de la peste bubónica, 649, 649f
Bunyaviridae, 366c, 383c
*Bunyavirus*, 661, 662r
- virus de la EC (encefalitis de California), 366c, 625, 626f, 628r
*Burkholderia cepacia*, equipamiento de hospital, desinfectantes y
*Burkholderia pseudomallei*, 270, 295, 693, 702r
*Burkholderia*, género/especies, 295g, 417f
- agrupada antes con *Pseudomonas*, 270, 295
- biopelículas y, 433
- crecimiento en desinfectantes, 194, 295
- fibrosis quística y, 295, 298
- resistencia a biocidas químicos y, 195, 295
Burkitt, Denis, 655
Butanodiol, 130f
Butanol, 2, 130f, 132c, 807
Butenafina, 596
*Byssochlamis fulva*, ascosporas termorresistentes producidas por, 796

## C

CAB (cromosoma artificial bacteriano), 254f
Caballos
- antitoxinas, 506
- carbunco y, 309
- casos comunicados rabia y, 624f
- encefalitis equina este, 624, 628r
- encefalitis equina oeste, 365c, 624, 628r
- reservorios infección, 400c
- vacuna DNA contra virus Nilo occidental aprobada, 496
- virus gripe A y, 16, 364r
Cabeza polar fosfolípidos, 38f, 39, 85, 86f
Cacao
- fermentación usada en la producción de, 800
- infección por *Phytophythora infestans*, 336
Cachectina, 428, Véase también *Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α)*
Cadena alimentaria oceánica, 781
Cadena antisentido (cadena -), 376g, 377f
Cadena codificante (cadena +), 374c, 376g, 377f
Cadena conductora en replicación DNA, 208f
Cadena lateral tetrapeptídica, paredes celulares bacterianas, 80, 82f
Cadena molde de DNA, 209, 210f
Cadena retrasada en la replicación del DNA, 208f
Cadena de transmisión, procedimiento de informe de casos y, 409
Cadena transportadora de electrones, 118g, 123g, 125f, 127f
- catabolismo y, 133f
- en células eucariontes, 123, 127f
- en células procariontes, 123, 127f
- fosforilación oxidativa y, 118g, 125g
- en fotosíntesis, 134, 136f
- mitocondrial, 123, 125, 125f
- en respiración celular, 120f
- síntesis/rendimientos de ATP y, 125, 126f, 127f, 128c
Cadena unión (j), 473, 474c
Cadenas de DNA
- extremos cohesivos, 207c, 233f, 241g, 242f
- extremos romos, 241g
Cadenas ligeras anticuerpos, 472, 473f, 474c
Cadenas pesadas anticuerpos, 472, 473f, 474c
Cadenas polipeptídicas, traducción DNA, 211, 212f
Cadenas, DNA y RNA
- cadena + (cadena codificante), 376g, 377f
- cadena - (cadena no codificante), 376g, 377f
Cadherina, 423
Café, 800
Cal
- cloruro, 176, 189
- mezcla con sulfato cobre como fungicida, 190
Calamar, nematodos anisákidos y, 351
Calcio (Ca)
- como cofactor, 113
- inhibición enzimática y, 116
- número atómico/peso atómico, 26c
- requerimientos para el crecimiento microbiano, 153
Cálculo aumento total, 53g
Cálculos dentales, 421
Caldo nutritivo, 159g
Calentamiento global, 773g
- enfermedades infecciosas emergentes y, 406
Caliciviridae, 365c, 732
Calidad agua
- organismos patógenos, 780
- pruebas pureza, 782
- sustancias químicas, 781
Calor
- cocción alta temperatura, 224
- inflamación, 453
- perdido en producción energía, 140
- reacción anabólica/catabólica y liberación, 110f, 111
- tasas reacción y, 111g
- tinciones/tinción y, 65, 68
Calostro, 486
- infecciones gastrointestinales y, 474
- presencia de IgA en, 474
Calzado cuero, crecimiento hongos, 325
CAM (complejo ataque membrana), 452, 458f, 458g, 459f
Cámara hiperbárica, 646g
Cámaras de anaerobiosis, 159, 160f
Cambio antigénico, 364f, 364r, 696g
- gripe aviar y, 364r, 696, 696c
- virus de la gripe y, 364f, 364r, 695, 695c
Cambio de clase, 476f, 476g
Cambio genético, 229
cAMP (AMP cíclico), 216g, 217f, 218f
- producido por amebas, 342, 344f
Campos electromagnéticos, en esterilización por plasma, 193, 197c
*Campylobacter fetus*, 302
*Campylobacter*, género/especies, 302g
- cultivo, 159
Cáncer, Véase también *Carcinógenos*
- adenocarcinomas, 380g
- anticuerpos monoclonales en el tratamiento de, 501g
- asociado a sida, 540c
- cervical, 755
- colorrectal, 205, 220, 224, 228
- descubrimiento de los interferones y, 13
- DNA antisentido explorado como terapia génica, 251
- de estómago, 302, 427c, 722, Véase también *Cáncer, gástrico*
- factor de necrosis tumoral alfa y, 533
- gástrico, 302
- - exotoxinas causantes, 427c
- - *Helicobacter pylori* y, 722
- genotoxinas y, 427
- hepático, 381, 383c, 533
- - vacuna y, 533
- - virus hepatitis B y, 381, 383c
- de la infancia, linfoma de Burkitt, 365c, 381, 643r, 655g, 656f
- inmunoterapia contra, 532g
- interferones en el tratamiento, 460
- interleucina-12 y, 471r
- interleucinas en el tratamiento de, 252c
- linfocitos que atacan células cancerosas, 515f
- linfocitos T citotóxicos (LTC) que destruyen, 532, 532f
- macrófagos activados que destruyen, 532
- de mama, 254, 533
- - anticuerpos monoclonales (Herceptin) en tratamiento de, 533
- - detección sistemática genética y, 254
- microscopia acústica para estudio de, 59, 64c
- mutaciones del DNA y, 219
- mutágenos cancerígenos y, 223, 228
- nasofaríngeo, virus Epstein-Barr y, 657
- de ovario, 252c
- ovario, Taxol® genéticamente modificado en tratamiento, 252c
- papilomavirus humano (HPV) causante de, 376, 381, 383c, 763
- piel, exposición a luz UV y, 222
- porcentaje que se sabe inducido por virus, 381
- de próstata, vacuna y, 533
- recuento leucocitario y tratamiento de, 441r
- respuesta del sistema inmunitario a, 531, 531f
- sarcoma, 380g
- sarcoma de Kaposi, 18, 365c, 375, 410f, 460, 534, 539, 540c
- terapia viral y, 360
- transformación de células tumorales, 381, 532
- transformación y proliferación celular, 381, 532
- vacunas, 533
- vacunas contra HPV (Gardasil® y Cervarix®), 252c, 381, 533, 764
- virus de Epstein-Barr (EBV) causante de, 381
- virus de la hepatitis B (HBV) causante de, 381
- virus y, 365c, 371, 379
Cancidas (capsofungina), 556c, 564
*Candida albicans*, 322, 324, 324f, 329c, 596f
- antibióticos y proliferación de, 391, 550
- candidiasis causada por, 330, 596g, 597f, 764, 764r
- como levadura en brotación, 322, 597f
- como microflora normal
- - de la boca, 765
- - de la vagina, 392c, 748

- en diabéticos, 596
- infecciones cutáneas causadas por, 432
- microflora normal como defensa contra, 391, 445
- en pacientes con HIV/sida, 539, 540c, 596
- período de incubación, 419c
- puertas de entrada, 418c
- sobreinfección, 561

*Candida tropicalis*, 596
*Candida*, género/especies
- biopelículas y, 156
- capsofungina (Cancidas), 564
- como microflora normal
- - de la boca, 392c, 765
- - del intestino grueso, 392c
- - de la piel, 392c
- - de la vagina, 392c, 748
- infecciones intrahospitalarias, 402c

Candidiasis (infección por levaduras), 330, 596g, 597f, 764r, 765
- *Candida albicans*, 329, 596, 596f, 764, 764r
- erupción causada por, 584r
- fluconazol en el tratamiento de, 597
- miconazol en el tratamiento de, 596
- oral (muguet), 330, 596g, 597f, 765g
- período de incubación, 419c
- puertas de entrada, 418c
- vulvovaginal, 330, 765g

Candidiasis oral (muguet), 350, 596g, 597f, 765g
Candidiasis vulvovaginal, 330, 765g
Cañerías agua
- crecimiento bacteriano, 94
- formación biopelículas *Burkholderia*, 433
- *Legionella* y, 298
- - formación biopelículas, 690

Cangrejo en herradura de la costa atlántica, 429
Cangrejo de río, trematodos pulmonares y, 345, 346f, 352c
Canibalismo, kuru y, 631
Cano, Raúl J., 268, 281
CAP (proteína activadora por catabolitos), 216, 218f
Capa ozono atmósfera, luz UV y, 222
Capacidad autorreplicación, vectores DNA y, 242
Capacidad corrección DNA polimerasa, 208
Capas (orbitales) de electrones, 25, 25f, 25g
Capilares linfáticos, 448, 449f, 638, 639f
- relación células tisulares, capilares sanguíneos, 449f

Capilares sanguíneos, relación con capilares linfáticos, células tisulares, 449f
*Capnocytophaga canimorsus*, 470, 474, 474r, 477, 481, 484
Capnófilos, 159g
Capreomicina, 687
Cápsides (virales), 361f, 361g, 362f, 363f, 370f
Capsofungina (Cancidas), 556c, 564
Capsómeros virales, 361f, 361g, 362f
Cápsulas (bacterianas), 67g, 76, 76f, 96c, 421
- ácido hialurónico, estreptococos grupo A, 585
- activación del complemento evitada por, 458
- anticuerpos y, 421
- *Bacillus anthracis*, 40, 77, 420
- como ejemplos de antígenos T-independientes, 477, 477f
- fagocitosis y, 77, 421
- *Haemophilus influenzae*, 421
- *Klebsiella pneumoniae*, 67f, 421
- patogenicidad y, 420, 434f
- *Streptococcus pneumoniae*, 226, 226f, 421, 430, 452, 496
- tinción de, 66, 66f, 68c, 76
- vacunas dirigidas a, 497
- virulencia del patógeno y, 77, 226, 420, 452
- *Yersinia pestis*, 421

Caracoles, agua dulce, 352c
Carbenicilina, 558
Carbolfucsina, 65, 68c, 83
Carbonato, respiración anaerobia y, 126
Carbono (C )
- en compuestos orgánicos, 34
- configuración electrónica, 26c
- crecimiento microbiano y, 153
- en formación de metano, 28, 29f
- fuente de, microbios clasificados por, 138f
- número atómico/peso atómico, 26c
- quimioheterótrofos y, 154
- recicladores bacterianos de, 14
- singularidad de, 31

Carbono alfa, 39
Carboxipenicilinas, 558
Carboxisomas, 91g
Carbunco, 427c, 644f, 644g, 649r
- agente etiológico descubierto, 9, 394, 644
- causado por *Bacillus anthracis*, 10, 77, 309, 394, 400c, 420, 427c
- ciprofloxacina en el tratamiento, 562, 645
- como arma biológica, 309, 646, 648r
- como enfermedad infecciosa de notificación obligatoria, 410f
- como enfermedad zoonótica, 400c
- cutáneo, 420, 644f, 644g, 649r
- - virulencia de, 420
- diagnóstico de, 57, 646
- digestivo, 419, 645g, 649r
- endosporas de, 92, 644
- gas dióxido de cloro para fumigar, 193
- huella de DNA, armas biológicas y, 255
- inhalatorio (pulmonar), 420, 645g, 649r
- puertas de entrada y, 418, 644
- reservorios de infección para, 400c
- vacunación del ganado y, 645
- vacunas para seres humanos, 645
- virulencia de, 77, 420, 644

Carcinógenos, 223g
- *Helicobacter pylori*, 302
- identificación química, 223, 225f
- mutágenos del marco de lectura como, 222
- nitrosaminas, 192g
- prueba de Ames y, 223g, 225f, 228

Cardiolipina, 760
Cardiotoxinas, 426
Carga de las partículas subatómicas, 25
Caries dental, 110, 157, 709f, 709g, 712r
- *Bacteroides*, 306
- *Fusobacterium*, 306
- *Streptococcus mutans*, 77, 133, 135, 311, 420, 430, 709, 709f

Cariogamia, 324f, 324g, 327f
Carne de vaca con cisticercosis, 348
Caroteno, 333c
Carotenoides, 141
Carragenano, 334
*Carsonella ruddii*, 315
Cascada del complemento, 456, 459f
Caseína, 799g
Caspa, 581
- de animales, reacciones alérgicas a, 520

Casquete esporas, hongos mucosos celulares, 342, 344f
Castaños, polvillo de hongos por *Cryphonectria parasitica*, 331
Catabolismo, 30g, 110f, 110g
- hidratos de carbono, 119g, 134f
- - fermentación, 120f, 127g
- - formación de gas y, 131, 134f
- - glucólisis, 119, 121
- - respiración celular, 120f, 121
- lípidos, 131, 133f, 134f
- proteínas, 131, 134f
- vías anfibólicas, 142g, 143f
- vías catabólicas, 108r

Catalasa, 101, 155c, 155g
- peróxido de hidrógeno y, 101, 193

Catalizadores, 111g
Catelicidinas, producidas por neutrófilos/macrófagos/epitelio, 462
Catéteres
- biopelículas y, 16, 16f, 156, 420, 581, 582f
- infecciones intrahospitalarias y, 156, 403c, 411r
- infecciones urinarias y, 403c, 748
- intravenosos, Véase *Catéteres intravenosos (IV)*
- IV, Véase *Catéteres intravenosos (IV)*
- permanentes
- - biopelículas y, 16f, 157, 421, 581, 582f
- - *Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium* y, 311
- - plata incorporada, 190
- *Staphylococcus epidermidis* y, 581, 581f

Catéteres intravenosos (IV)
- bacteriemia intrahospitalaria y, 404, 404c, 411r
- *P. fluorescens* (caso clínico), 150, 162, 170, 172

Cateterización
- intravenosa, 404c
- urinaria, 404c

Cationes, 27, 32
Catres para cólera, 721r
Caulimoviridae, 385c
*Caulobacter*, género/especies, 293g, 294f, 780
Cavidad tuberculosa, 686f
CBM (concentración bactericida mínima), 568g
CCDA, Véase *Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos*
CCR5 (correceptores de quimiocinas), 536, 539, 542f, 543, 566
CD (grupo de diferenciación) de células T, 481g
CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), 410g
- estimación de infecciones intrahospitalarias por, 402, 403c, 404c
- estrategia de precauciones universales de, 541
- prioridades para enfermedades infecciosas emergentes, 407
- Programa WASH (*Water, Sanitation and Hygiene* [Agua, saneamiento e higiene]), 721r
- recomendaciones para control de infección hospitalaria, 405

cDNA (DNA complementario), 246, 247f, 247g
- genoteca, 246

Cebadores
- ácido nucleico, 243, 245
- micromatrices PCR, 254
- proceso PCR y, 243, 244f
- RNA, 207f, 307c

Cefaclor®, 555c
Cefalosporinas, 551f, 554c, 559g, 716
- agrupadas por generación, 555c
- antecedentes de alergia a la penicilina y, 527r
- bacterias grampositivas y, 65
- destrucción o inactivación enzimática de, 570
- estructura de, comparada con penicilina, 559f
- en gonorrea, 765r
- peptidoglucano y, 96
- síntesis de la pared celular inhibida por, 551f, 554c, 559
- en tratamiento de infección estafilocócica, 3
- en tratamiento de meningitis, 615r

Cefalotina, 527r, 554c
Cefamandol, 555c
Cefepime, 555c
Cefixima, 554c, 755
Cefoxitina, en enfermedad inflamatoria pélvica, 757, 766r
Ceftazidima, 555c, 694
Ceftriaxona, 390, 411r, 755, 761

Ceftriaxona *(Cont.)*
- en chancroide, 766r
- resistencia de *Neisseria gonorrhoeae* a, 756r
Ceguera
- *Acanthamoeba* como causa de, 340
- oftalmía neonatal causante de, 602, 754g
- queratitis herpética como causa de, 603
Ceguera ríos (oncocercosis), 622c
Célula alta frecuencia recombinación (Hfr), 229g
Célula Hfr (alta frecuencia recombinación), 229g
Célula madre pluripotente, 446, 446f, 530
Célula T citotóxica precursora (LTCp), 481g, 483, 483f, 488f
Células B, 9g, 45, 448g, 476f
- activación de, 475
- anticuerpos IgD y, 473, 473c
- anticuerpos IgM y, 474, 475
- anticuerpos monoclonales y, 501f, 501g
- antígeno T-dependiente y, 475g, 488f
- bazo y, 484r
- cancerosas, 501, 502f
- como células de memoria, 475, 475f, 485, 486f, 488f
- como plasmocitos, 476, 476f, 485, 489f
- descripción/función, 440c
- diferenciación de, 470f, 476, 476f
- en huéspedes comprometidos, 404
- inmunidad humoral y, 475, 475f, 477f
- linfocitos y, 447c
- localización en ganglios linfáticos de, 448, 538
- selección clonal de, 475, 476f
Células bacilares, 4
Células caliciformes, del escalador ciliar, 444f
Células ciliadas, 444f
Células clave de vaginosis bacteriana, 761, 761f
Células defensivas de la inmunidad innata, 463c
- células natural killer (NK), 440c, 440r, 446f, 447c, 447g, 463c, 484g, 485c
- fagocitos, 440r, 447c, 449g, 451f, 463c, 637
Células dendríticas (CD), 440c, 446f, 447c, 447g, 480f, 480g, 484
- como células presentadoras de antígenos, 480, 480f
- infección por HIV de, 535, 537f
- péptidos antimicrobianos (PAM) y, 462
- en segunda línea de defensa, 442
Células donantes en transferencias génicas, 226f, 226g, 228f
Células efectoras, 468
Células endoteliales, 443
Células epiteliales, 580
- de mucosas, 442
- de la piel, 442
Células espiraladas, 4
Células F, Véase *Factor F (factor de fertilidad)*
Células hija
- en flujo de información genética, 206f
- en replicación del DNA, 205, 207f, 221
Células humanas, micro-RNA y expresión génica, 217
Células Kupffer, 449
Células Langerhans/Langerhans DC, 480
Células M (células micropliegues), 479f, 479g, 712g
- *E. coli* enteroinvasiva y, 719g
- salmonelas y, 715, 715f
- toxina Shiga y, 714, 714f
Células madre, 529g
- adultas, 529, 529g
- cadenas DNA parental, 205, 207f
- células sangre cordón umbilical, 531
- embrionarias (CME), 529g, 530f
- linfoides, 446, 446f
- medicina trasplante y, 529
- médula ósea, células B, células T originadas, 476f
- mieloides, 446, 446f
- multipotentes, 530
- parte sistema linfático, 448
- pluripotentes, 446, 446f, 530
- - inducidas (Cmi), 530g
- trasplante células madre hematopoyéticas, 531
Células mamíferos en cultivo
- eritropoyetina (EPO) genéticamente modificada y, 252c
- factor estimulante colonias (CSF) genéticamente modificado y, 250
- fibrosis quística y, 252c
- genéticamente modificadas virus huésped, 250
- interferones genéticamente modificados y, 252c
- ventajas elaboración productos génicos extraños, 250
Células memoria, 476f, 493
- células B, 475, 475f, 484
- células T, 481
- inmunológica, 485, 486f
- reacciones hipersensibilidad retardada y, 525
Células microgliales, 449
Células micropliegues, Véase *Células M (células micropliegues)*
Células mieloma, producción anticuerpos monoclonales, 502f
Células murinas (ratón), 501
Células natural killer (NK), 440c, 4 41r, 446f, 447c, 447g, 463c, 484g, 485c
Células NK, Véase *Células natural killer (NK)*
Células Paneth, 709
- defensinas liberadas, 709
Células persistentes, 570g
Células presentadoras de antígenos (CPA), 475, 480, 480f, 481f
- células dendríticas y, 480g, 481f
- macrófagos activados y, 480g
Células ratón, productos genéticamente modificados producidos en, 252c
Células receptoras transferencias génicas, 226f, 226g, 228f
Células T, 440c, 448g, 467, 470g, 478
- bazo y, 484
- CD4+ (células T helper), 5f, 18, 430, 440c, 481f, 481g, 542f
- - células TH1, 471r, 482, 482f, 483g, 485c
- - células TH17, 482f, 482g, 485c
- - células TH2, 482, 482f, 483g, 485c
- - en gonorrea, 755
- - en infección por HIV, 18, 535f, 536, 536f, 538f
- - producción anticuerpos, 475, 475f
- - recuento normal o en pacientes con sida, 539
- células dendríticas y, 480
- células memoria y, 482
- citotóxicas (células T CD8+), 440c, 481g, 483, 483f, 539
- citotóxicas precursoras (LTCp), 481g, 483, 483f, 488f
- clases, 480
- diabetes mellitus y, 528
- diferenciación, 470, 470f, 483f
- - grupos diferenciación (CD), 481g
- estímulo proliferación por superantígenos, 427
- helper, Véase *Células T helper (células T CD4+)*
- HIV (*Lentivirus*) y destrucción, 432c, Véase también *HIV*
- HIV/sida, 535, 538f
- huéspedes comprometidos, 404
- inmunidad celular y, 469g, 479
- localización ganglios linfáticos, 448, 639
- reacciones hipersensibilidad retardada, 525, 525f, 527r
- reguladoras, 440c, 483g, 485c
- selección tímica, 479g
- síndrome de DiGeorge, 531
- supresoras, Véase *Células T, reguladoras*
- timo sitio maduración, 449, 531
- tisulares, relación capilares linfáticos, capilares sanguíneos, 449f
- virus leucemia y, 380
Células tumorales
- posible destrucción por células natural killer (NK), 484
- transformación y, 381g, 532
Células vegetales
- genéticamente modificadas para producción elementos valiosos, 250
- plásmidos Ti y, 256, 257f
Células vegetativas
- mixobacterias, 301, 302f
- resistencia desecación y, 184
- temperaturas destrucción, 93
Celulasas, 3r, 37, 330
Celulitis, MRSA causante de, 588r
Celulosa, 2, 3r, 36, 807
- degradación por *Cytophaga*, 306
- pared celular de algas y, 4, 96, 333c, 334
- pared celular de las plantas, 245
- termitas y, 94r
Cemento, 711
*Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), 410g
- estimaciones de infecciones intrahospitalarias por, 402, 403c, 404c
- estrategia de precauciones universales de, 541
- prioridades para enfermedades infecciosas emergentes, 407
- Programa WASH (*Water, Sanitation and Hygiene* [Agua, saneamiento e higiene]), 721c
- recomendaciones para control de infecciones hospitalarias, 405
Centímetro (cm), 52c
Centrifugación, en recolección de suero, 462r
Centríolos, 95f, 102
Centrosoma, 95f, 101g
Cepa "popcorn" (estallido) *Wolbachia*, 297r
Cepa USA100 MRSA, 411r
Cepa USA300 MRSA, 411r
Cepacol (cloruro de cetilpiridinio), 191, 196c
Cepas (bacterianas)
- especies bacterianas, 270g
- fagotipificación para identificación, 278, 280f
- *Manual de Bergey* y, 273
- mejoras, microbiología industrial activa, 802g
- pruebas serológicas para identificación, 277g
Cepas microbianas avirulentas definidas, 10
- vacunas producidas a partir de, inmunidad y, 10
Cepas de tuberculosis extensamente farmacorresistentes (XFR), 687g
Cepas XFR (extensamente farmacorresistentes) tuberculosis, 687g
*Cephalosporium*, 550, 550c
Ceras, 141
*Ceratocystis ulmi*, 324f
- enfermedad del olmo holandés causada por, 331
Cercarias
- esquistosomiasis y, 668, 668r
- del trematodo pulmonar, especies de *Paragonimus*, 346f
- del trematodo *Ribeiroia*, 345f
- del trematodo sanguíneo *Schistosoma*, 346
Cerdos, 400c
- genéticamente modificados donantes órganos, 530

- genéticamente modificados, sangre artificial y, 251
- gripe aviar y, 364r
- reservorios infección, 364r, 400c
- subtipos virus gripe A, 16, 364r
- tenia, 347, 352c
- válvulas cardíacas, 529

Cereales
- aflatoxina y, 222
- fermentación y, 132c
- hongos filamentosos y deterioro, 184
- toxina cornezuelo centeno (ergot) y, 432g

Cerumen, 444, 445g
Cervarix® (vacuna contra HPV), 764
Cerveza, 800g
- acidificación/deterioro, pasteurización y, 8
- fermentación y, 8, 132c
- microbios usados en la producción de, 800
- pasteurización de, 8, 182
- tiempo/temperatura de pasteurización y, 182

Cesio-137 radiactivo, liquen y, 332
Cestodos, 346g, 352c, Véase también *Tenias (cestodos)*
Cetólidos, 561g
CF (microscopia confocal), 58g, 59f, 63c
- microfotografía de *Paramecium multimicronucleatum*, 59f, 63c

Chagas, Carlos, 9f, 662
Champúes anticaspa, 190
Chancro, 758g, 759f
Chancro blando (chancroide), 761g, 766r
Chancroide (chancro blando), 761g, 766r
- como enfermedad infecciosa de notificación obligatoria, 410f
- *Haemophilus ducreyi* causa de, 301, 761

*Chilomastix*, 339f
Chips de DNA (micromatrices/micromatrices para PCR), 254, 283f, 283g, 511
*Chlamydia trachomatis*, 755, 766r
- coinfecciones por gonorrea y, 755
- como enfermedad infecciosa de notificación obligatoria, 410f
- conjuntivitis de inclusión causada por, 599r, 602
- enfermedad inflamatoria pélvica causada por, 757g
- infección no diagnosticada, 752r, 756
- infertilidad y, 757
- kits de pruebas domiciliarias para diagnosticar infección por, 752r
- linfogranuloma venéreo causado por, 306, 452, 760g
- período de incubación, 419c
- puertas de entrada, 418c
- toxina producida por, 253
- tracoma causado por, 306, 418, 452, 599r, 602f, 602g, 622c
- uretritis (inespecífica) causada por, 419c, 755g, 766r

*Chlamydia*, género/especies, 291c, 305f, 305g, 306, 752f
- cambios de clasificación y, 293
- cambios taxonómicos en, 290
- como bacterias cocoides gramnegativas, 305
- cuerpo elemental de, 305f, 305g, 306f, 691g, 693
- especies patógenas de, 306
- fármacos antimicrobianos que inhiben, 552c, 559, 757
- medios de cultivo y, 159, 305
- neumonía causada por, 306, 691r, 692g
- puertas de entrada, 418, 418c
- relaciones filogenéticas, 272f
- supervivencia en fagocitos, 452
- vías de transmisión, 305
- virus comparados con, 359c

Chlamydiae, 290c, 305
*Chlamydomonas* (algas verdes), 334f
*Chlamydophila pneumoniae*, 306, 691, 691r
*Chlamydophila psittacii*, 305f, 306, 675f, 701
- como posible arma biológica, 648r
- psitacosis (ornitosis) causada por, 691g, 691r
- reservorios/modos de transmisión, 400c

*Chlamydophila*, género/especies, 305f, 305g
Chlorobi, 291c, 304, 304c
*Chlorobium*, género/especies, 137, 304, 304c
Chloroflexi, 291c, 304, 304c
*Chloroflexus*, género/especies, 138, 304, 304c
Chocolate, fermentación y sabor de, 799
Chromalveolata, 333c
*Chromatium*, género/especies, 304, 304c, 304f
- como fotoautótrofos anoxigénicos, 137

*Chrysops* (mosca del ciervo), como vector transmisor de tularemia, 352f, 353c, 642, 650r
Chucrut
- fermentación y, 132c, 799
- pH y, 152

Cianobacterias, 291c, 303, 303c, 303f
- algunas características, comparación, 304c
- como fijadores de nitrógeno, 14, 154, 303, 776
- como fotoautótrofos, 137, 138f
- contribuciones evolutivas de, 303
- enzimas nitrogenasas en, 776
- evidencia fósil y, 268, 303
- fotosíntesis y, 133, 134, 137, 138c, 153, 303, 304c
- hábitat y, 333f
- hábitats alcalinos y, 34
- líquenes y, 331
- papel ambiental de, 303
- posición en el árbol evolutivo, 266f
- rangos de pH y, 34
- relaciones filogenéticas, 272f, 303
- simbiosis Azolla-cianobacterias, 777, 777f
- vacuolas de gas y, 91, 303

Cianocobalamina (vitamina $B_{12}$), 114c
Cianuro, 115
- como tóxico de enzimas, 116

Ciclo del ácido cítrico, Véase *Ciclo de Krebs*
Ciclo ácido tricarboxílico (TCA), Véase *Ciclo Krebs*
Ciclo azufre, 776g, 778f
- bacterias importantes, 294, 301, 778f
- deltaproteobacterias y, 301
- respiración anaeróbica y, 126

Ciclo de Calvin-Benson, 135g, 137f, 139
Ciclo del carbono, 773g
- *Pelagibacter ubique*, 292

Ciclo fecal-oral, 380, 707g
Ciclo fósforo, 778g
Ciclo Krebs, 119, 120f, 121g, 124, 124f
- biosíntesis aminoácidos y, 141
- biosíntesis lípidos y, 140, 140f
- biosíntesis nucleótidos y, 142, 142f
- biosíntesis polisacáridos y, 140
- catabolismo diversas moléculas y, 134f
- catabolismo hidratos carbono, 119
- catabolismo lípidos, 131, 133f
- catabolismo proteínas, 131
- condiciones anaeróbicas y, 126
- integración vías metabólicas, 143, 143f
- rendimiento ATP y, 128c
- respiración celular, 120f, 121g

Ciclo lisogénico multiplicación viral, 369g, 371, 371f, 373c
Ciclo lítico, 369, 370f
Ciclo nitrógeno, 109r, 774g, 775f
- respiración anaeróbica y, 126

Ciclos biogeoquímicos, 772
- beneficios microbianos para, 13
- ciclo del azufre, 776g, 778f
- ciclo del carbono, 773f, 773g
- ciclo del fósforo, 778g
- ciclo del nitrógeno, 774g, 775f
- sustancias químicas sintéticas y, 778
- vida sin luz solar, 776

Ciclosporiasis, 410f
Ciclosporina, 531, 544c
CID (coagulación intravascular diseminada), 428, 469
Cidex® (glutaraldehído), 192, 196c
Cidofovir, 556c, 565
Cierres, fabricados microbios, 3r
Ciervo
- como reservorios de infección, 348, 349f, 400c, 650r
- enfermedad consuntiva crónica (causada por priones), 630g

Cigomicetos, 325f
Cigosporangio, 325f
Cigoto
- ciclo vital *Rhizopus*, 325f
- reproducción Apicomplexa, 341f
- reproducción protozoos, 337

Ciguatera, 335g, 343c
Cilastatina, 559
Ciliados, 341f, 341g, 342c
Cilio(s), 96g, 97f
- de células eucariontes, 96g, 97f
- - orígenes de, 102
- de las mucosas, 580
- *Paramecium*, 337f, 342f
- de protozoos, 4, 96, 97f
- *Tetrahymena*, 96, 96f
- de las vías respiratorias humanas, 96, 444g
- - como defensa contra patógenos, 444, 463c

Ciliophora, Véase *Ciliados*
CIM (concentración inhibitoria mínima), 274f, 568f, 568g, 569f
Cinasas, 422g
Cinc
- agente antimicrobiano, 190
- cofactor, 113

Cinc piritiona, 190
Cininas, 453g, 454f
Ciprofloxacina, 390, 555c, 562
Cirugía
- alga parda *Laminaria japonica* y, 334
- aséptica, 176
- catarata, 418, 424, 429, 433, 435
- infecciones intrahospitalarias y, 411
- trasplantes
- - inmunosupresión y, 531
- - tipificación HLA, 528, 528c, 529f
- - uso de PCR en compatibilización de donantes, 528

Cisteína (cys), 107
- fórmula estructural/grupo R característico, 41c
- puentes disulfuro de, 42, 42f

Cisternas, 99f, 99g, 100f
Cisticerco(s), 348g, 736
Cisticercosis, 348, 736g
- estrategias terapéuticas, 622c
- oftálmica, 736g

Cistitis, 749g, 749r
Citocinas, 427, 428f, 442g, 453g, 470g, 489f
- en activación de células B, 475f, 476
- activación de células T helper CD4+, 481f
- como agentes terapéuticos, 471r, 482, 482f
- como mensajeros químicos, 470
- factor de necrosis tumoral y, 428f, 471g
- fagocitosis y, 449
- fiebre y, 455
- hematopoyéticas, 471g
- en inmunidad celular, 469, 488f
- en inmunidad humoral, 475f, 476, 488f
- interferones como, 460g, 471g
- interleucina 1 (IL-1), 428f, 455
- interleucina 12 (IL-12) como "bala mágica", 471r
- quimiocinas, 471g
- en reparación tisular, 455

Citocinas *(Cont.)*
- respuesta inflamatoria y, 453, 454, 454f
- secreción por células T, 470
- síntomas inducidos por, 427
- sobreproducción (tormenta de citocinas), 471g
- tóxicas a altas concentraciones, 428
Citocromo (cit), 123g, 125f, 127f
Citocromo c oxidasa, 132
Citocromo oxidasa, 113c
Citoesqueleto, 96c, 98g
- célula huésped, penetración en, 424
- procariote, 89
Citólisis, 447c, 448g
- por activación del complemento, 456, 457f, 458, 459f
- complejo de ataque a la membrana (CAM), 458f, 459f
Citomegalovirus (CMV), 643r
- asociado a sida, 539, 540c, 657
- cuerpos de inclusión de, 375, 657
- efectos citopáticos de, 432c
- embarazo y, 657
- enfermedad de inclusión citomegálica (EIC), 657
- HHV-5, 365c, 375, 643r, 657
- infecciones oculares, 539, 565, 657
- prevalencia de anticuerpos contra en EE. UU., 656f, 657
Citometría/citómetro de flujo, 279g, 507
Citoplasma, 98g
- célula eucariote, 95f, 96c, 98g
- célula procariote, 76f, 90g, 96c
Citosina (C), 44f, 45, 204
- en replicación del DNA, 204, 207f, 210f
- en traducción, 210, 210f
- en transcripción, 209
Citosol, 98g
Citostoma, 338g
- de ciliados, 341f
- de euglenoides, 338
Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (CCDA), 477, 478f, 478g, 484, 485f, 525
Citotoxina traqueal, 681
Citotoxinas, 426
*Citrobacter freundii*, 277f
- como bacterias entéricas, 273, 276f
- como microflora normal del intestino grueso, 392c
Cladogramas, 284f, 284g
- ejemplos de, 272f
Clados, 215r, 270g
Clamidoconidio, 324f, 324g, 329c
Claritromicina, 66r, 555c, 561
- resistencia bacteriana a, 68
Clase (taxonómica), definida, 270g, 271f
Clasificación de microorganismos, 5, 264
- de enfermedades infecciosas causadas por, 394
- estudio de relaciones filogenéticas, 265
- - árbol filogenético, 268
- de eucariontes, 4, 265f, 269, 271f
- grupos principales de (reseña), 3, 5f
- jerarquías taxonómicas y, 270, 271f
- métodos, 272, Véase también *Identificación de microorganismos*
- natural, reflejando relaciones filogenéticas, 265
- de procariontes, 265f, 269, 272f, 291c
- sistema de tres dominios, 5, 265, 266c, 266f
- virus, 271, 359, 361, 364, 381c
Clasificador de células activado por fluorescencia (FACS), 507g, 509f
Claves dicotómicas, 284g
- ejemplos de, 275r, 276f, 292
*Claviceps purpurea*, 329c, 432, 737r
Clavulanato (ácido clavulánico) potasio, 558, 571
Clima, incidencia de enfermedades infecciosas y, 397, 658r
Clindamicina, 560, 589
- en tratamiento de diarrea por *Clostridium difficile*, 560
Clofazimina, en tratamiento de lepra, 618, 632r
Clones/clonación, 239g, 270g
- aplicaciones, 250
- - agrícolas, 256, 258c
- - científicas, 253
- - terapéuticas, 251, 252c
- de células vegetales, 256
- que fabrican un producto génico, 249
- selección de, 248, 248f, 249f
- vectores y, 239g, 240f, 241, 243f
*Clonorchis sinensis* (trematodo hepático asiático), 345, 346f
Cloración
- del agua potable, 189, 783
- de aguas residuales tratadas, 787
- gas dióxido de cloro y, 189
- municipal, 189
- ozono como suplemento de, 193, 197c
Cloraminas, como desinfectantes, 189, 196c
Cloranfenicol, 550f, 555c, 560, 560f, 716
- barrera hematoencefálica y, 607
- estructura de, 559
- genes de resistencia a, 231, 231f
- inhibición de la síntesis proteica por, 91, 551f, 552, 553f, 555c, 560
- producido por *Streptomyces venezuelae*, 550c
- susceptibilidad de las bacterias gramnegativas frente a bacterias grampositivas a, 84c
- en tratamiento de tifus murino endémico, 655
Clorhexidina, 188, 195c
Cloro (Cl)
- como desinfectante, 187, 187f, 195c, 196c
- como ion, 27, 27f
- gaseoso, para desinfectar agua, 189, 196c
- número atómico/peso atómico, 26c
- peróxido frente a, 3r
Clorofilas, 101, 135, 136f, 138, 138c, 141
- *a*, 134, 137, 137c, 333
- - en algas rojas, 333c
- - en algas verdes, 334
- *b*, en algas verdes, 335, 345c
- *c*, en algas pardas, 345c
- *d*, en algas rojas, 345c
Clorófitas, características de las algas verdes, 333c
Cloroplastos, 95f, 98, 101, 101f, 101g, 135, 138c
- orígenes de, 266f
Cloroquina, 556c, 567, 575, 693
Clorosomas (vesículas de *Chlorobium*), 138, 138c
Clorox® (hipoclorito de sodio), 189
Clortetraciclina (Aureomicina), 555c, 561
- producida por *Streptomyces aureofaciens*, 550c
- profiláctica, contra psitacosis, 701
Cloruro de benzalconio, Véase *Zephiran® (cloruro de benzalconio)*
Cloruro de cetilpiridinio (Cepacol®), 191, 196c
Cloruro de cinc, 190
Cloruro mercúrico, 190
Cloruro de sodio (NaCl)
- agua como solvente, 32, 32f
- disociación, 32, 32f
- formación, 27, 28f
- medio cultivo complejo, 158c
- medios químicamente definidos, 158c
- *S. aureus* y medios cultivo selectivos, 160, 162f
Clostridiales, 308, 308f
Clostridios, Véase *Clostridium, género/especies*
*Clostridium acetobutylicum*, fermentación y, 132c
*Clostridium botulinum*, 308, 426, 632r
- botulismo causado por, 614g, Véase también *Botulismo*
- como anaerobio estricto, 154, 308, 613
- como posible arma biológica, 648r
- crecimiento a temperaturas de refrigerador, 616
- endosporas de, 613, 795
- esterilización comercial para destrucción de, 177, 795g
- exotoxinas producidas por, 425f
- fagos lisogénicos y, 371
- jugo gástrico incapaz de destruir, 445
- neurotoxina producida por, 472c, Véase también *Toxina botulínica*
- nitritos activos contra, 192, 196c
- en suelo, 399, 613
*Clostridium difficile*, 308, 308f, 389f, 392, 518
- antibioticoterapia y, 308, 392, 405, 427c, 560
- asociado a asistencia médica, 176, 389, 389f, 403, 403c, 404c, 405
- asociado a diarrea, 308, 390, 392, 403, 405, 412, 427c, 445, 724g, 726r
- caso clínico, 389, 403, 405, 407, 412
- cepa BI/NAPI/027, 724
- cepa epidémica de, 18
- desarrollo de vacunas contra, 497
- enfermedades infecciosas emergentes y, 405c
- estudio epidemiológico del brote, 407
- microflora normal, 518r
- - antibioticoterapia y, 308, 392
- resistente a sanitizantes para manos, 189
- toxina similar a la de *Chlamydia trachomatis*, 254
*Clostridium pasteurianum*, 776
*Clostridium perfringens*
- diarrea transmitida por alimentos y, 308
- exotoxinas producidas por, 427c
- gangrena causada por, 646, 646f, 668r
- gangrena gaseosa causada por, 308, 419c, 668r
- gastroenteritis causada por, 308, 723g, 724, 726r
- período de incubación, 419c
- puertas de entrada, 418c
- toxina O producida por, 61f, 64c
- toxinas que alteran la membrana, 426
*Clostridium tetani*, 308, 404f
- neurotoxina de, 231, 427c, 613
- período de incubación, 419c
- puertas de entrada, 418c
- en suelo, 399
- tétanos causado por, 308, 396, 427c, 613f, 613g, 632r
- vacuna, 493c, 494c
*Clostridium*, género/especies, 291c, 308g, 776
- en ciclo del nitrógeno, 775f
- colagenasa producida por, 423g
- como anaerobio estricto, 154
- como bacterias gram-variables, 83
- como microflora normal de la vagina, 392c
- como patógeno humano anaerobio, 154
- bajo contenido de G + C y, 308
- deterioro de alimentos enlatados por, 795
- endosporas de, 92g, 177, 307, 307f
- exotoxinas producidas por, 427c
- fermentación y, 130f
- gangrena causada por, 646g
- en sedimentos del fondo, 780
Clotrimazol, 556c, 564, 596, 764r
cm (centímetro), 52c
CME (células madre embrionarias), 529g, 530f
CMH (complejo mayor

histocompatibilidad), 475f, 475g, 483f, 528g
CMPi (células madre pluripotentes inducidas), 530g
CMV, Véase *Citomegalovirus (CMV)*
CoA (coenzima A), 114g, 123, 124f
Coagulación intravascular diseminada (CID), 428, 469, 470
Coagulación de la sangre, 428, 453, 454f
Coagulación, tratamiento del agua por, 784
Coagulasas, 422g, 581g
- factores de virulencia y, 430
Coartem®, 666
Cobalamina, Véase *Vitamina $B_{12}$ (cobalamina)*
Cobayos, cultivo de virus, 363, 394
Cobre, 34
- 8-hidroxiquinolina de cobre, 190
- como antiséptico, 189, 196c
- extracción del mineral por lixiviación, 805, 805f
- en sanitizante para manos Xgel, 190
- sulfato de cobre como algicida, 190, 196c
Cocarboxilasa, vitamina $B_1$ y, 114c
*Coccidioides immitis*, 324, 329c, 699
- ciclo vital de, 699f
- coccidioidomicosis causada por, 407, 699, 702r
- enfermedades infecciosas emergentes y, 405c
- tasas crecientes de infecciones causadas por, 12
Coccidioidomicosis, 329, 699f, 699g, 702r
- anfotericina B eficaz contra, 564
- aumento de la incidencia después de desastre natural, 407
- como enfermedad infecciosa emergente, 406c
- como enfermedad infecciosa de notificación obligatoria, 410f
- fiebre del Valle/fiebre de San Joaquín, 699
- transmisión aérea y, 400
- zona endémica de, 699, 700f
Cocción antibotulínica (tratamiento 12D), 796g
Coco(s), 74, 74f, 74g
- células de, 3
Cocobacilos, 74f, 74g, 293
Codeína, 250
Código genético, 204g, 210, 211f
- aminoácidos proteínas y, 211f
- degeneración y, 211g, 219, 248
Codones, 210g, 211, 211f, 211g
- AUG como codón de iniciación, 211
- codificante, 211g
- detención (codones terminación), 205, 211f, 211g, 212f
- de inicio, 205, 211f, 212f
- de terminación, 205, 210, 210f, 210g
Coenzimas, 108r, 113f, 113g, 154
- A (CoA), 114c, 114g
- flavina, 114, 123
- Q (ubiquinonas), 123, 125f
Coevolución, 417
Cofactores de enzimas, 108r, 113f, 113g, 154
Col (repollo), fermentación y, 132c
Colagenasa, 423g
Colas no polares fosfolípidos, 38f, 39, 85, 86f
Cólera, 16, 298, 427c, 717g, 718f, 726r, 781, Véase también *Vibrio cholerae*
- como enfermedad infecciosa emergente, 406c
- como enfermedad infecciosa de notificación obligatoria, 410f
- convalecencia y diseminación de la enfermedad, 398
- después de desastres naturales, 720r
- epidémico de 1848 (Londres) y descubrimiento de la fuente, 408
- especies de *Vibrio* no coléricas, 718
- exotoxinas causantes, 426, 427c
- glucoproteínas, membranas plasmáticas y, 85
- nuevas cepas de, 718
- período de incubación, 419c
- en pollos (cólera de las aves), 301
- prevención de la propagación de, 493
- puertas de entrada, 418, 418c
- puertas de salida, 433
- síntomas, 427c
- transmisión por agua y, 399
- vacuna, 494
Colesterol
- estructura de, 38, 38f
Coley, William B., 533
Coliformes, 782g
- como organismos indicadores, 782g
- fecales, 782
- métodos de recuento, 168, 168f, 782
Colitis
- fatal, 392
- hemorrágica, 719
- ulcerosa, 518r
Colon, sano frente a colitis ulcerosa, 518f
Colonia(s), 149, 162g
- *E. coli*, papel de las fimbrias, 80, 80f
- estrías en placas y, 163, 163f
- de micoplasmas, 311
- mutante, réplica en placa en identificación de, 223, 224f
- *Proteus*, 78, 78f, 299, 299f
- unidades formadoras de colonias (UFC), 167g
Coloración de Gram, 65f, 65g, 68c, 83, 84c
- Archaea y, 83
- muestra materia fecal, 276, 276r, 278
- reacción bacterias (gramnegativas frente a grampositivas), 84c
Colorantes, Véanse también *colorantes específicos*
- ácidos, 62g
- básicos, 62g, 81, 84c
- inhibición en bacterias gramnegativas frente a grampositivas, 84c
Colorantes ácidos, 62g
Colorantes básicos, 62g
Colorímetro, para medir turbidez, 170, 170f
Colutorios, 190
Combustible
- biodiesel, derivado de algas, 807
- fermentación y, 132c
- fósiles, 773
- fumarolas hidrotermales de las profundidades oceánicas y, 153r
Comensalismo, 392g, 393f, 445
Comité Internacional Taxonomía Virus (ICTV), 272, 362
Competencia (genética), 228g
- transformación y, 227, 245
- - *Escherichia coli*, 245
Complejo antígeno leucocitario humanos (HLA), 528c, 528g, 529f
- células madre y, 529g, 530f
- enfermedades relacionadas, 528c
- injertos y, 529
- PCR en compatibilización donantes y receptores, 528
- reacciones trasplante y, 528
- tipificación tisular, 528, 529f
- trasplantes médula ósea y, 531
Complejo antígeno-anticuerpo, 456, 477g, 478f
- reacciones de precipitación, 503f, 503g
- técnica de inmunofluorescencia para la identificación, 57
- vía clásica de activación del complemento y, 456, 457f, 459f
Complejo ataque membrana (CAM), 452, 458f, 458g, 459f
- bacterias resistentes CAM, 458
Complejo cristal violeta-yodo (CV-I), 66, 83
Complejo CV-I (cristal violeta-yodo), 66, 83
Complejo enzima-sustrato, 112f, 112g, 113f
Complejo de Golgi, 95f, 100f, 100g
Complejo HLA (antígeno leucocitario humano), 528c, 528g, 529f
- injertos y, 529
Complejo lípido-hidrato carbono, 457
Complejo mayor histocompatibilidad (CMH), 475f, 475g, 488f, 528g
Complejo silenciamiento inducido RNA (RISC), 251g, 253f
Complejos Gohn, 685
Complemento, Véase también *Sistema del complemento*
- deficiencia de, 462r, 464
- investigación de las concentraciones séricas de, 462r
- regiones Fc de los anticuerpos y, 473
Componente secretor, anticuerpo IgA y, 474
Componentes reemplazo cadera, biopelículas, 421
Compuestos amonio cuaternario, 87, 187f, 191g, 195c
- crecimiento activo *Pseudomonas, Burkholderia*, 195
- eficacia contra endosporas, micobacterias, 195c
- estructura química, 191, 191f
- virus envueltos y, 191, 194, 196c
Compuestos inorgánicos, 31, 31g
- ácidos/bases/sales, 32, 33f
- agua, 29f, 31, 32f, Véase también *Agua*
Compuestos orgánicos, 31g, 34
- elementos más frecuentes hallados, 26c, 34
- estructura, 34, 34c
- química, 33, 35c
Concentración bactericida mínima (CBM), 568g
Concentración inhibitoria mínima (CIM), 274f, 568f, 568g, 569f
Condilomas acuminados, 418, 763f, 763g, 766r
- imiquimod en tratamiento, 566
- papilomavirus humano causante, 365c, 376
- vacunas y, 764
Condimentos, productos finales de la fermentación y, 132c
Conducto alimentario, 708g, Véase también *Tubo digestivo*
Conducto linfático derecho, 448f, 449
Conducto torácico (linfático izquierdo), 448f, 449
Conductos aparato reproductor masculino, 747, 748f
Conductos lacrimonasales, 443f
Conductos lagrimales, 443, 443f
Conductos linfáticos, 448f, 449
Conductos nasales
- microflora normal, 1, 1f, 392c, 582, 676
- secreciones, estafilococos, 309, 582
Conejos
- cultivos virus, 363
- nematodo mapache y, 350, 352c
- reservorios infección, 650r
- tularemia y, 642, 650r
Configuraciones electrónicas, 26c, 26g
Congelación profunda
- para conservar cultivos bacterianos, 163g
- para controlar el crecimiento microbiano, 186c
Conidio, Véase *Conidiospora (conidio[s])*
Conidióforo, 324f, 324g
Conidiospora (conidio[s]), 164, 323g, 324f, 327, 329c
- especies de *Fusarium*, 600r, 601f
- *Histoplasma capsulatum*, 698, 698f
- *Streptomyces*, 312f
Coníferas, como eucarionte, 6
*Coniothyrium minitans*, 330
Conjugación en bacterias, 13, 228g, 229f, 230f
- biopelículas y, 156
- como medio de mapear la localización de genes, 229, 231f

Conjugación en bacterias *(Cont.)*
- *E. coli*, 228, 229f
- pili sexuales y, 80g, 228, 229, 229f
- plásmidos y, 228, 232f
- transformación frente a, 228
Conjugación en protozoos, 337g, 338f
Conjugado hapteno-portador, 472f
Conjuntiva ocular
- como puerta de entrada, 418, 433f, 599
- microflora normal de, 392c
- oftalmía neonatal, 418
Conjuntivitis, 326, 418, 599g, 599r
- inclusión, 599r, 602g
- piscina, 602
Conservación de alimentos
- por aditivos químicos, 191, 196c
- por agregado de antibióticos, 192
- por calor, 177, 177c, 178f, 179, 186c
- conservas caseras y, 180
- por envasado aséptico, 797g
- por esterilización comercial, 177c, 177g, 795, 795f, 796f
- por irradiación, 797, 798f
- pH y, 152
- por presión osmótica, 152, 184
- por procesamiento a alta presión, 798
- sistema HACCP para prevenir la contaminación de, 797
- temperaturas y, 151, 151f
Conservantes químicos de alimentos, 191, 196c
Conservas caseras, 180
Contador células Petroff-Hausser, 169, 171f
Contadores de células, 169, 171f
Contadores Coulter® (contadores electrónicos de células), 170
*Contagium virum fluidum* ("líquido contagioso"), primer virus descrito como, 359
Contaminación
- agua, 13, 32r, 780
- - biorremediación y, 14, 31r
- - detergentes, 781
- - ecología microbiana y, 13
- - fiebre tifoidea y, 781
- - floraciones especies dinoflagelados como indicadores, 337
- - organismos patógenos, 399, 401f, 780
- - sustancias químicas, 781
- biorremediación y, 14, 31r
- biosensores bacterianos, 783r
- derrame petróleo/degradación por bacterias que ingieren petróleo, 31r
- fecal
- - del agua potable, 343c
- - norovirus y, 178, 192, 194
- - recuento de bacterias coliformes y, 169, 169f
Contaminantes aéreos, líquenes usados para determinar, 331
Contención circular, protección contra bioterrorismo y, 648r
Contracción muscular, proteínas, 39
Contratinciones, 65f, 66, 66f, 66g, 68
Control del crecimiento microbiano, 176
- por alteración de la membrana plasmática, 179
- características microbianas y, 194
- métodos físicos, 180
- - resumen (agente/mecanismo de acción/uso preferido), 186c
- métodos químicos, 185
- - resumen (agente/mecanismo de acción/uso preferido), 196c
- tasa de muerte y, 178, 178c, 178f
- terminología de, 177, 177c
Control infecciones
- infecciones intrahospitalarias, 176, 404
- lavado manos actividad aislada más importante, 405
- primeros métodos, 9
Control plagas
- *Bacillus thuringiensis*, 14, 309, 309f
- hongos, 329
- microorganismos, 13
Control vectores
- búsqueda nuevos métodos, 659r
- fiebre chikungunya y, 657r
- reducción enfermedades tropicales desatendidas (ETD), 623r
Controladores de elite, infección por HIV y, 539
- desarrollo de vacunas y, 543
Controles biológicos, control de vectores usando, 659f, 659r
Conversión fágica, 372g
Conversión lisogénica, 430g, 434f
Convulsiones, fiebre y, 455
Corazón, 637, 637f
- endocarditis, 641f, 641g, 643r
- - aguda, 641g, 643r
- - subaguda, 641f, 641g, 643r
- fiebre reumática, 310, 528c, 641g, 642f, 643r
- pericarditis, 641g, 643r
- síndrome Kawasaki, 670g
Cordita, 2
Corea Sydenham (mal San Vito), 642g
Coriomeningitis linfocitaria, 366c
Córnea
- infecciones, 600r
- queratitis por *Acanthamoeba*, 603g
- queratitis herpética, 603g
- trasplantes, 549, 560, 569, 571, 574, 575, 620
Coronaviridae, 366c
*Coronavirus*
- asociado a SARS, 16, 358, 366c, 406c, 410f, 695g
- resfriado común causado por, 366c, 680g, 681r
- síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS-CoV), 16, 406c, 695g
- - como enfermedad infecciosa emergente, 406c
Correpresores, 216g, 217f
- de quimiocinas, CCR5 y CXCR4, 536, 539, 542f, 543, 566
Corriente citoplasmática, 342g, 345f
Corteza de liquen, 331g, 332f
Corticosteroides
- recuento de leucocitos y, 441r
- para tratar psoriasis, 528
Cortisona, 805
*Corynebacterium diphteriae*, 312, 506, 679f
- conversión fágica y, 372
- difteria causada por, 229, 312, 372, 427c, 678, 679f, 681r
- enfermedades infecciosas emergentes y, 405c
- gránulos metacromáticos de, 91
*Corynebacterium xerosis*, como microflora normal de la piel, 581
*Corynebacterium*, género/especies, 312g
- como bacterias pleomorfas, 75
- como microflora normal
- - bucal, 392c
- - cutánea, 392c, 581
- - ocular, 392c
- contenido G + C, 308
- contenido G + C y, 308
Cosméticos, y dermatitis alérgica por contacto, 525
CoV-SROM (coronavirus síndrome respiratorio Oriente Medio), 16, 406c, 695g
*Coxiella burnetti*, 298
- como posible arma biológica, 648r
- estructuras similares a endosporas formadas por, 92
- fiebre Q causada por, 298, 692f, 692g
- replicación en el interior de fagolisosomas, 452
*Coxiella*, género/especies, 293, 298g
Coxsackievirus, 377c
Coyotes, tenia *Echinococcus granulosus*, 348, 349f, 352c
CPA, Véase *Células presentadoras de antígenos (CPA)*
Crecimiento, 252c
Crecimiento celular, reacciones anabólicas y, 110
Crecimiento intracelular, mecanismo patogénico, 424, 434f
Crecimiento microbiano, 149, Véase también *Control del crecimiento microbiano*
- caso clínico, 149, 162, 170, 172
- célula procarionte/célula eucarionte/orgánulos eucariontes, 267c
- concentración sal y, 152
- cultivos, 162
- - curvas crecimiento, 165, 165f, 166f
- - división celular y, 149, 163, 164f
- - estimación números, 170
- - fases crecimiento, 165, 166f
- - mediciones directas, 166
- - medios, 149, 157
- - métodos medición, 149, 166, 167f
- - representaciones logarítmicas, 165
- - tiempo generación, 164f, 164g
- fases, 149, 165, 165f
- oligoelementos requeridos, 154g
- pH y, 152
- presión osmótica y, 152, 152f
- refrigeración y, 151, 151f
- requerimientos
- - físicos, 149
- - químicos, 149, 153, 155c
- requerimientos azufre, 154
- requerimientos carbono, 153
- requerimientos fósforo, 154
- requerimientos nitrógeno, 154
- requerimientos oxígeno, 153, 155c
- temperatura y, 150
Crenarchaeota, 291c, 781
Cresetina, en citoesqueleto de procariontes, 90
Cresoles, 188, 188f
Cresta(s), 101f, 101g
Cría de animales
- antibióticos en alimento para animales, 549, 552c, 555c, 561, 573r
- hormona de crecimiento bovina (bGH) y, 258, 258c
- hormona de crecimiento porcina (pGH) y, 258c
- productos de rDNA importantes para, 258, 258c
Cría pavos, 573r
Crick, Francis H. C., 13, 45
*Criphonectria parasitica*, plaga del castaño causada por, 331
Criptococosis, 615r, 626g
Criptosporidiasis, 18g, 389, 734f, 734g, 737r
- como enfermedad infecciosa emergente, 19
- como enfermedad infecciosa de notificación obligatoria, 410f
Cristal violeta, 65, 65f, 68c, 83, 84c
Cristalografía rayos X, 362
Cromatina, 98g, 99f
Cromatóforos (ticaloides), 102f
- de bacterias, 87f, 87g, 134, 137, 137c
- de eucariontes, 101c, 138c
Cromóforo, 62
Cromosomas, 98g, 204g
- artificial bacteriano (CAB), 254f
- bacteriano, 90g, 96c, 103
- DNA y, 90, 204, 205f
- *Escherichia coli*, 204, 205f, 232f
- eucarionte, 96c, 98g
- procarionte, 89, 96c, 204, 205f
- secuencia de bases y, 204
*Cronobacter*, 301g
*Cronobacter sakazakii*, 301
Crustacea (clase), 351
Crustáceos, exoesqueleto de quitina de, 96
Cruz, Oswaldo, 4c
*Cryptococcus (Filobasidiella)*, 334
*Cryptococcus gattii*, 319, 319f, 321, 328, 331, 615r, 627
- enfermedad infecciosa emergente y, 331
*Cryptococcus grubii*, 615r, 626
*Cryptococcus neoformans*, 626f
- en pacientes con sida, 540c

- propiedades patógenas, 432
*Cryptosporidium*, 319, 341, 343c, 399, 734, 734f
- brotes de diarrea y, 17, 341, 347r
- eliminación del suministro de agua, 785
- enfermedades infecciosas emergentes y, 19
- interleucina 12 y, 471r
- ovoquistes de, 347f, 347r, 734, 783
- prevención de brotes, 347r
- resistencia al cloro y, 347r
- vías de transmisión, 347r
*Cryptosporidium hominis*, 734, 734f, 737r
- asociado a sida, 540c
- diarrea causada por, nitazoxamida en el tratamiento de, 567
- interleucina 12 en el tratamiento de, 417r
*Cryptosporidium parvum*, 734, 737r
CSF (factor estimulante de colonias), 471
- genéticamente modificado, 250, 252c
Cuajo, en producción de quesos, 798g, 799f
Cubicin® (daptomicina), 555c, 562
Cubierta esporas, 92, 93f
Cuello uterino, 746, 748f
Cueros de animales, infecciones por *B. anthracis* y, 40c, 42c, 46c
Cuerpo basal
- célula eucarionte, 95f
- de flagelos, 77, 78f
Cuerpos elementales, 691g
- *Chlamydophila psittaci*, 306f, 675f, 691
- *Chlamyida*, 305f, 305g, 360f, 691g, 693
Cuerpos de inclusión (virales), 431f, 431g
- enfermedad inclusión citomegálica, 375, 657
Cuerpos de inclusión acidófilos, 431, 432c
Cuerpos de inclusión basófilos, 431, 432c
Cuerpos intermediarios, *Chlamydophila psittaci* y, 305f
Cuerpos Negri, 431, 625r
Cuerpos reticulados, *Chlamydophila psittaci* y, 305f
Cuestiones seguridad, biotecnología, 258
*Culex* (mosquito), como vector
- de encefalitis por arbovirus, 353c, 628r
- de encefalitis del Nilo occidental, 400c
- de encefalitis de St. Louis, 628r
- de encefalitis transmitida por artrópodos, 402c
*Culiseta* (mosquito), como vector de la encefalitis equina del este, 628r
Cultivos, 157g
- crecimiento bacteriano en, 163, Véase también *Medios de cultivo*
Cultivos bacterianos (crecimiento de)
- curvas de crecimiento, 165g, 166f
- división bacteriana, 163, 164f
- fases de crecimiento, 165, 165f
- obtención de puros, 162, 163f
- tiempos de generación, 164f, 164g
Cultivos bacterianos puros, método estría en placa, 163f, 163g
Cultivos celulares (virales), 367g, 368f
- para desarrollo de vacunas, 497
- para virus de plantas, 384
Cultivos patatas
- genéticamente modificados para producir proteínas antigénicas, 497
- gran plaga patatas Irlanda, 336
- *Phytophtora infestans*, 336
- toxina insecto genéticamente modificada, 257
- viroide tubérculo ahusado patata (PSTV), 384, 384f
*Cupriavidus*, 139
Curva de crecimiento bacteriano, 165, 165f, 166f
Curva crecimiento un paso (viral), 369f, 369g
Curva precipitación, 503f
Curvas de muerte aritméticas frente a cálculos logarítmicos, 179f
Cutículas
- de tenias, 346
- de trematodos, 344g
CXCR4 (correceptores de quimiocinas), 536
*Cyanophora paradoxa*, 268f
*Cyclospora cayetanensis*, 341, 406c, 735, 737r
*Cytophaga*, género/especies, 306g

**D**

D-aminoácidos, 40, 40f, 81
D-glucosa, 40
D-isómero, 804g
Dadores de electrones, 27, 28f
- en producción de energía, 137f
Dalfopristina (Synercid®), 555c, 561g
Dapsona, en tratamiento de la lepra, 618, 632r
Daptomicina (Cubicin®), 555c, 562
Darwin, Charles, 265
DDT, 14, 16, 778
Decímetro (dm), 52c
Defecación, 444g, 463c
Defensas corporales, 15, Véase también *Inmunidad*
- adaptativa frente a innata, 442g
- inmunidad adaptativa, 423, 442g, 468, 468g
- inmunidad innata, 439, 442g, 467
- primera línea de defensa, 440r, 442, 463c
- segunda línea de defensa, 446, 463c
- - fagocitos, 449
- - fiebre, 455g
- - sustancias antimicrobianas, 456
- sistema del complemento, 456g
- tercera línea de defensa, 440r
Defensas del organismo humano, Véase *Inmunidad*
Defensinas, 462, 709
Deficiencia de ADA (adenosina desaminasa), 14
Deficiencia de C6, 439
Deficiencia lipoproteínas baja densidad (LDL), 15
Deficiencia receptores LDL, 15
Degeneración del código genético, 211g, 219, 247
Degeneración macular, interferencia RNA (RNAi) y, 251
Degradación de sustancias químicas sintéticas
- biorremediación, 779f, 779g
- formación de compost, 779g
- residuos sólidos municipales, 779
*Deinococcus radiodurans*, 307
Deinococos, 307
Deleción clonal, 476g
Delfines nariz de botella, 275r
- vacunados contra leptospirosis, 275r
*Delirium*, fiebre y, 455
Deltaproteobacterias, 291c, 292, 301
Deltaviridae, 366c
Demanda bioquímica de oxígeno (DBO), en tratamiento de aguas residuales, 785g
Dengue, 365c, 637, 658r, 660g, 662r
- caso clínico, 637, 655, 660, 664, 670
- como enfermedad infecciosa emergente, 406c
- como enfermedad infecciosa de notificación obligatoria en el ámbito nacional, 410f
- estrategias terapéuticas, 622c
- grave, 600g
- mosquito *Aedes* como vector, 353c, 402c
- serotipo 1 (DENV-1), 664
- transporte moderno y diseminación de, 407
Densidad óptica (DO, absorbancia), 170, 171f
Dentina, 710, 710f
Deriva antigénica, 696g
Derivados de colorantes, como agentes antimicrobianos, 10
*Dermacentor andersoni* (garrapata de la madera)
- como vector de *Rickettsia rickettsii*, 402c
- fiebre manchada de las Montañas Rocosas transmitida por, 353c, 654
*Dermacentor*, especies, 353c
Dermatitis alérgica por contacto, 516c, 525f, 525g, 526f
- células TH17 y, 482
- líquenes causantes de, 331
Dermatitis *Pseudomonas*, 586g, 587r
- caso clínico, 603
Dermatofitos, 329g, 595g
- dermatomicosis (micosis cutáneas) causadas por, 329, 329c
- enzima queratinasa secretada por, 329
Dermatomicosis (micosis cutáneas), 329c, 329g, 595g, 596f
- ketoconazol en el tratamiento de, 564
Dermicidina, 462
Dermis, 442g, 443f, 580f, 580g
Derrames de petróleo
- bacterias que degradan, 31r, 131
- biorremediación, 14, 779g
- *Exxon Valdez* (1989), limpieza bacteriana de, 31r
- Golfo (2010), biorremediación y, 14, 779f
Derrames químicos, Véase *Biorremediación*
Desaminación, 131g, 774g
Desasimilación, 776g, 778f
Desastre nuclear de Chernobyl, líquenes y, 332
Desastres naturales, enfermedad y
- cólera, 720r
- estrategias de preparación para desastres, 721r
Desbridamiento, 614g
Descarboxilación, 123g, 124f, 131g, 134f
- prueba bioquímica para, 131, 134f
Descelularización, 529
Descomponedores
- hongos como, 321
- hongos filamentosos acuáticos como, 335
- oomicetos como, 334, 336f
Descomposición ácida sin gas, de alimentos enlatados, 796g
Descomposición, en el ciclo del carbono, 773
Descongelación, ciclo congelación-descongelación, 183
Descubrimientos médicos accidentales, 11
Desecación, resistencia a de bacterias gramnegativas frente a grampositivas, 84c
Desechos (residuos) municipales, 779, 779f, 782
Desensibilización a antígenos, 521g
- a alergia a la penicilina, 520
Desequilibrios electrolíticos, fiebre y, 455
Desgerminación/desgermación, 177c, 177g, 191, 191f, 196c
- hisopos de alcohol como, 189
- jabones como, 191
Desgranulación, 517f, 517g
Deshidratación, fiebre y, 455
Deshidrogenación, 118f, 118g, 131, Véase también *Reacción redox (reacción de oxidación-reducción)*
- prueba bioquímica para, 131
Desinfección, Véase también *Desinfectantes*
- evaluación de la eficacia de, 187, 187f
- y liberación en tratamiento de aguas residuales, 786f, 787
- principios de, 187
- tratamiento del agua, 784, 784f

Desinfectantes
- agentes tensioactivos/surfactantes, 188, 188f, 191, 191f, 196c
- alcoholes, 189c, 189g, 195c
- aldehídos, 192g, 196c
- antibióticos como, 192
- antisépticos frente a, 177
- bacterias que pueden crecer en, 191f, 194
- biguanidas, 188, 196c
- bisfenoles, 188f, 188g, 195c
- Cepacol®, 191, 196c
- cinc, 190
- clorhexidina, 188, 195c
- cloro, 187, 187f, 195c
- cobre, 190, 190f
- conservantes químicos de alimentos, 192, 196c
- cuaternarios, 87, 187f, 191f, 191g, 195, 195c, 196c
- daño de la membrana plasmática bacteriana por, 87
- detergentes, 191, 191f, 196c
- dióxido de azufre, 191
- elección de eficaz, 187
- esterilización por plasma, 193
- esterilización química, 192, 196c
- evaluación de la eficacia de, 187, 187f
- fenol, 9, 9f, 187, 187f, 195c
- fenólicos, 187, 187f, 195c, 196c
- formaldehído, 192
- glutaraldehído, 192, 195c, 196c
- halógenos, 188, 196c
- hexaclorofeno, 187, 187f
- jabones, 191, 191f, 196c
- líquidos supercríticos, 193, 197c
- mercurio, 190, 196c
- metales pesados, 190, 190f, 196c
- método de difusión en disco para evaluación de, 187f, 187g
- nitratos/nitritos, 192, 196c
- peróxido de hidrógeno, 193, 196c, 197c
- peroxígenos, 194g, 197c
- plata, 190, 190f
- pruebas de dilución de uso práctico en evaluación de, 187g
- sulfadiazina argéntica, 190, 196c
- Surfacine®, 190
- temperatura y eficacia de, 178
- tipos de, 187
- triclosán, 188, 188f, 196c, 562
- usos iniciales de, 9
- yodo, 188, 195c

Desinfestación, 797
Desnaturalización proteínas, 43g, 114g, 115f
- agentes antimicrobianos, 178, 189, 196c
- pasteurización, 182, 186c
- por tratamientos con calor, 180, 186c

Desnitrificación, 775f, 775g
Desoxiguanosina, 566f
Desoxinucleótidos (dNTP), 244f
Desoxirribonucleasas, 585
*Desulfovibrio*, género/especies, 301, 778f, 780
- respiración anaerobia y, 126

Desulfovibrionales, 301g
Desulfuración, 131g
Desviación hexosa monofosfato, Véase *Vía pentosas fosfato (desviación hexosa monofosfato)*
Detección quorum, biopelículas y, 54r, 156
Detección sistemática
- genética, 253
- kits pruebas domiciliarias ITS, 752r
- procedimientos selección clones, 248, 248f

Detergentes aniónicos, 84c
- bacterias gramnegativas frente a grampositivas y, 84c

Detergentes catiónicos, como agentes antimicrobianos, 191, 196c
Detergentes y jabón, 191, 191f, 196c
- bacterias gramnegativas y, 80, 84c
- catiónicos, 191, 196c
- sanitizantes ácido-aniónicos, 191
- SDS, 249f

Deterioro
- alimentos
- - ácido láctico y, 128
- - alimentos ácidos y, 796
- - de alimentos enlatados, 795
- - de alimentos enlatados, descomposición ácida sin gas, 796g
- - de alimentos enlatados, termófilo anaerobio, 796g
- - bacterias *Clostridium* y, 614, 795
- - bacterias *Pseudomonas* y, 298
- - bacterias *Salmonella* y, 299
- - bebidas alcohólicas, 8
- - daño por bacterias frente a hongos filamentosos, 330
- - deterioro termófilo anaerobio, 796
- - esterilización comercial para prevenir, 177c, 177g, 795f, 795g, 796f
- - fermentación y, 8, 128
- - pasteurización para prevenir, 8g, 182g, 186c
- - pH y, 152
- - refrigeración y, 151f, 182, 298, 311, 613, 616
- - relación entre microbios y, 8, 795
- - temperatura y, 151, 151f
- por anaerobios termófilos, 796g
- putrefacción, alimentos enlatados, 796

Determinantes antigénicos (epítopos), 472f, 477, 477f, 504
- resultados de la unión con anticuerpos, 472g

*Deuteromycota*, 327
Devescovínidos, 94r
Dextrano, 37, 709, 710f
- *Actinomyces, Streptococcus mutans* y placa dental, 420, 430, 709

Dextranosacarosa, producida por *Streptococcus mutans*, 430
DHAP (fosfato de dihidroxiacetona), 121, 122f, 133f, 143f
DI50 expresión virulencia toxinas, 420g
DI50, expresión potencia toxinas, 420g
Diabetes mellitus, 528g
- insulina producida por tecnología de rDNA, 239, 251, 252c
- insulinodependiente, 528g
- mucormicosis y, 330
- terapia génica, 14

Diacetilos, 799
Diagnóstico diferencial, 160g, 643r
Diálisis renal
- resistencia antibiótica, 411r
- riesgo sepsis grampositivos, 640

Diapédesis, 454f, 454g
Diarrea, 343c, 713, Véase también *Aparato digestivo, enfermedades microbianas*
- asociada a antibióticos, 427c
- asociada a *Clostridium difficile*, 308, 390, 392, 403, 405, 406c, 407, 412, 427c, 445, 724g, 726r
- caso clínico, 389, 403, 405, 407, 412
- cólera y, 298, 427c
- criptosporidiasis y, 18, 343c
- *Cryptosporidium* causante de, 343c
- *Cyclospora cayetanensis* causante de, 406c
- eliminación de microbios por, 444g
- *Escherichia coli* O157:H7 y, 17, 79, 406c
- hemorrágica, 406c
- intrahospitalaria, 402, 402c, 404, 407, 411
- lactante, 231
- microsporidios causantes de, 326, 326f, 329c
- mortalidad infantil y, 713
- persistente, en pacientes con HIV/sida, 539, 540c
- sanguinolenta, *E. coli* productora de toxina Shiga, 708
- shigelosis y, 714g
- transmitida por agua (en contexto recreativo), 341, 347r
- - *Cryptosporidium*, 347r
- - *Cyclospora cayetanensis*, 341
- del viajero, 231, 299, 427c, 722g
- - *E. coli* enterotoxigénica y, 722g
- - exotoxinas causantes, 231, 427c

Diatomeas, 333c, 335, 335f
- brote de enfermedad neurológica por ingestión, 335

Dicer (enzima), 251
Dicloroisocianurato sodio, 189
*Dictyostelium*, 344f
Diente, humano sano, 709f
Dientes, formación biopelícula como placa, 156, 203r
Dietilamida ácido lisérgico (LSD), 432
Differin® (adapaleno), 589
Difracción, 56g, 57f
Difteria, 16, 91, 229, 427c, 678f, 678g, 681r
- como enfermedad infecciosa emergente, 406c
- como enfermedad infecciosa de notificación obligatoria, 410f
- *Corynebacterium diphteriae*, 229, 312, 372, 427c, 679, 679f, 681r
- cutánea, 679g
- epidemia de la década de los noventa, refuerzo de vacunación en adultos y, 407
- membrana en fauces característica, 679
- síntomas de, 394, 427c, 678
- toxina causante, Véase *Toxina diftérica*
- vacuna, 493c, 494c, 497, 612, 678, 682r

Difteroides, como microflora normal
- de la nariz, 392c
- del ojo, 392c
- de la piel, 580
- de la uretra, 392c

Difusión
- facilitada, 87f, 87g, 88f
- quimiósmosis y, 125, 127f
- simple, 87f, 87g, 88f

Digeridos de lodo anaeróbicos, 787
Digestión lodos tratamiento aguas residuales, 314, 786, 786f, 788f
Dilatación, de vasos sanguíneos (vasodilatación), 453g, 454f
Dilución seriada, 167f, 167g
Dímeros
- IgA secretora y, 473
- no reparados, y cánceres de piel, 222
- pirimidina, 207c
- timina
- - exposición luz UV y, 184, 222, 222f
- - no reparados, cánceres de piel y, 222
- - reparación escisión nucleótidos y, 222, 222f

Dimeticona, 598
Dimorfismo, 323f, 323g
Dimorfismo sexual, 350g
Dinoflagelados (plancton), 266f, 333c, 335f, 335g, 343c
- bacterias planctónicas, biopelículas y, 156
- floraciones y agua contaminada, 337
- fotosíntesis de, y suministro de oxígeno de la Tierra, 337

Dióxido de azufre, aditivo alimentario, 191
Dióxido de carbono, 31
- atraviesa membrana plasmática por difusión simple, 87
- bacterias fotosintéticas y, 91
- capnófilos y, 160
- en ciclo de Calvin-Benson, 135, 137f
- ciclo de Krebs y, 123, 124f, 131
- como producto final de la fermentación, 130f, 132c
- cultivo de microbios y, 159
- elaborado por levaduras, 132c, 323
- fijado, 135, 773
- fotoautótrofos y, 154
- en fotosíntesis, 133
- incubadoras, 160
- procesos catabólicos y, 132c, 134f
- quimioautótrofos y, 153, 294
- supercrítico, 193, 197c

Dióxido de cloro, 189, 193

- ovoquistes de *Cryptosporidium*, 734
Dipéptido, 42, 42f
*Diphyllobothrium latum*, tenia del pez, 736, 737r
Diplobacilos, 74f, 74g
Diplococos, 74f, 74g
Diplomonádidos, 343c
*Dirofilaria immitis*, 351, 351f
- *Wolbachia*, 351
Disacáridos, 36f, 36g, 81
Disbiosis, enfermedad inflamatoria intestinal y, 518r
Diseñador de vaqueros, fabricados por microbios, 3r
Disentería, 713g
- amebiana (amebiasis), 319, 339, 340f, 343c, 735f, 735g, 737r
- bacilar, Véase *Shigelosis (disentería bacilar)*
- balantidiana, 343c
- *Balantidium coli* causante de, 342, 343c
- diyodohidroxiquina (yodoquinol) en el tratamiento, 567, 735
- epidemia, resistencia antibiótica y, 231
- metronidazol en el tratamiento, 567, 734
- puerta de entrada, 418
- puerta de salida, 433
- *Shigella* causante de, 300
Disgenesia reticular, 534c
Disociación (ionización), 32f, 32g, 33f
Displasia cervical, en pacientes con sida, 540c
Disposición 9 + 0 microtúbulos, 102
Disposición 9 + 2 microtúbulos, 96, 97f
Disposiciones celulares
- en algas, 332c
- en procariontes, 72, 75f, 96c, 321c
Distrofia muscular de Duchenne, 14
Disuria, 749
Diuréticos, bajo recuento de leucocitos y, 441r
Diversidad
- genética, 223, 225, 232
- - evolución y, 233
- - microbiana, 315, 772
- microbiana, 315
- - hábitats, 772
- - simbiosis y, 315, 772g
- - tamaño del genoma, 315
División celular
- en células procariontes frente a eucariontes, 96c
- curvas de crecimiento bacteriano, 165g, 166f
- estructura del DNA complementario y, 204
- en eucariontes frente a procariontes, 73
Diyodohidroxiquina (yodoquinol), 567
- modo de acción/usos, 556c
Djembe, 42
Dm (decímetro), 52c
DNA, 35, 44f, 44g, 201f
- agentes antimicrobianos y, 178
- agentes mutágenos y, 220
- amplificación de, 243, 244f, 281
- antibióticos que inhiben, 553
- antisentido, explorado como terapia génica, 251
- balas a través de pistolas génicas, 246f, 256
- cadenas complementarias, 204
- cadenas superenrolladas de, 205, 205f
- de células bacterianas, 76f, 89
- en células eucariontes, 97, 267c
- - genotoxinas y degradación de, 427, 427c
- en células procariontes, 76f, 267c
- código de barras de DNA propuesto, 281
- complementario (cDNA), 247, 247f, 247g
- conjugación, 13, 80
- conservado, 266f
- daño por luz UV de, 185, 186c
- daño por radiación de, 184, 186c
- desnudo, proceso de transformación y, 226
- - vacunas y, 496
- doble hélice, 44f, 45g, 55f, 204
- enzimas del proceso de replicación, 205, 207c
- esqueleto de azúcar-fosfato de, 204, 207f, 242, 242f
- estructura de, 43f, 44, 204, 204f, 205, 207f
- expresión regulada por operones, 202r
- extracción de momias/plantas/animales extintos, 256
- fago, 229, 241, 368, 370f, 371f
- en fisión binaria, 164f
- girasa, 207c
- ligasa, 113c, 207c, 208f
- - en síntesis de DNA recombinante, 242, 242f
- localización en células eucariontes, 98
- microscopios de MBT para visualizar, 61, 61f
- mitocondrial, 101
- mutación y, 217, Véase también *Mutaciones*
- pares de bases, 204g
- polimerasa, 206g, 207c, 208f
- - bacterias de las fumarolas hidrotermales de las profundidades oceánicas y, 153c
- - capacidad de corrección de, 208
- - I, 113
- - en proceso de PCR, 243, 244f
- proteína involucrada en la reparación de, 61f
- recombinante, 13g, Véase también *Tecnología de DNA recombinante (rDNA)*
- replicación, 204, Véase también *Replicación del DNA*
- RNA comparado con, 46c
- síntesis de proteínas y, 141
- sintético, 246, 246f
- sondas, 249f, 249g
- tercera generación, alterado, 219f, 221f
- transcripción y, 206f, 209g, 210f
- transferencia, pili y, 90
- vacunas, 495
- de virus, 5, 358, 358c, 360
DO (densidad óptica)/absorbancia, 170, 171f
Doble hélice, DNA, 44f, 45g, 204
Dogma central de la biología molecular, 202r
Dolor
- inflamación, 453
- papel prostaglandinas, 452
Dominio (taxonómico), 291g
- definido, 270g, 271f
- del sistema de tres dominios, 5, 265, 266f
Dominio Archaea, 265g, 266f, 267c, 290, 290c, 314, 314f
- miembros de, 265, 266f
- posición en el árbol evolutivo, 266f
- posición en la jerarquía taxonómica, 271f
Dominio Bacteria, 265g, 266f, 267c, 291, Véase también *Bacteria(s); procariontes/células procariontes*
- bacterias gramnegativas no proteobacterias de, 302
- bacterias grampositivas de, 307, Véase también *Bacterias grampositivas*
- posición en el árbol evolutivo, 266f
- posición en la jerarquía taxonómica, 271f
- proteobacterias de, 292, Véase también *Proteobacterias*
- resumen de determinados procariontes, 291c
Dominio Eukarya, 265g, 266f, 267c, Véase también *Eucariontes/células eucariontes*
- posición en el árbol evolutivo, 266f
- posición en la jerarquía taxonómica, 271f
- Reinos en, 266f
Donantes protones, ácidos, 32
Doripenem, 559, 575c
Dosis letal, 420g, 429c
Doxiciclina, 561, 645, 647, 693, 750, 757, 760
- concentración inhibitoria mínima (CIM) de, 569f
- en enfermedad inflamatoria pélvica, 766r
- en linfogranuloma venéreo, 766r
- en uretritis no gonocócica, 766r
DPA (ácido dipicolínico), 42, 46, 92
Dracunculiasis (enfermedad por gusano de Guinea), 622c
*Dracunculus medinensis* (gusano de Guinea), 12f
Drepanocitosis, 397
- mutación cambio sentido y, 219
- terapia génica y, 14
Duelas (trematodos), 344g, 346f, 352c, 735f
- ataque del sistema inmunitario a, 483, 485f
- praziquantel en tratamiento de, 552c
- *Schistosoma*, 346, 352c, 622f, 668, 668f, 668r, 735f
Duramadre, 608, 609f

**E**

*E. coli* enteroagregativa (EAEC), 719g, 722, 726r
*E. coli* enterohemorrágica (EHEC), 719f, 719g, 726r
*E. coli* enteropatógena (EPEC), 430, 719g, 726r
*E. coli* enterotoxigénica (ETEC), 427c, 722g, 726r
- diarrea del viajero y, 231, 299, 427c, 722g
*E. coli* productora toxina Shiga (STEC), 201, 229, 372, 430, 707, 707f, 719, 726r
- caso clínico, 707, 717, 724, 730, 739
- enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
EAEC (*E. coli* enteroagregativa), 719g, 722, 726r
EAG (encefalitis amebiana granulomatosa), 615r, 629g
EBLV (*Lyssavirus del murciélago europeo*), 624
*Echinococcus granulosus*, 348, 348f, 352c, 736, 736r, 737f
*Echinococcus multilocularis*, 349f
Echovirus, 365c, 383c
- como patógenos oportunistas, 393
ECJ (Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), 17g, 383, 630g, 631c, 632r
- variante de ECJ, comparación, 631, 631c
Ecología microbiana, 13g
Ecosistemas, sin luz solar, 776
ECP, Véase *Efectos citopáticos*
Ectomicorrizas, 772, 772f
Ectosimbiosis, 94r
Eddy, Bernice, 381
Edema, de inflamación, 453g
EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), 84
EEB (encefalopatía espongiforme bovina), 17g, 195, 383, 406c, 630f, 631g
EEE/*Togavirus* (encefalitis equina del este), 365c, 624, 628r
EET (encefalopatías espongiformes transmisibles), 630g
Efavirenz, 543, 566
Efecto glucosa (represión por catabolito), 217g
Efectos citocidas de los virus frente a efectos no citocidas, 430
Efectos citopáticos (ECP)
- en cultivos celulares, 367f, 367g
- de virus, 431c, 431f, 431g, 434f
Eflornitina, en tratamiento de enfermedad del sueño africana, 627
EGA (estreptococos grupo A), 310, 584g, 585f, 640

EGAI (estreptococos grupo A invasivo), 585
EGB (estreptococos grupo B), 311, 313, 640g
- sepsis neonatal causada por, 311, 313, 640
EGC (enfermedad granulomatosa crónica), 456
- interferón gamma en el tratamiento de, 464
EGF (factor de crecimiento epidérmico), 252c
EHEC (*E. coli* enterohemorrágica), 719f, 719g
Ehrlich, Paul, 9f, 10, 549
*Ehrlichia chafeensis*
- erliquiosis causada por, 281
- erliquiosis monocitotrópica humana (EMH) y, 653g
- garrapata estrella solitaria como vector, 653
- PCR en identificación, 281, 653
*Ehrlichia*, género/especies, 293g
- artrópodos vectores transmisores de, 402c
- erliquiosis y, 281, 293, 353c, 400c, 402c, 650r
- reservorios/modos de transmisión, 400c
EHRN (enfermedad hemolítica recién nacido), 523f, 523g
EIA (enzimoinmunoanálisis), 509, 678g, 760g
EIE, Véase *Enfermedades infecciosas emergentes*
EIEC (*E. coli* enteroinvasiva), 719g
EII (enfermedad inflamatoria intestinal), 518r
- disbiosis y, 518r
- trasplantes fecales en tratamiento, 519r
EIP, Véase *Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP)*
Elecciones reproductivas, 260
Electroforesis en gel, 254g
- campo pulsado (PGE), 722
- separación proteínas séricas, 487, 487f
- Southern blot, 254f, 254g
- para visualizar DNA amplificado, 243, 281
Electrones, 25f, 25g
- configuración electrónica, 26g
- enlaces químicos y, 27
- de microscopios electrónicos, 59, 60f
- en oxidaciones celulares, 117, 117f, 118f
- en radiación ionizante, mutágenos y, 222
Electroporación, 245g
Elefantiasis (filariasis linfática), 433, 622c
Elementos (químicos), 25g, 26c
- comunes a compuestos orgánicos, 34
- isótopos, 25g
- oligoelementos, 154g
- - enzimas activadoras y, 113
- - requerimientos microbianos, 154
Elementos formes de la sangre, 446c, 446g, 638
Elementos genéticos extracromosómicos (plásmidos), 90g
Elementos químicos, 25g, 26c
ELISA (enzimoinmunoanálisis de adsorción), 278, 278g, 509g, 510f
- anticuerpos anti-HIV detectados por, 509, 540
- directo, 278, 509, 510f
- en giardiasis, 733
- en gonorrea, 754
- pruebas de ELISA directas, 278, 509, 510f
- pruebas de ELISA indirectas, 509, 510f
- en sífilis, 759
- *Toxoplasma gondii* detectado por, 341
- en triquinelosis, 740
Ellerman, Wilhelm, 380
Elvitegravir, 565
EM, Véase *Esclerosis múltiple*
Embarazo
- antibióticos y, 573
- citomegalovirus, 767
- detección sistemática *Streptococcus* grupo B y, 314
- ectópico, enfermedad inflamatoria pélvica, 757
- enfermedad hemolítica recién nacido y, 523f, 523g
- enfermedad inflamatoria pélvica y, 757
- feto como tejido extraño, 529
- gonorrea y, 754
- herpes neonatal, 763
- infecciones clamidias y, 756
- *Listeria monocytogenes* y, 311, 611
- microflora normal aparato genital y, 748
- panel pruebas TORCH, 767g
- peligros *Toxoplasma gondii*, 340
- pruebas domiciliarias, 509, 510f
- refuerzos vacunación, 683r
- rubeola y, 410f, 594g, 767
- sífilis y, 759, 767
- síntomas similares mononucleosis, 637
- tolerancia feto sistema inmunitario, 529
- toxoplasmosis y, 663, 767
Embriones de pollo, virus para vacunas cultivados en, 497
*Emerging Infectious Diseases* (revista científica), 407
EMH (erliquiosis monocitotrópica humana), 653g
EMT (enfermedad mosaico tabaco), Véase *Virus mosaico tabaco (TMV)*
Emtricitabina, 542f
Emulsificación, 191
Enantemas, 581g
Encefalitis, 343c, 608g, 615r, 628r
- amebiana granulomatosa, 339, 615r, 629g
- - por *Acanthamoeba*, 615r, 629
- - por *Balamuthia*, 339
- - *Balamuthia mandrillaris*, 615r, 629
- por arbovirus, 353c, 624, 625f, 628r
- - caballos afectados por, 624
- - encefalitis equina del este en seres humanos, 624
- - encefalitis equina del oeste en seres humanos, 624
- - encefalitis de St. Louis (ESL), 625
- - mosquito *Culex* como vector, 353c
- - síntomas, 624
- - tipos de, 628r
- aséptica, 215r
- asociada a sida, 540c
- *Balamuthia*, 339, 343c
- de California (virus de la EC), 366c, 625, 626f, 628r
- como posible arma biológica, 648r
- encefalopatías espongiformes y, 383
- equina del este (EEE), 365c, 624, 628r
- equina del oeste (EEO), 365c, 624, 628r
- fatal, por rabia, 620, 624
- granulomatosa amebiana, 339, 615r, 629g
- herpética, 593g
- japonesa, 626g
- *Lyssavirus*, 624
- nematodo del mapache causante de *Baylisascaris procyonis*, 406c
- del Nilo occidental, 17g, 215f, 215r, 625, 628r
- - arbovirus, 625, 628r
- - enfermedad infecciosa emergente, 17, 406c
- - enfermedad zoonótica, 400c
- - *Flavivirus*, 365c, 628r
- - reservorios infección, 400c
- panencefalitis esclerosante subaguda (PEES), 382, 383c, 396, 594g
- progresiva, 383c
- serogrupo de la encefalitis de California, 366c, 625, 626f, 628r
- de St. Louis (ESL), 365c, 625, 628r
- - arbovirus, 628r
- - mosquito *Culex* vector, 628r
- transmisión, 400c
- transmitida por artrópodos, 402c
- virus Hendra causante de, 406c
- virus Nipah causante de, 406c
Encéfalo
- barrera hematoencefálica y, 608g, 609f, 627
- como sitio inmunológicamente privilegiado, 529
- priones y, 630f, 630g
Encefalomielitis miálgica, 633
Encefalopatía espongiforme bovina (EEB), 17g, 195, 383, 406c, 630f, 631g
Encefalopatías espongiformes
- priones y, 195, 383, 630f, 631c
- transmisibles, 630g
*Encephalitozoon*, 329c
*Encephalitozoon intestinalis*, 326f
Endocardio, 641
Endocarditis, 641f, 641g, 643r
- bacteriana aguda, 641f, 641g, 643r
- bacteriana subaguda, 641f, 641g, 643r
- enterococos resistentes a vancomicina y, 406c
- fiebre Q crónica y, 693
- gonorreica, 754
Endocitosis, 97g, 373, 373c
- mediada por receptores, 97
- - método entrada viral, 373c, 373g, 374f
Endoflagelos (filamentos axiales), 78g, 79f, 307f, 307g
Endolitos, 777
Endometrio, 748f
Endomicorrizas (micorrizas arbusculares), 772, 772f
Endonucleasas, 207c, 222, 222f
Endoprótesis (*stents*) cardiovasculares
- colonización biopelículas, 421
- sirolimús (Rapamune®) prevención rechazo, 531
Endosimbiosis/teoría endosimbiótica, 94r, 102g, 266, 268f
- *Wolbachia*, 295, 297r
Endosporas, 68c, 68f, 68g, 92f, 92g, 93, 93f, 308f, 309f
- ácido paracético y, 194
- actividad de antimicrobianos químicos contra, 195, 195c
- actividad del dióxido de cloro contra, 189, 193
- antimicrobianos eficaces contra, 195c
- autoclave y, 180
- *Bacillus*, 40, 42, 46, 91g, 308, 308f
- bacterianas frente a otras esporas, 93
- de bacterias termófilas, 93, 152
- calentamiento para destruir, 177, 180
- *Clostridium*, 92g, 176, 308, 308f
- - *botulinum*, 614, 795
- cuaternarios ineficaces contra, 191
- efectos de la alta presión sobre, 184
- eficacia de los alcoholes contra, 189, 196c
- esporas micóticas frente a, 321c, 323
- esterilización por plasma y, 193
- óxido de etileno y, 192
- en productos alimentarios, dosis de radiación necesarias para destruir, 797c
- resistencia a la desecación y, 184
- tiempo de supervivencia en agua hirviendo y, 93, 180
- tinción de, 67, 67c, 67f
- tratamientos equivalentes para la destrucción, 182
- yodo y, 188
Endotoxinas, 84c, 91, 425f, 428c, 428f, 428g
- antitoxinas y, 429c
- autoclave y, 429, 429c, 433, 435
- bacterias gramnegativas y, 427, 429c
- baños ultrasónicos para detección, 429, 433

- como inmunoterapia en pacientes con cáncer, 533
- como lipopolisacáridos, 429, 429c
- como mecanismo de patogenicidad, 434f
- dosis letal y, 429c
- exotoxinas frente a, 425f, 429c
- fiebre y, 85, 429c, 429f
- investigación de la presencia de, 429, 433
- lípido A como, 85, 428g, 429c
- mecanismos de acción, 425f, 429c
- propiedades de, 430c
- proteínas de coagulación de la sangre activadas por, 428
- síntomas inducidos por, 91, 428, 429c
- toxicidad de, 429c

Energía (química), 30
- activación, 30, 111, 111f, 111g
- almacenamiento de, 141
- anabolismo y, 110, 110f, Véase también *Anabolismo*
- ATP y, 46, 46f, Véase también *ATP*
- catabolismo y, 110, 110f, Véase también *Catabolismo*
- electrones y niveles de energía, 26g
- fuentes, 12, 36, 134, 138f, 139, 294, 315
- organismos clasificados por su fuente de, 136, 138f
- potencial, 118, 135
- producción de, Véase *Mecanismos de producción de energía*
- radiante, 185f
- requerimientos
- - microbios clasificados por fuentes de, 136, 138f
- - para reacciones químicas, 111, 111f
- suministro en replicación del DNA, 206
- teoría de la colisión y, 111g
- vías metabólicas y, 108r, Véase también *Metabolismo (microbiano)*

Enfermedad de Addison, 528c
Enfermedad de agalla de la corona, 256, 257f, 294
Enfermedad aguda, 396g
Enfermedad de Alzheimer, proteínas del complemento involucradas en, 458
Enfermedad por arbovirus, como enfermedad infecciosa de notificación nacional, 410f
Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana), 338, 343c, 353c, 402c, 452, 650r, 662f, 662g
- como enfermedad infecciosa emergente, 406c
- estrategias terapéuticas, 622c

Enfermedad consuntiva crónica, enfermedad por priones que afecta a ciervos/alces silvestres, 630g
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), 17g, 383, 630g, 631c, 632r
- variante de ECJ, comparación, 631, 631c

Enfermedad de Crohn, 453, 518r
- anticuerpos monoclonales en tratamiento de, 501g
- células TH17 y, 482
- colon ulcerado de, 518f
- interleucina 12 y, 471r, 518r
- tratamiento con helmintos, 519r

Enfermedad crónica, 396g
Enfermedad endémica, 396g
Enfermedad epidémica, 396
- cólera, después de desastres naturales, 720r
- enfermedades infecciosas emergentes y, 16g
- tifus epidémico, Véase *Tifus*

Enfermedad esporádica, 396g
Enfermedad fulminante, 597
Enfermedad granulomatosa crónica (EGC), 252c, 456
- interferón gamma en el tratamiento de, 464

Enfermedad Graves, 526g
- tipificación HLA en determinación susceptibilidad, 528c

Enfermedad gusano seda, trabajo Pasteur, 9
Enfermedad Hansen, Véase *Lepra (enfermedad Hansen)*
Enfermedad hemolítica recién nacido (EHRN), 523f, 523g
Enfermedad hepática, Véase *Leptospirosis*
Enfermedad Huntington, 220, 254
Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)
- disbiosis y, 518r
- ilustración destacada, 518r
- trasplantes fecales en tratamiento, 519r

Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), 757f, 757g, 766r
- *Chlamydia trachomatis*, 757
- embarazos ectópicos y, 757
- *Neisseria gonorrhoeae*, 756
- posible infertilidad, 757

Enfermedad injerto contra huésped, 531g, 534
- tormenta citocinas y, 471

Enfermedad latente, 396g
Enfermedad Lyme, 353c, 399, 402c, 650, 650r, 652f, 653f, Véase también *Borrelia burdorferi*
- agente etiológico, 78, 402c
- aumentos, y medidas control animal, 407
- *Borrelia* y, 307, 650
- casos comunicados 1999-2003, por año, 409f
- casos comunicados 2012, por mes, 421f
- casos comunicados por país, 652f
- como enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- diagnóstico, 653
- garrapata (*Ixodes*) como vector, 351f, 353, 353c, 402c, 651, 652f
- reservorios infección, 400c, 651, 652f
- síntomas, 650r, 651, 653f
- transmisión, 400c
- Western blot en diagnóstico, 278, 279f

Enfermedad mano-pie-boca, 595
Enfermedad mosaico coliflor, 385c
Enfermedad mosaico tabaco, 12, 358
Enfermedad neumocócica invasora, 410f
Enfermedad Newcastle pollos, 366c, 701
Enfermedad del olmo holandés, 331
Enfermedad pandémica, 16, 396g
Enfermedad pandémica global, 16
Enfermedad parainfluenza, 366c
Enfermedad periodontal, 711g, 711r
- estadios de, 710f

Enfermedad Pompe, 252c
Enfermedad subaguda, 396g
Enfermedad sueño, Véase *Tripanosomiasis africana (enfermedad sueño)*
Enfermedad suero, 516c, 616
Enfermedad transmitida por alimentos
- antibióticos en alimento para animales y, 573r
- *Campylobacter jejuni* y, 302
- *Cronobacter sakazakii* y, 301
- enterotoxinas de *E. coli* causantes de, 299
- epidemia, *E. coli* cepa 0157:H7, 18, 78
- fasciolasis (trematodiasis transmitida por alimentos), 622c
- gastroenteritis por *Clostridium perfringens*, 308, 723g, 726r
- *Listeria monocytogenes* y, 611
- pruebas diagnósticas para prevenir, 511
- PulseNet® para rastreo de, 254, 796
- *Salmonella typhi*, 299
- *Salmonella typhimurium* y, 795, 801, 804, 806
- salmonelosis, 300, 714, 717r
- síndrome urémico hemolítico (SUH), 719
- *Staphylococcus aureus* y, 309, 426c, 713, 713f, 726c
- transmisión de enfermedad y, 399, 399c, 410f
- virus de la hepatitis A y, 358

Enfermedad ulcerosa péptica, *Helicobacter pylori* y, 61, 302, 722g, 723f, 726r
Enfermedad vaca loca (encefalopatía espongiforme bovina), 17g, 195, 383, 406c, 630f, 631g
Enfermedad Vincent (boca trinchera), 712g, 712r
Enfermedad Weil, 750
Enfermedad Whipple, PCR usada identificación causa, 281
Enfermedades autoinmunitarias, 515, 526g, Véanse también *enfermedades específicas*
- citotóxicas, 526
- mediadas por células, 526
- pérdida de la autotolerancia y, 536
- reacciones a inmunocomplejos, 526
- - deficiencia complemento y, 462r
- recuento leucocitario y, 441r

Enfermedades bacterianas
- del aparato cardiovascular, 639
- del aparato digestivo, 708
- - aparato digestivo bajo, 712
- - boca, 708, 712r
- del aparato reproductor, 751, 764r, 766r
- del aparato respiratorio, 677, 681, 702r
- del aparato urinario, 748, 750r
- enfermedades tropicales desatendidas (ETD), 622r
- de los ojos, 599, 599r, 602
- de la piel, 580
- - erupciones causadas por, 586r, 587r
- del sistema linfático, 638, 643r, 650r, 668r
- del sistema nervioso, 608

Enfermedades bucales, 712r
- caries dental, 709f, 709g, 712r, Véase también *Caries dental*
- *Haemophilus* y, 301

Enfermedades contagiosas, 396g
Enfermedades destructoras tejidos
- actinomicosis, 313
- fascitis necrosante, 277, 310, 411r, 585f, 585g
- micetoma, 313

Enfermedades genéticas
- investigación/detección sistemática, 254
- terapia génica y, 14, 251g
- trastornos familiares y, 383

Enfermedades por helmintos
- aparato digestivo, 735, 737r
- - prevalencia mundial, 735, 735f
- enfermedades tropicales desatendidas (ETD), 622r
- sistemas circulatorio y linfático, 667, 667r

Enfermedades hematológicas, 397
Enfermedades infecciosas, Véase también *Enfermedades microbianas*
- aparición, 395
- brote norovirus (Enfoque clínico), 259r
- clasificación y, 395
- clima y, 397
- contagiosas, 396g
- determinación etiología y, 394, 395f
- diagnóstico, 395
- diseminación, 397
- - reservorios infección y, 398
- duración o gravedad, 396
- emergentes (EIE), 16g, Véase también *Enfermedades infecciosas emergentes (EIE)*
- enfermedad aguda y, 396g
- enfermedad crónica y, 396g
- enfermedad endémica y, 396, 396f

Enfermedades infecciosas *(Cont.)*
- enfermedad pandémica, 396g
- enfermedad transmisible y, 396g
- enfermedades esporádicas, 396g
- enfermedades no transmisibles, 396g
- estadios/secuencia eventos, 398, 398f
- factores predisponentes, 397g
- frecuencia aparición y, 395
- genómica patógenos y, 254
- gravedad o duración, 396
- huella DNA y, 254, 256f, 280f
- incidencia, 396g
- inoculaciones experimentales, ética, 395
- métodos control, 493, Véase también *Vacunas*
- patrones, 397
- períodos incubación, 398f, 398g, 419c
- portadores, 399g
- postulados Koch y, 394g
- prevalencia y, 396g
- recurrencia brote norovirus, 192, 194
- reservorios infección, 398g
- signos frente a síntomas, 395g, 398
- síndromes y, 395g
- tasas vacunación, inmunidad colectiva y, 397g, 493, 593
- transmisión, 398, 400c, 402c
- - agua, 781
- - contacto (directo o indirecto), 399g, 401f
- - gotitas, 399g, 401f
- - vehículo, 399g, 401f
- zoonosis, 400c, 400g

Enfermedades infecciosas emergentes (EIE), 16g, 319, 405g, 406c
- criterios de identificación, 405
- desarrollo de vacunas y, 497
- factores que contribuyen a, 16, 201, 407
- genética y, 201
- por microbio/año/enfermedad, 406c

Enfermedades microbianas
- por agentes no identificados, 632, 670
- aparato digestivo, 707
- aparato respiratorio, 54r, 77, 675
- aparato urinario, 748
- aparatos genitales, 751
- ojos, 598
- piel, 579, 580
- síntomas neurológicos parálisis, 632r
- sistema circulatorio, 637
- sistema linfático, 637
- sistema nervioso, 607

Enfermedades neonatales
- anticuerpos IgG y, 474c
- candidiasis, 330
- HIV, 515
- sepsis neonatal, 311, 314, 640
- soluciones nitrato plata y, 190

Enfermedades neurológicas, 220, 335, 383
- por diatomeas, 335
- encefalopatías espongiformes, 195, 383, 630, 630f, 631c
- por priones, 384

Enfermedades no transmisibles, 396g
Enfermedades notificación obligatoria (Servicio Salud Pública EE. UU.), 410g
Enfermedades por protozoos, 343c, 432
- aparato digestivo, 732, 737r
- aparato genital, 764r, 765, 766r
- enfermedades tropicales desatendidas (ETD), 622r
- ojos, 599r, 602
- sistema circulatorio, 661
- sistema linfático, 650r, 661
- sistema nervioso, 615r, 626, 629f, 632r
- zoonóticas, 400c

Enfermedades renales
- leptospirosis, 746, 749g, 749r
- pielonefritis, 749g, 749r
- síndrome urémico hemolítico, 410f, 719

Enfermedades transmisibles, 396g
- métodos de control, 493

Enfermedades transmisión sexual (ETS), Véase *Infecciones transmisión sexual (ITS)*
Enfermedades transmitidas garrapatas, 281, 293, 307, 351, 353c
Enfermedades transmitidas vectores
- aparatos circulatorio y linfático, 642, 647, 650r
- artrópodo vector/enfermedad, 353c

Enfermedades tropicales desatendidas (ETD), 735
- estrategias terapéuticas, 622c, 623
- hidatidosis, 348g, 349, 349f, 736g, 736r, 737f
- ilustración destacada, 622r
- nematodos y, 738
- tenias y, 736g, 736r

Enfermedades vegetales, viroides, 384g
Enfermedades virales
- aparato circulatorio, 655
- aparato digestivo, 723
- aparato genital, 761, 766r
- aparato respiratorio
- - alto, 375, 378, 680, 681r
- - bajo, 694, 702r
- desarrollo fármacos para tratamiento, 11
- descubrimiento interferones y, 13
- enfermedades tropicales desatendidas (ETD), 622r
- ojos, 599g, 599r
- piel, 589
- - erupciones, 584r, 586r
- sistema linfático, 643r, 650r, 655
- sistema nervioso, 617

Enfuvirtide, 542f, 543, 565
Enjambre, motilidad bacteriana, 300f
Enlace alta energía, 117
Enlace éster, 37, 37f
Enlaces covalentes, 27g, 29f, **30**
Enlaces inestables, 117
Enlaces iónicos, 27g, 28f, 30
Enlaces peptídicos, 40, 42f, 42g, 43f, 211, 212f
Enlaces químicos, 27
- de alta energía, 117
- covalentes, 27g, 29f
- inestables, 117
- iónicos, 27g, 28f

Enlatado de alimentos
- casero, 180
- industrial, 794, 794f

ENO, Véase *Encefalitis Nilo occidental (ENO)*
Enquistamiento de protozoos, 337
*Entamoeba*, 339
- *dispar*, 339, 343c
- *histolytica*, 339, 340f, 343c, 735, 735f, 737r

Entecavir, 730
Enteritis por giardia, 343c
*Enterobacter aerogenes*, 300
*Enterobacter cloacae*, 300
*Enterobacter sakazakii*, Véase también *Cronobacter sakazakii*
*Enterobacter*, género/especies, 300g
- como microflora normal del intestino grueso, 392c
- fermentación y, 130f
- infecciones intrahospitalarias y, 300, 402c
- pruebas bioquímicas para identificación de, 273, 276, 276f, 277f

Enterobacteriaceae (familia), 271f, 273
Enterobacteriales, 271f, 299g, Véase también *Bacterias entéricas*
Enterobactina, 424f
*Enterobius*, 735f
- *vermicularis*, 350, 350f, 352c, 737, 737r

*Enterococcus faecalis*, 311
- cambios de clasificación y, 270
- catéteres permanentes y, 311
- infecciones de la herida quirúrgica y, 311, 640
- infecciones intrahospitalarias y, 311, 640
- resistente a vancomicina, 11, 640
- - transferida a *Staphylococcus aureus* por el transposón Tn1546, 233
- vía de las pentosas fosfato y, 311, 640

*Enterococcus faecium*, 311
- infecciones intrahospitalarias y, 311, 640
- sepsis y, 639

*Enterococcus*, género/especies, 308, 311g
- cambios de clasificación y, 270
- como microflora normal
- - del intestino grueso, 392c
- - de la uretra, 392c
- como organismo indicador, **782**
- infecciones intrahospitalarias y, 402, 402c

Enterococos, 311, 640
- causantes de shock séptico, 643r
- infecciones intrahospitalarias y, 402, 402c
- resistencia natural a la penicilina, 640
- resistentes a vancomicina (VRE), 406c, 559g, 573r, 640

Enterocolitis necrosante, 301
Enterotoxicosis estafilocócica, 713f, 713g, 726r
Enterotoxinas, 426, 427c
- *Clostridium difficile* productor de, 427c
- diarrea del viajero y, 427c
- *E. coli* productora de, 299, 427c
- enfermedades causadas por, 427c
- estafilocócica, 420, 427c, 430
- *Staphylococcus aureus* productor de, 310g, 582
- *Vibrio* (toxina colérica), producida *Vibrio cholerae*, 427c
- *Vibrio cholerae* productor de, 426

*Enterovirus*, 365c, 595
- efectos citopáticos de, 432c
- embarazo y, 768
- enfermedad mano-pie-boca causada por, 595
- infección persistente por enterovirus, 383c
- meningitis viral y, 365c, 610

*Entomophaga*, como control de plagas, 330
Entrecruzamiento, 226f, 226g
- en bacterias, 226, 226f
- en células eucariontes, 226

Envasado aséptico, 797g
- peróxido de hidrógeno y, 193

Envejecimiento
- declinación gradual del sistema inmunitario y, 455
- ineficiencia progresiva de los fagocitos y, 455

Envoltura nuclear, 99f, 99g
- *Gemmata obscuriglobus*, 306f

Envoltura viral, 361f, 361g
Enzimas, 39, 111g, 421
- amilasas, 37
- bacterianas
- - biorremediación y, 14
- - como enzimas de restricción en tecnología de rDNA, 241, 242c
- calor y, 110, 114, 115f
- cinasas, 422g
- clasificación de, 113c, 113f
- coagulasas, 422g
- cofactores, 108r, 113f, 113g, 154
- colagenasa, 423g
- como catalizadores, 111, 112, 112c
- componentes de, 113, 113c, 113f
- controles sobre la síntesis de
- - inducción, 214, 216f
- - represión, 214, 216f, 217f
- denominación de, 113, 113c
- deshidrogenasas, 113, 113c
- desnaturalización de, 114, 115f
- digestivas, lisosomas y, 100
- eficiencia de, 112
- especificidad de, 112
- extracelulares (exoenzimas), 88, 313, 421
- - en difusión facilitada, 88
- - lipasas y, 131, 133f
- - peptidasas, 131
- - proteasas, 131

- - virulencia, 421
- factores que influyen en la actividad de, 114, 115f
- filtración usada para esterilizar, 183
- fotoliasas, 207c, 222f, 222g
- fotorreactivante (fotoliasa), 207c, 222f, 222g
- genética y, 111
- hialuronidasa, 422g
- hidrolasas, 113c
- inactivación de antibióticos por, 570, 570f
- inducibles, 214, 216f
- - detección quorum, 214
- inhibidores de, 114, 115f
- isomerasa, 113c
- liasa, 113c
- ligasa, 113c
- lisozima de fagos, 369g
- mecanismo de acción, 112f
- en membranas plasmáticas bacterianas, 86, 88
- metabolismo y, 107r, 108r
- - vías metabólicas y, 111, 119
- microbianas, usadas en la producción de vaqueros lavados a la piedra, 3, 3r
- microorganismos inmovilizados, 803, 803f
- número de recambio y, 7
- oxidasa, 113, 113c
- oxidorreductasa, 113, 113c
- papel en la coordinación de reacciones anabólicas/catabólicas, 143
- patogenicidad y, 420, 434f
- de procariontes frente a eucariontes, 98
- producidas por estreptococos, y destrucción tisular, 310
- producidas por *Streptomyces*, para utilizar proteínas del suelo, 313
- proteolíticas, 774
- pruebas bioquímicas para detección, 131, 134f
- regulación de, 214
- replicación (DNA), 205, 207c, 207f
- en replicación del DNA, 204, 207c
- restricción, 241
- - extremos romos/extremos cohesivos, 241g, 242f
- - tecnología rDNA, 242c
- de restricción *Bam*HI, 242c, 243f
- de restricción *Eco*RI, 242c, 243f
- de restricción *Hae*III, 241, 242c
- de restricción *Hind*III, 242c, 243f
- RNA-polimerasa dependiente de RNA, 376g, 377f, 378
- sustratos y, 111g, 115f, Véase también *Sustrato*
- Taq polimerasa, 307
- temperatura y, 111, 114, 114f
- teoría de la colisión y, 111
- tóxicos enzimáticos, 116
- transferasas, 113c
- virulencia de los patógenos y, 420
- virus y, 368, 372

Enzimoinmunoanálisis (EIA), 509, 678g, 760g
Enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA), 278f, 278g, 509g, 510f
- anticuerpos anti-HIV detectados por, 509, 540
- en giardiasis, 733
- pruebas de ELISA directas, 278, 509, 510f
- pruebas de ELISA indirectas, 509, 510f
- en sífilis, 759
- *Toxoplasma gondii* detectado por, 341
- en triquinelosis, 740

Eosina, 65
Eosinófilos, 446f, 447c, 447g
- descripción/función, 440c
- producción de toxinas contra parásitos, 447
- que se adhieren a larvas de trematodos parasitarios, 483, 485f
- en reacciones alérgicas, 516
- en recuento de leucocitos, 441r
- tinción y, 446

EPEC (*E. coli* enteropatógena), 430, 719g, 726r, Véase también *Escherichia coli enteropatógena (EPEC)*
Epidemiología, 407, 408g, 409f
- analítica, 409g
- departamentos de salud pública, estatales y federales, 410
- descriptiva, 408g
- experimental, 409g
- fuentes de información en, 409
- gráficos epidemiológicos (ejemplos), 408, 408f
- importancia del *MMWR* para, 410, 412
- informe de casos, 409
- informes de enfermedades infecciosas de notificación obligatoria, 410g
- primeros esfuerzos de Nightingale, Semmelweis, Snow, 408
- rastreo de la incidencia de pertussis, 683r
- tasa de mortalidad/tasa de morbilidad y, 410g
- temas de estudio, 408

Epidemiólogos, papel en el control de infecciones hospitalarias, 409
Epidermis, 442g, 443f, 580f, 580g
- como barrera física contra los microbios, 442, 463c, 580
- micosis, 328, 328c
- micosis cutáneas y, 328, 328c, 595

*Epidermophyton*, 329c, 587r, 596
- reservorios/modos de transmisión, 400c

Epididimitis, 754
Epiduo®, 589
Epiglotis, 444g, 463c, 676f
Epiglotitis, 677, 681r
- *Haemophilus influenzae* tipo b y, 301, 677

Epinefrina
- recuento de leucocitos y, 441r
- shock anafiláctico y, 520

Epitelio
- catelicidinas producidas por, 462
- defensinas producidas por, 462

Epíteto específico, Véase *Nombre especies (epíteto específico)*
Epítopos (determinantes antigénicos), 472, 472f, 477, 477f, 504f
EPO (eritropoyetina), 252c
Epsilonproteobacterias, 291c, 292, 302
Epstein, Michael, 381
Epstein, Tony, 655
*Epulopiscium fishelsoni*, 308f, 309
*Epulopiscium*, género/especies, 308f, 308g, 315
Equilibrio
- presión osmótica en, 89f
- en proceso de difusión simple, 87

Equilibrio ácido-base, 33, 33f
Equinococosis, 622c
Equipo para tambos, cloraminas para sanitizar, 189, 196c
Ergotismo, 432
Erisipelas, 310, 395, 585f, 585g, 587r
Eritema infeccioso, Véase *Quinta enfermedad (eritema infeccioso)*
Eritroblastosis fetal, Véase también *Enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN)*
Eritrocitos (glóbulos rojos), 446f, 446g
- agar sangre y, 161, 161f
- aglutinación por espigas de la envoltura de los virus de la gripe, 366c
- microfotografía de microscopio óptico, 55f
- parásitos *Plasmodium vivax*, 340, 341f
- en respuesta inflamatoria, 454f
- tamaño de, 360f
- tipo de sangre ABO y, 522, 522c

Eritrolitmina, colorante extraído de líquenes, 331
Eritromicina, 109r, 550f, 555c, 561, 561f, 599r
- en chancroide, 766r
- estructura de, 560f
- inhibición de la síntesis proteica por, 91, 552, 555c, 561
- producida por *Saccharopolyspora erythraea*, 550c

Eritropoyetina (EPO), 252c
Erliquiosis, 281, 293, 353c, 400c, 402c, 650r
- anaplasmosis granulocítica humana, 410, 653g
- como enfermedad de notificación obligatoria, 410f
- especies de *Ixodes*, garrapatas como artrópodo vector, 402c
- granulocítica humana, 281, 653g
- monocitotrópica humana (EMH), 653g
- reservorios de infección para, 400c
- transmisión debido a, 400c

Erupciones, 579, 581
- caso clínico, 581, 594, 597, 603
- diferidas, 527r
- enantema, 581g
- enfermedades causantes, 584r, 586r, 587r
- exantema, 581g
- inducidos antibióticos, 527r
- pustulosas, 586r
- sífilis, 759, 759f
- vesiculares, 586r

*Erwinia*, género/especies, 300g
*Erysipelothrix rhusiopathiae*, 275r
Escabiosis, 351, 587r, 597g, 598f
- eficacia ivermectina, 567

Escalador ciliar, 444f, 444g, 676
Escalofríos y fiebre, 455
Escarlatina, 311
- exotoxina, 429c
- puerta salida, 433
- *Streptococcus pyogenes*, 310, 395, 678, 681r
- toxina eritrogénica, 678

Escherich, Theodor, 2, 9f
*Escherichia coli*, 3, 3f, 55f, 267f, 299, 392f
- actividades beneficiosas de, 17
- adhesinas en fimbrias, *Shigella* y, 420f, 421
- aztreonam eficaz contra, 559
- bacteriocinas producidas por, 391
- bacteriófago lambda, ciclo lisogénico y, 371, 371f
- cepa 0157:H7, 17g, 299
- - antígenos H y, 78
- - como enfermedad infecciosa emergente, 17, 406, 406c
- - denominación de, **299**
- - fermentación del sorbitol, 131
- - fimbrias y, 80
- - gen de toxina Shiga y, 201, 430
- - huella de DNA en rastreo de brote, 256f
- - lipopolisacáridos y, 81
- - recombinación genética y, 406
- - síndrome urémico hemolítico (SUH) y, 719
- cepas de *Salmonella* y membrana plasmática del huésped, 423, 423f
- cistitis causada por, 749g, 750r
- como anaerobio facultativo, 154
- como herramienta importante de investigación biológica, 299
- como microflora normal del intestino grueso, 390, 392c
- como patógeno oportunista, 393, 403
- competencia para modificación y, 245
- conjugación en, 228, 230f
- cromosoma de, 204, 231f
- daño directo de las células huésped, 424
- desinfectantes y, 187f
- DNA de, 203, 205f
- endotoxinas producidas por, 249
- enteroagregativa (EAEC), 719g, 722, 726r, Véase también *Escherichia coli enteroagregativa (EAEC)*

*Escherichia coli (Cont.)*
- enterohemorrágica (EHEC), 719f, 719g, 726r, Véase también *Escherichia coli enterohemorrágica (EHEC)*
- enteroinvasiva (EIEC), 719g, 726r, éase también *Escherichia coli enteroinvasiva (EIEC)*
- enteropatógena (EPEC), 430c, 719g, 726r, Véase también *Escherichia coli enteropatógena (EPEC)*
- enterotoxigénica (ETEC), 231, 299, 427c, 722g, 726r, Véase también *Escherichia coli enterotoxigénica (ETEC)*
- enterotoxinas de la diarrea del viajero y, 231, 299, 427c, 722g
- enzima de restricción *Eco*RI usada en tecnología de rDNA, 242c
- enzimas e inhibición por retroalimentación, 116
- factor R de, 232f
- fermentación del sorbitol por y, 132
- fermentación y, 130f
- fimbrias de, 79, 79f
- gastroenteritis causada por, 719, 719f, 726r
- infecciones intrahospitalarias y, 402, 402c
- infecciones urinarias causadas por, 749
- inhibición por retroalimentación en, 116
- en jerarquía taxonómica, 271f
- metabolismo de la lactosa en, 214, 216, 216f, 217f
- microfotografía de microscopio electrónico de barrido, 55f
- motilidad contráctil de, 80
- pielonefritis causada por, 749g, 750r
- plásmido vector pUC19 usado para clonación, 243f
- plásmidos que codifican toxinas patógenas, 231
- productora de toxina Shiga (STEC), 201, 229, 372, 430, 707, 707f, 719, 726r
- - caso clínico, 708, 718, 724, 731, 739
- - como enfermedad infecciosa de notificación obligatoria, 410f
- productos importantes para la agricultura modificados genéticamente en, 258c
- proteína RecA de, 232f
- pruebas bioquímicas para identificación de, 131, 134f, 276f
- receta de medios de cultivo químicamente definidos, 158, 158c
- recombinante
- - estreptocinasa producida por, 422r
- - factor de crecimiento epidérmico (EGF) producido por, 252c
- - factor estimulante de colonias (CSF) producido por, 252c
- - hormona de crecimiento humana y, 230, 252c
- - interferón gamma producido por, 249, 250f
- - interferones y, 252c
- - para producir hormonas humanas, 251
- - para producir productos farmacéuticos, 252c
- - para producir productos génicos, 249, 250f
- relaciones mutualistas simbióticas de, 393, 393f
- replicación del DNA de, 207, 209f
- resistencia a cefalosporina transferida a *Salmonella enterica* por, 573f
- serovares y, 78
- tamaño de, 360f
- transducción de, 229, 231f
- usada en la producción de índigo, 3f, 3r
- velocidad de crecimiento en glucosa y lactosa, 216, 217f
- vía de las pentosas fosfato y, 121

*Escherichia*, género/especies, 271f, 291c, 299g
- como bacteria entérica, 273, 299
- plásmido de resistencia R100 y, 232, 232f
- pruebas bioquímicas para identificación de, 131, 273, 276f
- pruebas de fermentación y, 131, 134f
- resistencia a antibióticos, 201

Esclerosis múltiple (EM), 252r, 458, 527
- anticuerpos monoclonales en tratamiento, 501g, 511
- beta-interferón (Betaferon®) en tratamiento, 460
- células TH17 y, 482
- interleucina-12 en tratamiento, 471r
- tipificación HLA determinación susceptibilidad, 528c
- virus Epstein-Barr y, 527, 656

Esclerotes, 432g
Escólex tenias, 346g, 348f
Escualamina, 575
Esculapio, vara, 12, 12f
Esferoplastos, 84g
Esférula, 699
ESL (encefalitis St. Louis), 365c, 625, 628r
Esmalte dental, 709, 709f
Espacio periplasmático, 84c
Espacio subaracnoideo, 608, 609f
Espacios intersticiales, 638
Especies eucariontes, 270g
Especies procariontes, 270g
Especies virales, 272g, 363g
- sistema tres dominios y, 271

Especificidad
- anticuerpos, 476
- enzimas, 111

Especificidad y pruebas diagnósticas, 500g
Especímenes fijados, 62g
- microscopios electrónicos y, 59

Espectro energía radiante, 185f
Espectro huéspedes (viral), 359g
- cruces barrera especies, 359, 364r
- nichos ecológicos y, 363

Espectro reducido actividad microbiana, 550g, 552c
Espectrofotómetros
- investigación endotoxinas y, 429
- medición turbidez, 170, 171f, 173

Espectros actividad antimicrobiana, 550, 552c
Espermatozoides, citometría flujo separación masculinos y femeninos, 508
Espesantes de alimentos
- algina (de algas pardas), 334g
- carragenano (de algas rojas), 334
- xantano (de *Xanthomonas campestris*), 801r

Espículas nematodos, 349g, 350f
Espigas virales, 361f, 361g, 362
- glucoproteínas gp120 HIV, 535f, 535g, 536f, 543
- *Influenzavirus*, 366c, 695, 696f
- neuraminidasa (N) *Influenzavirus*, 695, 696f

Espirilo(s), 74g, 75f
Espiroquetas, 74g, 75f, 94r, 307, 307f
- enfermedad Lyme y, 353
- filamentos axiales (endoflagelos), 78g, 79f, 307f, 307g
- motilidad, 78, 79f, 306, 306f
- relaciones filogenéticas, 272f

Esponjamiento filamentoso (*bulking*) en tratamiento de aguas residuales, 786g
- bacterias *Sphaerotilus* y, 295, 786

Esponjas, eukarya, 5
Esporangio (saco esporas), 324f, 324g
Esporangióforos, 324f, 324g
Esporangiolos, 302f
Esporangios
- hongo filamentoso plasmodial, 345f
- *Mucor*, 5f

Esporangiosporas, 324f, 324g, 329c
- *Rhizopus*, 324, 324f, 325

Esporas (endosporas), 67f, 68g, 92, 321
Esporas (micóticas), 271, 320f, 322f, 323g
- asexuales, 320f, 323g, 324f, 325f, 328f
- cigosporas, 325f, 326g
- crecimiento hifas, 322f
- endosporas, 323
- hongos mucosos, 342, 344f, 345f
- micosis sistémicas y, 328
- reproductivas, 320f, 321
- sexuales, 320f, 323, 323g, 325f, 327f, 328f
- transmisión aérea y, 329, 400g

Esporas sexuales, 323, 323g, 324f, 327f, 328f
Esporicidas
- ácido peracético, 197c
- ácidos peracéticos, 194
- glutaraldehído, 192, 195c, 196c
- peróxido hidrógeno, 193

Esporotricosis, 329, 587r, 596g
Esporozoíto, 340g, 341f, 734
- ovoquistes *Cryptosporidium*, 347f
- protozoo *Plasmodium*, 341, 341f, 665
- toxoplasmosis, 663, 663f

Esporulación/esporogénesis, 92g, 93f
- desarrollo evolutivo, 309
- reproducción y, 93

Esqueleto azúcar-fosfato DNA, 204, 207c, 222
Esqueleto de carbono, 34g
Esquema Kauffmann-White, 299
Esquistosomiasis, 319, 346, 352c, 668f, 668g, 668r, 669f
- estrategias terapéuticas, 622r
- praziquantel en tratamiento, 567, 670
- urinaria, 669

Esquizogonia, 337g, 665
- *Plasmodium*, 340, 340f, 664

Estadio anular, 340g, 341f
Estadio larval (evolutivo), 344g
Estadio liberación multiplicación viral, 370f, 371, 373c, 375f, 377f, 378
Estadio maduración multiplicación viral, 370f, 371, 375f, 377f, 378
Estadio paroxístico tos ferina, 684
Estado de adsorción (unión) en la multiplicación viral, 369, 370f, 373, 373c, 375f
Estafilocinasa, producida *Staphylococcus aureus*, 422
Estafilococos, 74f, 74g, Véase también *Staphylococcus, género/especies*
- características patogénicas, 309
- coagulasa-negativos, 403, 403c, 581, 582f
- coagulasa-positivos, 411r, 582
- infecciones intrahospitalarias y, 402, 402c, 411r
- mayor probabilidad causar infecciones cutáneas, 443

Estallido oxidativo, 450, 452
- NADPH y, 452
- productos tóxicos oxígeno, 450

Estanques estabilización, tratamiento aguas residuales, 789
Estanques evaporación solar, halófilos extremos (archaea) hallados, 314
Estanques oxidación tratamiento aguas residuales, 789, 789g
Estaquiosa, 107
Estereoisómeros, 40g
Esterilización, 177c, 177g, Véase también *Esterilizantes*
- agua hirviendo, 180
- aire caliente, 183g
- asa inoculación, 183, 186c
- autoclaves y, 180g, 181f, 182c, 186c, 429, 433, 435
- cálculo tiempo necesario, 180, 182c
- calor húmedo, 180, 181f, 186c
- por calor seco, 182
- colchones, 192
- comercial, 177c, 177g, 182, 795f, 795g
- - en enlatado industrial, 795f, 795g, 796f

- - retortas para enlatado, 795f, 795g
- - tratamiento 12D (cocción antibotulínica), 796g
- flameado (calor seco), 183g
- gases, 177, 177c
- indicadores éxito, 181, 182f
- leche, tratamientos TUE, 182
- líquidos, 177
- plasma, 192
- química, 192, 196c
- - por esterilización por plasma, 193, 197c
- - por líquidos supercríticos, 193, 197c
- - por óxido de etileno, 192, 196c
- radiación, 184, 185f, 186c
- supervivencia endotoxinas, 429, 433, 435
- temperaturas fiables, 180
- virus y, 180

Esterilizantes, 177g, 192
- ácido peracético, 193, 197c
- glutaraldehído, 192, 195c, 196c
- óxido etileno, 192, 196c
- peróxido hidrógeno, 193, 196c

Esteroides, 39, 39f
- sintetizados microbios, 805, 805f

Esteroles, 39, 39f, 83, 85, 96, 96c
- antimicóticos que afectan, 556c, 564, 564f
- membrana plasmática *Mycoplasma*, 39, 83, 85
- membranas plasmáticas hongos, 321c, 552

Estipes algas, 332g, 333f
Estómago
- destrucción mayoría microbios (excepto algunas toxinas) por enzimas, 418, 445
- jugo gástrico, 445g

Estrabismo, 617
Estrato córneo, 580, 580f
Estreptobacilos, 74f, 74g
Estreptocinasa (fibrinolisina), 422, 422r, 585, 678
Estreptococos, 12, 74f, 74g
- alfa-hemolíticos, 311
- beta-hemolíticos (grupo A, B), 160f, 310, 313, 584g, 585f
- - grupo B (EGB), 311, 313, 314, 640, 640g
- destrucción fagocitos por estreptolisinas liberadas, 452
- enzimas producidas, destrucción tisular y, 310
- fagos lisogénicos, síndrome shock tóxico y, 372
- grupo A (EGA), 310, 584g, 585f, 640, 678
- - grupo A invasivo (EGAI), 585
- grupo B (EGB), 311, 313, 640g
- - sepsis neonatal, 311, 313, 640g
- hemolíticos, 310, 584, 585f
- identificación por técnicas inmunológicas, 12, 12f, 277
- industria láctea y, 310
- microflora normal ojo, 392c
- no beta-hemolítico, 310
- proteína M y, 310, 585, 585f
- puertas entrada, 418
- serotipos, 12, 277
- toxina, 372
- *viridans*, 311

Estreptograminas, 555c
Estreptolisinas, 427g, 452, 585, 678
- estreptolisina O (SLO), 427
- estreptolisina S (SLS), 427

Estreptomicina, 72, 550, 550c, 550f, 552c, 555c, 560
- concentración inhibitoria mínima (CIM), 569f
- factores resistencia y, 231, 231f
- inhibición síntesis proteínas, 91, 551f, 552, 553f, 555c, 560
- penicilina y, sinergismo, 574
- susceptibilidad bacterias gramnegativas frente a grampositivas, 84c

Estrógenos, 805
Estroma, 454f, 455
Estromatolitos, 268, 269f
Estrongiloidiasis, 352c
Estructura cuaternaria proteínas, 43, 43f
Estructura primaria proteínas, 42, 43f
Estructura proteínas láminas plegadas, 42, 43f
Estructura secundaria proteínas, 42, 43f
Estructura terciaria proteínas, 42, 43f, 114
Estructuras vegetativas
- algas, 331, 332f
- hongos, 320, 321f

Estudios prospectivos, 409
Estudios reacción hibridación
- ácido nucleico, 281g, 282f, 283
- colonia, 249f, 249g
- fluorescente in situ (FISH), 283g, 284f
- relaciones evolutivas y, 269
- Southern blot y, 254f, 254g, 282f, 282g

Estudios retrospectivos, 408
Etambutol, 554c, 559g
- concentración inhibitoria mínima (CIM) de, 569f

Etanol, 35
- *Acetobacter* y, 132, 293
- en bebidas alcohólicas y vinagre, 800
- biotecnología y, 238
- como biocombustible, 807g
- como desinfectante, 189, 189c, 196c
- como metabolito primario de fermentación industrial, 802
- fermentación y, 128, 130f, 131f, 132c, 323
- *Gluconobacter* y, 293
- producido por levaduras, 132, 323

Etapa de biosíntesis en la multiplicación viral, 370, 370f, 373c
- en virus DNA, 374, 374c, 374f
- en virus RNA, 373c, 376, 377f

Etapa de convalecencia de tos ferina, 684
Etapa de entrada de la multiplicación viral, 373, 373c, 374f, 377f
Etapa penetración multiplicación viral, 369, 370f, 373, 373c, 375f
Etapa de unión (adsorción) en la multiplicación viral
- en bacteriófagos, 368, 370f, 373c
- en virus animales, 372, 372f

ETD, Véase *Enfermedades tropicales desatendidas (ETD)*
ETEC (*E. coli* enterotoxigénica), 427c, 722g, 726r
Etiología de la enfermedad, 390g
Eucariontes/células eucariontes, 4g, 72, 94, 95f
- ancestrales, 102
- artrópodos como vectores y, 351f, 353c
- características distintivas, 73
- células procariontes frente a, 96c, 102
- clasificación de, 5, 266f, 270, 271f
- clonación de genes de, 246, 246f
- como vehículos para expresar genes modificados genéticamente, 250
- diferencias ribosómicas, 90
- disposición de DNA de, 73, 96c
- división celular en, 73, 96c
- estructura
- - citoplasma, 95f, 96c, 97
- - flagelos/cilios, 95f, 96c, 96g, 97f
- - glucocáliz, 96, 96c
- - orgánulos, 72, 96c, 98g, 267c
- - pared celular, 72, 80, 95f, 96c, 96g, 267c, 321c
- evolución, 98, 102, 265, 265f, 267c
- - *Cyanophora paradoxa* como ejemplo moderno de, 268f
- fotosíntesis en, en comparación con procariontes, 138c
- frente a especies procariontes, 270
- identificación de mutaciones y, 223
- núcleo, y *Gemmata obscuriglobus* procarionte, 306, 306f
- origen de, 98, 103, 266, 266f, 267c, 306
- patógenos, 319
- - dificultades para combatir, 601r
- plásmidos y, 231
- procariontes frente a, 73, 77, 96c, 265, 267c
- procesos de transporte activo usados por, 90
- recombinación genética en, 225
- síntesis de proteínas en, 210, 214f
- tamaño de, 96c

*Euglena*, 4, 96, 96f, 339f
Euglenoides, 333f, 338g
Euglenozoa, 338f, 338g, 343c
- posición en el árbol evolutivo, 266f

Eukarya (dominio), 5, 265g, 266f
- algas de, 331, Véase también *Alga(s)*
- animales de, 265, 266f, Véase también *Animales*
- dominio Archaea frente a, 266f, 267c
- dominio Bacteria frente a, 267c
- helmintos de, 343g, Véase también *Helmintos*
- hongos de, 319, Véase también *Hongo(s)*
- hongos mucosos, 4, 266f, 342g, 344f, 345f
- jerarquía taxonómica de, 270, 271f
- plantas de, 265, 266f, Véase también *Plantas*
- protozoos de, 337, Véase también *Protozoo(s)*
- reinos de, 266f, 269

*Eunotia serra*, 335f
Euryarcheota, 271f, 291c
Eutroficación, 778, 782g
Evolución, 98, 102
- ancestros universales y, 266f, 268
- cladogramas para mapear, 284g, 285f
- cultivos genéticamente modificados y, 260
- definición de, 265
- degenerativa, 311
- EIE y, 16
- de eucariontes, 97, 101
- evidencia fósil de cianobacterias, 303
- filogenia y, 265g
- genoma pequeño de *Carsonella ruddii* y, 315
- patogenicidad microbiana, virulencia y, 417
- procariontes y, 101
- recombinación genética y, 225
- reloj molecular y, 268g
- ribosomas y, 98
- selección natural y, 233, 265, 417
- sistemática y, 265g
- tasas de mutación y, 223
- teoría endosimbiótica y, 102g
- transposones como mediador potente de, 233
- de los tres dominios, 265, 265f, 266c
- *Wolbachia* y, 297r

Exantemas, 581g
- maculosos, 584r

Exclusión competitiva (antagonismo microbiano), 391g
Exfoliación, 583, 583f
Exoenzimas, Véase *Enzimas extracelulares (exoenzimas)*
Exones, 207c, 211g, 214f, 247f, 247g
Exonucleasas, 207c, 222f
Exotoxinas, 39, 84c, 425f, 425g, 427c, 429c
- A (exotoxina A), 586
- alteradas (inactivadas) como toxoides, 426g
- como enzimas, 424
- como mecanismo patógeno, 434f
- denominación de, 426
- dosis letal y, 429c
- endotoxinas frente a, 429c
- enfermedades causadas por, 427c, 429c
- mecanismo de acción, 424, 424f
- propiedades de, 430c
- síntomas inducidos por, 426, 427c, 429c
- tipos de, 425
- toxicidad de, 429c

Expansión clonal de células B, 475g

Expresión génica, 203, 206f, 214
- enzimas importantes, 207c
- regulación, 214
- - herencia epigenética y, 271
- - inducción, 214g, 216f
- - modelo operón, 202r, 214, 216f, 217f
- - regulación positiva, 216, 218f
- - represión, 214g, 217f
- silenciamiento, 251
Extendido (espécimen), 62g
- preparación tinción, 62
Extendido piel fisurada, 618
Extracciones dentales, endocarditis bacteriana y, 641
Extracto hígado rata, 224, 225f
Extractos carne, medios cultivo complejos, 159, 159c
Extractos levadura, medios cultivo complejos, 159
Extractos vegetales, medios cultivo complejos, 159
Extremófilos, 314g, 772
Extremos cohesivos cadenas DNA cortadas, 241g, 242f
- replicación y, 207c
- transposasa y, 233f
Extremos romos de las cadenas de DNA cortadas, 241g
Extremozimas, 772g

**F**

Fabricación poliéster, bacterias usadas, 3r
FACS (clasificador de células activado por fluorescencia), 507g, 509f
Factor de crecimiento epidérmico (EGF), 252c
Factor estimulante colonia granulocitos (G-CSF), 471
Factor estimulante de colonias (CSF), 471
- genéticamente modificado, 250, 252c
Factor F (factor de fertilidad), 90, 229g, 230f
- células F+/F-, 229, 229f, 230f
- como plásmido conjugativo, 229
- plásmido conjugativo, 229
Factor de fertilidad, Véase *Factor F (factor de fertilidad)*
Factor necrosis tumoral (TNF), 471
- artritis reumatoide y, 501
- citocinas, 470
- genéticamente modificado, 252c
- shock endotóxico y, 428
Factor necrosis tumoral alfa (TNF-α), 428, 428f
- cáncer y, 532
- enfermedad Crohn y exceso, 518r
- fiebre, 455
- psoriasis y, 528
- respuesta inflamatoria, 453
- trastornos producción excesiva, 453
Factor transferencia resistencia (RTF), 232f, 232g
Factor V, bacterias *Haemophilus* y, 301g
Factor X, bacterias *Haemophilus* y, 301g
Factores crecimiento orgánicos, 156g, 158
Factores predisponentes, enfermedad y, 397g
Factores R (factores resistencia), 231g, 232f
- genes factores transferencia resistencia (RTF) y, 232f, 232g
- plásmidos vectores y, 243
- resistencia antibióticos y, 231, 231f, 403, 430
- transposones, 232, 232f
Factores de resistencia bacterias, Véase *Factores R (factores resistencia)*
Factores reumatoideos, 527
Factores tiempo
- acción antimicrobiana óxido etileno y, 193
- agentes antimicrobianos y, 178, 190
- microbios resistentes y, 177
FAD (flavina adenina dinucleótido), 114g
- ciclo de Krebs, 119, 123, 124f
- como transportador de electrones, 137f
- en ciclo de Krebs, 119, 123, 124f
Fagocitos, 439, 449g, 451f, 637
- defectuosos o no funcionantes, 456
- envejecimiento e ineficiencia progresiva, 455
- incapacidad producción, 455
- macrófagos, 447c, 447g, 448, 450f, 480
- macrófagos fijos, 449g
- microbios que sobreviven en interior, 452
- migración, 453
- procesos, 468f
- segunda línea defensa, 440r, 449, 463c
Fagocitosis, 90, 97, 447c, 449g, 451f
- anticuerpo IgG, 474c
- biopelículas y, 452
- *Brucella* capaz sobrevivir, 294
- cápsula *Bacillus anthracis* y, 40, 42
- células, 447c, 448, 450f, 451f, 463c
- formas tóxicas oxígeno y, 155, 450
- mecanismo, 449, 450f
- migración y, 453, 453f
- papel inmunidad adaptativa, 452, 477, 478f, 481, 488f
- presencia cápsula y, 77, 421
- proteínas sistema complemento, 456
- respuesta inflamatoria, 453
- *Streptococcus pneumoniae* y, 226, 421
Fagolisosomas, 450g, 451f
Fagos, 360g, Véase también *Bacteriófagos*
Fagos atemperados (fagos lisogénicos), 371, 371f
Fagos lisogénicos (fagos atemperados), 371, 371f
- producción toxinas y, 372
- *Vibrio cholerae*, 430
Fagosoma (vesícula fagocítica), 450g, 451f
Fagotipificación, 278g, 280f, 714
Faloidina, 432g
Famciclovir, 565, 592, 763
Familia (taxonómica), definición, 270, 271f
Faringitis
- causada por *Streptococcus pyogenes*, 395
- estreptocócica, 160, 310, 677g, 678f, 678g, 681r
- *Streptococcus pyogenes* y
Fármacos
- antibióticos, 10, 10f, 10g, Véase también *Antibióticos*
- antihelmínticos, 557c, 567
- antimicóticos, 432, 556c, 564, 564f
- - desafío con patógenos eucariontes en uso de, 601r
- - equinocandinas, 556c, 564g, 597
- antimicrobianos, 192, 548, 549g, Véase también *Antibióticos*
- - acción de, 550, 552f, 553f
- - bactericidas, 551g
- - bactericidas frente a bacteriostáticos, 551g
- - bacteriostáticos, 551g
- - espectro de actividad y, 550, 552c
- - futuro de, 549, 574
- - microbios que producen, 239, 241, 313, 331, 549, 550c
- - pruebas de susceptibilidad/sensibilidad, 567, 569f
- - usados con frecuencia, 554, 556c
- antineoplásicos
- - análogos de nucleósidos y, 221, 221f
- - taxol producido por el hongo *Taxomyces*, 252c, 330
- antiprotozoos, 556c, 567
- antirretrovirales, 542f, 543g, 566g
- antitumorales, análogos de nucleósidos como, 221, 221f
- antivirales, 552c, 556c, 565, 566f
- - aciclovir, 556c, 565, 566f, 592, 766r
- - análogos de nucleósidos/nucleótidos y, 221, 565, 566g
- - AZT y, 221, 556c, 566
- - inhibidores de la entrada y la fusión, 565
- - inhibidores de la proteasa, 542f, 543, 565, 565g
- - inhibidores de la salida, 565
- - interferones y, 460g, 461f, 556c, 566
- - pérdida de la cubierta, integración en el genoma, e inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos, 556c, 565
- futuro de, 574
- inmunosupresores, 531
- - micosis oportunistas y, 330
- de primera línea contra la tuberculosis, 687g
- principales modos de acción (reseña), 551f
- quimioterapéuticos, Véanse también *Antibióticos; Fármacos antimicrobianos*
- - espectro de actividad de, 550, 552c
- - sintéticos, 10g
- Salvarsán® (antisifilítico), 10
- segunda línea tuberculosis, 687g
- sintéticos, 10, 10g
- sulfona, tratamiento lepra, 618
- teratógenos, 590
- toxicidad para seres humanos y, 11
Fasciolasis (trematodiasis transmitida por alimentos), 622r
Fascitis necrosante, 277, 310, 411r, 422r, 585f, 585g, 587r
- erupción, 422f, 587r
- infección MRSA toxina leucocidina, 411r
Fase de crecimiento exponencial (fase logarítmica) de crecimiento bacteriano, 165g, 166f
Fase de crisis de la fiebre, 455g
Fase de digestión de la fagocitosis, 450, 451f
Fase estacionaria crecimiento bacteriano, 166f, 166g
Fase ingestión fagocitosis, 450g, 451f
Fase logarítmica (fase crecimiento exponencial) crecimiento bacteriano, 165g, 166f
Fase retraso, crecimiento bacteriano, 165g, 166f
Fasigyn® (tinidazol), 567
Fenilalanina (phe), 41c
- producción comercial, 802
Fenol (ácido carbólico), 188f, 188g, 195c, 196c
- medios enriquecimiento y, 160
- usos iniciales cirugía, 9, 188
Fenólicos, 188f, 188g, 195c, 196c
- endosporas, micobacterias y, 195c
Fenotipo, 204g
- cambios, 223, Véase también *Mutaciones*
- - identificación mutantes, 223, 224f, 225f
- - reversiones y, 224, 225f
Fermentación, 8g, 119, 127g, 130f
- aceptor final de electrones en, 132c
- ácido láctico, 128g, 131f, 132c
- alcohol, 129g, 131f, 132c, 799
- condiciones de crecimiento y, 132c
- fosforilación empleada para generar ATP, 132c
- identificación de bacterias y, 273, 276, 276f
- industrial, 801
- - metabolito primario, 802g
- - metabolito secundario, 802g
- maloláctica, 800g
- de manitol, 160, 162f
- metabolismo microbiano y, 8, 109r
- no láctea, 799
- productos finales de, 130f, 132c
- de productos lácteos, 799, 799f
- rendimientos de ATP y, 130f, 131f
- reseña, 120f
- respiración aerobia frente a, 132c
- respiración anaerobia frente a, 132c
- tipos de, 129, 131f
- usos industriales de, 132c, 801
Ferritina, 424, 461g

Fertilizantes, contaminación del agua por, 781
Feto
- anticuerpos IgG y, 474c
- como no propio, tolerancia del sistema inmunitario de, 529
- infecciones por estreptococos de grupo B y, 313
- investigación genética y, 254
- muerto, 311
FHE (fiebre hemorrágica del Ébola), 18g, 406c, 661g
Fibra cola, bacteriófago T simétrico, 363f, 370f
Fibras seda, 803f
Fibrinógeno, 453
- convertido por coagulasas en fibrina, 422
Fibrinolisina (estreptocinasa), 422, 422r, 585, 678
Fibroblastos, transformados por virus del sarcoma de Rous, 432f
Fibrosis quística (FQ), 14
- biopelículas y, 54r, 156
- enzima genéticamente modificada usada en tratamiento de, 252c
- infecciones por *Burkholderia*, 295, 298
- infecciones por *Pseudomonas*, 54r, 297, 559, 587
- secuenciación del DNA y, 253
- tobramicina en el tratamiento de, 560
Fibrosis, en formación de tejido cicatrizal, 455
Ficobiliproteínas, 333c, 333f
Fidaxomicina, 561
Fiebre, 435
- *Babesia microti* causante de, 340
- citocinas y, 427, 427f, 454
- como respuesta a endotoxinas, 428, 428f, 455
- como segunda línea de defensa, 440r, 455, 463c
- complicaciones de, 455
- etapa de crisis de, 455g
- factor de necrosis tumoral alfa y, 455
- muerte y, 455
- *Plasmodium* causante de
- síntesis de prostaglandinas y, 428, 428f
- *Streptococcus pyogenes* causante de, 395
- temblor y, 455g
Fiebre amarilla, 353c, 365c, 414c, 434, 660g, 662r
- agentes filtrables y, 358
- enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- mosquito vector, 351f, 353c, 414c, 659, 662r
- vacuna, 494, 660
Fiebre chikungunya, 365c, 406c, 650r, 657g
- cambio climático y, 658r
- control del vector y, 658r
- países y territorios que comunican casos de, 658f
Fiebre conejos/fiebre mosca ciervo, Véase *Tularemia*
Fiebre espirilar (fiebre mordedura rata), 647g, 649r
Fiebre por garrapatas de Colorado, 366c
Fiebre Haverhill, 647
Fiebre hemorrágica argentina, 661g
Fiebre hemorrágica con síndrome renal (síndrome pulmonar *Hantavirus*), 366c, 400c, 406c, 407, 410f, 661g, 662r
Fiebre hemorrágica coreana, 366c
Fiebre hemorrágica del Ébola (FHE), 18g, 661g, 662r
- como enfermedad infecciosa emergente, 19, 406c, 661
- tormenta de citocinas y, 471
Fiebre hemorrágica venezolana, 366c, 406c
Fiebre heno, 515, 516c, 520
- anticuerpos IgE y, 474
Fiebre Lassa, 366c, 661g, 662r
- como posible arma biológica, 648r
Fiebre manchada de las Montañas Rocosas, 353c, 402c, 452, 650r, 654f, 654g
- distribución, EE. UU. (2011), 654f
- enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- erupción, 653, 655f
- especies *Dermatocentor* como garrapata vectora, 402c, 654, 654f
- - ciclo vital, 654f
- pasaje transovárico bacterias y, 654, 654f
- período incubación, 419c
- puertas entrada, 418c
- reservorios infección, 400c
- *Rickettsia rickettsii* y, 293, 400c, 402c, 654, 654f
- tifus transmitido garrapatas, 654
- transmisión, 400c
Fiebre mordedura rata estreptobacilar, 647, 649r
Fiebre ondulante, Véase *Brucelosis (fiebre ondulante)*
Fiebre Pontiac, 691g
Fiebre puerperal (sepsis puerperal), 9, 189, 408, 640g, 643r
Fiebre Q, 92, 298, 452, 691f, 691g, 691r
- enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
Fiebre recurrente, 307, 353c, 650g, 650r
- agente etiológico/artrópodo vector, 402c
- *Borrelia* y
- *Ornithodorus* (garrapata) vector, 353c, 402c
Fiebre reumática, 310, 641g, 642f, 643r
- tipificación HLA determinación susceptibilidad, 528c
Fiebre San Joaquín, Véase *Coccidioidomicosis*
Fiebre tifoidea, 300, 419, 716g, 726r, 781
- endotoxina causante, 429c
- enfermedad esporádica, 396g
- enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- enfermedad transmisible, 395
- incidencia, 716, 716f
- medio cultivo y, 159
- orina puerta salida, 434
- período incubación, 419c
- propagación infección aún en convalecencia, 398
- puerta salida, 433
- puertas entrada, 418, 418c
- *Salmonella typhi*, 299, 419c
- transmisión agua contaminada, 399
- vacuna, 495, 716
Fiebre Valle, Véase también *Coccidioidomicosis*
Fiebres hemorrágicas bolivianas, 661g
Fiebres hemorrágicas virales, 660, 662r
- emergentes, 661, 662r
- enfermedades infecciosas notificación nacional, 410f
Fiebres manchadas, 654, Véase también *Fiebre manchada Montañas Rocosas*
- enfermedades infecciosas notificación nacional, 410f
- rickettsiosis, 293
Fijación del carbono, 114c, 133g, 135, 137f, 139
Fijación de complemento, 458, 506g, 507f, 670
- por clase de inmunoglobulinas, 473c
Fijación de especímenes, Véase *Especímenes fijados*
Fijación nitrógeno, 154g, 775, 775f
- alfaproteobacterias y, 292
- *Azotobacter* y *Azomonas* en demostración
- plantas genéticamente modificadas y, 258, 258c
Filamento de flagelos, 77, 78f
Filamentos axiales (endoflagelos), 78g, 79f, 307f, 307g
Filamentos intermedios, 98
Filariasis linfática (elefantiasis), 433, 622c
Filo (taxonómico), definido, 270g, 271f
Filogenia (sistemática), 265g
Filoviridae, 366c
*Filovirus*, 362f, 366c, 378f
- virus del Ébola como, 362f
Filtración
- con carbón, 784
- para contar/esterilizar bacterias, 169f, 169g, 183, 183f
- para controlar el crecimiento microbiano, 169f, 183, 183f, 186c
- esterilización de líquidos y gases por, 177
- filtros HEPA y, 183g
- tratamiento del agua, 784, 784f
Filtros
- alta eficacia control partículas suspensión (HEPA), 160, 183g
- goteo, tratamiento aguas residuales, 786g, 787f
- HEPA, 183g
- de membrana, 183f, 183g, 783, 785
- nitrocelulosa, 249f, 255f
Fimbria(s), 79f, 79g, 421g
- de bacterias entéricas, 299
- de células procariontes, 76f, 296f
- factores de virulencia y, 430
- de *Neisseria gonorrhoeae*, 421
- de trompas uterinas (de Falopio), 748f
Finlay, Carlos Juan, 9f
Firmicutes (bajas proporciones G + C), 291c
FISH (hibridación fluorescente in situ), 275r, 283g, 284f
Fisión binaria, 4, 73, 96c, 164f, 164g, 276c
- de cianobacterias, 304, 304f
- *Rickettsia* y, 293
- virus y, 358c
FITC (isotiocianato de fluoresceína), 57, 507
Fitoplancton, 781g
- mareas rojas, 782, 782f
FK506 (tacrolimús), 531
Flagelina, 77
Flagelo(s), 4, 68f, 68g, 77, 96g
- de algas, 96, 97f, 335f
- anfítricos, 77, 77f
- aspectos evolutivos, 102
- bacterianos, 4, 67f, 68, 76f, 77, 78f, 79f, 84c
- *Burkholderia*, 295
- *Campylobacter*, 302
- de células animales, 95f, 97
- *Chilomastix*, 339f
- de *Euglena*, 96, 97f
- de *Proteus mirabilis*, 300f
- de *Trichomonas sphaerica*, 94r
- de *Trichomonas vaginalis*, 338, 339f
- de dinoflagelados, 335f
- de esporas de oomicetos (zoosporas), 336
- estructura externa de *Epulopiscium* similar a la bacteriana, 309
- de eucariontes frente a procariontes, 77, 96, 96c
- *Euglena*, 96, 96f
- de *Helicobacter*, 302, 303f
- lofótricos, 77, 77f
- monótricos, 77f, 77g
- motilidad y, 78, 79f, 96, 96c
- perítricos, 77, 77f
- polares, 77f, 77g
- preemergente, de *Euglena*, 300, 338, 339f
- de *Proteus mirabilis*, 300, 300f
- de protozoos, 94r, 96, 97f, 337, 339f
- *Pseudomonas*, 295f, 296f
- tinción de, 60, 67, 67c, 67f
- *Trichomonas sphaerica*, 94r
- *Trichomonas vaginalis*, 338, 339f
- uso de energía y, 77
Flagyl®, Véase *Metronidazol (Flagyl®)*
Flameado (esterilización por calor seco), 183g, 186c
Flato, 708

Flavina adenina dinucleótido (FAD), 114g
- en cadena de transporte de electrones, 125, 127f
- en ciclo de Krebs, 123, 124f
- como transportador de electrones, 137f
- fosforilación oxidativa y, 118
Flavina mononucleótido (FMN), 114g
- en cadena de transporte de electrones, 123, 127f
Flaviviridae, 365c, 376
*Flavivirus*, 365c, 662r
- encefalitis de St. Louis causada por, 365c, 628r
- rastreo del virus del Nilo occidental y, 215r
- reservorios/modo de transmisión, 400c
- Viejo Mundo, introducción Nuevo Mundo, 215r
Flavobacterias, 291c
Flavoproteínas, 114c, 123g, 125f
Fleming, Alexander, 11, 11f, 445, 549
Floc, 784
- formación en sistemas de lodos activados, 786
Floculación, 784f, 784g
Flora, Véase *Microflora normal*
Floraciones algales, 337g, 782f, 782g
Flucitosina, 331, 556c, 564, 627
Fluconazol, 321, 564, 625r, 764r
Flujo citoplasmático, 96c, 98g
Fluorescencia, 56g
Fluorocromos (colorantes fluorescentes), 56, 58, 58f
Fluoroquinolonas (FQ), 411r, 555c, 562g, 573r
- en alimento para pollos, 573r
- *Campylobacter jejuni* resistente y, 573r
- *Neisseria gonorrhoeae* resistente, 756, 756r
Fluoruro
- calcio y, 116
- como tóxico de enzimas, 116
- magnesio y, 116
FMN (flavina mononucleótido), 114g
- en cadena de transporte de electrones, 123, 127f
FMNH2, 783r
Focas, 275r, 364r
- microbiología veterinaria y, 275r
- puerto, 275r
- virus gripe A y, 16
Foliculitis, 583g, 587r
Folículos pilosos, 580, 580f
Fómites, 399g, 400c, 401f, 404, 434
Fomivirsén, 643r
Formación de compost, 779g
- termófilos y, 152, 779, 779f
Formación costra, respuesta inflamatoria, 454f
Formación cuerpos residuales fagocitosis, 450, 451f
Formación de gas
- en catabolismo hidratos de carbono, 131, 134f
- por *Streptomyces*, 312
Formación hielo, *Pseudomonas syringae* y plantas modificadas genéticamente, 258c
Formaldehído, 192, 196c
Formalina, 192
Formas L bacterias, 83g
Formilmetionina, 211, 267c
Fórmula leucocitaria, 441r, 448g
Formulario informe laboratorio (ejemplo), 274f
Fórmulas lactantes contaminadas, 301
Forúnculo, 453, 583g
- como infección local, 397g
- inflamación aguda de, 453
- proceso de eliminar las paredes de, 422
Fosfato de amonio, en medios químicamente definidos, 158c
Fosfato de calcio, 778
Fosfato de dihidroxiacetona (DHAP), 121, 122f
- en biosíntesis de lípidos, 143f
- en catabolismo de lípidos, 133f
Fosfato de potasio, medios químicamente definidos, 158c
Fosfato(s)
- detergentes, 781
- estructura DNA, 44, 46f
- estructura RNA, 46f
Fosfolípidos, 38f, 39f, 85, 86f
Fosfoproteínas, 43
Fosforilación, 118g
- tipo usado generación ATP, 132c
Fosforilación nivel sustrato, 118, 120f, 132c
- ciclo Krebs, 123, 124f
- rendimiento ATP, 128c
- respiración aeróbica y, 132c
Fosforilación oxidativa, 118g, 125g
- rendimiento ATP y, 128c, 132c
- respiración aeróbica y, 132c
- respiración anaeróbica y, 132c
Fósforo (P)
- compuestos orgánicos, 34
- configuración electrónica, 26c
- fuentes, 154
- número atómico/peso atómico, 26c
- requerimientos crecimiento microbiano, 153
Fósiles, 268
- cianobacterias y oxígeno atmosférico, 303
- cladogramas y, 284g
- estudios de DNA y, 255
- filogenia y, 266
- más antiguos conocidos, 266, 268
- de procariontes, 265, 267, 268f
- secuenciación del RNA y, 283
- similares a cianobacterias, 268, 269f
- supervivencia de *Bacillus sphaericus* incluido en, 268
Fotoautótrofos, 137, 138f, 773
- medios de cultivo, 161c
- requerimientos carbono, 153
Fotofosforilación, 118g, 135g, 136f
- cíclica, 135g, 136f
- no cíclica, 135g, 136f
Fotoheterótrofos, 137, 138f, 138g
Fotoliasa (enzima fotorreactivante), 207c, 222f, 222g
Fotosíntesis, 2, 102f, 119, 133g, 137f
- algas, 4, 133, 137, 138c, 138f, 332c, 333
- anoxigénica, 137g, 138c, 303, 303c
- bacteriana, 3, Véase también *Bacterias fotosintéticas*
- cianobacterias y, 133, 135, 137, 138c, 138f
- ciclo carbono, 772
- cloroplastos y, 101, 101f, 135
- dióxido carbono, hidratos carbono y, 14
- enzimas membrana plasmática bacteriana y, 86
- etapa reacción dependiente luz (lumínica), 134g, 137f
- etapa reacción independiente luz (de oscuridad), 134g
- *Euglena* y, 4
- líquenes y, 331
- microbios eucariontes frente a procariontes, 138c
- microbios procariontes frente a eucariontes, 138c
- oxigénica, 137g, 138c, 303
- pigmentos y, 135, 137f, 333c
- - algas, 333, 333c
- vida sin, 776
Fotosistemas I y II, 135g, 137f
Fototaxis, 78g
Fotótrofos, 136g, 138f
- oxidación sulfuro hidrógeno, 776
FQ, Véase *Fibrosis quística (FQ)*
Fragmentos Okazaki, 207c, 208f
Frambesia (tripanosomiasis endémica), 434, 758g
- estrategias terapéuticas, 622c
*Francisella tularensis*, 296, 645r
- capacidad de permanecer latente dentro de fagocitos, 452
- como posible arma biológica, 642, 645r, 648r
- tularemia causada por, 296, 642, 650r
*Francisella*, género/especies, 296g
*Frankia*, género/especies, 312, 312g, 776
- nombre informal de actinomicetos para, 312
Franklin, Rosalind, 45
Frascos con velas, 160
Fructosa, 36, 36f
- cruces de la membrana plasmática y, 88
- microbios en elaboración de, 238
Fructosa-6-fosfato, en biosíntesis de polisacáridos, 140f, 141
Frutas y verduras
- PAA para lavado/desinfección, 194
- tomates MacGregor genéticamente modificados, 258
FtsZ, en citoesqueleto procarionte, 90
Fucsina ácida, 65
Fuerza motora protones, 125
Fumarolas hidrotermales, 153, 153r, 314
Fungi (reino), 4g, 5, 266, 266f, 270g, 320, 320f
- características de, 320, 320f
- fuentes de energía de, 270
- en jerarquía taxonómica, 271f
- líquenes y, 331g, 332f
- médicamente importantes, 326, 329c
- necesidades nutricionales de, 270, 320f, 325
- organismos incluidos en, 270
- posición en el árbol evolutivo, 266f
Fungicidas, 177, 191
Fungistáticos, propionato de calcio, 192
*Fusarium*, género/especies
- conidiosporas fusiformes de, 600r, 601f
- queratitis micótica causada por, 600r
- toxina de, 432
Fusión intercelular del HIV para evadir el sistema inmunitario, 536
Fusión protoplastos, 84g, 245f, 245g
Fusión, en multiplicación viral, 373c, 373g, 374f
Fusobacterias, 291c
*Fusobacterium*, género/especies, 306f, 306g
- como microflora normal de la boca, 392c
- como microflora normal del intestino grueso, 392c
- en surcos gingivales, 307

## G

G-CSF (factor estimulante colonia granulocitos), 471
Gajdusek, Carleton, 631
Galactosa, 36, 88
- transducción especializada y, 372, 372f
GALT (tejido linfoide asociado a intestino), 708
*Gambierdiscus toxicus*, ciguatera y, 335g
Gametos (gametocitos)
- en ciclo vital de *Rhizopus*, 325f
- en conjugación de protozoos, 337g
- de hongo mucoso plasmodial, 345f
- de *Plasmodium*, 340, 341f, 664
Gammaglobulina, 487g
Gammaproteobacterias, 271f, 291c, 292, 295
Ganado
- antibióticos alimento animales, 552c, 561, 573r
- antihelmíntico (ivermectina) en tratamiento, 567
- hormona de crecimiento bovina y, 258, 258c
- reservorio infección, 400c
- *Salmonella* en tubo digestivo de, 299
- sepsis causada por *Pasteurella* en ganado vacuno, 301
- sepsis por *Pasteurella* ganado bovino, 301
- vacuno
- - carbunco y, 309
- - casos comunicados de rabia en, 624f

- - *E. coli* productora de toxina Shiga y, 719
- - garrapatas, 693
- - hormona de crecimiento bovina y, 258, 258c
- - *Salmonella* en el tubo digestivo de, 299
- - sepsis causada por *Pasteurella*, 301
- - tenia y, 348, 352c

Gancho flagelos, 77, 78f
Ganciclovir, 556c, 565, 643r
Ganglios linfáticos, 447, 447f, 448, 480, 637, 639f
- sitio activación células T, células B, 448, 638
- tumefactos (bubones), 633, 649

Ganglios nervio trigémino, virus herpes simple y, 593, 593f
Gangrena, 92, 646f, 646g, 668r
- *Clostridium perfringens* causante de, 646, 646f, 668r
- gaseosa, 308, 419c, 422, 427c, 429c, 646g
- - cámaras hiperbáricas en tratamiento, 646g
- - *Clostridium perfringens* causante de
- - exotoxina causante, 427c
- - período incubación, 419c
- - síntomas, 427c
- - toxina causante, 646
- penicilina para tratamiento, 646
- puerta de entrada, 418, 418c
- toxina cornezuelo de centeno (ergot) y, 432

Gardasil® (vacuna anti-HPV), 252c, 381, 533, 764
*Gardnerella vaginalis*, 312, 761, 761f
*Gardnerella*, género/especies, 312g
Garganta, microflora normal, 392c
Garrapatas, 55f, 343c, 353c, 653, 653f
- artrópodos, 320f
- eficacia ivermectina, 567
- especies *Dermatocentor*, 353c
- especies *Ixodes*, 340, 351f, 353c, 402c, 650
- especies *Ornithrodorus*, 353c
- Estrella solitaria, 653
- ganado vacuno, 693
- reservorios infección, 400c, 650r
- transmisión *Ehrlichia* por, 293
- transmisión *Rickettsia* por, 293
- vectores, 351f, 352, 352c, 401c, 650, 652f

Gas intestinal, composición, 107
Gas óxido de etileno, 177c, 192
Gasa, 191
Gases inertes, 26
Gases tóxicos, oxígeno, 154
Gastritis, *Helicobacteri pylori* y, 445
Gastroenteritis, 713g
- aguda, 707
- asociada a norovirus, 259r, 732g, 733r
- asociada a rotavirus, 731g, 733r
- *Bacillus cereus*, 724g, 726r
- brotes asociados a aguas destinadas a fines recreativos, 347r
- *Campylobacter*, 722g, 726r
- *Clostridium perfringens*, 308, 723g, 726r
- *Escherichia coli*, 719, 719f, 726r
- - diarrea del viajero, 722g
- genómica en rastreo brote, 259r
- intrahospitalaria, 404c
- *Salmonella*, 714f, 714g, 726r
- *Vibrio parahaemolyticus*, 298, 718, 726r
- *Vibrio vulnificus*, 726r
- viral, 730, 733r
- virus hepatitis E y, 365c
- *Yersinia*, 723g, 726r

Gatifloxacina, 555c
Gatos
- *Capnocytophaga canimorsus*, 474
- casos comunicados de rabia en, 624f
- como reservorios de infección, 400c, 654r
- contenido lavado de los sanitarios, muerte de nutrias de mar y, 664
- enfermedad por arañazo de gato, 294, 400c, 406c, 647f, 647g, 649g
- gusano del corazón en, 351, 352c
- mordeduras de, 646, 649r
- - *Pasteurella*, 301
- patógeno de tularemia y, 645r
- peste transmitida por, 649, 651
- sida felino y, 367
- tiña y, 595
- *Toxocara cati*, 350, 352c
- *Toxoplasma gondii*, 340, 663, 663f
- vacuna contra la leucemia felina, 252c
- vacunados contra leptospirosis, 307
- virus de la leucemia felina (FelV), 381
- virus del sarcoma y, 380

Gel de agarosa, 254
Gemifloxacina
*Gemma obscuriglobus*, 73
*Gemmata obscuriglobus*, núcleo eucarionte y, 306, 306f
*Gemmata*, género/especies, 306
- núcleo, 266, 306, 306f

GenBank®, 253
Genencor, 3r
Teoría generación espontánea, 6g
Género(s) (taxonómicos) definidos, 2g, 269g, 270, 271f
Géneros, Véase *Género(s) (taxonómicos) definidos*
Genes, 12, 45, 204g, Véase también *DNA*
- artificiales, 247, 247f
- β-galactosidasa (*lacZ*), 216f, 218f, 243f, 248, 248f, 249
- - codificación como gen marcador, 243f
- clonación y, 239, 240f, 248, 249f
- como productos, 249, 249f, Véase también *Modificación genética*
- constitutivos, 214
- determinante r factores R, 232f, 232g
- diversidad anticuerpos y, 477
- estructurales, 215, 216f, 217f
- estructurales *lac*, 215
- eucariontes
- - método cDNA para obtención, 247, 247f
- - transcripción y, 211, 214f
- evolución y, 233
- expresión, Véase *Expresión génica*
- fuentes productos rDNA, 246, 246f
- *gal*, en transducción especializada, 372, 372f
- genotecas, 246f, 246g
- HER2, 254, 533
- I, 215, 215f, 216f
- inductores, 54r, 214g, 216f
- - detección quorum, 54r
- *lacA*, 216g
- marcadores, 243, 243f, 248f
- mínimo necesario existencia vida libre, 311, 315
- mutación y, 217
- plásmidos, 90
- procariontes
- - cromosoma *E. coli*, 205f
- - síntesis de proteínas, 209, 213f
- - transcripción, 209g, 210f, 211
- reguladores, gen I, 216, 216f
- reprimibles, 214, 217f
- requerimientos reconocimiento antígenos y, 477
- resistencia a la ampicilina (*ampR*), 243f, 248f, 249
- de resistencia a antibióticos, 393
- resultados alteración, 202r
- sintéticos, 248, 248f
- sintetizados químicamente, 248
- *src*, causante cáncer, 381
- suicidas, 260
- tasas de mutación, 223g
- transferencias/transformación genéticas, Véase *Transformación genética*
- vectores de clonación/vectores de clonación, 239, 240f, 242, 243f
- virus inductores cáncer y, 381

Genética, 204g
- inversa, 254g, 697
- microbiana, 13g, 201
- - estructura/función material genético, 204
- - evolución y, 233
- - expresión génica, 214
- - flujo de información, 205, 206f
- - ilustración destacada, 202r
- - mutaciones, 217
- - transferencia/recombinación genética, 225
- molecular
- - aspectos éticos y, 260
- - procedimientos clonación, 241

Genoma, 204g
- biotecnología y modificación bacteriana, 202r
- flavivirus, 215r
- genotecas, 246, 246f
- proyectos, 251
- repeticiones cortas en tándem (STR) y, 205g, 253
- requerimientos genéticos mínimos, 311, 315
- secuenciación y, 252, 254f
- viral, 239, 271, 380
- - dirección biosíntesis dentro célula huésped y, 271

Genómica, 12g, 205g
- enfermedades infecciosas y, 254
- GenBank®, 253
- metagenómica y, 252g
- pilar control enfermedades infecciosas, 254
- proyectos, 251
- rastreo norovirus, 259r
- rastreo virus Nilo occidental, 205, 215f, 215r

Genotecas
- cDNA, 246
- fagos, 246f
- genómica, 246f, 246g
- plásmido, 246f

Genotipo, 204g
- cambios, 218, Véase también *Mutaciones*
- selección natural y supervivencia nuevos, 218g

Genotoxinas, 224, 228, 427c, 427g
- prueba de Ames y, 225f, 228

Gentamicina, 549, 550c, 555c, 560
- análisis dilución caldo, 569
- inhibición síntesis de proteínas, 91, 555c, 560
- producida por *Micromonospora purpurea*
- trasplantes de córnea y, 549, 560, 571, 574

*Geobacillus stearothermophilus*, deterioro de alimentos causado por, 796
Geosmina, gas producido por *Streptomyces*, 313
Gérmenes, 2, Véase también *Microbios/microorganismos*
Germicidas, 177g
Germinación, 92g
Germinantes, 92
GFP (proteína verde fluorescente), 783r
*Giardia*, 266f, 338f
- ausencia mitocondrias, 102, 338
- eliminación de suministros agua, 785
- especies parasitarias, 338, 339f, 343c
- mecanismos patogénicos, 433
- variación antigénica y, 433

*Giardia duodenalis*, 338, 733
*Giardia intestinalis*, 338, 343c, 733, 733f, 737r
- mecanismos patogénicos, 433

*Giardia lamblia*, 338, 733
- quistes de, 783

Giardiasis, 338
- enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- metronidazol en tratamiento, 567, 734
- puerta entrada, 418
- quinacrina/clorhidrato quinacrina en tratamiento, 567, 734

Giardiasis *(Cont.)*
- tinidazol en tratamiento, 567
Gingivitis, 711f, 711g, 711r
- ulcerosa necrosante aguda (enfermedad Vincent o boca de trinchera), 712g, 712r
Girasa (DNA), 205, 207c
Glándulas accesorias, del sistema genital masculino, 747, 748f
Glándulas lagrimales, 443, 443f
Glándulas sebáceas cutáneas, 444
- propiedades antimicrobianas, 392c
- sebo secretado por, 444g, 463c, 580
Glándulas sudoríparas, 580, 580f
- producción dermicidina, 462
Gliceraldehído-3-fosfato (GP), 122f
- biosíntesis lípidos, 143f
- catabolismo lípidos, 133f, 134f
- ciclo Calvin-Benson, 137f
Glicerol, 37, 37f, 38, 85
- biosíntesis lípidos, 140, 140f
- catabolismo lípidos, 131, 133f, 134f
- formación molécula de grasa, 37f, 38
Glicilalanina, 42f
Glicilciclinas, 555c
Glicina (Gly)
- biosíntesis nucleótidos, 142
- fórmula estructural/grupo R característico, 41c
Glifosato (herbicida)
- resistencia y, 257, 258c
- toxina insecticida (toxina Bt), 257
Glóbulos blancos, 446g, 447c, Véase también *Leucocitos (glóbulos blancos)*
- recuento, 441r
Glóbulos rojos (GR), Véase *Eritrocitos (glóbulos rojos/GR)*
*Gloeocapsa*, género/especies, 303f
Glomerulonefritis, 525g
*Glossina* (mosca tsé-tsé), 343c, 353c, 402c, 627, 627r
Glucanos, 96, 321c
Glucocáliz
- capa limo, 77, 94
- célula eucarionte, 96c, 97g
- célula procarionte, 72, 75g
Glucógeno, 36
- gránulos, en presencia yodo, 91
- síntesis, 140, 140f
Glucolípidos, 85g
Glucólisis, 119, 120f, 121g, 122f
- biosíntesis nucleótidos, 142, 142f
- catabolismo lípidos, 134f
- fermentación y, 119, 119f, 127g, 131, 131f
- integración metabolismo y, 142
- rendimiento de ATP, 122f, 128c
- síntesis nuevos componentes celulares, 140
- vías adicionales, 121
*Gluconacetobacter xylinus*, 3r
*Gluconobacter*, género/especies, 132c, 293c, 801
Glucoproteínas, 43, 85g
- adhesinas (ligandos) de patógenos, 420
Glucosa
- biosíntesis lípidos, 141f
- biosíntesis nucleótidos, 142f
- ciclo Calvin-Benson, 137f
- cruces membrana plasmática y, 88, 88f, 90
- fermentación y, 126, 131f
- fuente de energía, 36, 36f, 118, 134, 137f
- glucólisis y, 119, 120f, 121g, 122, 122f
- hidrólisis, 36f
- mecanismos de control genéticos y, 214
- medios químicamente definidos, 158
- metabolismo lactosa en *E. coli* y, 214
- oxidación de, 117, 120, 120f, 122f, 123
- rendimiento de ATP, 128c, 129f, 130f, 131f, 132c
- síntesis, 140
- síntesis por deshidratación, 36f
- síntesis polisacáridos, 140, 140f
- transporte por translocación grupo, 89
Glucosa fosfato isomerasa, 113c
Glucosa isomerasa, producción biotecnológica de, 804
Glucosa-6-fosfato
- especificidad enzimática y, 113
- síntesis de glucógeno, 141, 141f
- síntesis de nucleótidos, 142f
Glucosiltransferasa, producida por *Streptococcus mutans*, 420
Glutamato monosódico, 803
Glutamina (Gln)
- biosíntesis de nucleótidos, 142, 142f
- fórmula estructural/grupo R característico, 41c
Glutaraldehído (Cidex®), 192, 196c
Goma sintética, 250
Gomas, 759f, 759g
Gonadotropina coriónica humana (hCG), 510f
Gonorrea, 296, 751, 766r, Véase también *Neisseria gonorrhoeae*
- anal, 754g
- artritis como complicación, 754
- *Chlamydia trachomatis* y, 755
- como enfermedad epidémica, 396
- como enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- desecación y bacteria causante, 184
- diagnóstico, 755, 755f
- embarazo y, 754
- endocarditis como complicación, 754
- enfermedad inflamatoria pélvica y, 754
- faríngea, 754g
- incidencia y distribución, 751, 754f
- kits pruebas domiciliarias, 752r
- meningitis como complicación, 754
- oftalmía neonatal y, 602, 754g
- período incubación, 419c, 750
- puertas entrada, 418, 418c, 751
- resistencia antibiótica y, 756, 756r
- síntomas, 750, 754f
- tetraciclinas en tratamiento, 561, 756r
- variación antigénica y, 423, 755
GP (gliceraldehído-3-fosfato), 121
GR, Véase *Eritrocitos (glóbulos rojos/GR)*
*Gracilaria*, 334
Gradiente de concentración, 87, 87f, 89f
Gráficos, curvas de muerte microbiana, 178, 179f
Gram, Hans Christian, 9f, 65
Grampones (rizinas) liquen, 331g
Granjeros/jardineros, esporotricosis y, 329
Granulocitos, 440c, 447f, 447g
- fagocíticos, 453
Granulomas, esquistosomiasis, 668g, 670f
Gránulos
- almidón, presencia yodo, 91
- azufre, 91, 91g, 304c
- lodo, 785
- metacromáticos, 91g
- polisacáridos, 91g
*Granum*/grana, 101g, 102f
Granzimas, 448g, 483g
Grasas (lípidos o triglicéridos), 37, 37f
- en catabolismo de lípidos, 131, 133f
- síntesis de, 140, 140f
Grays, medida radiación, 797, 797c
Great Salt Lake, halófilos extremos (archaea) en, 314
Griffith, Frederick, 226, 227f
Gripe, 695c, 695f, 695g, 702r
- A aviar (H5N1) o gripe aviar, 16g, 364r, 696, 696c
- - casos humanos recientes por subtipo/lugar, 364c
- - enfermedades infecciosas emergentes y, 16, 406, 406c
- - recombinación genética y, 406
- - vacunas y, 364r
- aviar (H7N9), 16
- bronconeumonía estreptocócica, 397
- cambio antigénico y, 364f, 696c, 696g
- como enfermedad epidémica, 396
- como enfermedad pandémica, 396, 696
- como enfermedad transmisible, 397
- como enfermedad zoonótica, 400c
- deriva antigénica y, 696c, 696g
- diagnóstico, 697
- epidemiología, 696
- española, **697**
- modos transmisión, 399, 400c
- mortalidad pediátrica, 410f
- pandemia 1918-1919, 697, 697c
- porcina (virus gripe H1N1), 16g, 364r, 393f, 434f, 696c, 697g
- - enfermedad infecciosa emergente, 406c
- - genética y, 201
- - pdm09, 696c
- puerta salida, 433
- puertas entrada, 418, 418c
- tormenta citocinas y, 471, 697
- tratamiento, 698
- vacuna, 11, 493c, 494c, 697
- variación antigénica y, 423g
Griseofulvina, 556c, 565, 596
- producida por *Penicillium griseofulvum*, 550c, 565
Grupo acetilo, 123
Grupo funcional alcohol, 34, 34c
Grupo funcional aldehído, 35c
Grupo funcional amino, 34, 34c, 40, 40f, 41c, 43
Grupo funcional cetona, 35c
Grupo funcional éster, 35c
Grupo funcional éter, 35c
Grupo funcional fosfato, 35c
- fosfoproteínas, 45
- nucleótidos, 204
- replicación DNA, 207f
Grupo funcional hidroxilo, 34, 40, 41c
- ácidos grasos, 37, 37f
- alcoholes, 34
Grupo funcional metilo, 35c, 207c, 241
Grupo funcional sulfhidrilo, 35c, 40
Grupo lateral cíclico de los aminoácidos, 40, 40f, 41c
Grupo lateral heterocíclico aminoácidos, 41c
Grupos de cohortes/método de cohortes en epidemiología analítica, 409
Grupos de diferenciación (CD) en linfocitos T, 481g
Grupos esporas, células *M. xanthus*, 54f, 54r
Grupos funcionales carboxilo, 34, 34c, 40, 40f, 41c
- ácido dipicolínico y, 46
- en ácidos grasos, 37, 37f
Grupos laterales (grupos R) aminoácidos, 39, 40f, 41c
Grupos R aminoácidos, 39, 40f, 41c
Grupos R compuestos orgánicos, 34, 34c
GTP (guanosintrifosfato), 123, 124f
Guanina (G), 44f, 45, 204
- replicación DNA, 204, 207f, 209f
- traducción, 209, 212f
- transcripción, 209
Guano (excremento aves), 778
Guanosintrifosfato (GTP), 123, 124f
Guantes cirugía, alergia látex y, 526, 526f
Guantes nitrilo, 526
Guisantes, alergias alimentarias y, 521
Gusano corazón (*Dirofilaria immitis*), 351f, 351g, 353c
- bacterias *Wolbachia* esenciales, 351
- mosquito *Aedes* vector, 351, 353c
Gusano Guinea (*Dracunculus medinensis*), infección, 12f, 622c
Gusanos, Véase *Helmintos*
Gusanos sashimi (anisakiasis), 352c

## H

Hábitats alcalinos, cianobacterias y, 34
Hábitats, hongos patógenos, 329c
Haces de electrones de alta energía, 184
Haeckel, Ernst, 265
*Haemophilus aegyptius*, tecnología rDNA, 242c
*Haemophilus ducreyi*

- chancroide, 301, 761, 766r
- genotoxinas producidas, 427g
*Haemophilus influenzae*, 5f, 301
- cepas no tipificables, 610
- conjuntivitis y, 599, 599r
- enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- enzima restricción *Hind*III en tecnología rDNA, 242c
- genoma secuenciado, 251
- meningitis y, 301, 421, 615r
- neumonía, 5, 300, 421, 689, 691r
- otitis media, 301, 679g, 680r
- tipo b
- - evasión fagocitosis y, 452
- - evasión sistema complemento, 459
- - meningitis por, 421, 609, 615r
- - shock séptico y, 428
- - vacuna, 494c, 495, 495c, 498, 610
- virulencia y cápsula, 421
*Haemophilus*, género/especies, 301g
- microflora normal boca, 392c
- sangre para cultivo, 301
- transformación genética natural, 227
Hain Genotype MTBDRplus, 687
Haití, cólera tras terremoto 2010, 720r
*Haloarcula*, género, 75f
Halobacteria, 291c
*Halobacterium*, género/especies, 92, 314
Halófilos
- estrictos, 153g
- extremos, 4, 153g, 265, 266f, 272f, 313
- facultativos, 153g
Halógenos, 188g
- cloro, 187, 195c
- yodo, 188, 195c
Hámsters, tularemia y, 645r
Hansen, Gerhard A, 617
*Hantavirus*, 366c
- como arma biológica, 648r
- PCR en identificación, 281
- reservorios/modo transmisión, 400c
Hantavirus Sin Nombre, 661, 661r
Haptenos, 472f, 472g, 520
- dermatitis alérgica contacto y, 525f
HAV, Véase *Virus hepatitis A (HAV)*
HBeAg, 729
HBIG, 728
HBsAg, 727, 729
HBV, Véase *Virus hepatitis B (HBV)*
hCG (gonadotropina coriónica humana), 510f
HCV, Véase *Virus hepatitis C*
HDCV (vacuna células diploides humanas) antirrábica, 621g
HDV, Véase *Virus hepatitis D*
Heces, 707
- abundancia de *Bacteroides* en, 306
- como puerta de salida, 433
- fenólicos en desinfección, 188
- murciélago, histoplasmosis propagada por, 699
- en suministro de agua, 781
Helado
- espesantes producidos por algas utilizados en, 334
- tiempo/temperatura pasteurización y, 182
Helechos, como eukarya, 5
Helicasa, 205, 207c
Hélices estructura proteica, 42, 43f
*Helicobacter pylori*, 51, 51f, 302, 302f
- ácido gástrico y, 445
- caso clínico, 51, 61, 61r, 66
- enfermedad ulcerosa péptica, 52, 61, 302, 722g, 723f, 726r
*Helicobacter*, género/especies, 302g, 303f
- genotoxinas, 427c, 427g
Helio, 245
Helmintos, 5, 320f, 343g, 352c
- dioicos, 344g
- enfermedades infecciosas emergentes, 405c
- fármacos antimicrobianos inhibidores, 552c
- hermafroditas, 344g
- mecanismos patogénicos, 433
- monoicos, 344g
- parasitarios, 5, 12f, 319, 320f, 342, 352c
- - características, 343
- - ciclo vital, 343
- - citotoxicidad mediada células dependiente anticuerpos, 485, 485f
- - hábitat, 343
- - identificación microscópica, 273
- - nematodos, 5, 319, 349g, 350f, 352c, 433
- - platelmintos, 5, 343, 344g, 345f, 348f, 349f, 352c
- - reproducción, 344
- - trematodos, 344g, 346f, 352c, 483, 485f, 552c, 735f
- tratamiento enfermedad de Crohn, 519r
Hemaglutinación, 361, 505g
- espigas, 361, 362f
- viral, 505f, 505g
Hematopoyesis, 446f, 446g
Hemiascomicetos, jerarquía taxonómica, 271f
Hemicelulosa, 807
Hemodiálisis
- desinfectantes, 188
- pacientes riesgo sepsis grampositivos, 640
- resistencia antibiótica, 411r
Hemofilia, 15
- B, 250
- banco sangre y, 730r
Hemoflagelados (parásitos sanguíneos), 319, 338g, 664, 689f
Hemoglobina, 424, 461g
Hemolisinas, 427g, 462, 584
Hemólisis
- gangrena gaseosa y, 427c
- investigación complemento, 462r
Hepadnaviridae, 365c, 374c, 376
- biosíntesis, 374c
- como virus DNA, 374c
- como virus oncogénico, 381
- síntesis DNA con transcriptasa inversa, 374c
*Hepadnavirus*
- hepatitis B y, 365c, 419c
- hepatitis D y, 366c
- período incubación, 419c
- puertas entrada, 418c
Heparina, recuento leucocitario y, 441r
Hepatitis, 725g, 733r
- alfa-interferón en tratamiento, 252c, 566
- caso clínico, 358, 376, 380
- DNA antisentido explorado como terapia génica, 251
- enfermedad infecciosa emergente, 405c
- fulminante, 729
Hepatitis A, 725g, 727r
- caso clínico, 358, 376, 380
- enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- período incubación, 419c
Hepatitis B, 727g, 727r
- adefovir dipivoxil (Hespera) en tratamiento, 565, 730
- aguda, 729g
- agujas contaminadas y, 434
- alfa-interferón en tratamiento, 460, 729
- coinfecciones HIV, 729
- crónica, 396, 729g
- diagnóstico, 729
- embarazo y, 768
- enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- expresión clínica, 729
- lamivudina en tratamiento, 565
- período incubación, 419c, 728r
- prevención infección, 729
- puertas entrada, 418c
- tratamientos, 729
- vacuna, 11, 239, 250, 252c, 330, 493c, 494c, 495, 533, 728
Hepatitis C, 727r, 729, 729r
- alfa-interferón en tratamiento, 460
- enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- suministro banco sangre y, 730r
Hepatitis D, 366c
- como virus RNA, 376
- dependiente coinfección Hepadnavirus, 366c
Hepatitis delta, Véase *Hepatitis D*
Hepatitis E, 727r, 730g
Hepatocitos, 455
Hepatotoxinas, 426
Heptosas, 36
Herbicidas, 778
- resistencia glifosato y, 257
- resistencia, plantas cultivo modificadas genéticamente y, 257, 258c
- *RoundUp* (glifosato), 257, 258c
- velocidad descomposición agente naranja, 779
Herceptin® (trastuzumab), 254, 501, 533
Herencia, Véase *Genética*
- ciencia, Véase *Genética*
- epigenética, 217
Heridas, Véase también *Heridas quirúrgicas*
- *Acinetobacter* e infecciones, 298
- *Bacteroides* y, 306
- botulismo, 616g
- drenaje, puerta salida, 434
- *Enterococcus faecalis* y, 311
- *Enterococcus faecium* y, 311
- factor crecimiento epidérmico genéticamente modificado para cicatrización, 252c
- *Proteus* e infecciones, 299
- *Pseudomonas* e infecciones, 298
- punzantes, infecciones micóticas y, 329
- vendajes impregnados plata y, 190
Heridas quirúrgicas
- defensas normales organismo, esterilización y, 177
- infecciones
- - *Bacteroides*, 306
- - fagotipificación en rastreo, 279
- - intrahospitalarias, 403c, 404c
- - microbios causantes, 403c
- - sitio quirúrgico, 404c
- - *Staphylococcus aureus*, 309, 445
- pacientes posquirúrgicos infectados MRSA, 411r
- primeros intentos control infección, 9
- técnicas asépticas y, 176
Herpes genital (virus herpes simple tipo 2/HSV-2), 593, 762f, 762g, 766r
- aciclovir en tratamiento, 565, 566f, 763
- enfermedad transmisible, 395
- estado latente en células nerviosas, 763
- famciclovir o valaciclovir en tratamiento, 763
- incidencia, 762f
- supresión o manejo, 763
Herpes gladiadores, 593g
Herpes simple, 586r
Herpes zóster, 365c, 382, 383c, 396, 586r, 591g
- enfermedad latente virus varicela-zoster, 382, 383c, 396, 591
- erupción, 382, 586r, 592f
- erupción por, 382, 586r, 592f
- pacientes HIV/sida, 539, 540c
- vacuna, 493c, 591
Herpesviridae, 365c, 374, 375c, 375f
- biosíntesis, 374, 374c
- como virus DNA, 374
- como virus oncogénico, 381
- vacuna, 493c
Herpesvirus humanos (HHV), 375, 375f, 584r, 591, 593, 593f, Véanse también *Virus Epstein-Barr (virus EB/HHV-4/Lymphocryptovirus); HHV-5 a HHHV-8; herpes genital (virus herpes simple tipo 2/HSV-2); virus herpes simple; virus varicela-zoster (Varicellovirus/HHV-3)*
- aciclovir en tratamiento, 565, 566f

Herpesvirus humanos (HHV) *(Cont.)*
- biosíntesis, 374, 374c, 376f
- cáncer, trasplante médula ósea roja contaminado y, 395
- colorantes acridina y, 222
- especies (HHV-1 a HHV-8), 375
- infecciones latentes y, 382c, 382g
- período incubación, 419c
- puertas entrada, 374f, 418, 418c
- usados inserción genes correctivos en células humanas, 243

Hespera® (adefovir dipivoxil), 556c, 565, 730
Hess, Walther, 9f
Heteroquistes, 303f, 303g, 776g
Heterótrofos (organótrofos), 136g, 140
- medio complejo crecimiento, 158c

HEV, Véase *Virus hepatitis E*
Hexaclorofeno, 187, 187f
Hexosas, 36
HFV (virus hepatitis F), 376
hGH (hormona crecimiento humana), 239, 252c
HGV (virus hepatitis G), 376
HHV, Véase *Herpesvirus humanos*
HHV-1, Véase *Virus herpes simple*
HHV-2, Véase *Herpes genital (virus herpes simple tipo 2/HSV-2)*
HHV-3 (virus herpes humano 3), Véase *Virus varicela-zoster (Varicellovirus/HHV-3)*
HHV-4, Véase *Virus Epstein-Barr (virus EB/HHV-4/ Lymphocryptovirus)*
HHV-5 (*Cytomegalovirus*), 365c, 375, 584r, 595
HHV-6 *Roseolovirus*, 365c, 375, 584r, 595
HHV-7 *Roseolovirus*, 365c, 375, 584r, 595
HHV-8 *Rhadinovirus*, 365c, 375, Véase también *Sarcoma de Kaposi*
Hialuronidasa, 422g, 585
- usos terapéuticos, 422

Hib, Véase *Haemophilus influenzae*
Hibridación ácidos nucleicos, 281g, 282f, 283
- hibridación fluorescente in situ, 283g, 284f
- investigación HIV, 540
- ribotipificación/secuenciación rRNA, 283
- sondas DNA, 249f, 249g, 281f, 281g, 282, 511
- Southern blot y, 254f, 254g, 282f, 282g
- tecnología chip DNA, 283f, 283g

Hibridación de colonias, 249f, 249g
Hibridación fluorescente in situ (FISH), 275r, 283g, 284f
Hibridomas, 501g, 502f
Hidatidosis, 348g, 349, 349f, 736g, 736r, 737r
Hidratos de carbono, 35g
- microbios, fotosíntesis y, 14
- simples, 36
- vías anfibólicas y, 143, 143f

Hidrocarburos
- bacterias que usan como fuente energía/carbono, 231
- formados diátomos, 337

Hidrogel, biopelícula como, 156
Hidrógeno
- ácidos y, 31
- bacterias verdes y, 133, 137, 138c
- bases y, 32
- biocombustible, microbios y, 807
- compuestos orgánicos, 34
- configuración electrónica, 26c
- formación metano, 28, 29f
- formación moléculas, 27, 29f
- fuente energía, 134, 137f, 138, 138c, 138f
- moléculas agua y, 31
- número atómico/peso atómico, 26c
- oxidaciones biológicas, 118, 118f
- producto final fermentación, 130f
- sales y, 32

Hidrólisis, 36f, 36g, 113c
- en replicación DNA, 207, 207f

Hidróxido sodio (NaOH)
- autoclave y, destrucción priones, 195
- base, 32, 32f
- hibridación colonias y, 249f

Hierro (Fe)
- biopelículas y, 156
- cianuro y, 115
- como cofactor, 113
- como requerimiento crecimiento bacteriano, 424, 461, 639
- inhibición enzimática y, 116
- lactoferrina y, 157, 424
- número atómico/peso atómico, 26c
- óxido, magnetosomas, 92
- requerimientos humanos, 461
- sideróforos y, 424f, 424g, 461g

Hifas, 4, 5f, 270, 322f, 322g, 329c
- aéreas, 322, 322f, 325f
- anteridias, 336f
- *Candida albicans*, 324f
- cenocíticas, 321g, 322f
- fragmentación y, 321
- liquen y, 331, 331f
- *Mucor*, 5f
- tabicadas, 321g, 322f, 329c
- *Talaromyces*, 327f
- vegetativas, 321, 321f, 336, 336f

Hígado, hepatitis C y, 728r, 730
Hiperhidrosis, 617
Hipersensibilidad, 516c, 516g, Véase también *Reacciones anafilácticas*
- anafiláctica (tipo I), 516g, Véase también *Reacciones anafilácticas*
- anticuerpos IgE y, 474, 516, 516c, 517f
- aumento eosinófilos, 447
- citotóxica (tipo II), 516c, 522, 522c, 523f, 524f
- desensibilización para prevención, 521g
- hipótesis higiene, 516, 520
- inmunocomplejo (tipo III), 516c, 524f, 524g
- penicilina, 472, 520, 527r
- retardada (tipo IV), 525, 525f, 526f

Hipertermófilos (termófilos extremos), 4, 150f, 152g, 153r, 265, 266f, 272f, 291c, 314, 314f
Hipoacusia, causada por aminoglucósidos, 560
Hipoclorito de calcio (cloruro de cal), 176, 189
Hipoclorito sodio (Clorox®/ compuesto cloro), 187f, 189
Hipogammaglobulinemia común variable, 534c
Hipotálamo, termostato organismo, 455
Hipótesis higiene, 516, 520
Histamina, 453g, 454f, 517g
- liberada basófilos, 447, 453
- reacciones alérgicas, 474, 516, 516f
- sistema complemento y, 459f, 460f

Histidina (his)
- fórmula estructural/grupo R característico, 41c
- prueba Ames y, 223, 225f
- técnica réplicas placa y, 223, 224f

Histiocitos (macrófagos fijos), 449, 449g, 638
Histonas, 73, 96c, 98g, 267c
*Histoplasma (Ajellomyces) capsulatum*, 329c
- asociado sida, 540c
- histoplasmosis por, 419c, 698f, 698g, 702r

Histoplasmosis, 329, 419c, 698f, 698g, 702r
- anfotericina B, 564
- distribución EE. UU, 699f
- período incubación, 419c
- puertas entrada, 418c
- transmisión aérea y, 400

HIV, 5f, 18g, 534, 752f
- bacterias ácido láctico y, 444
- coinfecciones HBV, 729
- como mutación virus inmunodeficiencia simiana, 535
- como provirus, 378, 536, 536f
- como retrovirus, 378, 535, 543
- conocimiento inicial, 358
- desarrollo vacunas y, 251, 537, 543
- efectos citopáticos, 432c
- enfermedades infecciosas emergentes y, 405c
- enzima transcriptasa inversa y, 378, 535, 535f, 542f, 543
- espigas glucoproteína gp120 y, 535f, 535g, 536f
- estructura, 535, 535f
- evasión defensas inmunitarias, 430, 452, 536
- fusión y, 535f, 536
- genética y, 201
- infección, Véase *Infección HIV*
- macrófagos y, 536, 537f
- mecanismos ataque directo sistema inmunitario, 430
- método ingreso, 535, 535f, 539
- patogenicidad, 535, 535f
- período incubación, 419c
- pruebas domiciliarias, 752f, 752r
- puertas entrada, 418, 418c
- recién nacido, 515
- resistencia, 539
- subtipo HIV-1, HIV-2 y, 366c, 378, 535, 537, 566
- subtipos, 537, 543
- supervivencia en fagocitos, 452
- tecnología DNA en rastreo, 238f
- transmisión, 239, 245, 248, 250, 253, 540
- variabilidad antigénica, 497
- variación antigénica, 536

Hojas de algas, 322g, 333f
Holmes, Oliver Wendell, 641
Holoenzima, 113f, 113g
*Homo sapiens*, 269
Hongo(s), 2, 4g, 270g, 319, 320c, 320f
- actividades beneficiosas de, 321, 330
- adaptaciones nutricionales, 325
- alcoholes eficaces contra, 189, 196c
- anamorfos, 327g, 329
- antibióticos derivados de, 10, 241, 550c
- bacterias frente a, 321, 321c, 323
- biopelículas y, 156
- características de, 320, 320f, 322f
- carnosos, 321
- celulares mucilaginosos, 4, 342g, 344f
- celulasas producidas por, 37
- ciclo vital de, 323, 325f
- clasificación nutricional de, 138f, 140
- clasificación de *Pneumocystis* y, 273
- como controles biológicos de plagas, 330
- como estructuras vegetativas, 321g
- como eucariontes, 4, 72, 270, 319, 320f
- como quimioheterótrofos, 138f, 140, 320f
- como recicladores de carbono, 14
- como Reino en dominio Eukarya, 4g, 5, 265, 266f, 270g, 320
- de conjugación, Véase *Zygomycota*
- dimorfos, 323f, 323g, 329c
- efectos económicos de, 330
- enfermedad del gusano de seda y, 9
- enfermedades infecciosas emergentes causadas por, 406c
- esporas de, 271, 320f, 323f, 323g
- - asexuales, 320f, 323g, 324f, 325f, 329c
- - reacciones alérgicas a, 520
- - sexuales, 320f, 323, 323g, 325f, 327f, 328f
- esterilización por calor húmedo para destrucción de, 180
- esteroles hallados en, 39
- estructura celular, 5, 5f
- fármacos antimicrobianos inhibidores de, 552c
- filamentosos, 2, 4, 5f, 322, 322f
- - actinomicetos y, 312
- - baja humedad y crecimiento, 184, 330
- - condiciones ácidas y crecimiento, 184, 330
- - descubrimiento penicilina, 11

- - deterioro bacteriano de los alimentos frente a daño por, 330
- - eucariontes, 5, 72
- - *Mucor*, 5f, 329c, 330, 701
- - mucosos, 4, 266f, 342g, 344f, 345f
- - organismos anaerobios, 325
- - pan, 5f, 192, 196c, 326
- - *Penicillium*, 799
- - pH y crecimiento, 153
- - presión osmótica y crecimiento, 184
- - recuento de placas, 172
- - Reino Fungi, 270
- - saprófitos, 326
- - toxinas, 432
- filamentosos acuáticos (Oomycota), 333c, 335, 336f
- - descomponedores de algas, 335
- - parasitarios, 333c, 336
- - Stramenopila, 335
- identificación por microscopio, 273
- ketoconazol en tratamiento de, 552c
- líquenes y, 331g, 332f
- médicamente importantes, 326, 329c
- metabolismo de, 321c, 325
- métodos de identificación de, 321
- micología como estudio de, 12g, 321g
- *Mucor*, 5f, 329, 329c, 701
- mucosos plasmodiales, 342g, 345f
- de la muerte *Amanita phalloides*, 432
- pared celular, 36, 80, 96, 321c, 556c, 564
- patógenos, 320, 328, 329c, 433, Véase también *Micosis*
- penicilina producida por, 11
- *Penicillium*, tecnología de rDNA y, 241
- productores de toxinas, 330, 432
- pruebas de identificación rápida para, 276
- queratina y, 418
- quitina en la pared celular, 37
- rangos de pH tolerados por, 34, 325
- reglas para denominación y, 269
- reproducción en, 4, 320f, 322, 324f, 325f, 326f, 327f
- - hifas aéreas y, 322
- requerimientos nutricionales, 4
- saco (Ascomycota), 271f, 327, 327f, 329c, 600r
- - ciclo vital *Talaromyces*, 327f
- simbióticos (micorrizas), 321g
- del suelo (reservorio de infección), 329, 329c, 331, 399
- teleomorfos, 327g
- usos biotecnológicos de, 330
- usos humanos de, 321
- yodo activo contra, 188

Hooke, Robert, 6, 52

Hormigas
- coloradas, 335, 337
- cortadoras de hojas, 321
- cultivadoras de hongos, 321

Hormona de crecimiento bovina (bGH), 258, 258c

Hormona de crecimiento humana (hGH), 252c
- fermentación industrial en producción, 801
- producida por *E. coli* genéticamente modificada, 239

Hormona crecimiento porcina (pGH), 258c

Hormonas
- genéticamente modificadas
- - hormona crecimiento bovina (bGH), 258, 258c
- - hormona crecimiento humana (hGH), 239, 240f, 252c
- - hormona crecimiento porcina (pGH), 258c
- - insulina, 2, 239, 248, 251, 252c, 802
- - somatostatina, 251
- gonadotropina coriónica humana (hCG), 510
- proteínas, 39

Horquilla replicación (DNA), 206, 207f
- bacterias *E. coli*, 208, 209f
- eventos (resumen), 208f

Hospitales, Véase también *Infecciones intrahospitalarias (IIH)*
- control infecciones intrahospitalarias, 405
- estrategias precauciones universales, 541
- lámparas UV en control microbios, 185
- *Serratia marcescens* y, 300
- sistemas ventilación, 404
- suministro de agua
- - *K. pneumoniae* y, 73, 83, 85, 91, 94
- - *Legionella* y, 690
- técnicas descontaminación, 194
- trabajadores, resistencia antibióticos, 572
- tratamientos, 404
- Unidades de Cuidados Intensivos, 404
- vías suministro agua, *Legionella* y, 298

HPV (papilomavirus humano), 381
- cánceres cuello uterino por, 381
- vacuna, 381, 493c

HSV-1, Véase *Virus herpes simple*

HSV-2, Véase *Herpes genital (virus herpes simple tipo 2/HSV-2)*

HTLV-1 y HTLV-2 (virus leucemia células T humanas), 381, 383c

Huella o impronta de DNA, 205, 254g, 256f, 280f, 280g, 284c, 285c

Huellas mucilaginosas, bacterias *Myxococcus* y, 54r, 301, 302f

Huésped definitivo, 340g, 352c
- de determinados helmintos parasitarios, 352c
- de *Echinococcus granulosus*, 348, 349f, 352c
- de *Plasmodium vivax*, 341f
- seres humanos como, 348
- de *Taenia saginata*, 348, 352c
- de *Taenia solium*, 348, 352c

Huésped intermediario, 340g, 352c
- algunos helmintos parasitarios, 352c
- *Echinococcus granulosus*, 348f, 352c
- *Paragonimus kellicotti*, 346f
- *Plasmodium*, 340, 340f
- seres humanos, 348

Huéspedes
- ambientes helmintos parasitarios, 343
- comprometidos, 403f, 404g
- daño celular por patógenos bacterianos, 424
- defensas
- - anticuerpos IgA y, 423
- - evasión por patógenos, 430, 432c
- - fagocitosis, cápsulas bacterianas y, 421
- - inmunidad innata y, 439, 442g
- - penetración por patógenos, 418, 419c, 423f, 434f
- - virulencia y, 420, 420g
- definitivos, 340g, 352c, Véase también *Huésped definitivo*
- ingreso patógenos, 419, 419c
- interacciones, enfermedades infecciosas emergentes y, 407
- interacciones, y terapia fagos virales, 360, 575
- intermediarios, 340g, Véase también *Huésped intermediario*
- - virales (células mamífero en cultivo), 250
- penetración patógenos, 419c, 421, 423f, 434f

Huevos
- alergias alimentarias y, 521
- crudos, *Salmonella tennes* y, 285, Véase *Brote y*
- embrionados, para cultivo de virus, 367, 367f, 506
- - animales, 367, 367f
- - virus de la gripe cultivados en para elaborar vacuna, 496f

Humidificadores, reservorios infección, 405

Humira® (adalimumab), 501

Humores (líquidos orgánicos), 469

Huso mitótico, 102

*Hyphomicrobium*, género/especies, 293, 294f

I

*I Want te Kit* (prueba detección sistemática ITS), 752f, 752r, 753r

Ibuprofeno, 453
- reducción fiebre, 455

ICTV (Comité Internacional Taxonomía Virus), 272, 362

Identificación de microorganismos, 272
- características metabólicas, 273, 276f
- características morfológicas, 273
- citometría flujo, 279g, 507
- cladogramas y, 284f, 284g
- claves dicotómicas y, 276f, 284
- composición bases DNA, 280g
- examen microscópico, 273
- fagotipificación, 278g, 280f, 714
- formulario informe laboratorio (ejemplo), 274f
- hibridación ácidos nucleicos, 281g, 282f, 283
- huella DNA, 205, 254g, 256f, 280f, 280g, 284
- métodos identificación rápidos, 276g, 277f
- patrones nutricionales, 136, 138f
- perfiles ácidos grasos (pruebas MEAG), 279g
- procariontes, 272
- pruebas actividad enzimática, 273, 276f
- pruebas aglutinación portaobjetos, 277g, 278f
- pruebas amplificación ácidos nucleicos (PAAN), 281g, 752r
- pruebas bioquímicas, 272, 276f, 277f
- pruebas reacción metabólica, 273, 276, 276f
- pruebas serológicas, 277g, 278f, 279f
- reacción en cadena polimerasa (PCR), 259r, 281, 369
- relación taxonomía, 264
- tinción diferencial, 273
- Western blot, 278f, 278g

Identificación numérica, 276g

Idiofase, 802g

IFN (interferones), 460g, Véase también *Interferones (IFN)*

IgA, 473g, 474c, 474f, 480, 676

IgA proteasas, 423g

IgA sérica, 473

IgD, 473, 474c, 474f, 474g
- activación células B para producir anticuerpos y, 474

IgE, 472, 474c, 474f, 474g
- reacciones alérgicas y, 474, 516, 516c, 517f

IgG, 473g, 474c, 474f, 478, 486, 486f, 503
- inmunocomplejos y, 524
- materna, inmunidad pasiva feto y, 473
- proceso desensibilización y, 521g

IgM, 474c, 474f, 476, 477, 485, 485f, 503, 504f, 522

IIH, Véase *Infecciones intrahospitalarias*

IL-1, Véase *Interleucina-1 (IL-1)*

IL-12, Véase *Interleucina-12 (IL-12)*

Iluminación de campo claro, 55g, 57f, 62c

Iluminador, microscopio óptico compuesto, 53f, 53g

Imágenes tridimensionales
- microscopio CID y, 56, 58f, 63c
- microscopio confocal y, 58, 58f
- microscopio fuerza atómica (MFA) y, 61, 61f, 64c
- microscopios electrónicos barrido (MEB) y, 60f, 61

Imidazoles, 564, 564g, 700

Imipenem, 85, 85r, 554c, 559

Imiquimod (Aldara®), 566, 590, 764
- condilomas acuminados, 766r

Impétigo, 311, 434, 583f, 583g, 586r
- ampollar, 583
- neonatal (pénfigo neonatal), 583g
- no ampollar, 583, 583f

Implantes (médicos)
- biopelículas y, 16, 16f, 527r
- colonización bacteriana, 527r
- dióxido de carbono supercrítico en descontaminación, 194
- irradiación, 797
Incidencia enfermedad, 396g
Incineración, esterilización y, 183, 186c
Inclusiones células procariontes, 76f, 90, 91g
Inclusiones lipídicas, 91g
Inclusiones similares imanes (magnetosomas), 92g
Incubadoras, dióxido carbono, 160
Indicadores, esterilización, 181, 182f
Índice metabólico, aumento con fiebre, 455
Índice refracción, 54g, 56f
Índice terapéutico, antibióticos y, 574
Índigo, producido bacterias, 3r
Indinavir, 542f, 543, 566
Individuos sensibilizados, 516
Indol, 3r
Inducción, 214g, 216f
Industria alimentaria, Véase *Producción de alimentos*
Industria de las bebidas, *Aspergillus niger* usado en, 330
Industria minera, microbios usados, 239
Infección diarreica por *Cyclospora*, 343c, 735g, 737r
Infección focal, 397g
Infección generalizada (infección sistémica), 397g
Infección HIV, 534
- activa, 535, 535f, 537f
- análisis APTIMA, 540
- ausencia progresión largo plazo, 539
- bancos sangre y, 730r
- caso clínico, 238, 245, 248, 250, 253
- célula T infectada, 441f
- células T CD4+ y, 5f, 430, 535f, 536, 536f, 538f, 542f
- como enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- desarrollo vacunas y, 251, 537
- distribución mundial casos, 541, 541f
- ELISA en detección, 278g, 509, 540
- esquemas terapéuticos, 542, 566
- - alfa-interferón y, 460
- - factor estimulante colonias y, 252c
- - inhibidores fusión/ingreso celular y, 542, 542f, 566
- - inhibidores integrasa y, 542f, 543, 566
- - inhibidores maduración y, 543g
- - inhibidores proteasa y, 542f, 543, 566
- - inhibidores transcriptasa inversa y, 542f, 543, 566
- - interleucina 12 (IL-12) y, 471r
- - quimioterapia, 542, 542f, 565
- fármacos antivirales en tratamiento, 565
- fases, 537, 538f
- infección viral persistente y, 383c
- latente, 536, 536f, 537f
- métodos diagnósticos, 540
- primeros casos conocidos, 358, 535
- progresión, 507, 538, 538f
- recién nacidos madres HIV-positivas, 539
- recuentos celulares durante estadios, 537
- resistencia, 539
- sobrevivientes largo plazo, 539
- supervivencia, 539
- transmisión, 239, 245, 248, 250, 253, 540
- Western blot en confirmación, 278g, 511, 540
Infección/infecciones, 390g
- enfermedad frente a, 390
- farmacorresistentes, 11
- focales, 397g
- intoxicación frente a, 426
- intrahospitalarias, Véase también *Infecciones intrahospitalarias (IIH)*
- larva migratoria, 350
- *Leishmania tropica* (leishmaniasis cutánea), 650r, 667f, 667g
- levaduras, 330g, Véase también *Candidiasis (infección levaduras)*
- locales, 397g
- micóticas, 328, 329c
- períodos incubación y, 398f, 398g, 419c, 429
- primarias, 397g
- propagación, 398, 400c, 433
- - reservorios infección, 398
- - transmisión, 399, 400c, 402c, 402f
- secundarias, 397g
- - dificultad tratamiento pacientes hospitalizados, 404
- sistémicas (generalizadas), 397g
- subclínicas (inaparentes), 397g, 486
- teoría germinal enfermedad y, 8
- transmitidas por agua, 781
- tubo digestivo frente a intoxicación, 712g
Infecciones asociadas con alimentos, fagotipificación para rastreo de, 279
Infecciones cutáneas estafilocócicas, 2, 15, 17, 581
Infecciones domiciliarias en convalecientes, Véase *Infecciones intrahospitalarias (IIH)*
Infecciones estreptocócicas
- eficacia sulfas durante Segunda Guerra Mundial, 549
- faringe, 161, 678f, 678g, 681r
- piel, 395, 583, 584f
Infecciones extrahospitalarias, 593, 595, 597
- por MRSA, 19, 571
Infecciones genitales
- *Chlamydia trachomatis* y, 410f
- *Trichomonas vaginalis* y, 338, 339f
Infecciones geriátricos, Véase *Infecciones intrahospitalarias (IIH)*
Infecciones gramnegativas resistentes imipenem, 91
Infecciones inaparentes (infecciones subclínicas), 397g, 486
Infecciones intrahospitalarias (IIH), 389, 402g, 411r
- *Acinetobacter baumanii* y, 298, 403c
- antes cirugía aséptica, 176
- bacteriemia, 404, 404c, 411r
- biopelículas y, 16, 16f, 156
- brote norovirus y, 178, 192, 194
- cadena de transmisión y, 403f, 404
- causas, 403, 403f
- *Clostridium difficile* y, 18, 389
- coste, 572
- diarrea y, 403, 403c, 405, 406, 412
- *Enterobacter*, 299, 311, 640
- *Enterococcus*, género/especies y, 311, 403c, 640
- enterococos resistentes vancomicina (VRE) y, 406c, 559g, 640
- escuelas y, 178, 192, 194
- estafilococos y, 403, 403c, 411r
- - *Staphylococcus aureus*, 17, 309
- fiebre puerperal mediados siglo XIX, 9, 408
- hospitales y, 402, 403f
- huéspedes comprometidos y, 403f, 404g
- infección tras inyección anestesia, 193r
- infecciones secundarias y, 404
- *Klebsiella pneumoniae* y, 73, 83, 85, 91, 94, 403c
- medidas de control, 176, 405
- microbios gramnegativos y, 403, 403c
- microbios grampositivos y, 403, 640
- microbios involucrados, 403, 403c
- patógenos oportunistas y, 403, 403c
- patógenos resistentes antibióticos y, 403, 517
- Primaxin, 559
- principales localizaciones corporales afectadas, 404, 404c
- *Pseudomonas aeruginosa* y, 403, 403c
- respuestas sistema inmunitario, 404
- riesgos procedimientos/dispositivos invasivos, 16, 16f, 404
- sepsis, 639, 643r
- *Serratia marcescens* y, 300
- seudomonas responsables una en diez, 298
- tasas, 402, 403c, 404c
- transmisión enfermedad, 403c, 403f, 404, 404c
Infecciones latentes (virales), 382g, 383c, 383f
- ejemplos, 383c
- infección HIV, 383c, 535, 537f, 538f, 541
- provirus y, 378, 379f, 536, 537f, 538f
Infecciones micóticas (micosis), 320, 328g, 329c, 595g
- caso clínico, 321, 328, 330
- cutáneas, 329c, 329g, 564, 595, 596f
- emergentes (*Cryptococcus gattii*), 331
- oportunistas, 329g
- sistémicas, 328g
- subcutáneas, 329g, 596
- superficiales, 329g
- tasas crecientes de, 12
Infecciones por mordeduras de animales
- gato, 301, 624f, 645, 649r
- murciélago, 620, 624, 624f, **624**, 625r, 662r
- perro, 301, 624f, 646, 649r
- rata, 646, 649r
Infecciones por mordeduras humanas, 647
Infecciones nosocomiales, Véase *Infecciones intrahospitalarias (IIH)*
Infecciones parasitarias
- ataques sistema inmunitario, 475, 483, 485f
- aumento eosinófilos, 447
- aumentos IgE, 475
- piel, 596, 598f
- primeras 20 causas muerte, 319
Infecciones posoperatorias, principales sitios, 404c
Infecciones *Pseudomonas*, 586, Véase también *Pseudomonas aeruginosa*
Infecciones respiratorias, *Serratia* y, 300
Infecciones del torrente sanguíneo
- infecciones intrahospitalarias y, 402c, 403c
- *P. fluorescens* (caso clínico), 150, 162, 172, 1560r
Infecciones transmisión sexual (ITS), 306, 751g
- bacterianas, 750, 764r, 766r
- chancroide (chancro blando), 301, 410f, 761g, 766r
- clamidias, 305, 418, 419c, 560, 751, 752r, 756, 766r, Véase también *Chlamydia, género/especies; Chlamydia trachomatis*
- condilomas acuminados, 365c, 376, 418, 566, 763f, 763g, 766r
- diagnóstico, kits pruebas domiciliarias, 752r
- enfermedad inflamatoria pélvica, 757f, 757g, 766r
- epidemia, 17
- gonorrea, 296, 751, 766r, Véase también *Gonorrea*
- herpes genital, 396, 565, 566f, 593, 762f, 762g, 766r
- linfogranuloma venéreo, 306, 760g, 766r
- puertas entrada, 418, 418c
- puertas salida, 433
- sida, Véase *Sida*
- sífilis, 19, 307, 757g, 758f, 759f, Véase también *Sífilis*
- tricomoniasis, 752r, 764f, 764g, 764r
- uretritis no gonocócica, 306, 419c, 452, 755g, 766r
- vaginitis, 312, 343c, 761f, 761g, 764r, Véase también *Vaginitis*
- vaginosis bacteriana, 761f, 761g, 764r
Infecciones urinarias (IU), 72, 390, 749

- *E. coli*, 299
- endotoxina causante, 429c
- enfermedad infecciosa emergente, 405c
- *Enterobacter* y, 299
- *Enterococcus faecalis* y, 311
- *Enterococcus faecium* y, 311
- enterococos resistentes vancomicina y, 406c
- fluoroquinolonas en tratamiento, 562
- intrahospitalarias, 403c, 404c, 749
- *Proteus*, 299
- pruebas domiciliarias, 752f, 752r
- - tratamiento más rápido y, 753r
- *Pseudomonas* y, 296
- sulfas en tratamiento, 563
- tetraciclinas en tratamiento, 561
- *Trichomonas vaginalis*, 338, 339f

Infecciones vaginales, Véase *Vaginitis*
- por levaduras, miconazol en tratamiento, 564, 564f

Infecciones virales
- crónicas, 382g, 383c, 383f
- latentes, 382g, 383c, 383f
- persistentes, 382g, 383c, 383f
- recuento leucocitos y, 441r
- resistencia, modificada plantas cultivo, 257
- silenciamiento génico y, 251
- sitios unión y desarrollo fármacos, 373

Infertilidad
- enfermedad inflamatoria pélvica, 757, 766r
- infección clamidia y, 756

Inflamación, 439, 452g, 454f, 463c
- activación complemento y, 456, 456f, 456g, 457, 459f, 460f, 478f, 479
- aguda/crónica, 453
- anticuerpos monoclonales en tratamiento, 501g
- etapas, 452, 454f
- funciones, 452
- migración fagocitos/fagocitosis, 454, 454f
- respuesta inflamatoria crónica, 453
- segunda línea de defensa, 452
- signos/síntomas, 453
- tejido cicatrizal y, 455

Infliximab (Remicade®), 501

*Influenzavirus*, 19, 695, 696c, 696f, 702r
- A2, 361f
- cambios antigénicos y, 364r
- espigas hemaglutinina (HA), 695, 696f
- espigas neuraminidasa (NA), 695, 696f
- período incubación, 419c
- puertas entrada, 418c
- reservorios/modo transmisión, 400c
- variación antigénica y, 423g

Información genética
- flujo, 205, 205f
- localización en célula bacteriana, 76f, 90
- traducción, 209, 211
- transcripción, 209g, 210, 210f
- de virus, 381

Informe de casos
- *MMWR* de los CDC y, 410g
- usos para establecer la cadena de transmisión, 409

*Informe semanal de morbilidad y mortalidad (MMWR)*, 410g, 412

Ingeniería genética, Véase *Modificación genética*

INH (isoniazida), 17, 552c, 554c, 559g, 562, 687

Inhalación patógenos, Véase *Microorganismos transmisión aérea*

Inhibición alostérica, 116f, 116g

Inhibición por colorantes básicos, 84c

Inhibición por contacto, 431g

Inhibición enzimas, 116, 116f

Inhibición por producto final (inhibición por retroalimentación), 116f, 116g, 214f

Inhibición por retroalimentación (inhibición por producto final), 116f, 116g
- en regulación de la expresión génica, 214
- en regulación de la producción de aminoácidos, 117

Inhibición síntesis metabolitos por antimicrobianos, 551f, 552, 555c, 563

Inhibidores competitivos de enzimas, 115g, 116f
- de síntesis de metabolitos esenciales, 551f, 553, 555c, 563, 563f

Inhibidores de la entrada, 542, 542f, 565

Inhibidores de enzimas alostéricas, 116, 116f
- inhibición por retroalimentación (producto final), 116, 116f

Inhibidores de la fusión, 565
- para tratar infección por HIV, 543, 543f, 565

Inhibidores del ingreso en la célula, 542f, 543, 565

Inhibidores integración genoma, 565

Inhibidores integrasas, 542f, 543, 566
- tratamiento infección HIV, 542, 542f, 565

Inhibidores maduración, 543g

Inhibidores no competitivos enzimas, 116f, 116g

Inhibidores no nucleósidos, 566g

Inhibidores no nucleósidos transcriptasa inversa (INNTI), 543

Inhibidores nucleósidos transcriptasa inversa (INTI), 543

Inhibidores pérdida cubierta, 565

Inhibidores proteasa, 543, 543f, 565, 565g

Inhibidores de la salida, 565

Inhibidores síntesis ácidos nucleicos, 556c, 565

Injertos, 529

Inmunidad, 10g, 442g
- activa, naturalmente o artificialmente adquirida, 486, 486f
- adaptativa, 440r, 442g, 468, 469g, Véase también *Inmunidad adaptativa*
- celular, 468, 470g, 479, 488f, Véase también *Inmunidad celular*
- colectiva, 397g, 493g, 593, 610
- - reaparición tos ferina y alteración, 683r
- como algo que se puede adquirir, 469
- descubrimiento, 10
- humoral, 468, 469g, 475, 488f, Véase también *Inmunidad humoral*
- ilustración destacada, 440r
- innata, 439, 440r, 442g
- - adaptativa frente a, 442g
- mecanismos activación, 442
- pasiva, naturalmente o artificialmente adquirida, 486, 486f
- población, propagación enfermedad y, 397
- primera línea defensa, 440r, 442, 463r
- - factores físicos, 442, 443f, 444f, 463c
- - factores químicos, 444, 463c
- - microflora normal, 445g
- - piel y mucosas, 442, 463c
- reseña, 442
- segunda línea defensa, 440r, 446
- - fagocitos, 449
- - fiebre, 455
- - inflamación, 452g
- - sustancias antimicrobianas y, 456
- tasas vacunación y, 397, 499r
- tercera línea defensa, 440r, Véase también *Linfocitos*

Inmunidad activa, 485, 485f
- artificialmente adquirida, 486f, 487g
- naturalmente adquirida, 486f, 486g

Inmunidad adaptativa, 423, 440r, 442g, 468, 468g
- activa, 485, 485f
- - artificialmente adquirida, 486f, 487g
- - naturalmente adquirida, 486f, 486g
- antígenos, 471g, 472f
- celular, 468, 470g, 488f, Véase también *Inmunidad celular*
- como sistema dual, 469g, 488f
- como tercera línea de defensa, 440r
- componente de memoria de, 442, 468, 485, 486f
- especificidad de, 442
- humoral, 468, 469g, 475, 488f, Véase también *Inmunidad humoral*
- no propio frente a propio y, 469, 486, 488f
- papel de la linfa en, 638
- papel de la sangre en, 638
- pasiva
- - artificialmente adquirida, 486f, 487g
- - naturalmente adquirida, 486g, 487f
- respuesta primaria, 469, 481, 485, 486, 486f
- respuesta secundaria, 469, 486f, 486g
- resumen, 488f
- tipos de, 486, 486f
- tipos/función celulares en, 440c

Inmunidad adquirida, Véase también *Inmunidad adaptativa*
- activa frente a pasiva, 486, 486f
- natural frente a artificial, 486, 486f

Inmunidad artificialmente adquirida
- activa, 485f, 487g
- pasiva, 486f, 487g

Inmunidad celular, 468, 469g, 479, 489f
- activación por interleucina-12, 471r
- antígenos intracelulares, 479, 488f
- ausencia congénita de timo y, 533
- células dendríticas, 480f, 480g
- células natural killer (NK), 484g, 485c
- células presentadoras de antígenos, 480
- células principales que actúan en, 485c
- células T, 469, 478
- - células citotóxicas, 440c, 481g, 483, 483f, 539
- - células helper, 440c, 475, 475f, 481f, 481g, 482f, 485c
- - células reguladoras, 440c, 483g, 485c
- citocinas y, 470g
- citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, 484, 485f
- macrófagos activados, 482f, 485c
- proceso de respuesta, 479

Inmunidad colectiva, 397g, 493g, 593, 610
- reaparición tos ferina y fracaso, 683

Inmunidad humoral, 468, 468g, 475, 489f, Véase también *Anticuerpos (inmunoglobulinas)*
- células B y, 475, 476f, 477f
- citotoxicidad mediada células dependiente anticuerpos, 477, 477g, 478f
- memoria inmunológica y, 485
- proceso respuesta, 475
- resección bazo, 484, 534
- respuesta primaria, 486, 486f
- respuesta secundaria, 486f, 486g
- título anticuerpos y, 486f, 486g, 504f, 504g

Inmunidad innata, 439, 439r, 442g, 447g, 467, Véase también *Inmunidad*
- caso clínico, 442, 448, 452, 456, 461, 464
- células *natural killer* (NK), 440c, 440r, 446f, 463c, 484g, 485c
- factores físicos, 442
- factores químicos, 444
- fagocitos, 440r, 447c, 449g, 451f, 463c, 637
- fiebre, 455g

Inmunidad innata *(Cont.)*
- inflamación, 452g, 454f
- microflora normal y, 445g
- mucosas y, 442
- papel sangre
- papel sistema linfático, 448, 448f
- piel y, 442, 443f
- primera línea defensa, 440r, 442, 463r
- reseña, 442
- resumen, por componente/funciones, 463c
- segunda línea defensa, 440r, 446, 463, 463c
- sustancias antimicrobianas, 456, 463c
- - interferones, 460g, 461f
- - péptidos antimicrobianos, 462g, 575
- - segunda línea defensa, 442, 456
- - sistema complemento, 456g
- tipos/función celulares, 440c

Inmunidad pasiva
- adquirida, 486f, 487g
- gammaglobulina para transferir, 487
- natural (nacimiento), 486f, 486g

Inmunización, 469, 486f, 487g, Véase también *Vacunación (inmunización)*
- de la infancia, 492, 613, 682r
- - autismo y, 500, 683r
- - calendario recomendado para, 495c
- de refuerzo, 407, 495, 496, 496c, 613
- - para combatir el resurgimiento de pertussis, 683r

Inmunodeficiencias, 533f, 533g, 534c
- adquiridas, 533g, 534c
- combinada grave, 14, 534c
- congénitas, 533g, 534c
- selectiva IgA, 534c

Inmunoelectroforesis, 504g

Inmunofluorescencia (IF), 57g, 58f, 63c, 341, 507g, 508f, Véase *Técnicas de inmunofluorescencia*
- directa, 507g, 508f, 621g
- - DFA-TP, 760g
- - en giardiasis, 734
- indirecta, 507g, 508f
- - para detectar sífilis (FTA-ABS), 58f, 760g

Inmunógenos, 472, Véase también *Antígenos*

Inmunoglobulinas (Ig), 472g, Véase también *Anticuerpos (inmunoglobulinas)*
- antibotulínica, 616
- antihepatitis B (HBIG), 728
- antitetánica, 613
- antivaccinia, 591
- clases, 472, 473c
- cuadro sintetizado, 474c
- fijación complemento y, 474c
- funciones, 474c
- humana antirrábica (RIG), 621g
- IgA, 473g, 474c, 474f, 480, 676
- IgD, 473, 474, 474c, 474f, 474g
- IgE, 472, 474c, 474f, 474g, 515, 515c, 517f
- IgG, 473g, 474c, 474f, 478, 486, 486f, 503, 521, 523
- IgM, 474c, 474f, 476, 485, 485f, 503, 504, 504f, 522
- localización corporal, 474c
- peso molecular, 474c
- sérica, Véase *Gammaglobulina*
- transferencia placentaria, 486
- tratamiento hepatitis A, 728r

Inmunología, 11, 11g, 492
- aplicaciones prácticas
- - herramientas diagnósticas, 501
- - vacunas, 487g, 493g
- diagnóstica, 500, Véase también *Pruebas diagnósticas*
- edad de oro, 497
- futuro, 511
- historia inicial, 469, 493, 500

Inmunología diagnóstica, 501, Véase también *Pruebas diagnósticas*

Inmunosupresión, cirugía trasplante, 531

Inmunoterapia, 532g

Inmunotoxina, 533g

Inmunotransferencia (Western blot), 278g, 279f, 368, 511g

INNTI (inhibidores no nucleósidos transcriptasa inversa), 543

Inoculación accidental, 395

Inoculación huevos embrionados con virus animales, 367, 367f, 496f, 497

Inóculo, 156g

Insecta (clase), 351, 353c

Insecticidas
- control mosquitos, 659r
- hormigas coloradas y, 337
- reacciones alérgicas toxina *Bacillus thuringiensis* (BT), 260
- tratamiento pediculosis, 597

Insectos
- como artrópodos, 320f
- como eukarya, 5
- como vectores, 353c
- enfermedades transmitidas por, 353c, 434
- exoesqueleto quitina, 96
- hematófagos, 215r, 338, 664
- influencia evolutiva bacterias *Wolbachia*, 297r
- irradiación, 797
- en productos alimenticios, 797c
- relaciones simbióticas, 94r
- resistencia plantas, e ingeniería genética, 14
- toxina *Bacillus thuringiensis* y, 309, 309f
- virus vegetales que pueden multiplicarse en, 384
- *Wolbachia* como simbiontes, 295, 297r

Insomnio familiar fatal, 383

Instrumentos quirúrgicos
- artroscópicos, esterilización de, 193
- endotoxinas y, 428, 433, 435
- laparoscópicos, esterilización, 193

Insuficiencia cardíaca congestiva, por enfermedad del gusano del corazón, 351

Insulina (humana), 251
- bacterias *E. coli* usadas en producción, 252c
- biotecnología y producción, 202r
- enzimas microbianas usadas en producción, 2
- fermentación industrial en producción, 801
- genes químicamente sintetizados, 248
- genéticamente modificada, 251, 252c
- tecnología rDNA y producción, 251

Interacciones intercelulares
- papel del glucocáliz en, 96
- proteínas involucradas en, 85

Interacciones virus-huésped, investigación terapia fágica y, 361, 575

Interferencia RNA (RNAi), 251g

Interferones (IFN), 12, 431g, 460g, 461f, 463c, 471g, 566
- α, 252c, 460g, 461f
- β, 252c, 460g, 461f
- - para tratamiento de esclerosis múltiple (Betaferon), 460
- - para tratamiento de osteoporosis (Actimmune), 461
- como citocinas, 460, 470
- como fármacos antivirales, 460, 461f, 556c, 565
- como posibles agentes antineoplásicos, 460
- como productos rDNA, 252c, 460
- descubrimiento, 11
- efectos colaterales, 460
- γ, 249, 250f, 252c, 460g
- - *E. coli* genéticamente modificada para producción de, 249, 250f
- genes químicamente sintetizados y producción, 248
- mRNA interferón (mRNA IFN), 461f
- recombinantes (rIFN), 460
- segunda línea defensa huésped, 463c
- sensibilidad viral, 359c
- tipos humanos, 460
- toxicidad y, 460

Interleucina 1 (IL-1), 428, 428f
- fiebre y, 455

Interleucina 12 (IL-12), 431, 471r
- enfermedad Crohn y exceso, 471r, 518r
- éxito tratamiento psoriasis, 471r
- HIV y, 471r
- respuesta humoral y, 471r
- tratamiento "bala mágica" promisorio, 471r
- virus sarampión y, 471r

Interleucinas, 470g, 471r
- genéticamente modificadas, 252c

Intestino delgado, 448f
- enzimas, destrucción mayoría bacterias, 418
- helmintos parasitarios y, 352c

Intestino grueso, 448f
- antagonismo microbiano, 391
- helmintos parasitarios y, 352c
- microflora normal, 392c

Intestino, microflora normal, 299, 306, 392c, 709

INTI (inhibidores nucleósidos transcriptasa inversa), 543

Intolerancias alimentarias, 521

Intoxicación, 425g
- alimentaria, 426, 426c, Véase también *Gastroenteritis*
- - algas responsables de, 332
- - botulismo, Véase *Botulismo*
- - *Clostridium perfringens*, 427c
- - endosporas y, 92
- - estafilocócica, 310, 427c, 713f, 713g, 726c
- - exotoxinas causantes de, 427c
- - mariscos, 335, 343c, 433
- - *Salmonella* y, Véase *Salmonelosis*
- - síntomas, 427c
- - vectores transmisores de bacterias causantes de, 400
- botulismo como caso especial, 713
- por cornezuelo del centeno (ergot), 432g, 732, 732g, 737r
- estafilocócica, 713, 713f
- infección frente a, 320f, 425, 712g
- paralítica mariscos (IPM), 335g, 343r, 433
- sanguínea, Véase *Septicemia*
- tubo digestivo, 712g

Intradermorreacción tuberculínica, 500, 525, 685g, 687f

Intrones, 207c, 211g, 214f, 247f, 247g, 253
- viroides y, 383

Invasinas, 423g, 434f

Investigación agua, 734

Investigación médica, importancia tecnología rDNA, 251

Investigación RNA viral, 540

*Investigación U.S. Geological Survey*, nanotecnología y, 256

Investigación/detección sistemática genética, 254g, 260

Ion amonio, 131, 774
- en compuestos de amonio cuaternario, 191, 191f

Ion calcio, microscopia confocal para observar distribuciones/concentración, 58

Ion cloruro (Cl-), en sal de mesa, disuelto en agua, 32f

Ion ferroso, como fuente de energía, 139

Ion hidróxido, 32, 33f, 34

Ion sulfato (SO42-), 126, 154

Iones, 27g, 28f

Iones carbonato, 773

Iones hidrógeno, equilibrio ácido-básico y, 33, 33f

Iones metales pesados, 114

Iones metálicos, cofactores, 113f

Ionización (disociación), 32f, 32g, 33f

IPM (intoxicación paralítica mariscos), 335g, 343c, 433

IPV (vacuna antipoliomielítica inactivada), 619

Irradiación con cobalto 60, 797

Irradiación productos alimenticios, 797
- aceleradores electrones, 797, 797f
- dosis necesarias destrucción diversos organismos, 797c
- procesamiento rayos gamma, 798, 798f
Isetionato propamidina, 599r, 603
Isobutanol, 807
Isobutiraldehído, 807
Isocitrato liasa, 113c
Isoinjertos, 530g
Isoleucina (Ile)
- *E. coli* y síntesis, 117
- fórmula estructural/grupo R característico, 41c
Isómeros, 36g
- aminoácidos, 39, 39f
Isoniazida (INH), 17, 552c, 554c, 559g, 562, 687
Isoprenoides, 250
Isopropanol (alcohol fricciones), 34
- desinfectante, 188, 196c
*Isospora belli*, asociada a sida, 540c
Isotiocianato de fluoresceína (FITC), 57, 507
Isótopos, 25
Isotretinoína (Accutane®), 444, 590
Isquemia, 646g
Itraconazol, 564, 596, 699
ITS, Véase *Infecciones transmisión sexual (ITS)*
Ivermectina, 557c, 567
- aplicaciones veterinarias, 567
- producida por *Streptomyces avermectinius*, 567
- tratamiento pediculosis, 597
Iwanowski, Dimitri, 12, 13
*Ixodes pacificus* (garrapata), 351f, 652
*Ixodes scapularis*
- vector *Babesia microti*, 340, 353c
- vector enfermedad Lyme, 652, 652f
*Ixodes*, género/especies, 353c
- vector babesiosis, 340, 353c
- vector enfermedad Lyme, 353c, 402c, 650
- - ciclo vital, 652f
- vector erliquiosis, 353c, 402c

**J**

Jabones y detergentes, 191, 191f, 196c
Jacob, Francois, 13, 214
Jacuzzis/saunas, erupciones y, 588
Janssen, Zaccharias, 52
Jenner, Edward, vacuna antivariólica y, 10, 493
Jerarquía taxonómica organismos, 270, 271f
Jeringas, transmisión sida, hepatitis B, 434
Jugo gástrico
- defensa química contra patógenos, 445g, 463c
- pH, 444
- toxinas no destruidas por, 445
Jugo de manzana contaminado, huella de DNA para rastreo, 256f
Jugos de fruta, técnicas de alta presión para conservación, 184

**K**

*Kala azar* (leishmaniasis visceral), 650r, 667
Kanamicina, 687
- concentración inhibitoria mímina (CIM), 569f
- resistencia, 233f
*Karenia brevis*, 335
Kefir (bebida láctea fermentada), 799
Kelp (algas pardas), 333c, 334
Ketek® (telitromicina), 555c, 561
Ketoconazol, 556c, 564, 581, 700
Kilómetro (km), 52c
Kitasato, Shibasaburo, 9f
Kits pruebas domiciliarias, ITS, 752r
*Klebsiella pneumoniae*, 275r, 300
- cápsula, 421
- - tinción, 67f
- caso clínico, 72, 81r, 85, 91, 94
- endotoxina lípido A y, 85
- infecciones intrahospitalarias y, 73, 81r, 85, 91, 94f, 402c
- resistente carbapenem, 201
- virulencia y, 420
*Klebsiella*, género/especies, 300g
- cápsula y virulencia, 77
- microflora normal intestino grueso, 392c
- microflora normal uretra, 392c
- plásmido resistencia R100 y, 232
Km (kilómetro), 52c
Koch, Robert, 7, 9, 9f, 394, 395f, 500, 644
Koji, 804g
*Komagataelia pastoris* (levadura), 252c
Kumiss (bebida láctea fermentada), 799
Kuru, 383, 632g, 632r

**L**

L-aminoácidos, 40, 40f, 81
L-isómeros, 40, 804g
Laboratorios con NBS-1 a NBS-3 (nivel de bioseguridad 1 a 3), 160
Laboratorios con NBS-4 (nivel de bioseguridad 4), 160, 161f
Laboratorios zonas cálidas, 160, 161f
*lac* permeasa, 214
Lacks, Henrietta, línea celular HeLa, 368
Láctico deshidrogenasa, 113, 113c
Lactobacillales, 310
*Lactobacillus acidophilus*, 445
*Lactobacillus delbrueckii*, 132c
*Lactobacillus delbrueckii bulgaricus*, usado en la elaboración de yogur, 799
*Lactobacillus plantarum*, chucrut y, 132c
*Lactobacillus*, género/especies
- caries y, 709
- como microflora normal
- - boca, 392c
- - intestino grueso, 390, 392c
- - uretra, 392c
- - vagina, 392c, 445, 748, 762
- fermentación y, 127, 130f, 132c
- importancia industrial, 132c, 310
- microbio requerimientos cultivo especiales, 159
Lactobacilos, 156
Lactoferrina, 157, 424, 461g, 715
Lactosa (azúcar leche), 36
- fermentación por bacterias entéricas, 276f
- gen *lacZ*, 216f, 243f
- genes estructurales *lac*, 215
- intolerancia y, 276f
- metabolismo en *E. coli*, 214, 216f, 217f
- operón *lac* y, 215, 372
- represor *lac*, 372
Lagartijas, 300
Lágrimas
- anticuerpos IgA, 473
- lisozima, 83, 444
- mecanismo protector, 444, 444f, 463c
Lagunas (estanques oxidación), 789
*Laminaria japonica*, 334
Lamivudina, 556c, 565, 730
Lámparas germicidas (UV), 185, 186c
Lancefield, Rebecca C, 12, 12f, 277
Landsteiner, Karl, 522
Lariam® (mefloquina), 552c, 567, 666
Laringitis, 677g
Larvicidas, control mosquitos, 659r
Latencia, 387c
- viral, 370, 381, 383c, 383f
Lavado manos
- medida más importante control de infecciones, 405
- técnica eficaz, 191
Lavado quirúrgico manos, 188, 196c
LCR, Véase *Líquido cefalorraquídeo*
Leche
- alergias alimentarias y, 521
- contaminada, *Coxiella burnetti* y, 298
- dilución seriada, 167
- evaporada, 334
- fermentación y, 132c
- *Listeria*, citometría flujo detección, 280
- materna, anticuerpos IgA, 474
- - transmisión de hepatitis B a través de, 727
- pasteurización, 8, 182, 186c
- recuento número bacterias, 169
- vaca lechera, hormona crecimiento bovina y, 258, 258c
Lechuga, brote infección norovirus, 259r
Lectinas, 457f, 457g
- lectina unión manosa (LUM), 457f, 457g
- unión, 339
Lederberg, Joshua, 13
*Legionella pneumophila*
- enfermedad legionarios, 298, 394, 690, 694r
- síntesis fosfoproteínas por bacterias y, 45
*Legionella*, género/especies, 298g
- colonización líneas agua caliente/aire acondicionado hospitales, 298
Legionellales, 298g
Legionelosis (enfermedad legionarios), 298, 394, 690g, 691r
- brote (estudio casos), 694r
- como enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- eritromicina eficaz, 561
Legumbres, nódulos raíces, 776, 777f
*Leishmania* (protozoos), 319, 343c, 667
- capacidad supervivencia fagocitos, 452
*Leishmania braziliensi*, 650r, 667
*Leishmania donovani*, leishmaniasis visceral, 650r, 667
*Leishmania major*, 667
Leishmaniasis, 343c, 452, 650r, 667f, 667g
- americana, 667
- cutánea, 650r, 667f, 667g
- estrategias terapéuticas, 622c
- mucocutánea, 650r, 667
- visceral (*kala azar*), 650r, 667
Lejía (de uso doméstico)
- para desinfectar agua para beber, 189
- para desinfectar norovirus, 194
- mecanismo de acción, 449
Lengua, 676f
- microflora normal, 15f
Lente condensadora del microscopio, 53f, 53g, 56f, 57f
Lentes de contacto
- colonización por biopelículas, 421
- conjuntivitis y, 602
- peróxido de hidrógeno como desinfectante, 193, 602
- queratitis micótica y, 600f, 600r
Lentes electromagnéticas, usadas en microscopios electrónicos, 59, 60f
Lentes microscopios
- electromagnéticas, 59, 60f
- iniciales, 6, 7f, 52
- microscopio electrónico, 59, 60f
- óptico, 52, 52f, 56f, 57f
*Lentivirus* HIV, 366c
- brotación, 380f
- como retrovirus, 366c, 378
Lepra (enfermedad Hansen), 312, 394, 617f, 617g, 633r
- antibióticos en tratamiento, 561, 618, 632r
- como enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- cultivo bacilo lepra, 533f, 617
- diagnóstico, 66, 619
- estrategias terapéuticas, 622c
- forma lepromatosa (progresiva), 617, 617f
- forma tuberculoide (neural), 617, 617f
- *Mycobacterium leprae*, 312, 617
- paucibacilar, 617
- tipos, 616, 616f
- vacunas útiles, 618
*Leptospira interrogans*, 746, 746f, 749, 749r, 755, 762
*Leptospira*, género/especies, 79f, 307g
- como patógeno humano, 307
- reservorio/modo transmisión, 400c

Leptospirosis, 307, 400c, 746, 749g, 749r
- caso clínico, 746, 750, 755, 762
- forma síndrome hemorrágico pulmonar, 750
- reservorios infección, 400c
- transmisión, 400c
- transmisión por agua y, 400c, 400g
Lesiones cutáneas, 581, 582f
Leucemia, 366c, 380
- célula vellosa, 460
- como infección viral latente, 383c
- felina, 381
- pacientes, mucormicosis y, 330
- pollos, 380
- recuento leucocitos y, 441r
- trasplantes médula ósea y, 531
- tratamiento CSF genéticamente modificado, 252c
- virus células T humanas (HTLV-1, HTLV-2) y, 381, 383c
Leucina (Leu), fórmula estructural/grupo R característico, 41c
Leucocidinas, 427g, 452
Leucocito esterasa, 749
Leucocitos (glóbulos blancos), 446g, 447c, 452
- agranulocitos, 440c, 447c, 447f, 447g
- basófilos, 440c, 441r, 446f, 447c, 447g, 453, 475, 516f, 516g
- descensos/aumentos, 448
- eosinófilos, **440**, **441**, 446f, 447c, 447g, 483, 485f, 517f
- granulocitos, 440r, 447c, 447g, 453
- polimorfonucleares (PMN), 446
- polimorfos, 446
- recuento leucocitos, 441r
- - fórmula leucocitaria, 448g
Leucocitosis, 439, 448, 452
*Leuconostoc mesenteroides*
- receta medios cultivo, 158, 158c
- vía pentosas fosfato y, 121
Leucopenia, 448
Leucoplasia oral, 539, 540c
Leucoplasia vellosa, 540c
Leucotoxinas, 426
Leucotrienos, 453g, 454f, 517g
Levadura de panadería, Véase *Saccharomyces cerevisiae (levadura de panadería)*
Levaduras, 2, 3, 270, 321, 322f
- altas presiones osmóticas y crecimiento, 184
- brotación, 322g, 323f
- caballo batalla biotecnología, 250
- eucariontes, 4, 72, 319f
- fermentación y, 8, Véase también *Fermentación*
- fisión, 323g
- fondo, 800
- genéticamente modificadas producción vacunas, 239, 251
- pared celular, 96
- pH y crecimiento, 152
- producción peroxidasa y, 3r
- pruebas identificación rápida, 276
- reproducción, 293, 321, 323f
- superficie, 800
- vivas, millones años edad, 268
LGV (linfogranuloma venéreo), 306, 452, 760g, 766r
LiceMD® (tratamiento pediculosis), 598
Licuefacción, patogenia tuberculosis y, 686f
Lidocaína, 193r
Ligamiento β-1, 4, 81f
Ligandos (adhesinas), 420f, 420g
- endocitosis mediada receptor, 97
Ligasa (DNA), 113c, 207c
Lignina, 807
Limo
- biopelículas y, 16, 16f, 581, 582f
Limpiadores de cañerías, 14
Limpiadores de desagües, 2
*Limulus polyphemus* (cangrejo), investigación endotoxinas y, 429
Lindano, 598
Línea celular HeLa, 368
Líneas celulares (virales), 368, 368f
Líneas celulares continuas, 368g
Líneas celulares diploides, 368g
Líneas celulares inmortales, 368
Líneas celulares primarias, 368g
Linezolid (Zyvox®), 555c, 562
Linfa, 447, 447f, 449f, 637, 640f
Linfangitis, 640f, 640g
Linfocitos, 447c, 447g
- B, Véase *Células B*
- células natural killer (NK) y, 447c, 447g, 463c, 484g, 485c
- funciones, 470
- producción interferón gamma, 460
- recuento leucocitos, 441r
- T, Véase *Células T*
- - citotóxico (LTC), 440c, 481g, 483, 483f, 485c, 488f, 532, 532f, 539, 544
- tercera línea defensa, 440r
Linfogranuloma venéreo (LGV), 306, 452, 760g, 766r
Linfoma
- Burkitt, 365c, 381, 643r, 655f, 655g
- Hodgkin, 528c, 533, 657g
- humano, 381
- recuento leucocitos y, 441r
Linnaeus, Carolus, 2, 265, 270
Liofilización, 163g, 186c
- desecación y, 184
Lipasa, 113c
- catabolismo lípidos, 131, 133f
Lípidos, 37, 37f, 38f
- A, 80g, 81f, 427g, 462
- - péptidos antimicrobianos (PAM) y, 462
- bacterias gramnegativas frente a grampositivas, 84c
- catabolismo, 131, 133f
- céreo, 421g, Véase *Ácido micólico (lípido céreo)*
- coenzimas, 114c
- complejos, 38f, 39f
- fosfolípidos, 38, 38f
- grasas (triglicéridos), 37, 37f
- lipoproteínas, 43
- simples, 36, 36f
- síntesis, 140, 140f
Lipopéptidos, 555c, 562g
Lipopolisacárido (LPS), 81g, 82f
- bacterias gramnegativas frente a grampositivas, 84c
- coloración Gram y, 65
- endotoxinas, 428
- evasión sistema complemento y, 458
- inmunidad y, 442
- toxicidad selectiva antibióticos y, 549
Lipoproteínas, 43
- adhesinas (ligandos), 420
- bacterias gramnegativas frente a grampositivas
Liposomas, 564
Líquenes, 331, 332f, 776g
- alimento importante herbívoros tundra, 332
- crustosos, 331, 332f
- foliosos, 331, 332f
- fruticulosos, 331, 332f
- verificadores calidad aire y, 331, 332f, 776g
Líquido cefalorraquídeo (LCR), 608, 608g, 609f, 613
- bajos niveles de células defensivas en, 608
- punción lumbar y, 611, 612, 612f
Líquido crevicular, 710
Líquido intersticial, 448, 449f, 638, 639f
Líquidos tisulares, lisozima, 445
*Lisavirus del murciélago europeo (EBLV)*, 624
Lisina (lys)
- dermatitis alérgica contacto y, 525
- fórmula estructural/grupo R característico, 41c
- producción comercial, 802
Lisis, 81g, 88, 369, 370f, 371
- osmótica, 84g, 88, 88f
Lisogenia, 371f, 371g
- conversión fágica y, 372, 430
- patogenicidad y, 429
- profagos, 371f, 371g, 430
- transducción especializada y, 372, 372f
Lisosomas, 95f, 100g
- fagocitosis, 449, 451f
- productos tóxicos oxígeno producidos por, 450
Lisozima, 83, 84c, 444g, 709, 715
- bacterias grampositivas y, 82, 84c
- daño pared celular por, 83, 84c, 88, 444
- fago, 369g, 370
- fagocitosis, 449
- funciones inmunidad, 444, 463c
- lágrimas, 83, 444
- transpiración, 444, 580
*Listas aprobadas de nombres bacterianos*, 273
Lister, Joseph, 9, 9f, 176, 187, 402
- Jackson, microscopio compuesto y, 52
*Listeria monocytogenes*, 311, 610, 611f, 615r
- complejos ataque membrana, 452
- crecimiento a temperaturas refrigerador, 311, 612
- meningitis, 610, 611f, 615r
- peligros embarazo y, 311, 612
- producción adhesinas, 421
- sepsis, 612
- supervivencia en fagocitos, 452, 612
*Listeria*, género/especies, 311g
Listeriosis, 183, 452, 611, 611f, 611g, 615r, 794
- como enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- como infección transmitida por alimentos, 612, 615r
- propagación intercelular, 612, 612f
Litótrofos (autótrofos), 136g
Lodos, 785g
- activados, 785
- clases, 788
- primarios, 785
Longitud, unidades métricas, 52, 52c
Longitudes onda luz, algas y, 333f
Loros, reservorios infección, 400c
Louie, Thomas, 519f, 519r
LPS, Véase *Lipopolisacárido (LPS)*
LSD (dietilamida ácido lisérgico), 432
LTC (linfocito T citotóxico), 440c, 441g, 483, 483f, 485c, 488f, 525, 532, 539, 544
LTCp (células T citotóxicas precursoras), 481g, 483, 483f, 488f
Luciferasa, 783r
- bioluminiscencia y, 54r, 781g
LUM (lectina unión manosa), 453, 457f, 457g
Lupus, recuento leucocitos y, 441r
Luz (visible)
- como fuente energía, 118, 132, 136f, 138f, Véase también *Fotosíntesis*
- microscopia, 52
- ultravioleta, Véase *Luz ultravioleta (UV)*
Luz solar
- efecto antimicrobiano, 185
- vida sin, 776
Luz ultravioleta (UV)
- control microbios, 183, 185f
- desnaturalización enzimas, 114
- destrucción ovoquistes *Cryptosporidium*, 734
- envasado aséptico, 797g
- microscopia, 56, 57f, 63c
- multiplicación viral y, 371
- mutágena, 222, 222f
- tratamiento agua, 784
Luz UV, Véase *Luz ultravioleta (UV)*
*Lymphocryptovirus*, Véase *Virus Epstein-Barr (virus EB/HHV-4/Lymphocryptovirus)*
Lysol, 188
*Lyssavirus*, 366c, 378, 620, 624, 632r, Véanse también *Rabia; Virus rabia*
- reservorios/modo transmisión, 400c
Lyssavirus del murciélago australiano (ABLV), 624

**M**

M (metro), 52c
MAB (microscopio acústico barrido), 59g, 60f, 64c
MacLeod, Colin M, 13, 45, 227
*Macrocystis porifera* (algas pardas), 333f
Macrófagos, 446f, 447, 447c, 447g, 450f, 453, 480f, 480g
- activados, 480f, 480g, 485c, 488f
- alveolares, 449, 676
- catelicidinas, 462
- como fagocitos, 448, 448c, 479, 559
- defensinas, 462
- fijos, 449g, 638
- fijos (histiocitos), 449g, 638
- gamma-interferón y, 460
- HIV, 535, 536f
- infección HIV y, 535, 539
- inmunidad celular adaptativa, 452, 480, 480f
- inmunidad innata, 480
- libres (itinerantes), 449g
- peritoneales, 449
- respuesta inflamatoria, 454f
- segunda línea defensa, 442
- sistema fagocítico mononuclear (reticuloendotelial), 449g, 450f

Macrólidos, 555c, 561f, 561g
Macromoléculas, 31, 35g
Máculas, 581g, 582f
Magaininas, 575
Magnesio (Mg)
- como cofactor, 113
- configuración electrónica, 26c
- fluoruro y, 116
- inhibición enzimática y, 116
- número atómico/peso atómico, 26c
- requerimientos microbianos, 154

Magnesio ($Mg2+$), 113
*Magnetospirillum magnetobacterium*, magnetosomas, 92g
Mal San Vito (corea Sydenham), 642g
*Malassezia*, 329c, 392c
*Malassezia furfur*, como microflora normal piel, 581
Malatión (Ovide®), 598
Malestar general, 395
Mallon, Mary, 716
Malta, 800g
Malteado, 800g
Mamíferos
- libres de gérmenes, 391
- marinos, 275r, 335
- - muertos algas tóxicas, 335
- - tasas mortalidad y microbiología veterinaria, 275r
- reservorios infección, 400c

Manano, 96, 321
Mancha ocular
- algas verdes, 333f
- euglenoides, 338

Manchas Koplik, 498f, 594
Manejo vida silvestre, microbiólogos veterinarios y, 275r
Maníes
- aflatoxina y, 222, 432
- alergias alimentarias y, 521

Manitol, pruebas bioquímicas y, 134f
*Mannheimia haemolytica*, 275r
Manosa, como receptor células huésped, 420
Manteca, 799
Manteca maní, aflatoxina y, 432
Mapaches, 352c, 400c, 406c
- casos comunicados rabia, 624f
- nematodo *Baylisascaris procyonis*, 350
- reservorios infección, 319

Mapeo genes
- bioinformática y, 253g
- por conjugación, 228
- cromosoma *E. coli*, 231f
- plásmido de resistencia R100, 232, 232f
- proteómica y, 254g
- Proyecto Genoma Humano y, 252
- Proyecto Proteoma Humano y, 253

Mar Sargazos, *Pelagibacter ubique* descubierto, 292
Maraviroc, 542f, 543, 556c, 565
Marcadores génicos
- técnica selección azul-blanco, 248f
- usos, 243, 243f

Marcos de lectura, 220
- abiertos, 205
- traducción, mutaciones marco lectura y, 220

Mareas rojas, 335g, 433, 782, 782f
- floraciones algas, 337g
- intoxicación paralítica mariscos y, 433

Marginación, 454f, 454g
Margulis, Lynn, 102
Mariposas monarca, 260
Mary tifoidea, 399, 716
Masa de pan, 129
*Mastadenovirus*, 361f, 365c, 376f, 432c
- efectos citopáticos, 432c

Mastocitos
- activación complemento, 457, 459f, 460f
- anticuerpos IgE y, 474
- descripción/función, 440c
- reacciones hipersensibilidad, 516f, 516g
- reclutados por péptidos antimicrobianos (PAM), 463

Material genético
- cambios (mutación), 218
- DNA y cromosomas, 204, 205f
- estructura/función, 204
- fenotipo y, 204g
- flujo de información y, 205, 206f
- genotipo y, 204g
- procesos recombinación, 225, Véase también *Recombinación genética*
- procesos replicación DNA, 205, 207f
- RNA y síntesis de proteínas, 209, 212f
- síntesis de proteínas y, 209, 212f
- sustancias químicas dañinas (genotoxinas), 228

Material pericentriolar, 95f, 102
Materiales almacenamiento, algas, 333c
Materiales envase bioplásticos, 3r, Véase también *Envasado aséptico*
Matriz mitocondrial, 101f, 101g
Mayer, Adolf, 358
McCarty, Maclyn, 13, 45, 227
McClintock, Barbara, 232
MDF (microcopia dos fotones), 59f, 59g, 63c
- microfotografía *Paramecium*, 59f, 63c

*Measles Initiative*, 499r
MEB (microscopio electrónico barrido), 60f, 61g, 64c
- microfotografía *E. coli*, 55f
- microfotografía *Paramecium*
- tamaños especímenes y

Mebendazol, 557c, 567, 737, 741
Mecanismos patogenicidad, 417, 433f
- algas, 432
- alterados, Véase *Mutaciones*
- caso clínico, 417, 424, 429, 433, 435
- helmintos, 432
- hongos, 432
- ingreso huésped, 418, 419c
- lesivos células huésped, 424, 434f
- - producción toxinas, 424, 425f, 426f, 427c, 428f, 429c
- lisogenia y, 430
- número microbios invasores y, 420, 434f
- penetración defensas huésped, 421, 423f
- plásmidos y, 430
- profagos y, 430
- protozoos, 432
- puertas entrada, 418c, 418g
- puertas salida, 433g
- virulencia y, 418g, 420
- virus, 430, 432f, 434f

Mecanismos de producción de energía, 117
- catabolismo de hidratos de carbono y, 119, 119f, Véase también *Catabolismo de hidratos de carbono*
- catabolismo de lípidos y, 131, 133f, 134f
- catabolismo proteico y, 131, 134f
- comparación de, 132c
- fermentación, 119, 120f, Véase también *Fermentación*
- fotosíntesis, 133g, 136f, Véase también *Fotosíntesis*
- reacciones de oxidación-reducción, 113c, 117g, 135, 137f, 177f
- rendimientos de ATP y, 128c, 129f, 130f, 131f, 132c
- respiración aeróbica, 123, 129f, 136, 137f
- respiración anaeróbica, 126, 132c, 136, 137f
- resumen de, 135, 137f
- vías metabólicas y, 119

Mediadores (químicos), reacciones alérgicas, 517f, 561
Medicina
- importancia tecnología rDNA, 251, 252c, 253f
- uso excesivo/indebido antibióticos, 232

Medicina forense, huella de DNA y, 254, 256f
Medición microorganismos, 52
- unidades métricas longitud, equivalentes EE. UU, 52c

Mediciones métricas, 52, 52c
Medio, capacidad refracción luz, 54
Medios de cultivo, 157g, 270
- agar, 135f, 153, 159g, 334
- agentes solidificantes, 158, Véase también *agar*
- bacterias *Haemophilus*, requerimientos especiales y, 301
- caldo nutritivo/agar nutritivo para, 159c, 159g
- complejos, 159c, 159g, 162c
- concentración de sal y, 152
- crecimiento bacteriano en, 163
- - división bacteriana, 163, 164f
- - división celular y, 149, 163, 164f
- - fases de crecimiento, 165
- - representaciones logarítmicas, 164
- para crecimiento de bacteriófagos, 363, 367f
- diferenciales, 160g, 161f, 162c, 162f
- - para identificar *Escherichia coli* patógena, 131, 161
- Endo, para recuento de coliformes, 169f
- enriquecimiento, 161g, 162c
- estériles, 157g
- esterilización de, 157, 182
- filtración y, 183
- medios reductores, 159g, 162c
- métodos alternativos a, 394
- para microbios anaerobios, 159, 159f
- oligoelementos y, 154
- químicamente definidos, 158c, 158g, 162c
- reductores, 159f, 159g, 162c
- resumen, por tipo/propósito, 162c
- selectivos, 160g, 162c, 274
- - identificación microbios y, 274
- técnicas especiales, 159, 159f, 161f
- transporte, 273g
- para virus vegetales, 383
- virus y, 159, 362

Medios hipotónicos, crecimiento bacteriano y, 153
Medios transporte, 273g
Médula liquen, 331g, 332f
Médula ósea
- roja, 447, 447f
- - daño radioterapia, 455
- - maduración de linfocitos y, 470, 470f, 531
- trasplantes, 530

Mefloquina (Lariam®), 552c, 567, 666
Megacolon, 663
Megaesófago, 663
Meiosis, 96c, 99
- algas, 333f
- hongos, 323g
- hongos mucosos plasmodiales, 345f

Mejillones
- diatomeas, brote enfermedad neurológica y, 335
- intoxicación paralítica mariscos (IPM), 335g
Melanina genéticamente modificada, 250
Melanoma
- interferencia RNA (RNAi) y, 251
- interferones genéticamente modificados en tratamiento, 252c
- maligno, alfa-interferón en tratamiento, 460
Melarsoprol, tratamiento tripanosomiasis africana, 627
Melaza, fermentación y, 132c
Melioidosis, 270, 295, 693g, 702r
Membrana basal, 580
Membrana citoplasmática, Véase *Membrana plasmática*
Membrana externa, 81, 82f, 84, 84c, 85f
Membrana interna, Véase *Membrana plasmática (membrana citoplasmática)*
Membrana nuclear, 96c
- hongos, 4
Membrana ondulante, *Trichomonas vaginalis*, 338g, 339f
Membrana plasmática (membrana citoplasmática), 85g, 97g
- antimicrobianos lesivos, 87, 179, 188, 191, 196c, 551f, 552, 553f, 562
- bacteriófago T simétrico y, 369, 369f
- cadena transportadora electrones (sistema), 125
- células eucariontes, 95f, 96, 96c
- células procariontes, 76f, 82f, 85g, 86f, 96, 96c
- esteroles y, 39, 83, 85, 552
- estructura, 84, 85f
- fosfolípidos, 38, 38f, 85, 86f
- funciones, 85, 98
- lesión fármacos antimicrobianos, 551f, 555c, 562
- movimientos materiales, 87, 88f, 89f, 97, 131
- ondulaciones membrana y, 423, 423f
- penetración invasinas, 423
- permeabilidad selectiva, 86g, 179
- proteínas, 84, 86f
- virus, 358c
Memoria inmunológica, 485, 486f
Mena, bacterias extracción, 239
Meninges, 608, 609f
- inflamación, Véase *Meningitis*
Meningitis, 609g
- bacteriana, 609, 615r
- - *Cronobacter sakazakii*, 301
- - *Haemophilus influenzae* (HiB), 301, 421, 610
- - *Listeria monocytogenes*, Véase *Listeria monocytogenes*
- - *Neisseria meningitidis*, 609
- - *Streptococcus pneumoniae*, 301, 609, 615r
- caso clínico, 290, 310, 312
- *Criptococcus neoformans*, 432
- criptococosis y, 626g
- determinación etiología, 395
- diagnóstico, 291, 611, 612f, 615r
- gonocócica, 754
- meningocócica, 610f, 610g, 615r
- - como problema global, 611
- - endotoxinas y, 429, 429r
- - *Neisseria meningitidis* causante, 296, 310, 393, 410f, 423, 429, 610, 610f, 615r
- modo transmisión, 615r
- por *Neisseria*, Véase *Meningitis, meningocócica*
- neumocócica, 611, 615r
- pacientes sida, 627
- síntomas, 609
- tratamientos, 611, 615r
- vacuna, 493c, 494c, 615r
- vías respiratorias como puerta entrada, 615r
- viral, 609g
- - enterovirus causa frecuente, 365c, 610
Meningococo, 610g, Véase también *Neisseria meningitidis*
- serotipos, 611
Meningoencefalitis, 343c, 608g
- amebiana, 627
- - primaria, 615r, 629f, 629g
- caso clínico, 607, 613, 629, 631, 633
Menopausia, microflora normal aparato genital y, 748
Mensajeros químicos, 470
Mercurio
- como desinfectante, 189
- como tóxico enzimas, 115
- desnaturalización enzimas, 114
- genes resistencia, 231, 231f
Merozoítos, 340g, 341f, 665, 665f
Mesófilos, 150f, 150g, 151
Mesosomas, 87g
MET (microscopio electrónico transmisión), 59g, 60f, 64c
- microfotografía bacteriófagos T simétricos (virus), 55f
- microfotografía *Paramecium*, 60f, 64c
- preparación especímenes y, 59
- tamaño especímenes y, 55f
Metabolismo celular, tasa de, 142
Metabolismo de desasimilación, 301
Metabolismo microbiano, 107, 111g
- anabolismo, 30g, 108r, 110f, 110g, 142
- ATP y, 108r, 118
- bacterias frente a hongos, 321c
- biosíntesis lípidos, 140, 140f
- biosíntesis polisacáridos, 140, 140f
- biosíntesis proteínas, 141, 141f
- características identificatorias entéricos, 276f
- catabolismo hidratos carbono, 119g, 134f
- catabolismo lípidos, 131, 133f, 134f
- catabolismo proteínas, 131, 134f
- fermentación, 8, 109r, Véase también *Fermentación*
- fotosíntesis, 133, 136f
- ilustración destacada, 108r
- integración, 142, 143f
- integración maquinaria genética, 214
- mecanismos producción energía, 117, Véase también *Mecanismos producción energía*
- papel enzimas, 108r, 111
- procesos biosintéticos, 140
- pruebas bioquímicas y, 131
Metabolómica, 802g
Metacercarias, 345f, 346f
Metagenómica, 252g
Metales pesados
- bacterias gramnegativas y, 80
- como desinfectantes, 190, 190f, 196c
- factores R y resistencia, 231
- usados tinción especímenes, 60
Metaloproteínas, 43
Metano
- ciclo carbono y, 772
- como gas efecto invernadero, 773
- formación, 27, 29f
- fuente energía producida por bioconversión, 806f, 806g
- metanógenos y, 4, 265, 266f, 272f, 291c, 314
- producción en cubas digestión anaeróbica, 788
- producto final fermentación, 132c
- rellenos sanitarios y, 779
- respiración anaeróbica y, 126
Metanobacterias, 291c
Metanococos, jerarquía taxonómica, 271f
Metanógenos, 4, 265, 291c, 314
- relaciones filogenéticas, 266f, 272f
Metanol, 34
Metchnikoff, Elie, 9f
Methanococcaceae, jerarquía taxonómica, 271f
Methanococcales, jerarquía taxonómica, 271f
*Methanosarcina*, fermentación y, 132c
*Methanothermococcus okinawensis*, 271f
*Methanothermococcus*, género, jerarquía taxonómica, 271f
Meticilina, 17, 558, 571
Metilasas, 207c, 222g
- proceso celular, 241g
Metilcianocobalamida, 114c
4-metilumbeliferil-β-d-glucurónido, 783
Metionina (Met), 107, 211
- fórmula estructural/grupo R característico, 41c
- producción comercial, 802
- síntesis proteínas, 210, 210f, 267c
Método de control de casos, en epidemiología analítica, 409
Método diseminación en placa recuentos placas, 168f, 169g
Método estría placa, 163f, 163g
Método NMP (número más probable), 169g, 170f, 782
Método número más probable (NMP), 169g, 170f, 782
Método placa vertida recuento placas, 168f, 168g
Método de selección directa (positiva) para identificar mutaciones, 223g
Métodos de adquisición de alimentos
- de algas, 320f, 333
- de animales, 321
- de archaea, 314
- de helmintos, 319f, 343
- de hongos, 320, 320c, 320f
- de protozoos, 320f, 337
- de trematodos, 344
Métodos detección sistemática alto rendimiento muestras suelo, 550
Métodos de difusión (para evaluar la sensibilidad a antibióticos)
- método de difusión en disco, 187g, 193f, 568f, 568g
- prueba E, 567f, 567g
Métodos físicos control microbiano, 180, 186c
Métodos identificación rápida, 276g, 277f
- sondas DNA, 281f, 282
Métodos químicos de control microbiano, 185
Métodos reproducción
- algas, 320f, 332c, 333, 333f
- bacterias, 3, 162, 164f, 292, 297r, 308, 312, 321c
- esporulación, Véase *Esporulación/esporogénesis*
- helmintos, 343
- hongos, 4, 320f, 322, 323f
- partenogénesis, 297r
- protozoos, 4
- virus, 5
Métodos selección identificación mutaciones, 223
Metotrexato, tratamiento psoriasis, 528
Metro (m), 52c
Metronidazol (Flagyl®), 556c, 560, 567, 734, 762
- tratamiento diarrea *Clostridium difficile*, 405
- tratamiento enfermedad ulcerosa péptica *Helicobacter pylori*, 67
- tratamiento vaginitis *Trichomonas vaginalis*, 567, 764r, 767
- tratamiento vaginosis bacteriana, 761, 764r
Mezcla de Bordeaux, 190
Mezlocilina, 558
MFA (microscopio de fuerza atómica), 55f, 61f, 61g, 64c
Miastenia grave, 526g
Micafungina, 597
Micelio(s), 4, 322f, 322g, 325f, 327f
Micetoma, 313
Micobacterias
- ácido micólico paredes celulares, 83, 312, 421, 559
- antibióticos inhibidores, 552c, 558
- antimicrobianos eficaces, 195c
- bacilos aerobios no formadores endosporas, 312
- compuestos amonio cuaternario ineficaces, 191
- crecimiento filamentoso y, 312
- crecimiento lento, 193r, 312

- - pruebas identificación, 139r
- crecimiento rápido, 193r
- patogenicidad, 312
- resistencia biocidas químicos, 191, 193r, 195, 312

Micofenolato, 531
Micología, 12g, 321g
Miconazol, 553f, 556c, 564, 564f, 596, 599r
Micoplasmas, 311, 311f
- esteroles membrana plasmática, 39, 83, 85
- proporción C + G, 308

Micorrizas (hongos simbióticos), 321g, 772f, 772g
Micorrizas arbusculares (endomicorrizas), 772, 772f
Micosis (infecciones micóticas), 320, 328g, 329c, 595g
- del aparato digestivo, 731, 737r
- del aparato genital, 763, 763r, 766r
- del aparato respiratorio, 697, 702r
- caso clínico, 321, 328, 330
- cutáneas, 329c, 329g, 564, 595, 596f
- - ketoconazol en tratamiento de, 564
- dificultad para tratar, 601r
- emergentes (*Cryptococcus gattii*), 331
- fármacos antimicóticos en tratamiento de, 552
- mucocutáneas, 329c
- oportunistas, 329g
- de la piel, 584r, 597, 597f
- del sistema nervioso, 615r, 626, 626f
- sistémicas, 328g
- subcutáneas, 329g, 596
- superficiales, 329g
- tasas crecientes, 12
- de las uñas, 596

Micotoxinas, 432g, 732
Micro-RNA (miRNA), 204, 217g, 218f, 251
Microaerófilos/bacterias microaerófilas, 155c, 156g, 160, 302
Microbiología
- acuática, 780g
- - calidad del agua y, 780
- - microbios acuáticos, 780
- - tratamiento de las aguas residuales, 785
- - tratamientos del agua, 784
- alimentaria, Véanse *Conservación de alimentos; Producción de alimentos*
- ambiental, 314, 771
- - acuática, 780
- - aspectos éticos/de seguridad en biotecnología, 258
- - ciclos biogeoquímicos, 772, Véase también *Ciclos biogeoquímicos*
- - diversidad microbiana y, 772
- - especies de *Pseudomonas*, posibilidades en, 230
- - simbiosis, 772
- aplicaciones (ejemplos), 3r, 31r
- aplicada, Véanse *Producción de alimentos; Aplicaciones industriales de la microbiología*
- edad dorada, 7, 9f
- ejemplo formulario informe laboratorio, 274f
- forense, 238, 254, 255g
- - condenas penales y, 255
- - huella de DNA, 254g, 256f
- historia, 6, 7f, 8f, 9f, 11f
- industrial, Véase *Aplicaciones industriales microbiología*
- médica, 66, 273, 308
- premios Nobel, 11c
- ramas, 11, 273, 275r
- suelo, 771
- - ciclos biogeoquímicos, 772, Véase también *Ciclos biogeoquímicos*
- - sustancias químicas sintéticas y, 778
- - vida sin luz solar, 776
- veterinaria
- - infección micótica (caso clínico), 321, 328, 330
- - muerte mamíferos marinos, 275r
- - reducción enfermedades tropicales desatendidas (ETD) y, 623r
- - vacunas, 252c
- - virus Nilo occidental, 215f, 215r, 496, 628r

Microbiomas, 390
- alergias y, 516

Microbios/microorganismos, 2g
- actividades beneficiosas, 2, 13
- acuáticos, 780
- - de agua dulce, 780
- - de agua salada, 780
- afinidad calor (termófilos), 150f, 150g, 314
- afinidad temperatura moderada (mesófilos), 150f, 150g
- antagonismo (exclusión competitiva), 391
- aplicaciones comerciales, 1, 3r
- besadores, 338, 343c, 352f, 353c, 402c, 662
- biotecnología y, 238
- clasificación, 3, 5f, Véase también *Clasificación microorganismos*
- - por patrones nutricionales, 136, 138f
- comedores roca, 136
- como armas biológicas, 255, 260, 646, 648r
- como biopelículas, 16f, 16g
- como fábricas "ingeniería genética", 239
- como recicladores elementos vitales, 13
- cooperación, 393
- crecimiento, 148, Véase también *Control crecimiento microbiano; crecimiento (microbiano)*
- denominación (nomenclatura), 2, 4c
- endosporas, 92
- enfermedades infecciosas por, 392
- heterofermentativos (heterolácticos), 130g, 140
- hospitales, 402, Véase también *Infecciones intrahospitalarias (IIH)*
- infecciones intrahospitalarias y, 402g, Véase también *Infecciones intrahospitalarias (IIH)*
- laboratorios zonas cálidas para manipulación, 160, 161f
- mecanismos patogenicidad y, 417, Véase también *Mecanismos patogenicidad*
- medios de cultivo, 157
- medios químicamente definidos para cultivo, 158, 158c
- medios de transporte para patógenos, 273g
- metabolismo, 107, Véase *Metabolismo (microbiano)*
- microflora normal seres humanos, 15f, 15g, 390, 391f, 392c
- microscopios, Véase *Microscopios/microscopia*
- oportunistas, 275r, 291c, 328, 328c, 393g, 445, 550
- patógenos, 2g
- - determinación virulencia, 67g
- - quimioterapia moderna y, 10, 11f
- - vegetativos, desinfección para control, 177, 177c
- postulados Koch y, 10, 394, 395f
- preparación especímenes microscopia, 62
- producción productos alimenticios, 2, 109r, 239, 798
- puertas entrada, 418, 418r
- química, 24
- requerimientos cultivo especiales, 159
- simbiosis y, 393f, 393g
- tecnología DNA recombinante y, 238
- teoría germinal y, 8, 9g, 394, 395f, 408
- tipos, 3, 5f
- tolerantes a ácidos, 34, 314
- transmitidos por el aire
- - clamidias y, 305
- - *Coxiella burnetti* y, 298
- - filtros HEPA, 160, 183g
- - en instituciones asistenciales, 404
- - luz UV para control, 185
- - patógenos, micosis sistémicas y, 329
- - primeras teorías de, 6, 8f
- - transmisión de enfermedad y, 399, 401f, 404
- verdaderos, 353c
- virulencia y, 67g, Véase también *Virulencia*

*Microcladia* (algas rojas), 333f
*Micrococcus*, como microflora normal
- ojo, 392c
- piel, 392c
- uretra, 392c

Microfilamentos, 95f, 98
Microflora/flora normal, 15f, 15g, 390g, 391f, 392c, 445g
- agua dulce, 2, 295, 295f, 298, 780
- agua salada, 780
- antibióticos y, 390, 549
- defensas organismo, 389, 445
- disbiosis y, 518r
- factores que afectan, 391
- inmunidad innata y, 445
- marina, 2, 292
- - estudios fluorescentes in situ, 282
- protozoos parte de, 337
- región corporal, 392c
- - boca, 15f, 301, 314, 392c, 582
- - digestivo, 299, 306, 392c, 518r, 708
- - genital, 392c, 748
- - piel, 309, 392c, 443, 445, 580
- - respiratorio, 301, 392c, 677
- - urinario, 392c, 748
- relaciones huésped, 391
- relaciones simbióticas y, 392, 393f
- suelo
- - beneficiosa, 2
- - hongos patógenos, 329, 329c
- transitoria, 390g

Microfotografía electrónica barrido, definida, 61
Microfotografía MFA toxina perfringoglisina O, 61f, 64c
Microinyección (DNA extraño), 245g, 246f
Micromatriz (chip DNA/micromatriz PCR), 254, 283f, 283g, 511
Micrómetro (μm), 52c, 52g
*Micromonospora purpurea*, gentamicina derivada, 550c
Micronúcleo *Paramecium*, 338f, 342f
Microondas, 185f, 185g
Microorganismos, Véase *Microbios/microorganismos*
Microscopia acústica barrido (MAB), 59g, 60f, 64c
Microscopia de campo oscuro, 57f, 57g, 62c
Microscopia confocal (CF), 58g, 63c
- estudio de biopelículas mejorado por, 156
- microfotografía de *Paramecium multimicronucleatum*, 59f, 63c

Microscopia contraste fase, 57f, 57g, 63c
Microscopia de contraste de interferencia diferencial (CID), 56g, 58f, 63c
Microscopia dos fotones (MDF), 59f, 59g, 63c
- microfotografía *Paramecium*, 59f, 63c

Microscopia efecto túnel, 61f, 61g, 64c
- microfotografía proteína RecA *E. coli*, 61f, 64c
- preparación especímenes y, 61
- proteína RecA microfotografía *E. coli*, 61f, 64c

Microscopia electrónica, 13, 59g, 60f, 64c
- en diagnóstico de enfermedad ulcerosa péptica por *H. pylori*, 61c

Microscopia de fluorescencia, 56g, 58f, 63c

Microscopia de fuerza atómica (MFA), 55f, 61f, 61g, 64c
- moléculas de anticuerpos mostradas por, 473f
Microscopia óptica (MO), 53f, 53g, 55f, 56f, 57f
- aumento/tamaño especímenes y, 55f
- campo claro, 56g, 57f, 62c
- de campo oscuro, 57f, 57g, 62c
- confocal, 58g, 59f, 63c
- contraste fase, 56g, 57f, 63c
- contraste interferencia diferencial, 56g, 58f, 63c
- fluorescencia, 56g, 58f, 63c
- óptico compuesto, 53f, 53g
- preparación especímenes, 62
- resolución y, 54g
- resumen (características/imagen típica/usos), 62c
Microscopia sonda barrido, 61g
- efecto túnel, 61f, 61g, 64c
- microscopio fuerza atómica (MFA), 55f, 61f, 61g, 64c
Microscopia/microscopios, 2, 51, 55f, Véanse también *tipos específicos de microscopias*
- acústico barrido (MAB), 60f, 64c
- de barrido (MEB), 60f, 64c
- cuadro sintetizado (características/imagen típica/usos), 62c
- dos fotones, 59f, 59g, 63c
- efecto túnel, 61f, 61g, 64c
- electrónico, 5, 13, 59g, 60f, 64c
- electrónico transmisión (MET), 59, 60f, 64c
- fuerza atómica (MFA), 61f, 61g, 64c
- identificación microorganismos, 273
- luz ultravioleta y, 56, 58f, 63c
- óptico (MO), 53f, 53g, 55f, 56f, 57f
- - campo claro, 57f, 57g, 62c
- - contraste interferencia diferencial, 56g, 58f, 63c
- - fluorescencia, 56, 58f, 63c
- - ópticos compuestos, 53f, 53g, 56f, 57f
- - preparación especímenes, 62
- - resolución y, 54g
- - resumen (características/imagen típica/usos), 62c
- primeras versiones, 6, 7f, 52
- rangos aumento (figura integradora), 55f
- recorrido luz, 53, 53f, 56f, 57f
- sonda barrido, 61f, 61g, 64c
- tamaño espécimen y, 55f
- unidades medida, 52, 52c
- visualización interior células/especímenes, 6, 59f, 60f, 61, 63c
Microscopio acústico de barrido (MAB), 59g, 60f, 64c
Microscopio compuesto, primeras versiones de, 52
Microscopio electrónico barrido (MEB), 60f, 61g, 64c
- microfotografía *E. coli*, 55f
- microfotografía *Paramecium*, 60f, 64c
- tamaño especímenes y, 55f
Microscopio electrónico transmisión (MET), 59g, 60f, 64c
- microfotografía bacteriófagos T simétricos (virus), 55f
- microfotografía *Paramecium*, 60f
- preparación especímenes y, 59
- tamaño espécimen y, 55f
Microscopio óptico compuesto, 53f, 53g, 56f, 57f
Microsporidia, 326f, 326g, 329c
Microsporidiasis, 326f
*Microsporum*, 329c
- micosis cutánea y, 587r, 595
- reservorios/modo transmisión, 400c
Microtúbulos, 95f, 96c, 96g, 97, 97f
- centríolos, 102
- protozoos microsporidios y, 326
Miel, botulismo lactante y, 616g
Mielomas, 501
Milímetro (mm), 52c
Miltefosina, 667
Minas de carbón, 152
Minociclina, 561
miRNA (micro-RNA), 217g, 218f, 251, 253
Miso, 804
Mitocondria(s), 95f, 98, 101, 101f, 101g
- cadena transportadora electrones (sistema), 125
- eucariontes sin, 325
- origen, 266f, 315
Mitosis, 96c, 99, 267c
- algas, 333, 333f
- hongos, 326f
Mixobacterias, 301
- cuerpo fructífero, 54f, 54r, 302, 302f
- motilidad deslizante, 54r, 80, 301, 302f
Mixosporas, 302, 302f
*Mixotricha* (protozoo), residente intestino posterior termitas, 94r
mm (milímetro), 52c
*MMWR (Informe semanal de morbilidad y mortalidad)*, 410g, 412
MO, Véase *Microscopia óptica (MO)*
Moco, 443, 444g
- anticuerpos IgA, 473
- cervical, actividad antimicrobiana, 445
- defensa contra patógenos, 463c
- escalador ciliar y, 444f, 444g
- lisozima, 83, 444
Modelo garfio anclaje motilidad espasmódica, 80
Modelo del mosaico fluido, 86g
Modelo operón expresión génica, 202r, 214, 216f, 217f
Modificación genética, Véase también *Tecnología de DNA recombinante (rDNA)*
- animales transgénicos, 258c
- productos agrícolas, 256, 258c
- productos alimentarios, 258c
- productos cría de animales, 258, 258c
- productos farmacéuticos, 252, 252c
- productos terapéuticos, 250, 252c
- técnicas, 244
- - DNA complementario (cDNA), 246, 247f, 247g
- - DNA sintético, 247
- - elaboración producto génico, 249, 250f
- - electroporación, 245g
- - fusión protoplastos, 245f, 245g
- - genotecas genómicas, 246f
- - inserción DNA extraño en células, 245, 246f, 257, 257f
- - microinyección, 245g, 246f
- - obtención DNA, 246
- - pistola génica, 245, 246f
- - procedimiento típico, 240f
- - selección clonal, 248, 248f
- - transformación, Véase *Transformación (genética)*
MODS (Análisis susceptibilidad fármacos observación microscópica), 687
Moho, 329c
- blanco, 336
- compuestos cobre prevención, 190
- cortinas ducha húmedas y, 184
- mercuriales para control pinturas, 190
Mol (unidad medida), 29g
Moléculas, 25g, 28f
- agua, puente hidrógeno, 29, 29f
- átomos, 26
- biológicas importantes, 31, Véanse también *moléculas específicas*
- compuestos orgánicos, 31g, 34
- enlaces covalentes y, 27, 29f
- enlaces iónicos y, 27
- hidrófilas, 38f, 39
- - fosfolípidos, 38f, 39, 85, 86f
- inorgánicas, 32
- macromoléculas, 31, 35, 35g
- no polares, lípidos, 37
- orgánicas, Véase *Compuestos orgánicos*
- polares, 32g
- - agua, 32
- puentes hidrógeno y, 28, 28f
*Molluscipoxvirus*, 365c
Molusco contagioso (lesión cutánea similar verruga), 365c
Moluscos
- intoxicación paralítica mariscos (IPM), 335g, 343c, 433
- mareas rojas y, 433
- toxicosis ácido domoico y, 335g
Momias, extracción DNA y, 255
Monocitos, 440c, 441r, 447c, 447f, 447g
- evolución macrófagos fagocíticos, 447, 449, 454
Monod, Jacques, 12, 214
Monómeros, 35g
- anticuerpo, 472g, 474c
Mononucleosis infecciosa, 365c, 375, 643r, 656f, 656g
- causada virus Epstein Barr, 419c, 655
- como enfermedad crónica, 397
- período incubación, 419c
- prueba hemaglutinación en diagnóstico, 505
- puerta salida, 433
- puertas entrada, 418c
Monos
- reservorios infección, 400c, 661, 662r
- verdes, sida, 367
- virus inmunodeficiencia simiana, 535
Monosacáridos, 36g
Monóxido de carbono, como fuente de energía, 139
Montagu, Mary, 493
*Moraxella catarrhalis*, otitis media por, 679g
*Moraxella lacunata*, conjuntivitis y, 298
*Moraxella*, género/especies, 298g
Morbilidad, 410g
Morbilivirus cetáceo (CM), muerte de mamíferos marinos y, 275r
*Morbillivirus*, Véase *Virus sarampión (Morbillivirus)*
Mordeduras
- animales, Véase *Infecciones por mordeduras de animales*
- humanas, 647
- insectos, Véase *Picaduras de insectos*
Mordiente, 65f, 65g
Morfología bacterias, 73, 74f, 75f
- genética y, 75
- identificación/clasificación, 273
Mortalidad, 410g
Mórulas, 653
Mosca del ciervo (*Chrysops*), como vector de tularemia, 352f, 353c, 642, 650r
- fiebre, Véase *Tularemia*
Moscas
- de la arena, 343c, 667
- blancas, plaga de la sandía transmitida por, 385c
- del ciervo (*Chrysops*), 352f, 353c, 642, 650r
- como vectores, 351f, 353c
- domésticas, 353
- enfermedades transmitidas por, 343c, 351
- de la fruta, bacterias *Wolbachia* y, 297r
- tse-tsé, 338, 343c, 353c, 402c, 433, 627, 632r
- verdaderas, 353c
Mosquitos, 343c, 351f, 353c, Véanse también *Aedes (mosquito); Culex (mosquito)*
- como artrópodos, 320f, 351f, 353c
- como vectores, 353, 353c, 658r
- control, 659r
- encefalitis por, 624, 628r, Véase también *Encefalitis*
- enfermedades transmitidas por, 343c, 353c, 400c
- de la fiebre amarilla, Véase *Aedes aegypti (mosquito)*
- hábitats comunes cerca hogar, 659f
- tigre asiático, Véase *Aedes albopictus*
- virus transmitidos por, Véase *Arbovirus*

Motilidad, 78g
- bacterias, 77, 78f
- deslizante, 80g
- - cianobacterias, 303
- - *Cytophaga*, 306
- - *Myxococcus*, 301, 302f
- espasmódica, 80g
- espiroquetas, 78, 78f, 307, 307f
- pili y, 79
Movimiento, proteínas y, 39
Moxifloxacina, 563
MreB, citoesqueleto procarionte, 90
mRNA, Véase *RNA mensajero (mRNA)*
MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente meticilina), 17g, 201, 203f, 558g
- caso clínico, 1, 17
- celulitis por, 588r
- cepas extrahospitalarias, 571, 588r
- cepas USA100, USA300, 411r
- como supermicrobio, 570g
- daptomicina en tratamiento, 562
- deportistas profesionales y, 588r
- enfermedades infecciosas emergentes y, 16, 405c
- hemólisis y, 411r
- intrahospitalario, 17, 411r, 571, 588r
- linezolid en tratamiento, 562
- PCR en aislamiento rápido, 411r, 571
- proteína unión penicilina (PBP) modificada, 571
- superantígenos y, 583
- tasa mortalidad, 570
- tigeciclina (Tygacil®), 561
- vancomicina y, 559, 588r
*Mucor*, 5f, 329, 329c, 701
*Mucor indicus*, 323f
Mucormicosis, 330
Mucosas, 443g, 580g
- anticuerpos IgA y, 474c
- aparato genitourinario, 443
- como barrera patógenos, 443, 463c, 579
- como puertas entrada, 418, 418c, 433f
- como puertas salida, 433f
- estructura, 580
- *Haemophilus* ocupantes normales, 301
- nasal, 443
- primera línea defensa, 440r, 442, 463c
- solución continuidad, susceptibilidad infecciones, 404
- *Treponema pallidum* y, 443
- tubo digestivo, 444
- vías respiratorias, 444
Muerte, 455
Muerte celular programada (apoptosis), 483f, 483g
Muerte microbiana
- curva de muerte microbiana (figura integradora), 179f
- fase de declinación logarítmica del crecimiento, 166f, 166g
- tasas exponenciales de, con tratamientos antimicrobianos, 178, 178c
Muerte negra, 300, Véase también *Peste*
Muerte súbita robles, 336
Muestra biopsia piel, 618
Muestras fecales
- enterococos y, 311
- medios diferenciales y, 276, 278, 281, 284, 285
- medios de enriquecimiento y, 160, 276, 278
- prueba de DNA en materia fecal, 205
Muestras del suelo, medios de enriquecimiento y, 161
MUG (4-metilumberiferil-β-D-glucurónido), 783
Muguet (candidiasis oral), 330, 596g, 597f, 765g
Muktuk, 616
Mulas, casos comunicados rabia, 624f
Multiplicación viral, 369, 373c
- bacteriófagos, 368
- comparada, 373c
- espectro huéspedes y, 359
- etapas, 369, 370f, 373c, 375f
- interferencia fármacos, 359
- virus animales, 372, Véase también *Virus animales*
µm (micrómetro), 52c, 52g
- métrico, equivalente EE. UU, 52c
Murciélagos, 620, 624, 624f, 625r
- como reservorios de infección, 400c, 624f, **624**
- de la fruta, posibles transmisores de fiebres hemorrágicas, 662r
- histoplasmosis y, 698
- informe de caso de rabia, 625r
- pelaje plateado, variante virus rabia asociado, 620, 625r
- variante del virus de la rabia hallado en, 624, 625r
Mureína, Véase *Peptidoglucano (mureína)*
Muromonab-CD3 (Acm-CD3), 252c, 534, 544
Murray, Robert G.E, 265
Músculo cardíaco, capacidad de regeneración de, 455
Musgo irlandés, 334
Musgos, como Eukarya, 6
Mutaciones, 217, 219g
- adquiridas virus Nilo occidental, 215r
- aleatoria, 233, 417
- beneficiosas, 219, 223
- cambio sentido, 219g, 220f
- caso clínico, 205, 220, 224, 228
- desventajosas, 219
- espontáneas, 220g, 223, 232
- - frecuencia, 223, 232
- evolución y, 223
- frecuencia, 223
- genotoxinas y, 224, 228, 427g
- HIV y, 534
- identificación carcinógenos químicos, 223g, 225f, 228
- identificación mutantes, 223, 224f, 225f
- letales, 219
- marco lectura, 202r, 220f, 220g
- métodos selección en identificación mutaciones, 223
- neutrales (silenciosas), 223
- puntual (sustitución bases), 202r, 219f, 219g
- radiación y, 222
- reloj molecular y, 268g
- reparación, 222, 222f
- resistencia antibióticos y, 202r, 220, 223, 569, 572f, 573r
- retrovirus y, 535, 543
- selección positiva (directa) en identificación, 223g
- silenciosa (neutral), 219
- silenciosas (neutras), 219
- sustitución bases (puntual), 202r, 219f, 219g
- tasa, 223g
- terminadora, 220f, 220g
- tipos, 218, 219f
- transferencia génica horizontal otras bacterias, 570, 573r
Mutagénesis dirigida, 241, 241g
Mutágenos, 220g
- como carcinógenos, 223g
- identificación mutantes, 223, 224f, 225f
- del marco de lectura, 220
- - carcinógenos y, 222
- prueba Ames y, 223g, 225f
- químicos, 220, 221f, 226
- - que causan mutaciones del marco de lectura, 221
- radiación, 222, 222f
- tasa mutación espontánea y, 223
- usos experimentales, 223
Mutantes auxótrofos, 223g, 224f
Mutantes resistentes, antibióticos y, 571, 572f
Mutilina, 555c
Mutualismo, 393f, 393g, 777f
- líquenes, 331
*Mycobacterium abscessus*, infección (enfoque clínico), 193r
*Mycobacterium avium*, 139r
- interleucina-12 en tratamiento, 471r
*Mycobacterium avium-intracellulare*, 540c, 685, 688, 702r
*Mycobacterium bovis*, 67f, 139r, 684, 702r
*Mycobacterium intracellulare*, 434f
*Mycobacterium leprae*
- armadillos usados cultivo, 160, 617
- como micobacterias crecimiento lento, 193r
- crecimiento sistema nervioso periférico, células cutáneas, 617
- cultivo y, 159, 394
- lepra por, 394, 617, 632r
- tinción ácido-alcohol resistencia, 66
*Mycobacterium lepromatosis*, 617, 632r
*Mycobacterium tuberculosis*, 500, 684, 684f, 702r
- antibióticos en tratamiento, 559, 687
- asociado sida, 540c
- como micobacterias crecimiento lento, 193r
- desinfectantes, 194
- enfermedades (no tuberculosas), 395
- experimentos Koch, 394
- fagocitos y, 421
- fluorocromo auramina O en tinción, 57
- intradermorreacción, 525, 685
- pared celular rica lípidos, 39
- patogénesis, 685, 686f
- período incubación, 419c
- prueba ureasa en identificación, 139r
- pruebas eficacia biocida especialmente desarrolladas, 195
- puertas entrada, 418, 418c
- qPCR en detección rápida, 244
- resistencia biocidas químicos, 195
- resistencia desecación, 184
- supervivencia/multiplicación en fagocitos, 421, 452
- tinción ácido-alcohol resistencia, 66
- virulencia, 420
*Mycobacterium ulcerans*
- enfermedades infecciosas emergentes y, 405c
- úlcera Buruli por, 587r, 589
*Mycobacterium*, género/especies, 312g
- antibióticos inhibidores, 552c, 558
- antimicrobianos eficaces, 195c
- contenido C + G y, 308
- enfermedades por, 311
- inclusiones lipídicas, 91
- paredes celulares, 39, 66, 67f, 82, 312
*Mycoplasma capricolum*, 253
*Mycoplasma hominis*, 757, 766r
*Mycoplasma mycoides*, 253
*Mycoplasma pneumoniae*, 311, 311f, 690, 690f
*Mycoplasma*, género/especies, 83, 311
- evolución degenerativa, 311
- medios cultivo, 311
- singularidad membrana plasmática, 83, 85
- virus y, 83, 311
Mycoplasmatales, 311g
Myxococcales, 302g
*Myxococcus fulvus*, 301
*Myxococcus xanthus*, 54, 54f, 301
*Myxococcus*, género/especies, 302, 302f

## N

N-Acetilglucosamina (NAG), 80, 81f, 82f
NaCl, Véase *Cloruro de sodio*
NAD+, 114c, 114g
- cadena transportadora electrones, 118
- ciclo Krebs, 123, 124f
- electrones, 123, 125f
- fermentación, 127g, 131f
- fosforilación oxidativa, 118
- oxidación biológica, 118, 118f
- transportador electrones, 137f
NADH
- cadena transportadora electrones, 118, 123, 125f
- ciclo Krebs, 123, 124f
- fermentación alcohol, 128, 131f

NADH *(Cont.)*
- fotosíntesis, 133
- oxidación biológica, 118, 118f
- reacción rédox y, 117, 117f
NADP+, 114g
- ciclo Calvin-Benson, 137f
- coenzima metabolismo celular, 114
- fotosíntesis, 133, 136f
- transportador electrones, 137f
NADPH
- ciclo Calvin-Benson, 137f
- fermentación, 127
- fotofosforilación, 119, 135, 136f
- fotosíntesis, 133, 136f
- neutrófilos (caso clínico), 452, 456, 461, 464
*Naegleria fowleri* (ameba), 343c, 607f, 615r, 629, 629f
Naftifina, 556c, 564, 596
NAG (N-acetilglucosamina), 80, 81f, 82f
- quitina y, 96
NAM (ácido N-acetilmurámico), 80, 81f, 82f
Nanobacterias, 315
Nanómetro (nm), 52c, 52g
Nanopatch® (parche cutáneo), 498
Nanosferas, 256, 256f
Nanotecnología, 256f, 256g
NaOH, Véase *Hidróxido de sodio (NaOH)*
Nariz, microflora normal, 1, 1f, 392c, 582, 676
Natamicina (pimaricina), 192, 600r
*National Childhood Vaccine Injury Act* (1986), 497
*National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID), investigación interleucina-12, 471r
*Necator americanus*, 351, 351c, 737, 737r
Necrosis, 646g
Needham, John, 6
Nefritis, 394
Neisser, Max, 9f
*Neisseria gonorrhoeae*, 296, 296f, 751, 755f, 766r
- adhesinas células huésped y, 420
- crecimiento interior células epiteliales, leucocitos humanos, 421
- daño directo células huésped, 424
- enfermedad inflamatoria pélvica, 757
- evasión sistema complemento, 458
- fimbrias, colonización y enfermedad, 79
- gonorrea, 296, 751g, Véase también *Gonorrea*
- motilidad espasmódica, 80
- oftalmía neonatal, 599r, 602g, 704g
- período incubación, 419c, 750
- proteasas IgA y, 423g
- prueba oxidasa en identificación, 132
- puertas entrada, 418, 418c, 755
- resistencia antibióticos, 756, 756r
- resistencia desecación, 184
- susceptibilidad hereditaria, 458
- variación antigénica, 423g, 755
*Neisseria meningitidis*, 296
- como patógeno oportunista, 393
- como productor endotoxinas, 428
- fuente hierro, 461
- meningitis, 296, 310, 393, 410f, 423, 429, 609, 609f, 615r
- proteasas IgA y, 423g
- susceptibilidad hereditaria, 458
- vacuna, 493c
*Neisseria*, género/especies, 296g
- microflora normal boca, garganta, 392c
- plásmido productor penicilinasa adquirido *Streptococcus*, 232
- resistencia antibióticos, 756r
- transformación genética natural, 227
Nematodos, 5, 183, 319, 343, 349f, 349g, 352c
- eficacia ivermectina, 567
- enfermedades tropicales desatendidas y, 738
- temperaturas congelación y, 183
Neomicina, 555c, 560, 562
Neumáticos, 334
Neumatoquiste alga, 333, 333f
Neumonía, 264, 681g
- ambulatoria, 690
- atípica frente a típica, 689
- - primaria, 690
- bacteriana, 681g, 689, 691r
- - atípica frente a neumonía típica, 689
- - resumen (por patógeno/síntoma/reservorio/diagnóstico/tratamiento), 691r
- bilateral, 25
- bronconeumonía, 689
- bronconeumonía estreptocócica posgripe, 397
- clamidia, 305, 691r, 692g
- determinación etiología, 395
- fiebre Q y, 691f, 691g, 691r
- fluoroquinolonas en tratamiento, 563
- *Haemophilus influenzae*, 5f, 301, 421, 690, 691r
- huéspedes comprometidos, 404
- intrahospitalaria, 403c, 404c, 445
- *Klebsiella pneumoniae*, 275r, 300, 403c, 421
- lobular, 689
- micoplasma, 311, 311f, 561, 690f, 690g, 691r
- - tetraciclinas en tratamiento, 561
- micótica (*Aspergillus*), 442
- neumocócica, 12, 311, 419c, 421, 494c, 495, 495c, 689f, 689g, 691r
- *Pasteurella*, 301
- período incubación, 419c
- *Pneumocystis jirovecii*, 264f, 273, 393, 406c, 540c, 700f, 700g
- - dificultades identificación, 273
- - isetionato pentamidina en tratamiento, 565
- - pacientes inmunosuprimidos, 406c
- - pacientes sida, 18, 319, 330, 393, 397, 539, 540c, 701
- - trimetoprima-sulfametoxazol en tratamiento, 701
- propagación transmisión gotitas, 399
- psitacosis (ornitosis), 691g, 691r
- puerta entrada, 418, 418c
- puerta salida, 433
- recuento leucocitario y, 441r
- resistente antibióticos, enfermedad infecciosa emergente, 406c
- *Staphylococcus aureus* resistente meticilina y, 406c
- *Staphylococcus aureus* resistente vancomicina y, 406c
- *Streptococcus pneumoniae*, Véase *Neumonía neumocócica*
- típica, 689
- típica frente a atípica, 689
- vacuna, 11, 688
- viral, 695g
Neuralgia posherpética, 592
Neurocisticercosis, 352r, 736g
Neurosífilis, 760
Neurotoxinas, 426, 427c, 430, 432, Véase también *Toxina botulínica*
- plásmidos y *Clostridium tetani*
- producidas por algas, 335, 433
- producidas por hongos, 432
- producidas por plancton, 335
Neutralización, 505g
Neutrófilos, 446f, 446g, 447c, 452
- catelicidinas producidas por, 462
- fagocitosis esporas *Aspergillus*, 439f
- infecciones micóticas, 452, 456, 461, 464
- interferón gamma y, 460
- mutación genética relacionada oxidasa, 456
- péptidos antimicrobianos y, 462
- respuesta inflamatoria, 454f
- tinción y, 446
Neutrones, 25, 25f
Nevirapina, 566
Niacina (ácido nicotínico), 114c
NIAID (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases*), investigación interleucina-12, 471r
Nicho ecológico (espectro de huéspedes), especies virales y, 363g
Niclosamida, 552c, 557c, 567
Nicotinamida adenina dinucleótido, Véase *NAD*$^+$
Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, Véase *NADP*$^+$
Nifurtimox, 663
Nightingale, Florence, 408
Nigrosina, 65
NIH (*National Institutes of Health*), prioridades, 407
Nisina, 192
Nistatina, 596
Nitazoxanida, 567, 734
Nitrato, 192, 196c, Véase también *Nitrito*
- bacterias *Pseudomonas* y fertilizantes nitrógeno, 298
- conservantes alimentos, 192, 196c
- importancia agricultura, 294
- respiración anaeróbica y, 126, 132c
Nitrato de plata, 190, 196c, 602
Nitrato/nitrito sodio
- conservación alimentos, 192, 196c
- conservador carnes, 192
Nitrificación, 294, 774g, 775f
Nitrito, 192, 196c, Véase también *Nitrato*
- conservantes alimentos, 192, 196c
- fuente energía, 138, 294
- respiración anaeróbica y, 126, 132c
*Nitrobacter*, género/especies, 139, 294g, 774, 775f
Nitrogenasa, 775
Nitrógeno (N)
- atmosférico, vida y, 293
- cianobacterias y, 14, 154
- compuestos orgánicos, 34
- configuración electrónica, 26c
- fuentes, 154
- Pseudomonas suelo y, 298
- requerimientos crecimiento bacteriano, 154
- respiración anaeróbica y, 126, 132c
- símbolo/número atómico/peso atómico, 26c
*Nitrosomonas*, género/especies, 139, 294g
- ciclo nitrógeno, 773, 775f
Niveles de oxígeno atmosférico
- algas planctónicas fotosintéticas y, 337
- cianobacterias fotosintéticas y, 303
Nix® (remedio pediculosis), 598
Nm (nanómetro), 52c, 52g
*Nocardia asteroides*, infección pulmonar por, 313
*Nocardia*, género/especies, 312, 313g, 786
- ácido micólico paredes celulares, 83
- actinomicetos nombre informal, 312
- tinciones ácido-alcohol resistencia, 66, 83
Nódulos raíz, 776g, 777f
Nombre especies (epíteto específico)
- definido, 2g, 269g, 271f
- eucariontes frente a procariontes, 270
- virales, 272g
Nombres organismos vivos, Véase *Nomenclatura científica*
Nomenclatura
- binomial, 269g
- científica, 2, 4c, 269
Norfloxacina, 555c, 562
*Norovirus*, 365c, 731g, 732r, 746f
- brote tratado vía genómica (Enfoque clínico), 259r
- recurrencia brote (caso clínico), 178, 192, 194
Northern blot, **511**
*Nosema*, 329c
Novo Nordisk Biotech, 3r
Noxafil (posaconazol), 564
Núcleo
- átomos, 25f, 25g

- bacterias *Gemmata obscuriglobus*, 268, 306, 306f
- células eucariontes, 72, 95f, 96c, 98g, 99f
Nucleobases (adenina/timina/citosina/guanina), 45, 46f, 204
Nucleoide
- células bacterianas, 89
- células procariontes, 76f, 90g
- *Gemmata obscuriglobus*, 306f
Nucléolo(s), 95f, 98f, 98g
Nucleoplasma, 102
- evolución y, 265, 265f, 268
Nucleoproteínas, 43
Núcleos de gotitas, 399
Nucleósidos, 45g
- análogos nucleósidos y, 221f, 221g
- nucleósidos trifosfato, 206, 208f
Nucleosoma, 98
Nucleótidos, 44f, 45g, 204
- adenina, 44f, 45
- análogos nucleósidos y, 221f, 221g
- biosíntesis, 141, 141f
- mutaciones y, 218, Véase también *Mutaciones*
- nucleobases (adenina/timina/citosina/guanina), 204
- pirimidina, 45g
- - biosíntesis, 114c, 142, 142f
- porinas y, 81
- purina, 45g
- - biosíntesis, 114c, 142, 142f
- replicación DNA, 204, 207f, 208f
- RNA, 209, 209f
- timina, 44f, 45
Nueces, alergias alimentarias y, 521
Número atómico, 25
- de elementos comunes, 27c
Número recambio enzimas, 113g
NutraSweet® (aspartamo), 803
Nutrias de mar de California, muertes por toxoplasmosis, 275r, 664
Nutrientes, valor glucosa, 118

## O

O-fenilfenol, 187, 187f
Objetivo inmersión aceite, 53, 55, 56f
Objetivo microscopios, 53f, 53g, 57f
Ocular (lente ocular), 53f, 53g
Ocular microscopios, 53f, 53g, 57f
Oftalmía neonatal, 190, 196c, 418, 599r, 602g, 754g
Oído nadador (otitis externa), 587r, 588g
Ojos
- aparato lagrimal/lágrimas producidas por, 443, 443f
- enfermedades microbianas de, 599, 599r
- infecciones
- - *Moraxella*, 298
- - queratitis micótica, 600r
- - TASS, 418, 424, 429, 433, 435
- microflora normal de, 392c
- rojo/ojo rosado (conjuntivitis), 599g, 599r
Oligoadenilato sintetasa, 460
Oligoelementos, 154g
- crecimiento microbiano y, 153
- enzimas activadoras y, 114
Ollas presión, 180
Olmos, enfermedad del olmo holandés y hongo *Ceratocystis ulmi*, 331
Omalizumab (Xolair®), 520
OMS, Véase *Organización Mundial de la Salud (OMS)*
Oncocercosis (ceguera ríos), 622c
Oncovirus, Véase *Virus oncogénicos (oncovirus)*
Ondas sonoras, microscopia acústica barrido y, 59, 60f, 64c
Ondulación membrana, 423, 423f
Onicomicosis (tiña ungueal), 596g
ONPG (*o*-nitrofenil-β-D-galactopiranósido), 783
Oomicetos (hongos filamentosos acuáticos), 333c, 335, 336f
- descomponedores agua dulce, 335, 336f
- parásitos plantas, 336
OPA (orto-ftalaldehído), 192
Opa (proteína), 421g
- bacterias gonocócicas y, 755
- *Neisseria gonorrhoeae* y, 423
Operador, 216f, 216g, 217f
- reprimibles, 216g, 217f
Operón *lac*, 215, 215f, 217f, 372
Operón *lux*, biosensores bacterianos y, 783r
Operones, 216f, 216g, 217f
- inducibles, 202r, 216f, 216g
- reprimibles, 202r, 216g, 217f
Opistótonos, 613, 613f
Opsoninas, 450
Opsonización (inmunoadherencia), 450g
- evasión microbiana, 458
- fagocitosis, 449
- unión antígeno-anticuerpo, 478f, 478g
- vías activación complemento, 456, 459f
OPV (vacuna antipoliomielítica oral), 619
Orden (taxonómico), definido, 270g, 271f
Organismos, 264, Véase también *Microbios/microorganismos*
- clasificación, 269
- - métodos, 272
- identificación, 272
- indicadores pruebas pureza agua, 782g
- nomenclatura científica, 2, 4c, 269
- relaciones evolutivas, 265, 266f, 272f
Organización Mundial de la Salud (OMS)
- clasificación enfermedades, 319
- dianas reducción enfermedades tropicales desatendidas 2020, 622r
- pandemias globales y, 16
- prioridades enfermedades infecciosas emergentes, 407
- tuberculosis resistente múltiples fármacos, 17
Organótrofos (heterótrofos), 136g
- medio complejo crecimiento, 158c
Orgánulos, 72, 98g, Véanse también *estructuras específicas*
- apicomplexa, 340
- células procariontes y, 96c, 267c
- delimitados por membrana, eucariontes/células eucariontes frente a procariontes, 73
Orina, 444g
- lavado microbios uretra, 444, 463c
- lisozima, actividad antimicrobiana y, 445, 463c
- microflora normal aparato urinario y, 748
- pH, 444
- puerta salida, 433
- sondas urinarias alteradoras flujo, 444
*Ornithodorus* (garrapata), vector fiebre recurrente, 353c
Ornitosis (psitacosis), 306, 400c, 691g, 691r
- caso clínico, 675, 692, 695, 697, 701
- enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- reservorios/modos transmisión, 400c
Oro
- usado en pistolas génicas, 245
- usado en tinción especímenes, 60
Orquitis, 725
Orthomyxoviridae, 366c
*Orthopoxvirus*, 363f, 365c, 591
Orto-ftalaldehído (OPA), 192
Ortoclón OKT3, 252c
Ortomixovirus, 380
Orzuelo, 583g
Oseltamivir (Tamiflu®), 556c, 566, 698
Osmio, tinción especímenes, 60
Ósmosis, 88f, 88g, 89f
Osos, como reservorios de infección, 400c
Osteomielitis, 395
Osteoporosis, beta-interferón (Actimmune®) en tratamiento, 461
Otalgia (otitis media), 679, 679g, 680f, 681r
Otitis externa (oído nadador), 587r, 588g
Otitis media, 679f, 679g, 680r
- *Haemophilus influenzae*, 679, 681r
- *Moraxella catarrhalis*, 679
- *Streptococcus pneumoniae*, 679, 681r
- *Streptococcus pyogenes*, 678
Ovarios, 747, 748f
Ovejas
- carbunco y, 309
- genéticamente modificadas para producir agentes terapéuticos, 251
Ovide® (malatión), 598
Ovitrampas, 659r
Ovoquistes, 338g, 340
- *Cryptosporidium*, 347f, 347r, 734, 784
- protozoos, resistencia biocidas químicos, 195
- *Toxoplasma gondii*, 340, 663, 663f
Oxacilina, 554c, 557f, 558
Oxalato descarboxilasa, 113c
Oxamniquina, 670
Oxazolidinonas, 555c, 562, 575
- resistencia vancomicina y, 561
Oxidación biológica, 118, 118f, Véase también *Reacción redox (reacción de oxidación-reducción)*
Oxidaciones celulares, 117, 117f, 118f
Óxido nítrico, 450
Óxido nitroso
- emisiones, fertilizantes nitrato con inhibidores microbianos y, 771
- respiración anaeróbica y, 126
Oxígeno ($O_2$)
- aceptor final electrones, 132c, 138f
- algas planctónicas fotosintéticas y, 337
- cianobacterias fotosintéticas y, 303
- compuesto inorgánico, 31
- compuestos orgánicos, 34
- configuración electrónica, 26c
- crecimiento anaerobios, 159f
- crecimiento bacteriano y, 155, 155c
- crecimiento microbiano y, 153, 155c
- cruce membrana plasmática difusión simple, 87
- formas tóxicas, 154, 450
- gas venenoso, 154
- medios reductores crecimiento anaerobios, 159
- molecular, 31, 132c
- número atómico/peso atómico, 26c
- procesos fotosintéticos, 133, 136f, 137, 138c, 337
- singulete, 59, 155g, 450
- - luz solar y, 185
- teoría generación espontánea y, 6
Oxitetraciclina (Terramycin®), 555c, 560
Oxiuro (*Enterobius vermicularis*), 350, 350f, 352c, 737r, 738g
Ozonización, destrucción ovoquistes *Cryptosporidium*, 734
Ozono, 155g
- desinfectante, 193, 197c
- plantas tratamiento agua, 784f, 785

## P

PAAN (pruebas amplificación ácidos nucleicos), 281g
PABA (ácido *para*-aminobenzoico), 553g, 563
- modo acción TMP-SMZ y, 563, 563f
- sulfonamidas y, 116, 553
Pacientes en diálisis, en riesgo de sepsis por grampositivos, 640
Pacientes inmunocomprometidos
- neumonía *Pneumocystis* y, 406c
- parvovirus humano B19 y, 365c
- susceptibilidad infección intrahospitalaria y, 404
Pacientes quemados
- factor de crecimiento epidérmico genéticamente modificado para curación de, 252c
- infecciones por *Pseudomonas*, 297

Pacientes quemados *(Cont.)*
- sulfadiazina argéntica en el tratamiento de, 563
- susceptibilidad a infecciones intrahospitalarias y, 404
Pacientes trasplante cardíaco, 455
Pacientes trasplante renal, 455
*Paecilomyces fumosoroseus*, 330
*Paenibacillus*, 54f, 54r
*Paenibacillus polymixa*, polimixina derivada, 550c
Países en desarrollo, enfermedades parasitarias y, 319
Palivizumab (Synagis®), 695
Palomas, criptococosis y, 426
Paludismo, 16, 319, 337, 340, 341f, 343c, 353c, 402c, 433, 452, 650r, 664f, 664g
- artemisinina en tratamiento, 567
- benigno, 665
- calentamiento global y, 407
- cloroquina en tratamiento, 567, 666
- como enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- desarrollo vacunas y, 340, 497, 666
- diagnóstico, 665
- drepanocitosis y, 397
- eritrocitos, 665, 665f
- incidencia en EE. UU, 664, 664f
- Malarone® en tratamiento, 666
- maligno, *P. falciparum* y, 665
- mefloquina (Lariam®) en prevención, 567, 666
- mefloquina (Lariam®) en tratamiento, 552c
- mosquito *Anopheles* como vector, 340, 341f, 343c, 353c, 400c, 402c, 664
- período incubación, 419c
- *Plasmodium* causante, 340, 341f, 343c, 650r, 664
- prevención, 666
- profilaxis, 567, 666
- puertas entrada, 418c
- quinina en tratamiento, 10, 567, 666
- reservorios infección, 400c
- transmisión, 400c, 664
- tratamientos, 666
- vacunas DNA y, 250
PAM, Véase *Péptidos antimicrobianos (PAM)*
Pamoato pirantelo, 557c, 737
Pan (de centeno), fermentación y, 132c
Panadizo herpético, 593g
Panel respiratorio xTAG, 694
Panel TORCH pruebas, 767g
Panencefalitis esclerosante subaguda (PEES), 382, 383c, 396, 594g
Pantallas solares, melanina genéticamente modificada, 250
Papel tornasol, extraído líquenes, 331
Papilomavirus humano (HPV), 365c, 381, 756, 766r
- cánceres cuello uterino por, 381, 383c, 763
- vacunas, 382, 493c, 495, 764
- verrugas por, 590, 753g, 763f, 766r
- - condilomas acuminados, 763f, 763g, 766r
Papovaviridae, 365c, 374c, 376
- multiplicación, 375c, 375f
- virus DNA, 375
- virus oncogénico, 381
Papovavirus, 374c, 375f, 376
Pápulas (lesiones), 521, 581g, 582f
Parabasálidos, 343c
Parabenos, 196c
Paracetamol, 428
*Paracoccus denitrificans*, ciclo nitrógeno, 775f
Paragonimiasis, 352c
*Paragonimus kellicotti*, 345, 346f
*Paragonimus*, especies, 345, 352c
Parálisis
- flácida, por toxina botulínica, 614
- polio y, 618, 632r
- virus Nilo occidental y tipo polio, 626
*Paramecium*, 57f, 59f, 62c, 64c, 337, 337f, 342f
*Paramecium multimicronucleatum*, 59f
Paramyxoviridae, 366c
*Paramyxovirus*, 366c, 380
Parasitismo, 393g, Véase también *Parásitos*
Parasitología, 12g
Parásitos, 4, 140g
- animales, 5
- ataque células natural killer (NK), 484
- coevolución huésped y, 417
- grupos principales, 4
- helmintos, Véase *Helmintos parasitarios*
- humanos, 338
- intestinales, 319, 338, 339f, 343c, 346, 352c
- - nematodos, 349g, 350f, 351, 352c
- - platelmintos, 345f, 346, 348f, 349f, 352c
- - protozoos, 338, 339f, 343c
- - tenias, 346g, 352c
- intracelulares
- - virus, 272, 359c, 359g
- intracelulares estrictos
- - protistas, 272
- - virus, 272, 359g
- mecanismos patogénicos, 433
- plantas
- - oomicetos, 335
- - viroides, 384f, 384g
- - virus, 383, 385c
- protozoos, Véase *Protozoos parasitarios*
- sangre, 319, 338g, 663, 669f
- sanguíneos (hemoflagelados), 319, 388g, 664, 669f
- transmisión biológica enfermedad y, 401, 402c
- vectores y, 351g, 352c
- virus, 271, 358, 358c
Paredes celulares
- de algas, 80, 96, 333c
- de archaea, 83, 96c, 267c
- atípicas, 83
- de bacterias, 39, 65, 79, 83f, 96c, 268c, 312, 321c
- de bacteriófago T par, 368, 370f
- estructuras internas a, 76f, 83
- eucariontes, 72, 79, 95, 95c, 95f, 267c, 321c
- de hongos, 37, 80, 96, 320c, 556c, 564
- inhibidores de la síntesis (antimicrobianos), 551, 552f, 554, 554c, 556c, 557f
- inserción de DNA extraño a través de, 245, 246f
- de levaduras, 96
- mecanismo de la coloración de Gram, 83, 84c
- patogenicidad y, 420, 434f
- de plantas, 80
- procariontes, 72, 75f, 77, 78f, 79, 96c
Parénquima, reparación tisular, 454f, 455
Pares de bases, 204g
- complementarias, 45, 204
- - extremos cohesivos de cadenas de DNA y, 241, 241f
- - replicación del DNA y, 204, 207f, 210f
Paresia, 760
ParM, citoesqueleto procarionte, 90
Paromomicina, 667
Parotiditis epidémica (paperas), 724g, 725f, 733r
- como enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
Párpados, 443, 443f
Partenogénesis, 297r
Partícula de Dane, 727, 727f
Partícula infecciosa proteinácea (prion), 383g, 384f
Partículas esféricas, 727, 727f
Partículas filamentosas, 727, 727f
Parto, relaxina modificada genéticamente y, 252c
Parvoviridae, 365c, 374c
Parvovirus
- B19
- - antígeno P y, 373
- - infección, 468
- - investigación anticuerpos, 468
- - quinta enfermedad por, 584r, 595g
- DNA y, 46c
Pasteur, Louis, 7, 8f, 9, 9f, 176, 182, 493
*Pasteurella multocida*, 275r, 301, 649r
- mordeduras animales y, 646
*Pasteurella*, género/especies, 301g
Pasteurellales, 301g
Pasteurización, 8g, 182g, 186c
- alta temperatura corta duración (HTST), 182g
- HTST (alta temperatura corta duración), 182g
- irradiación, 797
Pasto varilla, 807
Patogenia, 390g
Patogenicidad, 418g
Patógenos, 389g
- biosensores bacterianos para detección, 783r
- oportunistas, 291c, 393g, 445, 550
- - delfines, 275r
- - infecciones micóticas, 329c, 329g
- - microflora comensal y, 445
- primera línea defensa, 442, 463c, Véase también *Inmunidad*
- segunda línea defensa huésped, 446, 463c, Véase también *Inmunidad*
- teflón, *Treponema pallidum*, 759
- vegetativos
- - agua hirviendo/flujo vapor para destrucción, 181c, 186c, 189
- - desinfección para control, 177, 177c
- - hornos microondas y, 185
Patología (ciencia), 390g
- objetivos/áreas estudio, 390
Patos, virus de la gripe A y, 16
Patrones moleculares asociados patógenos (PMAP), 442g, 450, 451f, 472
Patrones movimiento bacterias, 78, 79f
PAV (proteínas antivirales), 460g, 461f
PCR, Véase *Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)*
PDR (pruebas diagnósticas rápidas), sífilis, 760g
Peces
- alergias alimentarias y, 521
- destruidos por algas marinas tóxicas, 335
- *Gambierdiscus toxicus* y, 335
- infección por tenias y, 735
- *Karenia brevis* y, 335
- mareas rojas, 335g
- nematodos anisákidos y, 351, 352c
- *Pfiesteria* y, 335
Pectina, 257, 257c
- paredes celulares diatomeas, 333c, 335
Pediculosis (piojos), 351, 353c, 587r, 598f, 598g
- cabeza, eficacia ivermectina, 565
- enfermedad Lyme y, 307
- *Pediculus*, 352c, 352f
- - *humanus capitis*, 587r, 598, 598f
- - *humanus corporis*, 353c, 402c, 598, 653
- succión, 353c
- tifus transmitido por, 293
- tratamientos, 597
*Pediococcus*, salchichas secas y, 132c
PEES, Véase *Panencefalitis esclerosante subaguda*
Peginterferón, tratamiento hepatitis C, 728r
*Pelagibacter ubique*, 292, 781
*Pelagibacter*, género/especies, 292g
- estudios FISH y, 283
Películas
- euglenoides, 338, 339f
- protozoos, 96, 337
Pelo
- micosis cutáneas y, 328
- mucosa nasal, 444g, 463c
- sebo y, 444
Pene, 747, 748f

Pénfigo neonatal (impétigo recién nacido), 583g
Penicilina, 11, 11f, 72, 550c, 550f, 554g, 558f
- bacterias gramnegativas y, 80, 84, 84c
- bacterias grampositivas y, 65, 84, 84c, 550
- barrera hematoencefálica y, 607
- como hapteno, 472g, 520
- derivada metabolismo microbiano, 109r
- descubrimiento, 11, 11f, 548
- destrucción o inactivación enzimática, 570
- espectro actividad, 552c, 557
- espectro extendido, 558
- estructura, 557f
- estructura cefalosporina comparada, 559f
- historia, 549
- más inhibidores β-lactamasa, 558
- metabolito secundario fermentación industrial, 802g
- modo acción, 81, 82f, 84, 551, 551f, 552f, 554
- natural, 554g, 557f
- peptidoglucano y, 82f, 96, 551
- producida por hongo filamentoso *Penicillium*, técnicas rDNA y, 241
- reacciones alérgicas, 472, 521, 527r
- - desensibilización, 520
- resistencia, 16, 308, 558, 558f, 756r
- resistencia *Neisseria gonorrhoeae*, 756r
- resistente penicilinasa, 558
- retención, 557, 558f
- semisintética, 557f, 558g
- sepsis puerperal, 643r
- sífilis, 766r
- sinergismo estreptomicina, 574
- tetraciclina y, antagonismo, 574
- tratamiento fiebre mordedura rata, 647
Penicilina benzatínica, 557, 558f, 760
- en sífilis, 766r
Penicilina G, 549, 552c, 554c, 558, 558f
- benzatínica, 642
Penicilina procaínica, 557, 558f
Penicilina V, 554c, 558, 558f
Penicilinasas (β-lactamasas), 17, 557, 558f
*Penicillium chrysogenum*, antibiótico penicilina derivado, 4c, 11, 549, 550c
*Penicillium griseofulvum*, 550c, 565
*Penicillium notatum*, 549
*Penicillium*, género/especies, 109f, 324, 327, 330
- maduración quesos, 799
- mejora cepa, 802
- penicilina semisintética y, 558
Pentadecacatecol, 525
Pentamidina, 632r
- enfermedad sueño africana, 627
Pentamidina isetionato, tratamiento neumonía *Pneumocystis*, 565
Pentosas, 36
PEP (ácido fosfoenolpirúvico), 90
Peptidasas, 131
Peptidoglucano (mureína), 4, 36, 80g, 82f, 86f
- biosíntesis, 140, 140f
- daño lisozima, 83, 84c, 444
- eucariontes frente a procariontes, 73, 96c, 97
- hongos y, 320c
- paredes celulares archaea y, 265, 314
- paredes celulares bacterianas, 78f, 80, 81, 82f, 83, 84c, 321c, 428
- - gramnegativas, 81, 82f, 84c
- - grampositivas, 66, 81, 82f, 84c, 442
- paredes celulares procariontes, 73, 96c
Péptidos, 80
Péptidos antimicrobianos (PAM), 462g, 463c, 575
Péptidos catiónicos, Véase *Péptidos antimicrobianos (PAM)*
Peptonas, medios de cultivo complejos y, 159, 159c
Pérdida autotolerancia enfermedades autoinmunitarias, 526g
Pérdida cubierta multiplicación viral, 373c, 373f, 375f, 377f
Perfiles de ácidos grasos (MEAG), 279g
Perforina, 448g, 483g
Pericardio, 641
Pericarditis, 641g, 643r
*Peridinium*, 335f
Período de convalecencia (recuperación), 398f, 398g
- enfermedad infecciosa, 398f, 398g
Período declinación enfermedad infecciosa, 398f, 398g
Período de eclipse en la multiplicación viral, 369f, 371g, 373
Período incubación enfermedades infecciosas, 398f, 398g, 419c
Período prodrómico enfermedades infecciosas, 398f, 398g
Periodontitis, 711f, 711g
Periplasma, 81
Peristaltismo, 444g, 463c
- respuesta toxinas microbianas, 444
Peritonitis, 306, 395, 408, 641
Permeabilidad
- aumento, 453g
- selectiva, 86g
- vasos sanguíneos en respuesta inflamatoria, 453, 454f
Permeasas, Véase *Proteínas transportadoras*
Peroxidasa, 3r, 155g
Peróxido
- como agente blanqueador, cloro frente a, 3r
- levaduras en producción, 3r
Peróxido de benzoílo, 155, 194, 589
Peróxido hidrógeno
- antiséptico, 194, 196c, 197c
- catalasa y, 101, 155g, 194
- descomposición por magnetosomas, 92
- desinfectante, 193, 196c, 197c
- envasado aséptico, 194, 197c, 797g
- enzimas peroxisomas y, 101
- esterilización por plasma, 193, 197c
- NADPH y, 452, 456, 461
- toxicidad y, 101, 154, 450
Peroxígenos, 194g, 197c
Peroxisomas, 95f, 101g
Perros
- *Capnocytophaga canimorsus* y, 469, 470, 474, 481, 484
- casos comunicados de rabia en, 624f
- como reservorios de infección, 400c
- gusano del corazón en, 351, 351f
- mordeduras, 624f, 649r
- - *Pasteurella multocida*, 301, 646
- nematodo del mapache y, 350
- tenia *Echinococcus granulosus* en, 348, 349f, 352c
- tiña y, 595
- *Toxocara canis* y, 350, 352c
- vacuna contra el moquillo canino, 252c
- vacunados contra leptospirosis, 307
Perros pradera
- peste endémica, 651
- viruela monos, 591
Personal sanitario
- estrategia precauciones universales, 541
- infecciones intrahospitalarias y, Véase *Infecciones intrahospitalarias (IIH)*
- resistencia antibiótica y, 572
Peso atómico, 25
- de elementos comunes, 27c
Peso molecular, 29g
Peso seco, como medida de números bacterianos, 172
Peste, 353r, 434, 647g, 650f, 650r
- agente etiológico/artrópodo vector, 402c
- bubónica, 649f, 649g, 650r
- cápsulas bacterianas, virulencia y, 421
- como arma biológica, 648r
- distribución, EE. UU, 651f
- enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- enfermedad zoonótica, 400c
- neumónica, 651g
- puertas entrada, 418
- pulga rata (*Xenopsylla*), 353c, 402c, 648
- reservorios infección, 400c
- septicémica, 650r, 651g
- transmisión, 400c
- vacuna, 651
- *Yersinia pestis*, 300, 400c, 421, 648, 649r
*Pestivirus*, 365c
Petri, Julius, 9f
Petróleo, almacenado diatomeas, 337
*Pfiesteria*, 335, 343c
PG (poligalacturonasa), 258
pGH (hormona crecimiento porcina), 258c
pH, 32, 32f
- actividad desinfectante y, 187
- actividad enzimática y, 114, 115f
- crecimiento microbiano y, 34, 151
- extremo, archaea acidófilas y, 314
PHA (polihidroxialcanoato), 778
- alternativa biodegradable plástico, 3r
Phaeophyta (algas), características algas pardas, 333c
pHisoHex, 188
*Phlebotomus* (mosca arena), leishmaniasis y, 343c, 667
*Photobacterium*, 783r
*Photoblepharon palpebratus*, 781
*Physarum*, 345f
*Phytophtora*, especies, 336
Piamadre, 608, 609f
Picaduras insectos
- mosca arena, leishmaniasis y, 343c, 667
- mosca ciervo, 352c, 352f, 642, 650r
- pulga, 293, 300, 352c, 400c
- *Rickettsia* y, 293
Pickles
- fermentación ácido láctico y, 799
- pH y, 152
Pico, bacteriófago T simétrico, 363f, 370f
Picómetro, 52c
Picornaviridae, 365c, 374c, 376, 376f
Pie de atleta (tiña pédica), 564, 596f, 596g
Piel, 442g, 443f, 579
- acidez, 444
- bacterias *Propionibacterium*, 312
- barrera física patógenos, 442, 443f, 463c, 575, 579
- cánceres, luz UV y, 222
- capacidad regeneración, 455
- enfermedades microbianas, 579
- - bacterianas, 443, 581
- - estafilocócicas, 2, 15, 17, 309, 581, 582f, 583f
- - estreptocócicas, 395, 584, 585f
- - infestaciones parasitarias, 597
- - larvas anquilostoma y, 418
- - micosis cutáneas y, 329, 329c
- - micóticas, 595
- - virales, 590
- erupciones, Véase *Erupciones*
- estructura, 580, 580f
- - dermis, 442g, 443f, 463c, 580f, 580g
- función, 574, 580
- glándulas sudoríparas y transpiración, 444, 580f
- impermeabilizada por queratina, 580
- infecciones transmitidas, 434
- lesiones, 581, 582f
- microbios comensales, 444
- microflora normal, 309, 392c, 580
- - inmunidad innata y, 443, 445
- pH, 444, 581
- primera línea defensa, 440r, 442, 463c
- puerta entrada, 418, 418c, 433f
- puerta salida, 433, 433f
- queratina y, 329c, 329g, 392c, 443f, 443g
- reacciones hipersensibilidad retardada, 525, 525f, 527r

Piel *(Cont.)*
- sebo y, 444, 580, 580f
- sistema inmunitario y, 442, 463c
- soluciones continuidad, susceptibilidad infecciones, 404, 443
- sustancias químicas defensoras, 444, 463c
- transpiración y lavado microbios superficie, 444

Pielonefritis, 749g, 749r
Pigmentos
- algas, 332c
- bacterianos, protección luz solar, 185
- fotosintéticos, 135, 137f, 333c
- - algas, 332c, 333
- - fuente energía, 137f

Píldoras materia fecal, 519f, 519r
*Pili/pilus*, 76f, 80g
- (sexuales) conjugación, 80g, 228, 229, 229f
- - bacterias entéricas, 229, 229f

Pilina, 79
Pimaricina (natamicina), 192, 600r
Pinocitosis, 90, 97
Pinturas, cobre, mercurio agregados, 190
Piocianina, 588g
Piojos (pediculosis), 351, 352f, 353c, 587r, 598f, 598g
- cabeza, eficacia ivermectina, 567, 598
- enfermedad Lyme y, 307
- *Pediculus* y, 352c, 352f
- - *Pediculus humanus capitis*, 587r, 598, 598f
- - *Pediculus humanus corporis*, 353c, 402c, 598, 653
- succión, 353c
- tifus (endémico) y, 293
- tratamientos, 597

PIR (prueba inmunohistoquímica rápida), 621g
Pirógeno endógeno, Véase *Interleucina 1 (IL-1)*
Piscinas
- conjuntivitis, 602
- erupciones y, 585, 595, 597, 603
- gas cloro usado desinfección, 189
- otitis externa y, 587g

Pistola génica, 245, 246f
- inyección vacunas, 496

PLA (polilacturo), 778
Placa (dental), 107, 420, 430, 709g
- biopelículas y, 77, 156, 420, 709
- dextrano, *Actinomyces, Streptococcus mutans* y, 420, 430, 709

Placa arterial, microscopia acústica en estudio de, 59, 64c
Placa basal, de un bacteriófago T par, 370f
Placas (priones), 383
Placas (virales), 363g, 367f
- unidades formadoras placas (UFP), 363g

Placas de cultivo/placas de Petri, 158, 159f
Placas fagotipificación, 279, 280f
Placas microtitulación, 504, 504f, 509, 510f
Placas Petri, 157
Placas Petri OxyPlate®, 159
Placas Petri/placas cultivo, 158, 159f
Placas Peyer, 448f, 449, 479g
- células M y, 479f, 479g, 712g

Placebo, epidemiología experimental, 409
Plaga patatas Irlanda, *Phytophthora infestans*, 336
Plagas micóticas de árboles, 331
Plaguicidas químicos, cuestiones de seguridad, 260
Planctomicetos, 291c, 306, 306f
*Planctomyces*, género/especies, 306, 306f
- *Gemmata obscuriglobus* y origen núcleo eucarionte, 306, 306f

Planctomycetacia, 291c
Plancton (dinoflagelados), 266f, 333c, 335f, 335g, 343c
- bacterias planctónicas, biopelículas y, 156
- floraciones y aguas contaminadas, 337
- fotosíntesis y suministro oxígeno Tierra, 337

Plantas
- alfalfa, relaciones simbióticas con microbios y, 258
- de algodón, toxina de insectos genéticamente modificada en, 257
- animales extintos, extracción de DNA y, 256
- aplicaciones tecnología rDNA, 257, 257f, 258c
- cultivadas, fines rDNA, 250
- de cultivo
- - modificación genética y, 257, 258c
- - tomates de MacGregor, 258
- estructura celular (eucarionte), 6, 72, 94, 95f
- fotosíntesis y, 138c
- genéticamente modificadas, 256, 257f, 258c
- - fábricas sustancias químicas deseables, 239
- - introducción DNA extraño, 245, 257, 257f
- - plásmido Ti y, 256, 257f
- - utilización bacterias, 250, 256, 257f
- - ventajas, 250
- de maíz, transposones descubiertos en, 232
- parásitos, oomicetos, 336
- patógenos bacterianos, 292, 294, 300
- posible fuente vacunas, 497
- productoras oxígeno y cianobacterias, 303
- reino Dominio Eukarya, 5, 265, 266f, 270
- verdes
- - fotoautótrofos, 137, 138f
- - fotosíntesis y, 133, 135
- virus, 382, 382c

Plaquetas, 446g
- histamina, 453, 454f
- púrpura trombocitopénica y, 524f, 524g
- quinina y, 524, 524f
- trombocidina producida, 462

Plasma sanguíneo, 193g, 446g, 462r, 638
- sustituto, dextrano como, 37
- tratamiento de inactivación de virus de, 730r

Plásmidos, 76f, 90g, 201, 201f
- *Agrobacterium tumefaciens*, 256, 256f, 294
- bacteriocinas y, 231g
- clonación y, 243, 243f
- conjugación bacterias y, 228, 232f
- conjugativos, 230f, 230g
- desasimilación, 230g
- DNA circular, 243
- factor F y, 90, 228, 230f
- factores R y, 231g, 232f, 243, 430
- factores virulencia y, 430
- genoma celular, 203
- levaduras y expresión genes eucariontes extraños, 250
- patogenicidad y, 429
- plásmidos Ti y, 256g, 257f
- procedimiento modificación genética típico, 239, 240f
- recombinantes, 240f, 250
- resistencia antibióticos y, 231, 231f
- resistencia R100, 232, 233f
- técnicas modificación genética y, 232, 243, 243f, 251
- Ti, vector modificación genética plantas, 256g, 257f
- vector pUC19, 243f
- vectores, 242, 242f, 251, 294
- - clonación, 243, 243f, 248, 248f, 294
- - plásmidos Ti modificación genética plantas, 256, 257f
- - vectores lanzadera o versátiles, 243g

Plasmocitos, 440c, 475f, 476, 485, 488f
Plasmodio (hongo mucoso), 342g, 345f
*Plasmodium falciparum*, 665
*Plasmodium malariae*, 665
*Plasmodium ovale*, 665
*Plasmodium vivax*, 341, 341f, 353, 665, Véase también *Paludismo*
- mecanismos patogénicos, 433
- mosquito *Anopheles* vector, 340

*Plasmodium*, género/especies, 319, 340, 341f, 343c
- capacidad supervivencia en fagocitos, 452
- estadio esporozoíto, 340, 341f, 665
- gametos, 340, 341f, 665
- mecanismo patogénico, 433
- mosquito *Anopheles*, 353, 402c
- paludismo y, 340, 341f, 343c, 650r, 664g
- período incubación, 419c
- puertas entrada, 418c
- requerimientos vector, 353
- reservorios, 399c

Plasmogamia, 324g, 327f
Plasmólisis, 89, 89f, 152f, 152g, 186c
Plástico
- alternativa biodegradable, 3r
- fabricado por microbios, 3r

Plata
- antiséptico, 191, 191f, 196
- endosporas y micobacterias no destruidas, 195c
- impregnada vendajes, catéteres permanentes, 190

Platelmintos, 5, 343, 344f, 344g, 348f, 349f, 352c
Platino, tinción especímenes, 60
Pleura, 676, 677f
Pleuresía, 689
Pleuromutilinas, 555c, 562
*Pleurotis mutilus* (seta), 562
Plomo
- desnaturalización enzimas, 114
- tinción especímenes, 60

PMAP (patrones moleculares asociados patógenos), 442g, 450, 451f, 472
PMN (leucocitos polimorfonucleares), 446
PMT (punto muerte térmica), 180g
*Pneumocystis*, 273, 329, 329c
- patógeno eucarionte emergente, 319
- principal causa de muerte en pacientes con sida, 319, 330

*Pneumocystis carinii*, Véase *Pneumocystis jirovecii*
*Pneumocystis jirovecii*, 406c, 540c
- ciclo vital, 699f
- dificultades identificación, 273
- neumonía, 17, 264f, 700f, 700g, 702r
- patógeno oportunista, 393

Poblaciones (bacterianas)
- definidas, 149
- representaciones logarítmicas, 164, 164f

Podofilox, 590, 764
- condilomas acuminados, 766r

Pólenes plantas
- anafilaxia localizada y, 520, 520f
- antígenos, anticuerpos IgE y, 475, 516
- reacciones alérgicas y, 516, 516c, 521, 521f

Polietilenglicol, 245, 245f
Poligalacturonasa (PG), 258
Polihidroxialcanoatos (PHA), 3r, 778
Polilacturo (PLA), 778
Polillas gitanas, *Entomophaga* en control, 330
Polímeros, 35g
Polimixina, 550c
- B, 550f, 554c, 561
- - daño membrana plasmática, 87, 551f, 555c, 562
- tratamiento infecciones gramnegativos resistentes imipenem, 91

Polimorfismos longitud fragmentos restricción (RFLP), 253, 254g, 255f, 280, 285
- huella DNA y, 254, 256f

- identificación virus, 368
Poliomielitis (polio), 618f, 618g, 620f, 632r
- diagnóstico, 619
- enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- epidemiología/esfuerzos erradicación, 619
- incidencia mundial, 618, 620f
- poliovirus causantes, 618, Véase también *Poliovirus*
- puertas entrada, 418, 632r
- puertas salida, 433
- síndrome pospoliomielitis, 619
- vacuna, 11, 493c, 494c, 497, 618, 632r
Poliovirus, 365c, 394, 618, 632r
- derivados vacuna (VDPV), 619
- efectos citopáticos, 432c
- tamaño, 360f
- tipo silvestre (WTV), 619
- tubo digestivo puerta entrada, 418
- vacuna, 11, 494, 494c, 497, 618, 632r
- virus icosaédrico, 361
Polipéptidos, 42
- paredes celulares bacterianas, 80g
Polirribosomas, 98, 213f
Polisacáridos, 36g
- biosíntesis, 140, 140f
- cápsulas, evasión fagocitosis y, 77, 226
- centrales, 81g, 82f
- como antígenos, 470
- gránulos, 91g
- O, 80g, 81f
Pollos
- antibióticos en alimento para pollos, 573r
- cólera en (aviar), 301
- leucemia en, 380
- salmonelosis y, 714
- sarcoma inducido por virus en, 380
- sarcoma y, 380, 380g
- virus de la gripe A y, 16
"Polvo jesuita", 567
*Polyomavirus*, 365c
- efectos citopáticos, 432c
Porcentaje transmisión (%T), espectrofotómetro, 170
Porción apoenzima de las enzimas, 113g
Porinas, 81g, 82f, 195, 298, 550
Poro anal, 338g, 342f
Poros nucleares, 98f, 98g
Poros proteínas integrales, 86, 86f
Porotos soya
- *Coniothyrium minitans* y, 330
*Porphyromonas*, periodontitis y, 712, 712r
Portadores de enfermedades infecciosas, 399g
Posaconazol (Noxafil), 564
Postulados Koch, 10g, 394g, 395f
Potasio (K)
- número atómico/peso atómico, 26c
- requerimientos microbianos, 154
Poxviridae, 365c, 374, 374c
- virus DNA, 374
- virus oncogénico, 381
Poxvirus, 362, 363f, 374
- pérdida cubierta, 373
PPE (profilaxis posexposición), rabia y, 621g
Praziquantel, 552c, 557c, 567, 670, 737
Prebióticos, 445
Precipitación con ácidos, líquenes y, 331
Precursores síntesis aminoácidos, 142
Prednisona, 435
Premios Nobel microbiología, 11c
Preparación especímenes, 51, 55f, 61, 62, Véase también *Tinciones*
- artefactos y, 61
- tamaño, resolución microscopio y, 55f
Preparaciones vacunas virales, proteínas huevo y alergias, 367
Presión osmótica, 88g, 89f
- conservación alimentos, 184
- control crecimiento microbiano, 183, 185c
- crecimiento microbiano y, 151, 151f
- mayoría hongos resistentes, 325
Prevalencia enfermedad, 396g
*Prevotella intermedia*, boca trinchera y, 712, 712r
*Prevotella*, género/especies, 306
Primasa (RNA), 207c, 208f
Primaxin®, 559
Principio toxicidad selectiva, 548
- antibióticos, 549
- - tetraciclinas, 560
Principios de enfermedad, 389
- aparición de enfermedad y, 395, 395f
- caso clínico, 389, 403, 405, 407, 412
- clasificación y, 395
- cooperación entre microbios y, 393
- determinación de la etiología y, 394, 395f
- diagnóstico y, 395
- - presencia de anticuerpos (IgM) y, 473
- diseminación de la infección, 397, 433
- duración o gravedad de, 396
- enfermedad aguda y, 396g
- enfermedad contagiosa y, 396g
- enfermedad crónica y, 396g
- enfermedad degenerativa frente a infecciosa, 394
- enfermedad endémica y, 396g
- enfermedad epidémica y, 396g
- enfermedad esporádica y, 396g
- enfermedad hereditaria (genética) frente a infecciosa y, 394
- enfermedad infecciosa y, 16g, 393, Véase también *Enfermedades infecciosas*
- enfermedad no transmisible y, 396g
- enfermedad pandémica y, 396g
- enfermedad transmisible y, 396g
- estadios evolutivos de la enfermedad, 398, 398f
- factores predisponentes, 397g
- gravedad o duración, 396
- incidencia y, 396g
- infección frente a enfermedad, 390g
- infecciones intrahospitalarias y, 402g, Véase también *Infecciones intrahospitalarias (IIH)*
- microflora normal/microflora y, 390, 391f, 392c
- patogenia y, 390g
- patología como estudio de, 390g
- patrones de, 397
- prevalencia, 396g
- signos y síntomas, 394, 395g, 398
- síndromes, 395g
- teoría germinal, 8, 9g, 394, 395f, 408
- vacunaciones y, 493
- vías de transmisión y, 399, Véase también *Transmisión de la enfermedad*
Principios químicos, importancia para los microbiólogos, 24
Priones, 17, 383f, 383g, 630f, 630g, 632r
- cómo se vuelven infecciosas las proteínas, 383, 384f
- encefalopatías espongiformes, 195, 383, 630f, 631c
- - transmisibles, 630g
- enfermedad vaca loca y, 17, 195, 383, 406c, 631, 631f
- enfermedades infecciosas emergentes, 16, 405c
- irradiación productos alimentarios, 797c
- resistencia biocidas químicos, 195
- resistencia métodos esterilización, 177c, 631
- scrapie ovino y, 630g
- sitios/tejidos privilegiados, rechazo trasplante y, 529g
- tamaño, 360f
Probióticos, 445g
Procariontes/células procariontes, 3g, 72, 73g, 76f, 290
- archaea incluidas, 4, 73, 291, Véase también *Archaea*
- ausencia orgánulos, 73, 96c
- bacterias incluidas, 3, 73, 291, Véase también *Bacteria(s)*
- clasificación, 266f, 270, 271f, 272f, 291c
- clasificación taxonómica, 270, 272f
- composición pared celular, 73, 96c
- definiciones históricas y actuales, 265
- diferencias ribosómicas, 90
- dificultades identificación, 273
- disposición DNA, 72, 96c
- diversidad, 314
- división celular, 73, 96c
- especies frente a especies eucariontes, 270
- estructuras, 75, 75f
- - externas pared celular, 75
- - internas pared celular, 85
- eucariontes frente a, 73, 77, 96c, 98, 265, 267c
- evolución y, 265, 268f
- flagelos, 77f, 77g, 79f, 96c
- formas, 74, 74f, 75f
- fotoautótrofos incluidos Dominio Bacteria, 265
- fotosintéticos, 137, 138c, 304c
- genética, 204, 206f
- - replicación DNA, 204
- - síntesis proteínas, 209
- glucocáliz, 96c
- membrana plasmática, 85g, 86f, 96c
- mutación y, 217
- orígenes, 266f, 268
- patógenos, incluidos Dominio Bacteria, 265
- rangos pH y, 34
- relaciones evolutivas y, 269, 272f
- relaciones filogenéticas, 270, 272f
- síntesis proteínas, 209, 212f
- tamaños, 74, 96c, 315
Procedimientos relacionados respirador, pacientes infectados MRSA y, 411r
Procesos soporte vida, Véase *Metabolismo microbiano*
Procesos de transporte activo, 87, 89g, 140
Procesos transporte pasivo, 87, 87f
- difusión facilitada, 87g, 88f
- difusión simple, 87g, 88f
- ósmosis, 88f, 88g, 89f
Procesos, membrana celular, células B, 468f
*Prochlorococcus*, 780
Producción de algodón, microbios usados en, 3r, 37
Producción de alimentos
- agencias de inspección, 795
- alimentos liofilizados, 184
- *Aspergillus niger* en producción de ácido cítrico, 330
- desinfectantes usados en, 189
- microbios usados en, 2, 109r, 239, 798
- problemas con bacterias formadoras de endosporas en, 93
- productos genéticamente modificados, 258c
Producción de flujo continuo, 802
Producción en lote, 802
Producto
- final, 116g
- metabolismo, 107r
- reacciones químicas, 30, 111, 111f, 116f
Productores primarios, 777g
Productos de carne vacuna
- infectados por enfermedad de la vaca loca, 17
- tenias y, 347, 352c
Productos cárnicos, fermentación y, 132c
Productos desecho, vía metabólica, 119
Productos farmacéuticos, 109r
- espesantes producidos algas, 334
- genéticamente modificados, 251, 252c
Productos finales de la fermentación, 128, 130f, 132c
- usos industriales/comerciales, 132c
Productos lácteos
- crema agria cultivada, 799
- estimación de la población bacteriana en, 169

Productos lácteos *(Cont.)*
- estreptococos importantes para la producción de, 310
- *Listeria*, 310
- *Listeria monocytogenes*, 311
- manteca/suero de la leche, 799
- microbios usados en la producción de, 310, 799
- pasteurización de, 182
- prueba de fosfatasa y, 182
- queso, Véase *Queso*
- yogur, 799
Productos limpieza uso doméstico
- lejía, 189, 195
- resistencia bacteriana y, 17
Productos de panificación, microbios usados en, 804
Productos papel, microbios en fabricación, 238
Productos petróleo
- bacterias que pueden utilizar como fuente energía, 231
- beta-oxidación, 131
- formados diatomeas/organismos planctónicos, 337
Productos soya, alergias alimentarias y, 521
Productos tóxicos oxígeno, 155, 450
Productos virus DNA, 366c
Productos xenotrasplante, 530g
Profago, 371f, 371g
- conversión lisogénica y, 430g
- provirus frente a, 378
Profilaxis posexposición (PPE), rabia y, 621g, 625r
Profundo, en relación con placas de cultivo, 158
Progesterona, 805
Proglótides, 347g, 348f
Prolina (pro), fórmula estructural/grupos R característicos, 41c
Promastigoto, 667
Promotor, 210f, 210g, 215, 215f, 217f, 218f
- inducible, 249
Propionato de calcio, 192, 196c
*Propionibacterium acnes*
- acné bacteriano, 312, 587r, 589
- microflora normal piel, 581, 589
- rangos pH y, 34
*Propionibacterium freudenreichii*, queso suizo y, 132c
*Propionibacterium*, género/especies, 130f, 312g
- agregado queso proceso maduración, 799
- fermentación y, 130f, 131
- microflora normal ojo, 392c
- microflora normal piel, 392c
- producción vitamina B12, 805
- uso ácido láctico, 132
Proporciones G + C altas, 272f, 291c, 312
Prostaglandinas, 428, 428f, 453g, 454f, 517g
- fiebre y, 429, 429f, 455
- inhibición síntesis por aspirina, paracetamol, 428
- reacciones alérgicas, 516
Prostecas, 292g
- *Caulobacter*, 293
- *Hyphomicrobium*, 293
Proteasas, 131, 804
- granzimas, 448g, 483g
- inactivación priones, 195
- producción partículas virales infecciosas, 565
Proteína activadora por catabolitos (CAP), 216
Proteína C reactiva, 453
Proteína cinasa, 460
Proteínas, 39g
- actividad enzimática, Véase *Enzimas*
- agentes antimicrobianos y, 178
- aminoácidos hallados, 40, 41c
- antivirales (PAV), 460g, 461f
- biosíntesis, 140, 140f
- catabolismo, 131, 133f
- como antígenos, 470
- complemento, 456, Véase también *Sistema complemento*
- del complemento C1 a C9, 456, 457f, 459f, 460f
- del complemento factor B, 456, 457f
- del complemento factor D, 456, 457f
- del complemento factor P (properdina), 456, 457f
- conjugadas, 43
- conservada, 697
- desnaturalización, 43g, 114g, 115f
- - tratamientos calor, 180, 186c
- difusión facilitada, 87
- DNA proyecto, 205, 206f
- enzimática frente a estructural, 204
- estructura, 41, 43f
- estructurales frente a enzimáticas, 204
- de fase aguda, 453g
- fenotipos y, 204
- fibrosas, forma/estructura de, 43, 43f
- flagelina, 77
- forma tridimensional, 42, 43f, 179
- forma/estructura, 43f
- funciones, 39
- globulares, flagelina, 77
- globulares, forma/estructura, 43
- globulina, anticuerpos, 472
- HA (hemaglutinina)
- - espigas virus gripe, 695, 696f
- - subtipos virus gripe A, 364r
- infecciosas (priones), 383g, 384f, Véase también *Priones*
- integrales, 85, 86, 86f
- - como proteínas transmembrana, 85
- - como proteínas transportadoras (permeasas), 87
- - membrana plasmática, 85, 86, 86f
- - papel difusión facilitada, 87
- M, 420g
- - evasión microbiana fagocitosis y, 452
- - fiebre reumática y, 641
- - *Streptococcus pyogenes* y, 310, 421, 452, 584, 584f
- medios cultivo complejos, 158, 158c
- NA (neuraminidasa)
- - espigas influenzavirus, 695, 696f
- - subtipos virus gripe A, 364r
- periféricas, membrana plasmática, 85, 86f
- proteómica y, 254g
- Proyecto Proteoma Humano y, 253
- RecA, 61f, 64c
- - *E. coli*, 61f, 64c
- - transformación genética, 226f, 227
- reguladora CD59, 458
- reguladoras
- - CD59 sistema complemento, 458
- - represoras, 214g, 216, 216f, 217f
- represoras, 214g, 216, 216f, 217f
- simples, 43
- síntesis, Véase *Síntesis proteínas*
- tinción negativa, 60
- transmembrana, 85
- transportadoras, 39, 86, 88f, 89, 214, 216f
- transportadoras hierro, 461g
- de unión a penicilina (PBP), resistencia antibióticos por modificación, 571
- vegetal hidrolizada (PVH), 285, 295
- verde fluorescente (GFP), 783r
- virales
- - producidas por *S. cerevisiae*, 252c
- - vacunas DNA y, 251
Proteobacterias, 271f, 290, 292c, 292g, 304c
- bacterias fotosintéticas, 304c
- relaciones filogenéticas, 266f, 271f, 272f, 292
Proteómica, 254g
- Proyecto Proteoma Humano, 253
*Proteus mirabilis*, 300f
Proteus, género/especies, 300g
- bacterias intestinales normales, 392c
- bacterias uretrales normales, 392c
- crecimiento enjambre, 78, 79f, 300, 300f
- formas L, 84g
- productor endotoxinas, 428
Protista (reino), 5, 265, 270g
Protistas, 5, 266f, 270
- clados y, 270g
- fósiles y, 268
- Reino Protista y, 265, 270g
Protones, 25f, 25g
- oxidaciones celulares, 117, 118f
- quimiosmosis, 125, 126f
Protoplastos, 84g, 245f, 245g
- cultivo virus plantas, 384
- fusión protoplastos, 245f, 245g
Protozoo(s), 2, 4f, 4g, 319, 320f, 337
- ataques sistema inmunitario, 485, 485f
- características, 337
- ciclo vital, 337
- como eucariontes, 4, 72, 94f, 96, 337
- como insecticidas, 337
- conjugación, 337g, 338f
- enfermedad gusano seda y, 9
- enfermedades infecciosas emergentes, 405c
- enfermedades relacionadas sida, 540c
- estructura celular, 5, 5f, 96, 96f, 337
- fármacos antimicrobianos inhibidores, 552c
- filos importancia médica, 338
- fotosintéticos, 4, 338, 339f
- hábitat, 337
- heterótrofos aerobios, 338
- identificación microscópica, 273
- investigación Pasteur, 9
- locomoción y, 4, 5f
- parasitarios, 4, 337, 343c
- - características/enfermedades/fuente infección, 343c
- - citotoxicidad mediada células dependiente anticuerpos, 485, 485f
- - enquistamiento y supervivencia fuera huésped, 337
- - *Giardia lamblia*, 338
- - *Plasmodium*, 340, 341f, 433
- - *Trichomonas vaginalis*, 338, 339f
- patogenicidad, 431
- quistes, 337g
- - agentes antimicrobianos y, 195
- - pruebas pureza agua, 783
- reproducción, 4, 337
- requerimientos nutricionales, 4, 138f, 338
- resistencia biocidas químicos, 195
Provirus, 378g, 379f, 382
- HIV, 535, 536f
Proyecto Genoma Mínimo, 252
Proyecto Inventario de todas las especies, 265
Proyecto Microbioma Humano, 390g
Proyecto Proteoma Humano, 253
PrPSC (proteína celular prion), 383, 384f
Prueba aglutinación portaobjeto, 277g, 278f
Prueba de Ames, 223g, 225f, 228c
Prueba anillo precipitinas, 503f, 503g, 670
Prueba BD Diagnostic EnteroPluri, 277f
Prueba de composición de bases de DNA, 280g
Prueba concentración suero, 569
Prueba cuerda, 733
Prueba domiciliaria embarazo, 509, 510f
Prueba EnteroPluri, 277f
Prueba de fermentación, 131g, 134f
Prueba fosfatasa, pasteurización y, 182
Prueba funcionalidad hepática (PFH), 359
Prueba de IFD (inmunofluorescencia directa), 507g, 508f, 621g
- en giardiasis, 733
- IFD-TP, 760g
Prueba inhibición hemaglutinación viral, 506f, 506g
Prueba inmunohistoquímica rápida (PIR), 621g
Prueba Kirby-Bauer (método difusión disco), 568f, 568g
Prueba Mantoux tuberculosis, 685
Prueba nitroazul tetrazolio, 452

Prueba OraQuick HIV, 540
- OraQuick®, 752r, 753f
Prueba oxidasa, 132
Prueba parche determinación causa dermatitis, 526
Prueba QuantiFERON-TB Gold in Tube (QFT-GIT), 686
Prueba reagina plasmática rápida (RPR), sífilis, 760g
Prueba reducción nitratos, 139r
Prueba RPR (reagina plasmática rápida) sífilis, 760g
Prueba urea aire espirado, 722
Prueba ureasa, 139r
Prueba utilidad dilución, 187g
Prueba V-P (Voges-Proskauer), 275r
Prueba VDRL, sífilis, 760g
Prueba Voges-Proskauer (V-P), 275r
Prueba Wasserman, 506
Pruebas ácidos nucleicos (PAN) provisión bancos sangre, 730r
Pruebas aglutinación directa, 504f, 504g
Pruebas aglutinación indirecta (pasiva), 505f, 505g
Pruebas aglutinación látex, 505, 505f, 678, 735
Pruebas amplificación ácidos nucleicos (PAAN), 281g, 752r
Pruebas bioquímicas, 131, 134f, 139r, 275r
- para identificar microbios, 273, 277f
- importancia de, con entéricos, 299
- patógenos humanos aislados de mamíferos marinos, 275r
Pruebas cutáneas
- alergias alimentarias, 521
- lepra, 617
- prueba parche causa dermatitis, 526
- sensibilidad antígenos, 520, 520f
- sensibilidad penicilina, 520
- tuberculosis, 525
Pruebas diagnósticas
- anticuerpos monoclonales, 501f, 501g
- para detección de HIV, 540
- ELISA, 278f, 278g, 509f, 509g
- especificidad y, 500g
- inmunológicas, 500
- pruebas de inmunofluorescencia (IF), 57g, 58f, 63c, 341, 507g, 508f
- reacciones de aglutinación, 503, 503f, 505f
- reacciones de fijación de complemento, 506, 507f
- reacciones de neutralización, 477, 478f, 478g, 505, 506f
- reacciones de precipitación, 503f, 503g
- para RNA viral, 540
- sensibilidad y, 500g
- sondas de DNA y, 249f, 249g, 281f, 281g, 282, 511, Véase también *Sondas de DNA*
- tecnología de rDNA y, 254, Véase también *Tecnología de DNA recombinante (rDNA)*
- Western blot, 278f, 278g, 368, 504, 511g
Pruebas diagnóstico rápido (PDR) sífilis, 760g
Pruebas de dilución de antibióticos, 569, 569f
Pruebas de dilución en caldo, 568, 568f, 568g
Pruebas FTA-ABS, 760g
Pruebas inmunodifusión, 503g
Pruebas laboratorio, Véase *Pruebas bioquímicas*
Pruebas microscópicas sífilis, 760
Pruebas neutralización in vitro, 506
Pruebas reacción metabólica, 273, 276, 276f
Pruebas serológicas no treponémicas, 760
Pruebas serológicas tipo treponémicas, 760
Prurito deportista (tiña crural), 596g
Prusiner, Stanley B, 383
Pseudomonadales, 296f, 296g
*Pseudomonas aeruginosa*, 296, 548, 548f
- caso clínico
- - piscina, 581, 595, 597, 603
- - trasplante córnea, 549, 569, 574
- desinfectantes y, 187, 187f
- eficacia carbenicilina, 558
- eficacia doripenem, 559
- factores R y genes determinantes resistencia antibióticos, 404
- formación biopelículas, 54f, 54r, 452, 588
- infecciones cutáneas por, 587, 587r
- infecciones intrahospitalarias y, 402, 402c
- motilidad espasmódica, 80
- resistencia triclosán y, 188
*Pseudomonas carboxydohydrogena*, 140
*Pseudomonas fluorescens*
- genéticamente modificada para producir toxina *Bacillus*, 258, 258c
- infección torrente sanguíneo (caso clínico), 150, 150r, 170, 172
*Pseudomonas putida*, 3r
*Pseudomonas syringae*, 258c
*Pseudomonas*, género/especies, 296f, 296g
- cambios clasificación, 270, 297
- capacidad degradar compuestos, 230
- ciclo nitrógeno, 775f
- compuestos de amonio cuaternario y, 191, 298
- crecimiento en compuestos amonio cuaternario, 191, 298
- crecimiento temperaturas refrigerador, 298
- degradación petróleo, 31r
- dermatitis por, 587g, 587r
- desinfectantes y crecimiento activo, 190
- eficacia antibióticos, 560
- infecciones intrahospitalarias y, 298, 588
- infecciones urinarias y, 748
- microflora normal uretra, 392c
- nitrógeno fertilizantes/suelo perdido, 298
- pacientes fibrosis quística y, 54r, 298, 560, 588
- plásmidos desasimilación y, 229g
- producción vitamina B12, 805
- pruebas bioquímicas y, 131
- resistencia antibióticos y, 201, 298
- resistencia biocidas químicos, 191, 195, 298
- resistencia Zephiran, 191
- respiración anaeróbica y, 126
- suelo como hábitat común, 296
- usos biorremediación, 14, 31r
- vía Entner-Doudoroff y, 121
Psitacosis (ornitosis), 306, 400c, 691g, 691r
- caso clínico, 675, 692, 695, 697, 701
- enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- reservorios/modos transmisión, 400c
Psoriasis, 528g
- anticuerpos monoclonales en tratamiento, 501g
- células TH17 y, 482
- interleucina 12 en tratamiento, 471r
PSTV (viroide tubérculo ahusado patata), 384, 384f
Puente apareamiento, 239f
Puente transversal peptídico, 80, 82f, 85
Puentes disulfuro, 42, 42f
- agentes antimicrobianos y, 178
- de anticuerpos, 471, 472f
Puentes hidrógeno, 28g, 29f, **30**, 43f, 44f
Puertas entrada, 418c, 418g, 433f
Pulgas, 353c, 353f
- como vectores, 351f, 353c, 402c, 647
- enfermedades transmitidas por, 293, 300, 353c, 402c
- - *Rickettsia typhi* y, 293
- rata (*Xenopsylla*), 293, 352f, 353c, 402c, 648
- - *Xenopsylla cheopis*, 654
Pulmozyne® (rhDNasa), genéticamente modificada, 252c
Pulpa, caries, 710f, 711
PulseNet, rastreo enfermedades transmitidas por alimentos, 254, 796
Pulverizador nasal contra virus gripe, 494c
Punción lumbar, 611, 612, 612f
Punto muerte térmica (PMT), 180g
Púrpura trombocitopénica, 524f, 524g
Pus, 453g
- fenólicos en desinfección, 188
Pústulas (lesiones), 581g, 582f
- respuesta inflamatoria y, 453
*Pyrococcus*, 153r
*Pyrococcus furiosus*, 153r
*Pyrodictium abyssi* (archaea), 314f

**Q**

qPCR (PCR cuantitativa), 243
Queratina, 329c, 329g, 443f, 443g, 580g
- barrera resistente piel, 392c, 443, 443f, 580
- dermatofitos, 329
- hongos y, 328, 328c, 418
Queratinasa, 329
Queratitis, 343c, 603
- *Acanthamoeba*, 599r, 603g, 629
- herpética, 599r, 603g
- micótica, 600r
- - signos y síntomas de, 600r, 601f
Queratoconjuntivitis, 326, 329c
Queso
- azul, madurado por hongos *Penicillium*, 799
- cheddar, maduración de, 799, 799f
- conservantes agregados a, 192
- fermentación y, 132c
- Limburger, maduración, 799
- microbios usados en la elaboración de, 798, 799f
- nisina agregada para inhibir bacterias, 192
- pH y deterioro, 152
- Roquefort, madurados hongos *Penicillium*, 799
- suizo
- - fermentación y, 312, 799
Química, 24, 25g
- átomos, 25
- elementos, 25c, 25g
- enlaces químicos, 27g
- importancia para los microbiólogos, 31
- moléculas, 25g, 27
- - biológicas importantes, 31
- reacciones químicas, 30g
Quimioautótrofos, 137, 138f, 139g, 294, 776
- fumarolas hidrotermales de las profundidades oceánicas, 153r
- rangos de pH y, 152
- requerimientos de carbono para el crecimiento, 154
Quimiocinas, 454, 471g
Quimioesterilizantes (gaseosos), 177, 196c
Quimioheterótrofos, 137, 138f, 140g
- bacterias sulfurosas verdes como, 304c
- en ciclo del carbono, 772
- helmintos como, 320f
- hongos como, 321, 321f
- medio químicamente definido para el crecimiento de, 158c
- medios de cultivo para, 161c
- proteobacterias como, 292
- protozoos como, 320f
- requerimientos de carbono para el crecimiento, 154
Quimioósmosis, 118g, 120f, 125g, 126f, 127f, 134f
Quimiotaxis, 78g
- cininas y, 452
- como primera fase de la fagocitosis, 450g, 451f
- neutrófilos atraídos por, 454
Quimioterapia, 10g, 252c, 548
- "bala mágica", 10, 471r, 549

Quimioterapia *(Cont.)*
- historia de, 549
- preventiva, para enfermedades tropicales desatendidas (ETD), 623r
- pruebas de susceptibilidad/sensibilidad microbiana, 567, 568f, 569f
- toxicidad selectiva y, 548
Quimiótrofos, 136g, 138f
Quimógeno, 258c
Quinacrina/clorhidrato quinacrina, 567, 734
Quinina, 10, 567
- control paludismo, 10, 567
- inducción reacción citotóxica, 524, 524f
Quinolonas, 551f, 555c, 562g, 575, 715
Quinta enfermedad (eritema infeccioso), 365c, 373, 521, 584r, 595g
- exantema maculoso causado por, 584r
- parvovirus humano B19 causante de, 584r, 595
Quinupristina, 555c, 561
Quistes de protozoos, 320f, 337g, 339, 342
- actividad del dióxido de cloro contra, 189
- *Chilomastix*, 339f
- *Entamoeba histolytica*, 735
- *Giardia*, 338f, 733
- ovoquistes de criptosporidiasis, 734
- resistencia a los biocidas químicos, 195
Quistes tisulares, 663f, 664
Quitina, 4, 37, 96c, 321
- *Cytophaga* y degradación, 306
- en paredes celulares de hongos, 96

**R**

R100 (plásmido resistencia R100), 232, 233f
Rabia, 620, 624f, 625r, 632r
- diagnóstico, 621, 625r
- distribución vida silvestre, 621, 624f
- enfermedad infecciosa notificación obligatoria (animal/humana), 410f
- enfermedad zoonótica, 400c, 620, 625r
- estrategias terapéuticas, 622c
- furiosa (clásica), en animales, 621g
- hidrofobia y, 621
- incidencia, por especie animal, 621, 624f
- inmunofluorescencia en diagnóstico, 57
- mordeduras murciélagos y, 625r
- paralítica (muda) (en animales), 621g
- patología infección, 620f
- período incubación, 419c, 620
- prevención, 621
- profilaxis posexposición, 621g
- puertas entrada, 418c, 620, 632r
- puertas salida, 433
- reservorios infección, 400c
- signos animales, 621
- síntomas humanos, 621
- tipo furiosa (clásica), 621g
- tipo paralítica (muda), 621g
- transmisión, 400c
- tratamiento, 620, 625r
- vacunas, 367, 493c, 494, 621
Radiación
- alimentos (conservación), 797, 798f
- destrucción microbios alimentos, 184, 797, 797c, 798f
- esterilizante, 184, 185f, 186c
- gamma, expresión provirus y, 378
- ionizante, 184g, 186c, 186f, 222
- - como mutágeno, 222
- mutagénica, 222
- no ionizante, 185c, 185f, 185g
- resistencia *Deinococcus radiodurans*, 307
Radicales
- hidroxilo, 155g
- - radiación ionizante y, 184
- libres, 193, 222, 252c
- superóxido, 155g, 450, 461, 464
Radioterapia, alteración defensas innatas y, 455
Rafinosa, 107
Raltegravir, 542f, 543, 566
Ranas deformadas, 345f
Rapamune (sirolimús), 531
Rasgos hereditarios, Véase *Genética*
- determinación, 13, 45
Ratas
- bacterias *Yersinia pestis*, 300, 402c
- fiebre mordedura rata, 647g, 649r
- peste y, 300
- pulga rata (*Xenopsylla*) transmisión peste, tifus, 293, 352f, 353c, 402c, 648, 654
Ratones
- anticuerpos monoclonales y, 500, 501f, 503
- campo, reservorios infección, 400c
- ciervo, reservorios infección, 400c
- como modelo estudio replicación viral, 367
- cultivo virus, 363
- genéticamente modificados para crear híbrido humano-murino, 501
- lampiños, investigación, 533, 533f, 617
- - cultivo bacilo lepra, 617
- - investigación trasplantes y, 533
Rayos gamma, 184, 185f
- como mutágenos, 221
- en irradiación de alimentos, 797, 798f
Rayos luz en fase, 56
Rayos luz fuera fase, 56
Rayos X, 184, 185f, Véase también *Radiación*
- mutágenos, 221
rDNA, Véase *Tecnología DNA recombinante (rDNA)*
RE, Véase *Retículo endoplasmático (RE)*
RE liso, 96, 98f, 99g
RE rugoso, 95f, 98f, 98g
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR), 238r, 243g, 244f
- cepas MRSA diferenciadas por, 411r
- chips DNA y, 254, 283, 511
- compatibilización donantes cirugía trasplante, 528
- diagnóstico prenatal toxoplasmosis, 664
- enzima Taq polimerasa y, 307
- estudio plantas/animales extintos, 256
- fumarolas hidrotermales profundidades oceánicas y, 153r
- Hain Genotype MTBDRplus, 687
- herramienta diagnóstica, 344, 511
- identificación microorganismos
- - bacterias *Bacillus* antiguas, 281
- - brote fiebre hemorrágica *Hantavirus*, 281
- - brote norovirus, 259r
- - causantes erliquiosis granulocítica humana, 281
- - enfermedad Whipple, 281
- - fuente virus rabia, 281
- - virus gripe H7N9, 281
- - virus Nilo occidental, 369
- micromatrices y, 254, 283
- PCR tiempo real, 243, 281
- PCR transcriptasa inversa, 243, 245, 259r
- pruebas amplificación ácidos nucleicos y, 281g
- rastreo transmisión infección HIV, 253
- sondas DNA y, 511
- transcripción inversa (RT-PCR), 243
- - confirmación brote norovirus, 259r
- - rastreo infección HIV, 245
- Xpert MTB/RIF, 686
Reacción de condensación, 35g
Reacción de hibridación DNA-DNA, 281, 282f, 283
- relaciones evolutivas y, 269
Reacción oxidación, 117f, 117g, 118f
- esterilización aire caliente, 186c
- esterilización calor seco, 182
Reacción oxidación-reducción (reacción redox), 113c, 117f, 117g, 135, 137f
- ciclo Krebs, 123, 124f
Reacción redox (reacción oxidación-reducción), 113c, 117f, 117g
- ciclo Krebs, 123, 124f
Reacciones, 516c, Véanse también *reacciones específicas*
Reacciones de aglutinación, 503, 503f, 505f
- con látex, 505, 505f
- directa, 504f, 504g
- hemaglutinación, 505f, 505g
- indirecta (pasiva), 505f, 505g
Reacciones alérgicas, 516, Véase también *Hipersensibilidad*
- anticuerpos IgE y, 474, 516, 517f
- como tipo de respuesta inmunitaria, 475
- a la penicilina, 472, 520
Reacciones anafilácticas, 516, 516c, 517f
- anticuerpos IgE y, 516, 516c, 517f
- como hipersensibilidad de tipo I, 516c
- deficiencias hereditarias de complemento, 458
- localizadas, 516, 520f, 520g
- prevención de, 521
- pruebas cutáneas para identificar antígenos, 521, 521f
- sistémicas, 516, 517g
Reacciones de Arthus, 516c
Reacciones bioquímicas
- metabólicas, 107, Véase también *Reacciones químicas*
- sensibilidad a los cambios de acidez o alcalinidad, 33
Reacciones citotóxicas (hipersensibilidad tipo II), 516c, 522
- reacciones inducidas por fármacos, 524, 524f
- reacciones transfusionales, 522, 522c
Reacciones citotóxicas inducidas por fármacos, 524, 524f
Reacciones de descomposición, 30g
Reacciones endergónicas, 30g, 110
Reacciones de fijación de complemento, 506, 507f
Reacciones hibridación RNA-RNA, 281
Reacciones hidrolíticas, 110
Reacciones hiedra venenosa, 525, 525f
Reacciones hipersensibilidad inmunocomplejos (tipo III), 516c, 524f, 524g
Reacciones de hipersensibilidad retardada (tipo IV), 516, 516c, 525f, 525g, 526f, 527r
Reacciones de intercambio, 30g, 35
Reacciones neutralización, 477, 478f, 478g, 505, 506f
- efectos citopáticos virus y, 506
- inhibición hemaglutinación viral, 506f, 506g
Reacciones precipitación, 503f, 503g
Reacciones químicas, 30g
- acopladas, importancia de, 110, 117
- anabólicas, 110f, 110g
- biosintéticas, Véase *Anabolismo*
- calor y velocidad de reacción, 111
- catabólicas, 110f, 110g, Véase también *Catabolismo*
- de degradación
- dependientes luz (lumínicas), 134g, 136f
- enzimas y, 110, Véase también *Enzimas*
- exergónicas, 30g, 110, 208
- - hidrólisis, 208
- independientes luz (de oscuridad), 134g
- de intercambio, 30g, 35
- requerimientos de energía de, 31, 111, 111f
- reversibilidad de, 30, 36f
- reversibles, 31g, 36f

- teoría de la colisión y, 111g
Reacciones de síntesis, 30g
Reacciones transfusionales, 516c, 522, 522c, 544
Reacciones trasplante, 528, 529f
- reacciones hipersensibilidad retardada (tipo IV) y, 525
Reactivos, 31
Reactivos coloración Gram, 83
Receptor CD46 del virus del sarampión, 431
Receptores células T (TCR), 470g
Receptores patógenos, 420f, 420g
Receptores tipo Toll (TLR), 442g, 450, 451f
- adyuvantes y activación, 499
- péptidos antimicrobianos (PAM) y, 462
- respuesta inflamatoria, 453
- sistema advertencia temprana inmunidad adaptativa, 472
Rechazo hiperagudo, 530g
Rechazo tejidos
- células dañadas cirugía y, 529
Rechazo trasplantes
- alteración defensas innatas y, 455
- linfocitos T citotóxicos (LTC) y, 483, 525
- mecanismos, 529
- productos genéticamente modificados para minimización, 252c
- reacción hipersensibilidad retardada (tipo IV) y, 516c, 525
- sitios inmunológicamente privilegiados/tejidos privilegiados, 529
Recién nacidos
- madres HIV-positivas, 539
- oftalmía neonatal, 190, 418, 599r, 602g, 754g
Recombinación, 696
Recombinación del DNA, 206f
- enzimas importantes en, 207c
Recombinación genética, 225g, Véase también *Tecnología de DNA recombinante (rDNA)*
- aspectos beneficiosos, 226
- conjugación, 228, 229f
- *E. coli* 0157:H7 y, 406
- enfermedades infecciosas emergentes y, 405
- entrecruzamiento, 226f, 226g
- gripe aviar (H5N1) y, 406, 696
- natural, 227
- plásmidos, 229, 232f
- reordenamientos y cambios antigénicos virus de la gripe, 696
- transducción, 229, 231f
- transferencias génicas, 226
- transformación y, 226g, 227f, 228f, 245g
- transposones, 232f, 232g
Recombinación natural DNA en microbios
- competencia y, 228g, 245
- conjugación y, 245
- frecuencia, 239
- transformación y, ingeniería genética, 245g
Recombinación sexual, células procariontes frente a eucariontes, 96c
Recombinación triple H1N2, 364r
Recombinantes/células recombinantes, 206f, 226
Reconocimiento no propio frente a propio, 469, 483, 486, 488f
- complejo mayor histocompatibilidad (CMH), 475, 528
- enfermedades autoinmunitarias y, 526g
- rechazo hiperagudo y, 530
- rechazo trasplantes y, 528
- selección tímica y, 526
- tolerancia feto sistema inmunitario, 529
Reconocimiento propio frente a no propio, 469, 486
- complejo mayor histocompatibilidad (CMH) y, 475, 528
- enfermedades autoinmunitarias y, 526g
- rechazo hiperagudo y, 530
- rechazo trasplantes y, 528
- selección tímica y, 526
- tolerancia feto sistema inmunitario, 529
Recuento de leucocitos, 441r
Recuento microscópico bacterias, 169, 171f
Recuento plaquetas, 167f, 167g, 168f
Redi, Francesco, 6
Reducción, 117f, 117g
Reed, Walter, 660
Refrigeración
- conservación cultivos, 163
- control crecimiento microbiano, 150, 150f, 183, 185c
- temperatura y crecimiento microbiano, 150, 150f, 183, 298
Refrigeradores
- bacterias patógenas y temperaturas, 151, 151f, 183
- *Clostridium botulinum* y, 616
- crecimiento sicótrofos, 183
- *Listeria monocytogenes* y, 311, 611
- *Pseudomonas* y, 297
Región bisagra anticuerpos, 472, 473f
Región Fc de los anticuerpos, 473, 473f, 517
Región gp41, 536f, 542f, 543
Regiones constantes (C) de anticuerpos, 472, 473f, 474c
Regiones variables (V) anticuerpos, 472, 473f, 477
Regulación positiva operón *lac*, 216, 218f
Reino (taxonómico) definido, 270g
Reino Monera (Prokaryotae), 265
Reino Plantae, 271g
- fuente energía, 271
- organismos incluidos, 272
- posición árbol evolutivo, 266f
- sistema clasificación Linnaeus, 265
Reino Protista, propuesta Haeckel, 265
Relaciones ancestrales, sistemas de clasificación y, 265, 266f
Relaciones evolutivas
- cladogramas para mapeo de, 284g, 285f
- estudio de, 264
- secuenciación de RNA/ribotipificación para rastreo de, 283
Relaciones filogenéticas, 265
- árbol filogenético, 268
- procariontes, 269, 272f
- secuenciación rRNA/ribotipificación en rastreo, 283
- tres dominios, 265, 266f, 267c
Relaxina, genéticamente modificada, 252c
Relenza® (zanamivir), 556c, 566, 698
Rellenos sanitarios
- biosensores bacterianos detección patógenos/contaminantes, 783r
- degradación sustancias químicas sintéticas, 778
Reloj molecular, 268g
Remicade® (infliximab), 501
Renina, 804
- elaboración queso, 799g
Reno, líquenes y, 332
Reoviridae, 366c
- virus tumoral heridas (plantas), 385c
Reparación del DNA
- por enzimas fotoliasas, 222
- enzimas importantes en, 207c, 222
- proteína RecA y, 61f, 226f, 227
- radiación que causa errores de, 222
- por reparación por escisión, 222, 222f
Reparación escisión nucleótidos, 222f, 222g
- defecto y xerodermia pigmentosa hereditaria, 222
Reparación tisular, respuesta inflamatoria y, 454f, 455
Repelentes (señales quimiotácticas), 78
Repeticiones cortas tándem (STR), 205g
Replicación del DNA, 204, 207f
- análogos de nucleósidos y, 221, 221f
- aporte de energía para, 206, 208f
- dirección de las cadenas de DNA y, 206, 207f
- en *E. coli*, 208, 209f
- enzimas importantes en, 205, 207c
- errores en, 208, 220
- - tasa de errores espontáneos, 223
- flujo de información genética y, 205, 206f
- horquilla de replicación, 205, 207f
- - en bacterias *Escherichia coli*, 208, 209f
- - eventos en (resumen), 208f
- radiación que causa errores en, 222
- semiconservadora, 206g
- transcripción y, 206f, 210g, 213f
- en virus de DNA, 374, 374c, 374f, 376f
Repollo (col), fermentación y, 132c
Representaciones logarítmicas poblaciones bacterianas, 164
- fase crecimiento, 165, 165f
Represión, 214, 216f, 217f
- por catabolitos (efecto de la glucosa), 217g
Represor *lac*, 218f, 372
Reproducción asexual
- en algas, 334, 334f
- en bacterias, Véase *Fisión binaria*
- en diatomeas, 335f
- en hongos, 319f, 322g, 323f, 326f, 328c
- en *Plasmodium vivax*, 341f
Reproducción sexual
- algas, 333, 333f
- hongos, 323, 323g, 326f, 328f
- *Plasmodium*, 340, 340f
- protozoos, 337, 337f
Reptiles, reservorios infección, 400c, 715
Requerimientos nutricionales
- algas, 4
- bacterias, 3
- helmintos parasitarios, 343
- hongos, 4, 320f, 324
- microbios clasificados por patrones, 136, 138f
- protozoos, 4, 337
Reservorios animales, 398, 399c
Reservorios de infección, 398, 398g, 400c
- animales y humanos, 399, 400c, 643r
- inanimados (suelo y agua), 295, 306, 312, 399, 614, 644, 646, 664
- murciélagos especialmente buenos, 400c, 624f, **624**
- zoonosis/modos transmisión, 400c
Reservorios de enfermedad, Véase *Reservorios de infección*
Reservorios humanos, 398
Resfriado común, 680g, 681r
- adenovirus causantes de, 375
- *Coronavirus*, 366c, 680, 681r
- protección de anticuerpos contra, 474
- transmisión de, 680
- tratamientos de, 680
Residuos tóxicos
- biorremediación y, 14
- minimización por microbios, 3r
Resistencia, 15g, Véase también *Inmunidad*
- antibióticos, 10, 232, Véase también *Resistencia a antibióticos*
- sequía, modificada plantas cultivo, 257
Resistencia a antibióticos, 11, 16, 548, 569
- *Acinetobacter baumanii* y, 298
- al desinfectante triclosán, 188
- antibióticos en el alimento de animales y, 549, 573, 573r
- biopelículas y, 16, 156, 420
- células persister y, 570g
- como crisis sanitaria global, 17, 572, 572f

Resistencia a antibióticos *(Cont.)*
- coste de, 572
- desarrollo de, 201
- - durante la antibioticoterapia, 571, 572f
- factores R de resistencia en bacterias y, 232, 232f, 404, 430
- infecciones intrahospitalarias y, 402, 411c, 571
- mecanismos de, 570, 570f
- - porinas de la pared celular y, 298
- modificación del sitio diana del fármaco, 571
- MRSA y, 17, 558g, Véase también *MRSA (Staphylococcus aureus resistente a la meticilina)*
- mutación y, 202r, 219, 222, 570, 572f, 573r
- mutaciones bacterianas y transferencia génica horizontal, 570, 573r
- mutantes resistentes y, 571, 572f
- de *Neisseria gonorrhoeae*, 755, 756r
- nuevos enfoques para la resolución de, 574
- pili sexuales, entéricos y, 299
- plásmidos y, 90, 430, 570, Véase también *Plásmidos*
- prevención de, 571
- de *Pseudomonas*, 588
- resurgimiento de enfermedades infecciosas y, 19
- soluciones futuras propuestas, 574
- supermicrobios y, 570g
- transferida entre diferentes géneros y, 232
- transposones y, 570
- tratamientos de la gonorrea y, 756r
- uso indebido de antibióticos y, 17, 403, 572, 572f, 573r
- vector plasmídico usado para clonación, 243, 243f

Resistencia antimicrobiana, Véase *Resistencia a antibióticos*
Resistencia a fármacos, 11, Véase también *Resistencia a antibióticos*
Resistencia plagas, insertada plantas cultivo, 240f
Resolución (poder) microscopios, 54g, 55f
Respiración aerobia, 121g
- aceptor final de electrones en, 132c, 137f
- cadena de transporte de electrones y, 123, 125f, 127f
- ciclo de Krebs, 119, 121g, 124, 124f, 126
- condiciones de crecimiento y, 132c
- efecto del oxígeno sobre el crecimiento bacteriano, 155, 155c
- fermentación frente a, 132c
- fosforilación usada para generar ATP, 132c
- quimioósmosis y, 125g, 127f
- rendimientos de ATP y, 126, 128c, 132c
- respiración anaerobia frente a, 121, 132c
- resumen, 126, 129f

Respiración anaerobia, 121g, 126, 154
- aceptor final de electrones en, 132c, 137f
- condiciones de crecimiento y, 132c
- fermentación frente a, 132c
- fosforilación usada para generar ATP, 132c
- rendimientos de ATP y, 132c
- respiración aerobia frente a, 121, 132c

Respiración celular (respiración), 119, 120f, 121g
- aerobia, 121g, 128c, 129f, Véase también *Respiración aerobia*
- - ciclo de Krebs, 119, 121g, 126, 132c, 137f, 154
- anaerobia, 121g, 126, 132c, 137f, 154
- figura de reseña, 120f
- glucólisis en, 119, 120f
- lugar de, 100

Respiradores, reservorios infección, 405
Respuesta anamnésica (memoria) (respuesta secundaria), 469, 485g, 486f
Respuesta inflamatoria, 454f
- tuberculosis, 452

Respuesta inmunitaria primaria, 469, 481, 485, 486, 486f
- vacunas, 492

Respuesta inmunitaria secundaria, 469, 486f, 486g
- vacunas y encuentros posteriores antígeno, 493

Respuesta de memoria (anamnésica) (respuesta secundaria), 469, 485g
Respuesta pirógena (fiebre), 455g, Véase también *Fiebre*
- endotoxinas causantes, 428, 428f

Retapamulina, 555c, 562
Retículo endoplasmático (RE), 99f, 99g
- liso, 95f, 100f, 100g
- rugoso, 95f, 99f, 99g

Retinitis por citomegalovirus, 657
Retortas, 180, 795f, 795g
Retroviridae, 366c, 378, 378f
- biosíntesis, 374f
- HIV, 366c, 378, 534
- ingreso células huésped, 374f
- multiplicación, 377, 379f
- oncogénicos, 378, 381
- provirus y, 378
- tasa mutación alta, 536, 543
- transcriptasa inversa y, 378, 379f
- vectores en terapia génica, 243, 251

Retrovirus XMRV, 633
Retrovirus, cadenas RNA y, 46c
Reversiones/bacterias revertantes, 224, 225f
RFLP (polimorfismos longitud fragmentos restricción), 254, 254g, 255f, 280, 285
- huella DNA y, 254, 256f
- identificación virus, 368

Rhabdoviridae, 366c, 374c, 378, 378f
- virus enano amarillo patata, 385c

*Rhadinovirus* (HHV-8), 365c, 375
rhDNasa (Pulmozyme®), genéticamente modificada, 252c
*Rhinovirus*, 360f, 365c, 680, 681r, Véase también *Resfriado común*
- tamaño, 360f

Rhizobia, 294g, 776, 776f
*Rhizobium meliloti*, genéticamente modificado, 258c
*Rhizobium*, género/especies (rhizobia), 293
- bacterias pleomorfas, 75
- ciclo nitrógeno, 109f, 775, 775f, 777f
- venta industrial, 807
- vía Entner-Doudoroff, 121

*Rhizopus stolonifer*, 269, 324f, 326
*Rhizopus*, género/especies, 324, 325f, 326, 329c, 330, 701
*Rhodococcus erythropolis*, 140
Rhodophyta (algas), 333c
*Rhodopseudomonas*, 138
*Rhodospirillum rubrum*, cromatóforos, 87f
*Rhodospirillum*, género/especies, 304c
RhoGAM®, 523
Ribavirina, 556c, 565, 661
- tratamiento hepatitis C, 728r

*Ribeiroia*, 345f
Riboflavina (vitamina $B_2$), 2, 114c
- producción microbiana, 805
- respiración celular, 123

Ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (snRNP), 207c, 212g, 214f
Ribosa, 44f, 45g, 46f
Ribosomas, 90f, 90g, 96f, 98g
- 30S, 91, 91f
- 50S, 91, 91f
- 70S, 76f, 90, 90f, 96c
- - cloroplastos, 101
- - mitocondrias, 101
- 80S, 90, 96c
- antibióticos y, 90, 551, 559
- cloroplastos y, 101
- eucariontes, 96c, 98g, 99f, 267c
- libres, 98
- mitocondriales, 101
- procariontes, 75f, 90g, 91f, 96c, 267c, 550, 552f
- relaciones filogenéticas y, 265
- en traducción, 210, 212f
- unidos a membrana, 98

Ribotipificación, 283g
Ribozimas, 117g, 207c, 211
Ribulosa 1,5-difosfato carboxilasa, 91
Ribulosa difosfato, ciclo Calvin-Benson, 137f
*Rickettsia prowazekii*, 293, 653
- posible arma biológica, 648r
- riesgo cultivo, 654
- tifus epidémico y, 293, 402c, 650r, 653

*Rickettsia rickettsii*
- fiebre manchada Montañas Rocosas, 293, 400c, 402c, 419c, 650r, 654f, 654g
- período incubación, 419c
- puertas entrada, 418c
- reservorios/modo transmisión, 400c

*Rickettsia typhi*, 650r
- reservorios/modo transmisión, 400c
- tifus murino endémico y, 293, 401c, 402c, 654g

*Rickettsia*, género/especies, 293f, 293g
- antimicrobianos inhibidores, 552c
- cambios taxonómicos, 290, 293
- comparación virus, 359, 359c
- eficacia tetraciclinas, 560
- enfermedades por, 293
- medios cultivo, 159, 293
- parásitos, 293, 452
- *Pelagibacter* (bacteria oceánica) relacionado, 283
- supervivencia en fagocitos, 452

Rid® (remedio pediculosis), 598
Rifamicina, 555c
Rifamicinas, 562g
Rifampicina, 551f, 555c, 562
- tratamiento lepra, 562, 618, 632r
- tratamiento tuberculosis, 17, 562, 687

rIFN (interferones recombinantes), 460
RIG (inmunoglobulina antirrábica), 621g
Rimantadina, 565
Riñones, 746, 747f
- glomérulos, 525

RISC (complejo silenciamiento inducido RNA), 251g, 253f
Rituximab (Rituxan®), 501
Rizinas, 331g, 332f
Rizósfera, 776
RNA (ácido ribonucleico), 45f, 45g
- agentes antimicrobianos y, 178
- antibióticos inhibidores, 552, 562
- comparación DNA, 46c
- desnudo, viroides y, 384
- estructura, 204
- mensajero, 13, 45g, 204, 209g, 212f
- micro-RNA, 217g, 218f
- nucleótidos, 209, 210f
- procesamiento células eucariontes, 211
- regulación expresión génica, 214
- ribosómico, Véase *RNA ribosómico*
- ribozimas y, 117g
- síntesis proteínas, 141, 204, 209, 212f, 217
- transcripción y, 209g, 210f
- transferencia (tRNA), Véase *RNA transferencia (tRNA)*
- virus, 5, 358, 358c, 360

RNA desnudo, viroides y, 384
RNA interferencia pequeños (siRNA), 251g, 253f
RNA mensajero (mRNA), 13, 45g, 204, 209g, 212f
- antibióticos inhibidores síntesis, 562
- codones y, 210g, 211f, 212f
- inducción, 214, 216f
- procesamiento RNA eucarionte, 211, 214f
- rastreo virus Nilo occidental y, 215r
- RNA viral y PCR transcriptasa inversa, 243
- traducción, 209, 212f

- transcripción y, 209, 209g, 213f
- virus RNA, 376, 376f
RNA monocatenario, cadena + virus no envueltos, 365c, 374c, 377f, 385c
RNA monocatenario, producto DNA, 366c
RNA polimerasa, 207c
- dependiente RNA, 376g, 377f, 378
- proteínas represoras y, 216, 216f, 217f, 218f
- transcripción eucariote, 211, 214f
- transcripción procariote, 209, 210f
RNA positivo, 215r
RNA primasa, 207c, 208f
RNA ribosómico (rRNA), 45, 90, 98, 204, 209g
- base sistema filogenético último *Manual de Bergey*, 290
- estudio relaciones evolutivas, 265, 284
- ribotipificación y, 283g, Véase también *Secuenciación rRNA*
- técnicas secuenciación, Véase *Secuenciación rRNA*
RNA transferencia (tRNA), 45g, 204, 211g
- comparación Archaea/Bacteria/Eukarya, 267c
- traducción, 210, 212f
RNA viral, PCR transcripción inversa y, 243
Roaccutane®, 590
Robles, infectados *Phytophthora ramorum*, 336
Roedores
- ardillas terrestres
- - peste y, 648, 651
- - tularemia, 642, 650r
- infectados toxoplasmosis, gatos y, 664
- mascotas
- - fiebre mordedura rata y, 647g
- - tularemia y, 645r, 650r
- perros pradera y peste, 648, 651
- ratas, Véase *Ratas*
- reservorios infección, 400c, 650r, 662, 668
- síndrome pulmonar *Hantavirus* asociado, 366c
- virus sarcoma, 380
Rojo Prontosil, 549
Ron, 799
Roseola, 375, 595g
- erupción, 584r
- herpesvirus 6 y 7 causantes, 595
Roseolovirus (HHV-6 y HHV-7), 365, 375, 584r, 595
*Rotavirus*, 366c, 731f, 731g, 733r
- vacuna, 493c, 494c, 499, 731
Rous, F. Peyton, 9f, 380
Roya blanca, 336
rRNA, Véase *RNA ribosómico (rRNA)*
RSV (virus sincitial respiratorio), 695g, 702r
RTF (factor transferencia resistencia), 232f, 232g
Rubéola (sarampión alemán), 594f, 594g
- embarazo y, 768
- período incubación, 419c
- puertas entrada, 418c
- *Rubivirus*, 365c, 383c, 419c
- síndrome rubeola congénita, 594g
- - enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- vacuna, 11, 493c, 494c, 594
*Rubulavirus* (virus paperas), 366c, 733r
- período incubación, 419c
- puertas entrada, 418c
- puertas salida, 433
- vacuna, 11, 493c, 494c, 725
Rumen, 772

## S

Sacarasa, 113c
Sacarosa (azúcar mesa), 36, 36f
- fermentación y, 132c
- reducción pH saliva, 128
- *Streptococcus mutans* y, caries dental, 710f, 711
*Saccharomyces cerevisiae* (levadura panadería), 4c, 109f, 799, 806
- cepas desarrolladas durante siglos, 799
- elaboración pan, cerveza, vino, 330, 799
- factor estimulante colonias y, 252c
- fermentación y, 128, 130f, 132c
- ingeniería genética y, 250, 252c, 330
- interferones y, 252c
- jerarquía taxonómica, 271f
- levadura en brotación, 323f
- plásmidos y, 229
- vacuna antigripal y, 252c
- vacuna antihepatitis B y, 330
- vacuna cáncer cervical y, 252c
*Saccharomyces cerevisiae ellipsoideus*, 799
*Saccharomyces exiguus*, 271f
*Saccharomyces pastorianus*, 799
*Saccharomyces uvarum*, 799
*Saccharomyces*, género/especies
- jerarquía taxonómica, 271f
- producción etanol para bebidas, 323, Véase también *Saccharomyces cerevisiae (levadura panadería)*
Saccharomycetaceae, jerarquía taxonómica, 271f
Saccharomycetales, jerarquía taxonómica, 271f
*Saccharopolyspora erythraea*, eritromicina derivada, 550c
Saco esporas (esporangio), 324f, 335, 336f
Sacos periodontales, 711f, 712
Safranina, 65, 67, 67c
- coloración Gram, 65, 83, 84c
- tinción cápsula, 67, 67f, 68c
Sake, 804
- microbios usados producción, 800g
Salas recién nacidos hospitales, 583
Salchicha verano, fermentación y, 132c
Salchicha, fermentación y, 132c
Sales, 33f, 33g
- conservación alimentos, 153, 184, 192
- cristales, formación, 27, 27f
Sales biliares, bacterias gramnegativas y, 81
Sales fosfato
- efecto amortiguador, 152
- medios cultivo y, 153
Saliva, 444g
- anticuerpos IgA, 473
- defensa contra patógenos, 444, 463c
- enzima amilasa salival, 445
- fenólicos en desinfección, 188
- lisozima, 83, 444, 709
- pH, 127, 133, 444
- posibles patógenos, 434
- puerta salida, 433
- sacarosa reducción pH, 128
- sustancias inhibidoras crecimiento microbiano, 445
- transmisión hepatitis B, 727
Salmon, Daniel, 4c
Salmón, vacuna DNA aprobada, 496
Salmonelas no tifoideas, 715
Salmonelas tifoideas, 715
*Salmonella bongori*, 278, 300
*Salmonella enterica*, 4c, 299, 715
- antibioticoterapia, bacterias productoras ácido láctico y, 445
- arma biológica, 648r
- fagotipificación en identificación cepa, 280f
- período incubación, 419c
- puertas entrada, 418c
- reservorios/modos transmisión, 400c
- resistencia cefalosporina transferida *E. coli*, 573f
- salmonelosis por, 419c, 715f, 715g, 726r
- serovariedades/serotipos, 299g
*Salmonella enteritidis*, 715, 794f
*Salmonella tennes*, 281, 284
*Salmonella typhi*, 299, 399
- fiebre tifoidea por, 300, 419c, 716g, 726r
- medio cultivo, 159
- productora endotoxinas, 428
- puertas entrada, 418, 418c
*Salmonella typhimurium*, 715, 715r
- caso clínico, 795, 801, 804, 806
- endotoxinas producidas, 425f
- fórmula antigénica, 299
- ondulaciones membrana invasinas, 423, 423f
*Salmonella*, género/especies, 291c
- bacterias entéricas, 273, 276f, 299
- chips DNA y, 283f
- directamente lesivas células huésped, 424
- *E. coli* y, membrana plasmática huésped y, 423, 423f
- esquema diferenciación Kauffmann-White, 299
- evasión sistema complemento, 458
- fermentación y, 130f
- nomenclatura, 299
- plásmido resistencia R100, 232
- procesamiento alta presión, 798
- proteínas flagelares, transferencias genéticas y, 226
- prueba Ames y, 223, 225f, 228
- pruebas bioquímicas en identificación, 132, 132f, 273, 276f, 299
- rastreo brotes infección, 276, 278, 278r, 281, 284
- resistencia antibióticos, 201
- serovariedades (serotipos), 278, 281, 504
- sondas DNA y, 281f, 282, 283f
- toxina Bt y, 257
Salmonelosis, 300, 309, 400c, 715f, 715g, 726r
- brote, 717r
- enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- incidencia, 716f
- período incubación, 419c
- puerta salida, 433
- reservorios infección, 400c
- transmisión, 400c
Salpingitis, 757f, 757g
Salsa soya, 804
Saltahojas
- transmisión virus enano amarillo patata, 385c
- transmisión virus tumoral heridas, 385c
Salud pública
- bacterias resistentes antibióticos y, 16
- brotes *E. coli* 0157:H7, 18
- cambio climático y enfermedad, 658r
- enfermedades infecciosas emergentes y, 16g, 406
- enfermedades infecciosas notificación obligatoria, 410g
- enfermedades tropicales desatendidas (ETD) y, 622r, 735
- kits pruebas domiciliarias ITS, 752r
- vacunación antisarampionosa y, 498r
- vacunas contra tos ferina como triunfo, 682r
- virus Nilo occidental, 215r, 625, 628r
Salvarsán, 10
Sangre, 446, 637
- artificial, cerdos genéticamente modificados y, 251
- circulación de, 637, 637f, 639f
- componentes
- - elementos formes, 446g, 447c, 638
- - plasma, 446g
- filtración por glomérulos renales, 525
- sepsis y, 639
- sintética, 730r
Sangre de cordón umbilical, obtención células madre, 531
Sanitización, 177g, 177r
- después desastres naturales, epidemia cólera y, 720r, 721r
- reducción enfermedades tropicales desatendidas (ETD), 623r
Sanitizador de manos Germ-X®, 189
Sanitizador de manos Purell®, 189, 732
Sanitizantes
- ácido-aniónicos, 191, 196c
- manos, 188, 732

Saprófitos, 140g
*Saprolegnia ferax*, 336f
Saquinavir, 542f, 543, 556c, 565
SAR, 10, 292
Sarampión, 584r
- alemán, Véase *Rubéola*
- como enfermedad contagiosa, 396
- como enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- como enfermedad transmisible, 397
- como infección sistémica, 397g
- como infección viral persistente, 382, 383c
- como problema sanitario mundial, 498r
- exantema maculoso por, 584r
- período incubación, 419c
- puertas entrada, 418, 418c
- puertas salida, 433
- tasas mortalidad, vacunación y, 498
- vacuna, 11, 493c, 494c, 498r, 592
Sarcinas, 74f, 74g
Sarcoma, 380g
Sarcoma Kaposi, 18, 375, 410f, 540c
- alfa-interferón en tratamiento, 460
- pacientes sida, 539, 540c
- reconocimiento inicial conexión HIV, 18, 534
- *Rhadinovirus* HHV-8 como causa, 365c, 375
*Sarcoptes scabei* (ácaro), 597
*Sargassum*, 332
SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina), 1
SARS (síndrome respiratorio agudo grave), 16g, 410f
- enfermedad infecciosa emergente, 405c
Saturación concentración sustrato, 115f, 115g
Saunas/hidromasajes, 586
Saxitoxinas, 335g, 443g
Schaeffer-Fulton, tinción endosporas, 67f, 68
*Schistosoma* (trematodo sangre), 346, 352c, 622f, 668, 669f, 735f
*Schistosoma haematobium*, 669
*Schistosoma japonicum*, 669
*Schistosoma mansoni*, 669
Schizosaccharomyces, 323
Schultz, Heide, 11
Scrapie ovino, 383, 630g
- enfermedad vaca loca y, 383
Sebo, 444, 444g, 463c, 580
- acné y, 589
Secreciones vaginales
- defensa contra patógenos, 444g, 445g, 463c
- pH, 444
Secuenciación ácidos nucleicos, 215r
- secuenciación de fragmentos escogidos al azar, 252g, 254f
Secuenciación del DNA, 252, 254f
- bioinformática y, 253g
- genética inversa y, 254g
- hongos ubicados más cerca de animales que de plantas, 265
- en investigación de fibrosis quística, 254
- secuenciación fragmentos escogidos al azar, 252g, 254f
Secuenciación fragmentos escogidos al azar, 252g, 254f
Secuenciación rRNA, 283
- Archaea/Bacteria/Eukarya, comparación, 267c
- especies *Chlamydia* y, 291
- especies estreptocócicas y, 270
- estudio relaciones evolutivas, 265, 269, 269f, 281
- materiales fosilizados, 268, 281
- secuencias "firma" dominios, filos, 283
Secuencias de bases de los cromosomas, 205
Secuencias inserción (SI), 233f, 233g
Secuoyas, *Phytophtora ramorum* y, 336
Selección, 241
- artificial, 241g
- azul-blanco, 248, 248f
- bacterias con factores resistencia, 231
- clonal de células B, 475, 476f
- indirecta (negativa) en identificación células mutantes, 223g
- natural, 218g, 233
- - artificial, 241g
- - Charles Darwin, 265
- - coevolución y, 417
- - definición, 417
- - evolución y, 233, 265, 417
- - resistencia antibióticos y, 573r
- - transferencia génica horizontal y, 573r
- negativa (indirecta) identificación células mutantes, 223g
- plantas genéticamente deseables, 256
- positiva (directa) detección células mutantes, 223g
- tímica, 479g, 526
Selenio, nanotecnología y menor toxicidad, 256, 256f
Semen, transmisión hepatitis B, 727
Semipermeabilidad (permeabilidad selectiva), 86g
Semmelweiz, Ignaz, 9, 176, 189, 402, 408, 641
Señales (químicas)
- biopelículas y, 54r, 156
- señales alarma (alarmonas), 217
Señales de alarma (químicas), AMP cíclico como, 217, 218f
Señales químicas
- biopelículas y, 54r, 156
- señales de alarma (alarmona), 216, 217
Señales quimiotácticas, 78
Sensibilidad pruebas diagnósticas, 500g
Sepsis, 178g, 397g, 639f, 639g
- ganado vacuno, *Pasteurella* y, 301
- gramnegativos (shock endotóxico), 640
- grampositivos, 640
- grave, 640g
- liberación endotoxinas con tratamiento antibiótico, 640
- linfangitis y, 640f, 640g
- *Listeria monocytogenes*, 611
- neonatal, 640
- - *Streptococcus agalactiae*, 311, 314, 640
- por grampositivos, 640
- *Pseudomonas aeruginosa* y, 296
- puerperal, 9, 408, 640g, 643r
- *Staphylococcus aureus*, 582, Véase también *Infecciones intrahospitalarias (IIH)*
- *Streptococcus pyogenes*, 584
- tormenta citocinas y, 471
- tratamiento, 640
Septicemia, 12, 73, 397g, 639g
- caso clínico, 72, 81r, 85, 91, 94
- linfangitis y, 640f, 640g
- recuento leucocitos y, 441r
Serina (Ser), fórmula estructural/grupo R característico, 41c
Seroconversión, 505g, 538f, 540g
Serología/pruebas serológicas, 276g, 277g, 278f, 279f, 299, 487g
- aglutinación portaobjetos, 277, 278f
- ELISA, 278f, 278g, 509f, 509g
- no treponémicas, 760
- tipificación tisular, 528, 529f
- tipificación virus, 506
- tipo treponémicas, 760
- Western blot, 278f, 278g, 368, 504, 511g
Serotipos, 12, 277g, 299g
- *Salmonella enterica*, 299
- *Vibrio cholerae* 0139, evolución y, 406, 406c
Serpentinas filamentosas, biopelículas y, 156
*Serratia marcescens*, 300, 533
- biopelículas y, 149
*Serratia*, género/especies, 72, 72f, 300g
- halladas en catéteres/soluciones estériles, 300
Servicio Postal EE. UU., bioterrorismo, carbunco y, 648r
Servicio Salud Pública EE. UU, 410, 412
Setas, 4
- como eukarya, 5
- incluidas Reino Fungi, 270
- producidas por hongos Basidiomicetos, 327, 328f
- toxinas producidas por, 432
Seudohifa, 322g, 324f, 329c
Seudomureína, 83
Seudópodos, 4, 5f, 339g, 340f, 450g, 451f
- amebas, 4, 5f, 340f, 340g
- *Amoeba proteus*, 340f
Sexo, como factor predisponente, 397
SFC (síndrome de fatiga crónica), 633g
Shiga, Kiyoshi, 9f
*Shigella boydii*, 714
*Shigella dysenteriae*, 648r, 714
*Shigella flexneri*, 714
*Shigella sonnei*, 714
*Shigella*, género/especies, 300g, 714f
- actina, 423
- bacterias entéricas, 273, 276f, 299
- diarrea viajero y, 427c, 722g
- directamente lesivas células huésped, 424
- *E. coli* 0157:H7
- - adherencia y patogenicidad, 421
- - toxina Shiga y, 201, 229, 372, 430, 719, 726r
- posible arma biológica, 648r
- pruebas bioquímicas en identificación, 132, 273, 276f
- puertas entrada, 418c
- shigelosis por, 300, 400, 410f, 418, 419c, 714g
- supervivencia en fagocitos, 452
Shigelosis (disentería bacilar), 300, 452, 714f, 714g, 715f, 726r
- bacterias *Shigella* causantes, 300, 714, Véase también *Shigella, género/especies*
- enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- período incubación, 419c
- puertas entrada, 418, 418c
- puertas salida, 433
- transmisión por agua y, 400g
Shock, 428g, 639
- anafiláctico, 517g
- endotóxico, 428, 640
- - sepsis por gramnegativos, 428, 640
- gramnegativos, 428, 639
- séptico, 428g, 439, 463, 640g, 643r
- - caso clínico, 469, 474, 477, 481, 484
- - péptidos antimicrobianos (PAM) y, 463
SI (secuencias inserción), 233f, 233g
Sicrófilos, 150f, 150g, 151g
Sicrótrofos, 150f, 151g
- crecimiento temperaturas refrigerador, 183
Sida, 5f, 18g, 533, 533c, 535g, Véanse también *HIV, Infección por HIV*
- aspectos históricos, 535
- chimpancé, 367
- como enfermedad infecciosa emergente, 396, 396f, 544
- como enfermedad pandémica, 396
- como infección de transmisión sexual, 764
- en contextos hospitalarios, huéspedes comprometidos y, 404
- criptosporidiasis y, 734g
- definición clínica de, 539
- desarrollo de vacunas y, 367, 497, 537, 543
- distribución mundial de casos, 541, 541f
- ELISA para detectar anticuerpos contra HIV, 278, 509, 540
- enfermedades frecuentemente asociadas con, 540c
- esquemas terapéuticos para, 542, 565, 566
- felino, 367
- genética y, 539
- importancia de la investigación científica básica en, 544
- infección diarreica por *Cyclospora* y, 735

- infecciones por microsporidios y, 326
- infecciones oportunistas y, 393
- - micosis, 330
- infecciones virales persistentes y, 382c
- informe de casos e información sobre origen y diseminación de, 410
- investigación en terapia génica y, 539
- linfocitos T CD4+ y, 5f, 430, 534c, 535f, 536, 538f
- métodos diagnósticos, 540
- muertes por, en todo el mundo, 541
- neumonía por *Pneumocystis* como principal causa de muerte, 319, 701
- orígenes de, 535
- período de incubación, 419c
- prevención de, 542
- primer caso documentado de, 535
- progresión de la infección por HIV inicial a, 507, 537, 538f
- puertas de entrada, 418c
- quimioterapia para, 543, 543f
- simiano, 367
- toxoplasmosis cerebral y, 539, 540c, 664
- vías de transmisión, 434, 541

Sideróforos, 424f, 424g, 434f
- enterobactina y, 424f
- proteínas transportadoras hierro y, 461g

Siembra réplica identificación mutación, 223g, 224f
Sífilis, 19, 307, 757g, 758f, 759f, 766r, Véase también *Treponema pallidum*
- cardiovascular, 760
- chancros, 758g, 759f
- congénita, 760g
- diagnóstico, 56g, 57, 57f, 62c, 760
- embarazo y, 760, 768
- enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- erupciones, 759, 759f
- gomas, 759f, 759g
- incidencia y distribución, 19, 758, 758f
- medios cultivo y, 159, 394
- período incubación, 419c, 758
- período latente, 760
- problemas cultivo, 159
- progresión de
- - estadio primario, 758, 759f
- - estadio secundario, 759, 759f
- - estadio terciario (tardío), 759, 759f
- puertas entrada, 418, 418c
- sistema nervioso central afectado estadio tardío, 760
- tratamientos, 561, 760
- - salvarsán usado primera vez tratamiento, 10

Signos, frente a síntomas, 395g, 398
Silenciamiento génico, 251g, 253f
- como proceso natural organismos, 251
- genética inversa y, 254g

Sílice, paredes celulares diatomeas, 333c, 335
Simbiosis, 94r, 102, 258, 393f, 393g, 772g
- algas y almejas gigantes, 337
- *Azolla*-cianobacterias, 777, 777f
- microflora normal y huésped, 392, 393f
- proceso fijación nitrógeno y, 154
- rumiantes y, 772
- trufas y, 772, 772f

Símbolo radura, 797
*Simplexvirus* (HHV-1, HHV-2), 365c, 368f, 375, 376f, Véase también *Virus herpes simple*
- infección latente, 382g
- virus oncolítico, 382

Simulect® (basiliximab), 531
Sincitio, 431f, 431g, 695
Síndrome, 395g
Síndrome consunción, causado por *Cyclospora cayetanensis*, 406c
Síndrome de DiGeorge, 531, 533, 534c
Síndrome de fatiga crónica (SFC), 633g
Síndrome Gerstmann-Straussler-Scheinker, 383
Síndrome Guillain-Barré
- gastroenteritis *Campylobacter* y, 722
- rabia mal diagnosticada como, 621

Síndrome hemorrágico pulmonar, 750
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), Véase *Sida*
Síndrome Kawasaki, 670g
Síndrome pospoliomielitis, 619
Síndrome pulmonar por *Hantavirus*, 366c, 400c, 661g, 662r
- calentamiento global y, 407
- enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- enfermedades infecciosas emergentes y, 405c, 406
- reservorios/transmisión por, 400

Síndrome pulmonar, *Hantavirus*, 366c, 400c, 406c, 407
Síndrome respiratorio agudo grave (SARS), 16g, 410f
- enfermedad infecciosa emergente, 405c

Síndrome respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), 639
Síndrome Reye, 591g
Síndrome de rubéola congénita, 594g
Síndrome shock tóxico (SST), 427, 427c, 583g, 587r
- enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- erupción por, 587r
- estreptocócico, 12, 406c, 410f, 586g
- exotoxinas causantes, 427c
- fagos lisogénicos y, 371
- sepsis grampositivos y, 640
- síntomas, 427c
- *Staphylococcus aureus* causante, 310, 427c, 583, 587r
- - cepa toxina 1 síndrome shock tóxico (TSST-1), 584

Síndrome tóxico segmento anterior (STSA), 418, 424, 429, 433, 435
Síndrome urémico hemolítico (SUH)
- *E. coli* 0157:H7 y, 719
- enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f

Síndrome Wiskott-Aldrich, 534c
Sinergismo, 574f, 574g
- combinación antibióticos, 561, 563f, 574f, 574g
- péptidos antimicrobianos (PAM), 462

Síntesis por deshidratación, 35g, 36f, 42, 42f, 110
Síntesis de DNA
- antibióticos que inhiben, 562
- a partir de nucleósidos con desoxirribosa, 206
- a partir de nucleótidos, 142
- requerimientos de nitrógeno, 154

Síntesis proteínas, 209, 212f
- aspectos evolutivos, 103
- células procariontes, 209, 212f
- - célula eucarionte frente a, 103, 211
- - sitio, 90, 97, 209
- - transcripción y, 206f, 209g, 210f, 211
- código genético y, 204, 214f
- complejo Golgi y, 100
- inhibidores
- - agentes antimicrobianos, 188
- - fármacos antimicrobianos, 551f, 552, 553f, 555c, 560
- primeros descubrimientos, 13
- regulación, 214
- requerimientos nitrógeno, 154
- ribosomas y, 98, 209, 211, 212f
- RNA y, 142, 204, 209, 212f
- sitios, 100
- traducción y, 209, 212f
- transcripción y, 209g, 210, 213f

Síntesis RNA
- antibióticos inhibidores, 562
- nucleósidos trifosfato con ribosa, 206
- requerimientos fósforo, 154
- requerimientos nitrógeno, 154

Síntomas frente a signos, 395g, 398
Sinusitis, 677g
siRNA (RNA interferencia pequeños), 251g, 253f
Sirolimús (Rapamune®), 531
Sistema Análisis Riesgos y Punto de Control Crítico (HACCP), 795g
Sistema de cinco reinos, propuesta de Whittaker, 265
Sistema clasificación dos reinos, 265
Sistema Clear Light®, en el tratamiento del acné, 589
Sistema del complemento, 456g, 463c
- acción de cascada de, 456
- activación de, 456g, 457f
- - por anticuerpos, 477, 478f, 479g
- - en reacciones transfusionales, 516c, 522
- - resultados de, 458, 459f
- - vía alternativa, 456g, 457f, 459f
- - vía clásica, 456g, 457f, 459f
- - vía de las lectinas, 457f, 457g, 459f
- deficiencias hereditarias de, 458
- enfermedades causadas por, 458
- evasión de microbios, 458
- funciones de, 455
- investigación de los niveles de actividad, 462r
- papel en la defensa del huésped, 463c
- proteínas reguladoras de, 458
- resultados de la activación (reseña), 458, 459f
- sistema de numeración de proteínas, 456

Sistema contactor biológico rotativo, 787g
Sistema fagocítico mononuclear (reticuloendotelial), 449g, 450f, 643
Sistema de grupo sanguíneo AB0, 522c, 522g
- anticuerpo IgM y, 473
- transfusión y, 522

Sistema HACCP (análisis riesgos y punto control crítico), 795g
Sistema inmunitario
- biopelículas y, 156
- destrucción extracelular, 484
- envejecimiento y declinación, 455, 515
- hongos oportunistas y, 330
- inmunidad adaptativa, 440r, 468, 468g
- inmunidad innata, 439, 439r
- inmunología diagnóstica, 501
- papel complemento, 456g
- reconocimiento propio frente a no propio y, 469, 483, 486, 488f, 526
- reentrenamiento, 531
- supresión
- - prevención rechazo trasplantes, 515
- - susceptibilidad infecciones intrahospitalarias, 404
- trastornos, 515
- - cáncer, 532
- - caso clínico, 517, 521, 531, 534, 544
- - enfermedades autoinmunitarias, 526g
- - hipersensibilidad, 516
- - inmunodeficiencias, 533g
- - reacciones complejo HLA, 528
- - sida, 533
- vacunaciones, 487, 493

Sistema linfático, 448f, 448g, 638g, 639f
- enfermedades microbianas, 637
- - bacterianas, 639, 643r, 650r, 668r
- - por helmintos, 668, 668r
- - por protozoos, 650r, 661
- - transmitidas por vectores, 642, 647, 650r
- - virales, 448f, 638, 639f
- estructura/función, 448f, 638, 639f
- relación aparato cardiovascular, 638, 639f

Sistema de lodos activados, 787f, 787g

Sistema nervioso
- barrera hematoencefálica y, 608g, 609f
- central (SNC), 608f, 608g
- enfermedades microbianas, 607
- - bacterianas, 609, 615r
- - micóticas, 615r, 626
- - priones, 630g, 632r
- - protozoos, 615r, 627, 629f
- - viral, 618, 628r, 632r
- estructura/función, 608, 608f, 609f
- periférico (SNP), 608f, 608g
- - patógeno lepra y, 617
- - virus rabia y, 621
- vías invasión patógena, 608, 609f
Sistema reticuloendotelial
- macrófagos y, 449g, 450f
- persistencia brucelosis, 643
Sistema Rh grupos sanguíneos, 522, 522f
Sistema tres dominios, 5, 265, 266c, 266f
- relaciones evolutivas, 265, 266f, 267c
Sistemas de aire acondicionado, *Legionella* y, 298
Sistemas clasificación natural, 265, 268
Sistemas tratamiento aguas municipales, 189
Sistemas ventilación hospital, infecciones intrahospitalarias y, 404
Sistemática (filogenia), 265g
Sitio alostérico, 116f, 116g
Sitio inyección, controles microbianos y, 177, 177c
Sitios receptores, multiplicación viral, 373
Sitios reconocimiento, 242f
- transposición, 232
Sitios de unión al antígeno, 472, 473f
- resultados de la unión con anticuerpos, 477, 477f
Sitios/tejidos inmunológicamente privilegiados, rechazo trasplantes y, 529
SIV (virus inmunodeficiencia simiana), 535
Smith, Hamilton, 222
Smith, Theobald, 668
SNC (Sistema nervioso central), Véase *Sistema nervioso, central (SNC)*
Snow, John, 408
SNP (sistema nervioso periférico), 608f, Véase *Sistema nervioso, periférico (SNP)*
snRNP (ribonucleoproteínas nucleares pequeñas), 207c, 212g, 214f
Sobreinfección HDV, 731
Sobreinfecciones, 550g
- uso tetraciclinas, 560
SOD (superóxido dismutasa), 155c, 155g, 464
- genéticamente modificada, 252c
Sodio (Na)
- ion, 26, 28f, 31f
- número atómico/peso atómico, 26c
Sodoku (fiebre mordedura rata), 647
Soluciones
- ácidas frente a alcalinas, 33, 33f
- - crecimiento microbiano y, 34, 152
- acuosas
- - acción biocida del etanol, 189c
- - de etanol, 189
- - etanol y agua, 189
- - etanol, tinturas como antisépticos, 188g
- - formol y etanol, 192
- - Zephiran® y agua, 190
- alcalinas, 33, 33f
- - ácidas frente a, 33, 33f
- - crecimiento microbiano y, 152
- cloruro de calcio, en ingeniería genética, 245
- heparina IV, *P. fluorescens* (caso clínico), 150, 162, 170, 172
- hipertónicas, 89f, 89g, 152, 152f
- - crecimiento microbiano y, 152, 152f
- hipotónicas, 89f, 89g, 153
- isotónicas, 88g, 89f, 152f
- rehidratación oral, 721f, 721r
Solutos, 32g
Solventes, 32g, 33f
Somatostatina
- *E. coli* genéticamente modificada y producción, 251
- genes sintetizados químicamente y, 248
Sondas de DNA, 249f, 249g, 281f, 281g, 282, 511
- por hibridación de colonias, 249f, 249g
- en Southern blot, 254, 255f, 281g, 282f
- tecnología de chips de DNA y, 283f, 283g
Sondas urinarias
- infecciones intrahospitalarias y, 403, 403c, 749
- número pacientes infectados RSA, 411r
Sorbato potasio, 191
Sorbitol
- bacterias entéricas y, 276f
- fermentación y, 132c
- - por *E. coli*, 131
Sorbosa, producto final fermentación, 132c
Southern blot, 254f, 254g, 281f, 281g, **511**
Southern, Ed, **511**
Spallanzani, Lazzaro, 6
SPE (sustancias poliméricas extracelulares), 77
*Sphaerotillus natans*, 295, 295f, 786
*Sphaerotillus*, género/especies, 295g
Sphingobacteria, 291c
*Spirillum minus*, causante fiebre mordedura rata (fiebre espirilar), 647g, 649r
*Spirillum volutans*, 295, 295f
- tinción flagelos, 67f
*Spirillum*, género/especies, 91, 295g
Spirochaetes, 291c, 307
*Sporothrix schenkii*, 329c, 587r, 596
SROM (síndrome respiratorio Oriente Medio), 16g, 406c
SST, Véase *Toxina 1 síndrome shock tóxico (TSST-1)*
*Stachybotrys*, 329, 329c, 432
Stanley, Wendell M, 13, 359
*Staphylococcus aureus*, 1, 1f, 309, 309f, 578f
- biopelículas y catéteres, 16f
- celulitis, 588r
- coagulasa-positivo, 582
- desinfectantes y, 187f
- endocarditis, 641, 643r
- enterotoxinas producidas por, 310g, 426, 427c
- estafilococos más patógenos, 582
- hibridación fluorescente in situ y, 284f
- impétigo y, 583f, 583g
- infecciones cutáneas y, 2, 15, 17, 581, 583f, 586r, 587r
- infecciones intrahospitalarias y, 402, 402c, 411r
- infecciones oculares posoperatorias y, 549
- inflamación aguda, 453
- intoxicación alimentaria, 310, 427c, 712, 712f, 726r
- intoxicaciones, 712g
- jugo gástrico incapaz destruir, 445
- mecanismo adherencia similar adherencia viral, 421
- medios cultivo en identificación, 160, 162f
- microflora normal
- - nariz, garganta, 1, 1f, 392c, 582
- - ojo, 392c
- - piel, 15
- otitis media, 679g, 680r
- producción estafilocinasa, 422
- producción superantígenos, 426
- producción toxinas, 231, 309, 426, 426c
- pruebas bioquímicas y, 134f, 275r
- resistencia antibióticos, 16, 309
- resistencia intermedia vancomicina (VISA), 17, 410f, 411r
- - enfermedad infecciosa notificación nacional, 410f
- resistencia penicilina, 17, 309
- resistente meticilina (MRSA), Véase *MRSA (Staphylococcus aureus resistente meticilina)*
- resistente vancomicina (VRSA), 11, 17g, 201, 233, 406c, 410f, 411r, 559
- - enfermedad infecciosa notificación nacional, 410f
- síndrome piel escaldada, 427c, 583f, 583g
- síndrome shock tóxico y, 310, 427, 583g, 587r
*Staphylococcus epidermidis*, 392f
- catéteres, biopelículas y, 581, 582f
- infecciones cutáneas y, 581
- infecciones oculares posoperatorias, 549
- microflora normal
- - nariz, garganta, 392c
- - ojo, 392c
- patógeno intrahospitalario, 581
- prueba fermentación en detección, 134f
- relaciones simbióticas (comensalismo), 392, 393f
*Staphylococcus saprophyticus*, cistitis por, 749, 750r
*Staphylococcus*, género/especies, 16f, 308, 309g
- curva crecimiento, 165f
- destrucción fagocitos por leucocidinas producidas, 452
- microflora normal
- - boca, 392c
- - piel, 392c
- - uretra, 392c
- tinción, 67f
- transformación genética natural, 227
STEC, Véase *E. coli productora toxina Shiga*
STEC O157 asociada zoológicos mascotas, 724, 731, 739
Stewart, Sara, 381
STR (repeticiones cortas tándem), 205g
Stramenopila (reino), 335
*Streptobacillus moniliformis*, fiebre mordedura rata estreptobacilar, 647, 649r
*Streptococcus agalactiae*, 290f, 311, 313, 640
- sepsis neonatal, 311
*Streptococcus equisimilis* H46A, 422r
*Streptococcus faecalis*, 270
*Streptococcus mutans*, 203r, 311, 420, 430
- *Actinomyces*, dextrano y placa dental, 420
- caries dental y, 77, 110, 128, 133, 203r, 311, 709f, 709g, 712r
- glucocáliz, 77
- producción glucosiltransferasa, 420
*Streptococcus pneumoniae*
- bronconeumonía posgripe, 397
- cápsula, virulencia y, 226, 227f, 421, 430, 452, 496
- enfermedades infecciosas emergentes, 405c
- evasión fagocitosis y, 452
- experimentos Griffith, 226, 227f
- meningitis neumocócica, 310, 611, 615r
- microflora normal nariz, garganta, 392c
- neumonía neumocócica, 311, 419c, 421, 689f, 689g, 691r
- no encapsulado, cepa avirulenta, 226, 421
- otitis media, 679g, 680r
- patógenos oportunistas, 393
- período incubación, 419c
- proceso transformación DNA y, 226, 227f
- puertas entrada, 418c
- resistencia antibióticos β-lactámicos, 571

- vacuna, 493c, 495, 610, 679
- virulencia y, 77, 226, 227f, 420, 430
*Streptococcus pyogenes*, 4c, 310, 583
- bacterias "come carne", 277, 585, 585f
- eficacia etanol, 189c
- enfermedades causadas, 311, 394
- escarlatina, 311, 395, 678, 681r
- estreptococos beta-hemolíticos más importantes, 584
- evasión fagocitosis, 452
- faringitis estreptocócica, 678f, 678g
- fiebre puerperal, 408, 640g, 643r
- fiebre reumática, 641g
- fuente hierro, 462
- impétigo y, 583f, 583g
- medios diferenciales identificación, 161
- otitis media, 679g
- pericarditis, 643r
- producción estreptocinasa, 422, 422r, 585, 678
- proteína M y, 310, 421g, 452, 585, 585f
- serotipos, 277
- síndrome shock tóxico y, 372, 406c, 410f
- toxina eritrogénica y, 229
*Streptococcus salivarius*, 133
*Streptococcus sobrinus*, 133
*Streptococcus thermophilus*, elaboración yogur, 799
*Streptococcus viridans*, 641
*Streptococcus*, género/especies, 308, 310f, 310g
- bacterias productoras ácido láctico, 128
- biopelículas formadas, 203r
- bajo contenido G + C, 308
- fermentación y, 127, 130f, 132, 132c
- microbiología forense y, 238r
- microflora normal
- - boca, 392c
- - vagina, 392c
- plásmido productor penicilinasa y *Neisseria*, 232
- quimioheterótrofo, 138f
- transformación genética natural, 227
*Streptomyces aureofaciens*, clortetraciclina, 550c
*Streptomyces avermectinius*, 557c, 567
*Streptomyces fradiae*, neomicina derivada, 550c
*Streptomyces griseus*, estreptomicina derivada, 550c
*Streptomyces hygroscopius*, 805
*Streptomyces nodosus*, anfotericina B derivada, 550c
*Streptomyces venezuelae*, cloranfenicol derivado, 550c
*Streptomyces*, género/especies, 312, 313f
- actinomicetos nombre informal, 312, 313f
- antibióticos derivados, 550c, 559
- - vancomicina, 559
- antibióticos producidos, 313, 549, 550c
- esporas sexuales reproductivas, 313
- usados producción esteroides, 805f
- vancomicina derivada, 559
*Strongyloides stercolaris*, 352c
*Strongyloides*, género/especies, 350
STSA (síndrome tóxico segmento anterior), 418, 424, 429, 433, 435
Sublimación, conservación cultivos bacterianos, 163
Subproductos, vías metabólicas y, 119
Subunidades ribosomas, 90, 91f, 98
Succinil CoA, 124f, 143f
Suciedad, 329c
Sudán, 91
Sudor (transpiración), 444g, 580, 580f
- fiebre y, 455
- glándulas cutáneas y, 444
- propiedades antimicrobianas, 392c
Suelo
- "fuego biológico", 773
- hongos patógenos, 328, 328c, 331, 399
- infecciones transmitidas, 668r
- investigación microbios productores antibióticos, 550
- protozoos habitantes, 337
- reservorio infección, 295, 306, 312, 398, 614, 643, 646, 664
Suero, 462r
- antisuero y, 277, 487g, 614
- bovino fetal, 487
- leche, 799g
- - elaboración quesos, 798, 798f
- - producto desecho líquido industria láctea, 801r
- - usado producción xantano
- - *Xanthomonas campestris* usada producción xantano, 801r
- porcentajes anticuerpos, 474c
- recolección laboratorio, 462r
- separación proteínas electroforesis gel, 487, 487f
- título anticuerpos, 486f, 486g, 504f, 504g
SUH, Véase *Síndrome urémico hemolítico (SUH)*
Sulfadiazina, 190
Sulfadiazina argéntica, 190, 196c, 563, 589
Sulfametoxazol, 555c, 563, 563f
- concentración inhibitoria mínima (CIM), 569f
Sulfamidas, 10
Sulfanilamidas (sulfas), 548, 551f, 563f, 563g
- antimetabolito PABA, 553
- inhibidor enzimático, 116
- modo acción/espectro actividad, 555c
- susceptibilidad bacterias gramnegativas frente a grampositivas, 84c
Sulfas, Véase *Sulfanilamidas (sulfas)*
Sulfato de magnesio, medios químicamente definidos, 158c
Sulfato de potasio y aluminio (alumbre), 784
Sulfatos de cobre, 806
Sulfitos, alergias, 521
*Sulfolobus*, género/especies, 267f, 314
Sulfonamidas, genes resistencia, 232, 232f
Sulfuro hidrógeno, 776
- bacterias verdes y, 133, 137
- fuente energía bacterias, 12, 138, 294, 315
- género Desulfovibrionales y, 301
- pruebas bioquímicas en identificación, 132, 135f
- respiración anaeróbica y, 126
Sulfuros de cobre, 806
Suministros de agua contaminados, 734, Véase también *Contaminación agua*
- criptosporidiasis, 733
- giardiasis, 733
- heces, 781
Superantígenos, 427c, 427g, 471, 515, 583
Supermicrobios, 570g
Superóxido dismutasa (SOD), 155c, 155g, 464
- genéticamente modificada, 252c
Superreino Excavata, 339, 339f
Suplementos hierro, 417
Suramina, 627, 632r
Surco oral, *Chilomastix*, 339f
Surcos de alimentación, 338
Surfacina, 190
Surfactantes, Véase *Agentes tensioactivos (surfactantes), como agentes antimicrobianos*
Susceptibilidad, 439, 442g
Suspensiones de endosporas, para investigar esterilización exitosa, 181
Sustancia polimérica extracelular (SPE), 77
Sustancias antimicrobianas, 439
- de la inmunidad innata, 456
- - como segunda línea de defensa, 442, 456
- - interferones, 460g, 463c
- - péptidos antimicrobianos, 462g, 463c, 575
- - proteínas transportadoras de hierro, 461g, 463c
- - sistema del complemento, 456g, 463c
Sustancias químicas para embalsamamiento, 192
Sustrato, 111g, 113f
- concentración, 114, 115f
- metabolismo, 107r
Synagis (palivizumab), 695
*Synechococcus*, 780
Synercid® (dalfopristina), 561g
- modo acción/espectro actividad, 555c

**T**

T-DNA, 256, 256f
T-SPOT.TB, 686
Tabes dorsal, 760
Tabique espora, 92, 93f
Tabiques, 321g
Tabletas Clor-Floc®, para desinfectar agua, 189
Tacrolimús (FK506), 531
*Taenia saginata*, 348, 352c, 736, 736r
*Taenia solium*, 348, 352c, 400c, 736, 736r
Takamine, Jokichi, 804
Taladro del maíz europeo, 258
*Talaromyces*, 327f
Tallo (cuerpo), 321, 321g
- algas, 331
- liquen, 331, 331f
Tamaños, virus, 360f
Tambos, desinfectantes usados en, 189
Tamiflu® (oseltamivir), 556c, 566, 698
Tamm, Sid, 94r
Tampones (químicos), 34, 152
- pH, 34g
- temperatura, agua y, 32
Tanques sépticos, 788f, 788g
Taquicardia, complicación fiebre, 455
Taquizoítos, 340g
- toxoplasmosis, 663, 663f
TARGA (tratamiento antirretroviral de gran actividad), 543g, 566
Tasa incidencia, 389
Tasa mortalidad, 412g
Tasa reversión espontánea, 224
Tatum, Edward L, 13
Taxis, 78g
Taxol
- genéticamente modificado, tratamiento cáncer ovario, 252c
- producido por *Taxomyces*, 330
- tejos y, 330
*Taxomyces*, 330
Taxones/taxón, 265g
Taxonomía, 264, 265g
- avances, 256
- herramienta sistema clasificación natural, 268
- microbios, Véase también *Clasificación microorganismos*
- virus, 361, 364
Tazorac® (tazaroteno), 589
TBC, Véase *Tuberculosis*
TCA (tratamientos combinados basados en artemisinina), 567, 666
TCR (receptores células T), 470g
Técnica proyección sombras, 60
- imagen MET, 76f
Técnicas asépticas, 7, 8f, 178, 402, 405
Técnicas de cultivo celular, 697
Tecnología de DNA
- antisentido, tomates MacGregor, 258g
- aplicaciones agrícolas, 256, 257f, 258c
- aplicaciones científicas, 253
- aplicaciones terapéuticas, 251, 252c
- proyectos de genomas, 251
- recombinante, 13g, 239g, Véase también *Tecnología de DNA recombinante (rDNA)*

Tecnología DNA recombinante (rDNA), 11, 13g, 14, 239, 239g, 240f
- aplicaciones, 14, 250
- - agrícolas, 256, 258c
- - científicas, 253
- - terapéuticas, 14, 251, 252c
- aspectos éticos, 260
- biotecnología y, 14g, 238, 239g, Véase también *Biotecnología*
- cuestiones seguridad, 258
- producción enzimas, 14, 241, 242c, 242f
- producción vacunas, 14, 239, 495
- Proyecto Genoma Humano y, 252
- Proyecto Proteoma Humano y, 253
- recombinación genética y, 225, Véase también *Recombinación genética*
- reseña, 239, 240f
- técnicas modificación genética, 244
- terapia génica, 14
- ventajas, 238, 250
Tejido cicatrizal, 455
Tejido conectivo, histamina presente en, 453
Tejido linfoide, 448, 449f, 480
- asociado a intestino (GALT), 708
- asociado a mucosa, 481
- linfocitos, 447
Tejos, Taxol y, 330
Telaprevir, 565
Telas, microbios en fabricación, 238
- jean lavada a la piedra, 3r
Telbivudina, 730
Teleomorfos, 327g
Telitromicina (Ketek®), 555c, 561
Telómeros, 253
Temperatura
- agar y, 157
- agua como amortiguador, 32
- autoclaves y, 180, 181c, 181f, 186c, 429c
- baja, control crecimiento microbiano, 183
- congelación, crecimiento bacteriano y, 183
- - bacterias y, 183
- - deterioro de alimentos y, 151, 151f, 183
- conservación alimentos y, 151, 151f
- corporal
- - alta, intensifica los efectos del interferón, 455
- - fiebre y, 455g
- eficacia desinfectantes y, 178
- enzimas y, 110, 113, 115f
- extremas, archaea y, 4, 265, 266f
- fría, para controlar crecimiento microbiano, 151, 151f, 163, 183, 186c
- máxima crecimiento, 150f, 150g
- máxima registro crecimiento bacteriano, 152
- óptima bacterias patógenas, 114, 151
- pasteurización y, 182
- punto muerte térmica y, 180
- requerimientos crecimiento microbiano y, 150, 150f
- tiempo muerte térmica y, 180
- tratamientos temperatura ultraelevada (TUE), 182g
- vapor y, 180, 181c, 186c
Tenias (cestodos), 346g, 348f, 349f, 352c, 735f, 736g, 737r
- *Echinococcus granulosus* y, 348, 348f, 352c
- niclosamida en tratamiento, 552c, 567
- porcina (*Taenia solium*), 348, 352c, 400c, 736
- tenia carne vaca (*Taenia saginata*), 348, 352c, 736
- transmisión por alimentos, 400c
Teniasis, 736g
Tenofovir, 542f, 543, 566
Tenofovir DF, 730
Teoría de la biogénesis, 6g
Teoría celular, 6g
Teoría de la colisión, 111g
- refutación (figura integradora), 8f
Teoría germinal de la enfermedad, 8, 9g, 394, 395f, 408
Terapia génica, 14g, 251g
Terapia viral
- oncolítica, 382
- seguridad, 360
Terbinafina, 556c, 564, 596
Terminador (sitio cadena DNA), 209g, 210f
Terminología
- control microbiano, 176, 176c
- nomenclatura científica, 2, 4c, 269, 271f
Termitas
- bacterias espiroquetas y, 307
- ejemplo endosimbiosis, 94r
- hongo *Paecilomyces fumosoroseus* como biocontrol, 330
- que comen madera, 94r
Termocicladores, 153r, 243
Termoestabilidad endotoxinas frente a exotoxinas, 429c
Termófilos, 93, 150g, 152, 314
- extremos (hipertermófilos), 4, 150f, 152g, 153r, 265, 266f, 272f, 291c, 314, 314f
Terneros, calostro y, 486
Terramycin (oxitetraciclina), 555c
Terrorismo, armas biológicas y, 256, 648r
Testículos, 747, 748f
Tetanoespasmina, Véase *Toxina tetánica*
Tétanos, 92, 154, 427c, 429c, 613f, 613g, 632r
- bacterias suelo, 399
- causado *Clostridium tetani*, 308, 396, 427c, 429c, 613f, 613g, 632r
- enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- período incubación, 419c
- puertas entrada, 418, 418c
- síntomas, 394, 427c, 612
- toxina tetanoespasmina causante síntomas, 427c, 613
- tratamiento, 613
- vacuna, 11, 493c, 497, 612
- - antitoxinas/antisueros, 496
- - toxoide, 426, 496g, 613
Teterinas, 543g
Tetraciclinas, 550, 551f, 552c, 555c, 560f, 560g, 599r
- estructura, 560f
- genes resistencia, 231, 231f
- inhibición síntesis proteínas, 551f, 552, 553f, 555c
- penicilina y, antagonismo, 574
- producida por *Streptomyces aureofaciens*, 550c
- sensibilidad bacterias gramnegativas frente a grampositivas, 84c
- sobreinfección y, 561
- toxicidad selectiva y, 560
- tratamiento
- - conjuntivitis inclusión, 602
- - enfermedad ulcerosa péptica *H. pylori*
- - fiebre recurrente, 650
- - tifus murino endémico, 654
- - tularemia, 642
Tétradas, 74f, 74g
*Tetrahymena* (protozoo), cilios, 96, 97f
Tetrosas, 36
ThermaClear®, tratamiento acné, 590
*Thermoactinomyces vulgaris*, 92
*Thermococcus litoralis*, 153r
Thermoprotei, 291c
*Thermotoga*, 266, 266f, 272f
*Thermovibrio ammonificans*, 153r
*Thermus aquaticus*, 243, 307
*Thiomargarita namibiensis*, 12, 296, 315, 315f
*Thiomargarita*, género/especies, 309
Thiotrichales, 296g
Tiamina (vitamina B1), 114c, 154
Ticarcilina, 558
Tiempo de generación, 164f, 164g
Tiempo muerte térmica (TMT), 180g
Tiempo de reducción decimal (TRD/valor D), 180g
Tifus, 452, 650r
- agente etiológico/artrópodo vector, 402c
- epidémico, 353c, 650r
- - análisis epidemiológico Nightingale, 408
- - *Pediculus humanus corporis* (piojo cuerpo) vector, 293, 353c, 402c
- - *Rickettsia prowazekii* y, 293, 402c
- murino endémico, 293, 353c, 402c, 650r, 654g
- - agente etiológico/artrópodo vector, 402c
- - causado *R. typhi*, 293, 400c, 402c
- - reservorios infección/transmisión, 400c
- - reservorios de infección/transmisión debido a, 400c
- - *Rickettsia typhi*, 293, 400c, 402c, 654
- - *Xenopsylla* (pulga de la rata), 353c, 402c
- - *Xenopsylla* (pulga rata) vector, 353c, 402c
- tifus epidémico transmitido piojos, 653g
- - *Pediculus humanus corporis* (piojo cuerpo) vector, 653
- - *Rickettsia prowazekii* y, 653
- - vacuna, 653
- transmitido garrapatas, 654, Véase también *Fiebre manchada Montañas Rocosas*
Tilacoides (cromatóforos), 102f
- bacterias, 86f, 86g, 134, 138, 138c
- células eucariontes, 101g, 138c
Timina (T), 44f, 45, 204
- exposición luz UV y, 222, 222f
- replicación DNA, 204, 207f, 210f
- transcripción, 209
Timo, 448f, 449, 469, 521
- ausencia congénita, inmunidad celular y, 533
- células T y, 448, 470f, 478, Véase también *Células T*
- diabetes mellitus y, 528
- síndrome DiGeorge y, 531
Tiña, 400c, 433, 595, 596f
- barba, 596f
- pie atleta (tiña pies), 596f, 596g
- piel o cuero cabelludo, 586r, 595g, 596f
- - griseofulvina en tratamiento, 565, 596
- pies (pie atleta), 564, 596f, 596g
- prurito jockey (tiña inguinal), 596g
- reservorios infección, 400c
- uñas (tiña ungueal), 596
- ungueal (onicomicosis), 596g
Tinciones, 62g, 67c
- ácido-alcohol resistencia, 66g, 67f, 68c, 273
- - ácido micólico y, 83
- agentes decolorantes, 65f, 65g
- coloración Gram, 65f, 65g, 68c, 83, 84c
- contratinciones, 65f, 66g, 68
- diferenciales, 65f, 65g, 67f, 68c
- endospora, 68, 68c, 68f
- especiales, 67f, 67g, 68c
- extendidos y, 62g
- fijación espécimen al portaobjetos, 62g
- flagelos, 60, 68, 68c, 68f
- índice refracción y, 54
- microscopios electrónicos y, 59
- negativas, 60, 65g, 66, 66f, 68c
- - cápsulas bacterianas y, 68, 68c, 68f, 75
- - *Mastadenovirus*, 376f
- positivas, 60
- preparación espécimen, 62
- primaria, 68, 66, 65g
- simples, 65g, 68c
- - microscopios electrónicos y, 59
Tinidazol, 556c, 567

Tinta china, tinción cápsulas, 67
Tintura(s), 188g
- eficacia frente a soluciones acuosas, 190, 191f
- yodo, 188, 191f, 195c
- Zephiran®, 191f
Tioglicolato sodio, medios reductores, 159
Tipificación HLA, 528, 528c, 529f
Tipificación tisular, 528
Tipificación virus, 506
Tipos de sangre, 522
Tirosina (tyr), 41, 41f
- fórmula estructural/grupo R característico, 41c
Título, 504f, 504g
- de anticuerpos, 485g, 503f, 503g
TLR, Véase *Receptores tipo Toll*
TMP-SMZ (trimetoprima-sulfametoxazol), 555c, 563, 563f
TMT (tiempo muerte térmica), 180g
TMV (virus mosaico tabaco), 13, 358, 360f
TNF, Véase *Factor necrosis tumoral (TNF)*
*Tobamovirus*, 385c
Tobramicina, 560
Togaviridae, 365c, 374c, 378
- pérdida cubierta, 373
- virus EEE (encefalitis equina este), 365c, 624, 628r
- virus EEO (encefalitis equina oeste), 365c, 624, 628r
Tolnaftato, 556c, 565
Tolueno, uso como fuente energía/carbono por bacterias, 229
Tomates MacGregor, 257
Tonoplasto, 100
Topoisomerasa, 205, 207, 207c
tOPV (vacuna antipoliomielítica oral trivalente), 619
Tormenta de citocinas, 471g, 515
- de la pandemia de gripe de 1918, 696
Torundas de algodón, antisépticos cuaternarios neutralizados por, 193r
Tos ferina, 295, 681g, 684f, 702r
- caso clínico, 500, 503, 508, 511
- casos comunicados
- - EE. UU. (1922-2013), 682f
- - estado Washington nuevo refuerzo vacunación, 683f, 683r
- diseminación transmisión gotitas, 399
- enfermedad infecciosa emergente, 405c
- enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- estadios, 685
- ilustración destacada, 682r
- lactantes, control recuento leucocitario y, 441f
- período incubación, 419c
- pruebas diagnósticas, 683r
- puerta entrada, 418c
- puerta salida, 433
- tratamiento, 684
- vacunas, 11, 493c, 495, 495c, 497, 512, 682r
- - nuevos refuerzos vacunación para combatir reaparición, 683f, 683r
Toxemias, 397g, 425g, 640
Tóxicos enzimáticos, 116
Toxicosis por ácido domoico, 335g
Toxicosis, ácido domoico y, 335g
Toxigenicidad, 424g
Toxinas, 424
- 1 síndrome shock tóxico (TSST-1), 584
- A-B, 426c, 426f, 426g, 429c
- ácido domoico producido por diatomeas, 335
- algas rojas y, 333c, 334
- algas y, 332c, 334
- alteradoras membranas, 426g, 427c
- amanitina, 432g
- ambientales, ecología microbiana y, 14
- anticuerpos IgG y, 474c
- antitoxinas y, 426g, 429c
- bacteriocinas, 39, 192, 231g, 299, 391, 445, 575
- botulínica, 614
- botulismo causado por, 427c, 614
- Bt, 256, 257c, 260, 308, 805
- - plantas de maíz/algodón, 258c
- - reacciones alérgicas humanas a, 260
- cardiotoxinas, 426
- citotoxinas, 426
- Coley, 533
- como neurotoxina A-B, 427c
- como proteínas, 39
- cornezuelo del centeno (ergot), 432g, 732
- - como fuente natural de LSD (dietilamida del ácido lisérgico), 432
- *Corynebacterium diphteriae*, 229, 372
- denominación de, 426
- diatomeas y, 333c, 335
- diftérica, 426, 426f, 427c, 430
- - como neurotoxina A-B, 426
- - *Corynebacterium diphteriae*, 229, 427c
- - mecanismo de acción, 426f
- - vacuna producida a partir de toxoide purificado, 496
- dinoflagelados y, 333c, 335
- distensora citoletal, 428
- edema, 644
- endotoxinas, 425f, 428c, 428f, 428g
- enterotoxinas, 310, 426, 427c, 682
- - *E. coli*, 299, 427c
- eritrogénica, 229, 430, 678
- - *Streptococcus pyogenes*, 229
- estafilocócicas, 427
- esterilización comercial y, 177c, 177g
- estreptocócicas, 372
- exfoliativa, 231, 583
- exotoxinas, 425f, 425g
- fagos lisogénicos y, 371
- faloidina, 432g
- formadoras poros, secretadas patógenos intracelulares, 452
- fúngicas, 330, 432
- genes de bacteriófagos y, 430
- genes profago y, 371
- glucoproteínas, membranas plasmáticas y, 85
- hepatotoxinas, 426
- ineficacia jugo gástrico contra, 445
- intoxicación frente a infección, 426
- letales, 644
- leucocidina, 411r, 571
- - producida por *Staphylococcus aureus* resistente meticilina, 411r, 571
- leucotoxinas, 426
- micolactona, 589
- neurotoxinas, 231, 335, 426, 427c, 430, 432
- pertussis, 683
- pirógena, 429
- plásmidos, 90
- plásmidos factor R confieren resistencia, 232
- potencia (DL50) y, 420g
- potencia de, 420, 425
- producidas por bacterias gramnegativas frente a grampositivas, 84c
- saxitoxinas, 335g, 433g
- serotipos de, 615
- Shiga, 201, 229, 372, 420, 430, 714, 726r
- - fagos lisogénicos y, 372, 430
- - shigelosis, 714f, 714g, 726r
- síntomas inducidos por, 427c, 614
- tetánica (tetanoespasmina), 426, 427c, 613
- - elaboración vacuna, 496, 613
- tricotecenos, 432
- usos terapéuticos (Botox), 617
*Toxocara canis*, 350, 352c
*Toxocara cati*, 350, 352c
Toxocariasis, 352c
Toxoides (toxinas inactivadas), 426g, 429c
- vacunas, 426, 495g, 613
*Toxoplasma gondii*, 340, 343c, 649r, 734
- causante encefalitis pacientes sida, 540c
- ciclo vital, 663f
- interleucina 12 en tratamiento, 471r
- ovoquistes, 340, 663f, 664
- prevalencia anticuerpos contra en EE. UU, 656g, 657
- reservorios/modo transmisión, 400c
- riesgos embarazo y, 340
*Toxoplasma*, género/especies, mecanismos patogénicos, 433
Toxoplasmosis, 343c, 400c, 649r, 663f, 663g
- cerebral, pacientes sida, 539, 540c, 664
- congénita, 340, 343c
- embarazo y, 663, 768
- gatos infectados, 663, 663f
- muertes nutrias mar California y, 275r, 664
- prevalencia anticuerpos contra en EE. UU, 656f
- reservorios infección, 400c
- *Toxoplasma gondii* causante, 343c, 663, 663f
- transmisión, 400c
Trabajo odontológico, implantes médicos, biopelículas y, 527r
Tracoma, 306, 418, 452, 599r, 602f, 602g
- ceguera y, 306, 602
- estrategias terapéuticas, 622c
Traducción, 206f, 209, 212f
- células eucariontes, 211, 214f
- multiplicación virus RNA y, 377f
- transcripción y, 209, 213f
- virus DNA y, 373
Trampas mosquitos, 658f, 659r
Transacetilasa, 214, 216f
Transaminación, 141f, 142g
Transcripción, 206f, 209g, 210, 210f, 213f
- células eucariontes, 211, 214f
- mecanismos control, 214, 216f, 217f
- traducción y, 209, 213f, Véase también *Traducción*
- virus DNA y, 373, 373c
- virus RNA y, 373c, 376f
Transcriptasa, 374
Transcriptasa inversa, 247f, 247g, 374c, 376, 378g, 379f
- Hepadnaviridae y, 374c
- HIV y, 378, 534, 534f
- retrovirus y, 378, 379, 381
Transcrito RNA, 211, 214f
Transducción especializada, 229g, 231f
- especializada, 229g, 372, 372f
- - bacterias, 229g, 372
- - lisogenia y, 373f, 373g
- generalizada, 229g, 231f, 372
Transferencia placentaria inmunoglobulinas, 473, 474f, 486
Transferencias génicas
- bacterias frente a plantas/animales, 226
- por conjugación, 228g, 229f
- por entrecruzamiento, 226g, 266, 266f, 573r
- horizontal, 226g, 266, 266f, 573r
- - resistencia antibiótica y, 570, 573r
- - *Wolbachia*, 297r
- por transducción, 229g, 231f
- transformación y, 226g, 227f, 228f
- por transposición (transposones), 232g, 233f
- vertical, 205g, 206f, 226g
Transferrina, 424, 455, 461g
- alta temperatura corporal y, 455
Transformación (genética), 226g, 227f, 228f, 245g
- células tumorales, 381g, 532
- líneas celulares continuas, 368
- técnica ingeniería genética, 245
- virus, 380, 430, 432f
Transfusiones de sangre
- hepatitis B y, 727
- hepatitis C y, 729
- incompatibilidad Rh, 523

índice analítico

Transfusiones de sangre *(Cont.)*
- infección por citomegalovirus transmitida por, 657
- reacciones adversas, 516c, 522, 544
- síndrome de DiGeorge y, 544
- transmisión de HIV y, 540
Translocación grupo, 90g, 97
Transmisión aérea, 400g, 401f, 404
- prevención de, 405
Transmisión agentes patológicos por vehículo, 399g, 401f
Transmisión por agua, 399, 400g, 668r
Transmisión por alimentos, 400c, 400g, 401f
Transmisión biológica de enfermedad (por artrópodos), 401g, 402c
Transmisión por contacto directo, 399g, 400c, 401f
- en infecciones intrahospitalarias, 403
Transmisión por contacto indirecto, 399g, 401f
- infecciones intrahospitalarias, 403
Transmisión enfermedad
- aérea, 400g, 401f, 404
- por agua, 399, 400g, 668r
- contacto directo, 400c, 400f, 400g
- contacto indirecto, 399g, 400c, 401f
- fómites, 399g, 400c, 404, 410f
- gotitas, 399g, 401f
- infecciones intrahospitalarias, 402c, 402f, 403, 403c
- ingestión, 400c
- picaduras garrapata, 400c, 402c
- picaduras mosquito, 400c, 402c
- picaduras pulga, 400c, 402c
- transmisión biológica y, 401g
- transmisión mecánica por artrópodos, 401
- vectores, 401c, 401g
- vehículo (aire/alimentos/agua), 399g, 401f
Transmisión por gotitas, 399g, 401f
Transmisión interhumana
- fiebre hemorrágica Ébola, 18
- virus gripe aviar, 16
Transmisión materna hepatitis B, 727
Transmisión mecánica enfermedad, artrópodos, 401g, 402c, 402f
Transpiración, 444g, 580, 580f
- defensa contra patógenos, 463c
Transportadores de electrones, en producción de energía, 135, 137f
Transposasa, 207c, 232, 232f
Transposición, 232, 233f
- frecuencia, 232
Transposones, 229, 232g
- complejos, 232, 232f
- evolución y, 233, 268
- genoma humano y, 252
- resistencia antibióticos y, 232, 232f, 569
- silenciamiento génico y, 251
- Tn1546, 233
- Tn5, 233f
Traqueotomía, huéspedes comprometidos y, 404
Trasplantes
- células madre hematopoyéticas, 531
- córnea, 549, 620
- fecal, 519r
- fecales, 519r
- hepático, 530
- - hepatitis C y, 729
- - tipificación HLA y, 530
- médula ósea, 529, 531
- reentrenamiento sistema inmunitario, 531
- transmisión infecciones citomegalovirus, 657
Trastornos del colágeno vascular, 458
Trastornos familiares, 383
Trastornos hematológicos, drepanocitosis, 219
Trastornos hereditarios
- deficiencias complemento, 458
- drepanocitosis, 15, 219, 397
- enfermedad Huntington, 220, 254
- insomnio familiar (fatal), 383
- xerodermia pigmentosa, 222
Trastuzumab (Herceptin®), 501, 533
Tratamiento 12D (cocción botulínica) esterilización comercial, 796g
Tratamiento agua, 784, 784f
- cloraminas para desinfectar, 189
- desinfección, 785
- dióxido cloro y, 193
- filtración, 784f, 784g
- floculación, 784f, 784g
Tratamiento aguas residuales, 785
- archaea metanógenas usadas, 314, 779f
- biopelículas y, 156
- demanda bioquímica oxígeno (DBO), 785g
- desinfección y liberación, 786f, 787
- digestión lodos, 786, 786f, 788f
- estanques oxidación, 789g
- microbios utilizados, 14, 109r
- microorganismos acuáticos y, 785
- primario, 785g, 786f
- secundario, 785g, 786f, 787f
- *Sphaerotilus* y, 295, 295f
- tanques sépticos, 788f, 788g
- terciario, 789g
Tratamiento antirretroviral de gran intensidad (TARGA), 543g
Tratamiento fagos, 360, 575
Tratamiento rehidratación oral, 713
- diarrea, 713
Tratamiento Smoothbeam® acné, 589
Tratamientos alta presión, 184, 186c
Tratamientos calor en control microbiano, 180, 186c
- calor húmedo, 180, 181f, 186c
- calor seco, 182
- desnaturalización enzimas y, 180, 186c
- eliminación endosporas *Clostridium botulinum*, 177, 177c
- esterilización aire caliente, 183g, 186c
- factores en eficacia, 178
- flameado, 183g, 186c
- mecanismo de acción, 180, 183
- pasteurización, 182g, 186c
- resistencia, 180
- resumen (método/mecanismo acción/usos), 186c
- tratamientos equivalentes y, 182g
Tratamientos combinados basados en artemisinina (TCA), 567, 666
Tratamientos equivalentes, 182g
Tratamientos temperatura ultraelevada (TUE), 182g
Tratamientos TUE (temperatura ultraelevada), 182g
TRD/valor D (tiempo de reducción decimal), 180g
Trematodo hepático asiático (*Clonorchis sinensis*), 345, 346f
Trematodos (duelas), 344g, 346f, 352c, 735f
- ataque sistema inmunitario, 483, 485f
- praziquantel en tratamiento, 552c, 567
- *Schistosoma*, 346, 352c, 622f, 668, 668f, 668r, 735f
Trematodos pulmonares, 345, 346f, 352c
Trematodos sanguíneos, 345
- *Schistosoma*, 346, 352c, 622f, 668, 668f, 668r, 735f
Treonina (Thr)
- *E. coli* y síntesis, 117
- fórmula estructural/grupo R característico, 41c
*Treponema pallidum*, 307, 307f, 757, 757f, 766r
- cultivo cepas virulentas, 394
- detección por microscopia campo oscuro, 56, 62c
- filamentos axiales, 78, 307f
- frambesia, 758g
- método adherencia, 421
- microfotografía prueba FTA-ABS, 58f, 63c
- mucosas (húmedas), 443
- patógeno Teflon, 759
- puertas entrada, 418c
- sífilis causada por, 307, Véase también *Sífilis*
- subespecie *T. p. pertenue*, 758
*Treponema*, género/especies, 307f, 307g
Treponematosis endémica (frambesia), 434, 622c, 758g
Tretinoína, 589
*Triatoma* (chinche besadora), 338, 343c, 352f, 353c, 402c
*Trichinella*, 735f
*Trichinella nativa*, 737r, 740
*Trichinella spirallis*, 352c
- ciclo vital, 740, 740f
- puertas entrada, 418c
- reservorios/modos transmisión, 400c
- triquinelosis por, 737r, 740g
*Trichoderma*, 3r, 37, 330
*Trichodesmium*, 781
*Trichomonas vaginalis*, 338, 339f, 343c, 765f
- metronidazol en tratamiento, 567, **764**, 767
- microflora normal vagina, 392c, 765
- vaginitis, 338, 761g, 764r
*Trichonympha sphaerica*, 94r
*Trichophyton (Arthroderma)*, 329c, 432
- micosis cutánea y, 587r, 595
- reservorios/modo transmisión, 400c
Trichuriasis, 739
*Trichuris trichiura*, 350, 352c, 519f, 737r, 739f, 739g
- tratamiento enfermedad Crohn, 519r
Triclosán, 188, 188f, 196c
Tricoleucemia, alfa-interferón en tratamiento, 460
Tricomoniasis, 764f, 764g, 764r
- kits pruebas domiciliarias, 752r
Tricotecenos, 432
*Tridacna*, 337
Trifluridina, 599r, 603
Triglicéridos (lípidos o grasas), 37, 37f, 131
Trigo, alergias alimentarias y, 521
Trimetoprima, 555c, 563, 563f
- inhibición síntesis metabolito, 551f
Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ), 555c
Triosas, 36
Tripanosomas
- enfermedad Chagas, 338, 661, 661f, 662
- esquizogonia, 337
- evasión sistema inmunitario, 628, 629f
- variación antigénica, 423, 433, 628, 629f
Tripanosomiasis
- africana, 214, 319, 338, 343c, 353c, 402c, 423, 433, 622c, 627g, 632r
- - estrategias de tratamiento, 622c
- americana, Véase *Enfermedad Chagas (tripanosomiasis americana)*
Tripéptido, 42
Triptófano (trp)
- fórmula estructural/grupo R característico, 41c
- producción índigo, 3f
- represión síntesis, 216, 217f
Triquiasis, 602, 602f
Triquinelosis, 351, 352c, 399, 400c, 737r, 740f, 740g, 797
- enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- hornos microondas y, 185
- período incubación, 419c
- reservorios infección, 400c
- temperaturas congelación y, 183
- transmisión, 400c
Trismo, Véase *Tétanos*
tRNA, Véase *RNA transferencia (tRNA)*
Trofofase, 802g
Trofozoítos, 337g
- *Balantidium coli*, 342
- *Giardia*, 338f
- *Pneumocystis jirovecii*, 700, 700f
- *Toxoplasma gondii*
Trombocidina, producida plaquetas, 462
Trombocitos, Véase *Plaquetas sanguíneas*

Trompas de Falopio (uterinas), 747, 748f, Véase también *Trompas uterinas (de Falopio)*
Trompas uterinas (Falopio), 747, 748f
- infección (salpingitis), 757f, 757g
*Tropheryma whipplei*, 281
Trufas, 772, 772f
Truvada®, 543
*Trypanosoma*, 338
- regulación expresión génica y, 214
- variación antigénica, 423, 433, 628, 629f
*Trypanosoma brucei*, 338
*Trypanosoma brucei gambiense*, 343c, 402c, 627, 632r
- mosca tsetse vector, 343c, 402c, 627
- tripanosomiasis por, Véase *Tripanosomiasis*
- variación antigénica, 423
*Trypanosoma brucei rhodesiense*, 343c, 402c, 627, 632r
*Trypanosoma cruzi*, 4c, 319, 338, 343c, 402c, 406c, 452, 650r, 662, 662f
- enfermedad Chagas por, 650r, 662g
TSTA (antígeno trasplante específico tumor), 381g
Tubérculo, 684, 686f
- centro caseoso, 686f
Tuberculosis (TBC), 684f, 684g, 702r
- agente etiológico, 139r, 312, 684f
- antibiograma y, 687
- antibióticos en tratamiento, 559, 561, 687
- bovina (*Mycobacterium bovis*), 684g
- casos comunicados, 409f
- casos comunicados 1940-2013, 409f
- cepas extensamente farmacorresistentes (XFR), 687g
- cepas resistentes múltiples fármacos (RMF), 17, 687g
- diagnóstico, 684, 687f
- enfermedad crónica, 396
- enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- enfermedad transmisible, 395
- incidencia mundial, 688, 688f
- inflamación crónica, 453
- intradermorreacción, 500, 525, 685g, 687f
- miliar, 685
- pacientes sida, 539, 540c
- patogenia, 685, 685f
- período incubación, 419c
- peritoneal, 139r
- pruebas bioquímicas detección, 139r
- puerta salida, 433
- puertas entrada, 418, 418c
- pulmonar, 139r
- resistencia desecación por bacteria causante, 184
- resistente múltiples fármacos (RMF), 17, 687g
- RMF (resistente múltiples fármacos), 17, 687g
- tinción ácido-alcohol resistencia, 66
- transmisión aérea y, 400g
- tratamientos, 687
- vacuna, 11, 496, 687g
Tubo digestivo, 444, 708, Véase también *Aparato digestivo*
- como puerta de entrada, 418, 418c, 420, 433f
- como puerta de salida, 433
- helmintos parasitarios y, 352c
- microflora normal, 709
Tubos ensayo, medios cultivo y, 159
Tubulina, 96
Tularemia, 353c, 434, 452, 642f, 642g, 650r
- *Chrysops* (mosca ciervo) vector transmisor, 353c
- enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- enfermedad zoonótica, 642
- *Francisella tularensis*, 296, 642, 650r
- hámsters (Enfoque clínico), estudio caso, 645r
- número casos EE. UU. (2001-2010), 642f
- posible arma biológica, 642, 645r
Tumefacción (edema), inflamación, 453
Tumores, Véase también *Cáncer*
- glándula mamaria (ratones), 380
- hepáticos, causados virus hepatitis B, 365c
- interleucina 12 (IL-12) y, 471r
- *Mastadenovirus* y, 365c
- *Papillomavirus* y, 365c, 376
- transcriptasa inversa, provirus y, 382
- transformación, 381g
Tungsteno
- usado pistolas génicas, 245
- usado tinción especímenes, 60
Turbidez, medición, estimación crecimiento bacteriano, 170g, 171f
Tygacil® (tigeciclina), 555c, 561

## U

Ubiquinonas (coenzima Q), 123, 123g, 124
UDPG (uridina difosfoglucosa), 140f, 141
UDPNAc (UDP-N-acetilglucosamina), 140f, 141
UFC (unidades formadoras de colonias), 167g
UFP (unidades formadoras placas), 363g
UI (uretritis inespecífica), 755g
Úlceras
- de Buruli, 406c, 587r, 589g, 622r
- - como enfermedad infecciosa emergente, 406c
- - estrategias terapéuticas, 622c
- - identificada como amenaza sanitaria global, 589
- factor crecimiento genéticamente modificado para cicatrizar, 252c
- *Helicobacter pylori*, 445
- oriental (leishmania cutánea), 650r, 667f, 667g
*Ulva* (alga verde), 334f
Uñas (dedos manos/pies), micosis, 329, 595
Uñas de los dedos de la mano, micosis cutáneas y, 329
Uñas dedos pies, micosis cutáneas y, 329
UNG (uretritis no gonocócica), 306, 452, 755g, 766r
Unidades formadoras de colonias (UFC), 167g
Unidades Svedberg, 90
Uracilo (U), 45, 45f
- traducción, 210, 210f
- transcripción, 209
Uranio, 34
- usado tinción especímenes, 60
*Ureaplasma urealyticum*, 757, 766r
Ureidopenicilina, 558
Uréteres, 747, 748f
Ureteritis, 749
Uretra, 392c, 747, 748f
Uretritis, 343c, 749, 751
- *Chlamydia trachomatis*, 306, 419c, 755, 766r
- inespecífica (UI), 755g
- no gonocócica/inespecífica, 306, 419c, 755, 766r
- *Trichomonas vaginalis*, 343c
Uridina difosfoglucosa (UDPG), 140f, 141
Uridina trifosfato (UTP), 141
Uritest, 752f
Urticaria, 516, 521
*Usnea*, 331
Utensilios de comida, hipoclorito de calcio (cloruro de cal) para desinfectar, 189
Utensilios restaurante, hipoclorito calcio en desinfección, 189
Útero, 747, 748f
UTP (uridina trifosfato), 141

## V

Vacas
- lácteos, hormona de crecimiento bovina y producción de leche, 258, 258c
- tuberculosis bovina, 684g
Vacuna acelular, 682r
Vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV), 619, 632r
Vacuna antipoliomielítica oral (OPV), 619
Vacuna antipoliomielítica oral trivalente (tOPV), 619
Vacuna antipoliomielítica Sabin, 618
Vacuna antipoliomielítica Salk, 495, 618
Vacuna antisarampionosa, antiparotidítica, antirrubeólica (MMR), 495c, 500, 593, 725
Vacuna antivariólica, 493, 494c, 591
- importancia ciencia inmunología, 493
- primera vacuna, 469
- primeros experimentos, 10, 395, 493
- procedimiento variolización y, 493g
- virus viruela vacuna y, 10, 493
Vacuna BCG (bacilo Calmette-Guérin), 618, 686, 687g
Vacuna bloqueante transmisión, 666
Vacuna cáncer próstata, 533
Vacuna de células diploides humanas (HDCV) antirrábica, 621g
Vacuna contra el moquillo canino, 252c
Vacuna DTaP, 494c, 613, 679g, 682r
- calendario recomendado, 495c
- inmunidad de rápida desaparición de, 683r
Vacuna DTP, 682r
Vacuna enfermedad Marek, 533
Vacuna MMR, 495c, 500, 593, 725
Vacuna Tdap, 683r
Vacuna zóster, 591
Vacunación (inmunización), 10, 469, 487g, 493
- caso clínico, 492, 497, 500, 503, 508, 511
- desarrollo nuevas vacunas, 497
- enfermedades infecciosas emergentes y, 406
- infancia, 492, 495c, 613, 682r
- - autismo y, temores, 500, 683r
- - calendario recomendado, 495c
- inmunidad activa artificialmente adquirida y, 487
- inmunidad colectiva y, 397g, 493g, 593
- investigación Jenner y, 10, 493
- mecanismo acción, 397, 487, 493
- protección contra bioterrorismo, 648r
- refuerzo, 407, 494, 494c, 613
- - combatir resurgimiento tos ferina, 683f, 683r
- tasas, 397
- tecnologías, 497
- variación antigénica y, 497
Vacunas, 11, 487g, 493g, Véanse también *vacunas específicas*
- acelulares, 682r
- ácido nucleico (vacunas DNA), 251g, 496g, 497
- adyuvantes y, 499g
- almacenamiento, preparación desastres y, 721r
- anti-HPV (Gardasil y Cervarix), 252c, 381, 533, 764
- atenuadas, 495
- atenuadas (microbios vivos), 495g
- bloqueantes transmisión, 666
- cáncer, 532
- combinación múltiple, 498
- conjugadas, 496g
- contra enfermedades bacterianas, 494c
- derivadas metabolismo microbiano, 109r
- DNA, 250g, 496
- filtración usada esterilización, 183, 186c
- fuentes inmunizaciones recomendadas, 497
- HIV, desafíos desarrollo, 543
- inactivadas, 495g

Vacunas *(Cont.)*
- luz UV desinfección, 185
- microbios usados producción comercial, 239, 252c
- multivalentes, 697
- orales, 497
- parches cutáneos, 498
- partículas similares virus (VLP), 496g
- pistolas génicas inyección, 496
- primeras, 10
- producto rDNA, 250, 252c
- recombinantes, 496g
- recomendaciones, 495c
- refuerzos, 407, 494, 494c, 614
- respuesta inmunitaria primaria provocada por, 493
- respuesta inmunitaria secundaria y, 493
- seguridad, 500
- subunidad, 251g, 496g
- técnicas cultivo celular para producción, 697
- tipos, 10, 495
- toxoides (toxinas inactivadas), 425g, 496g, 614
- viajeros, 494
- virales, células animales para producción, 239, 251, 252c

Vacuolas, 95f, 100g
- alimentarias, 337, 339f, 340f
- - de *Amoeba proteus*, 340f
- - en aparato digestivo de protozoos, 338, 340f
- - *Chilomastix* y, 339f
- - de *Paramecium*, 342f
- gas, 92g, 303
- protozoos, 337g

Vagina, 746, 748f
- *Haemophilus* y, 301
- microflora normal, 301, 314, 392c, 748
- pH, 747

Vaginitis, 312, 343c, 761f, 761g, 764r
- *Candida albicans* y, 391, 596, 761, 764r
- *Gardnerella vaginalis* y, 312, 761, 764r
- *Trichomonas vaginalis* y, 338, 343c, 567, 761, 765r

Vaginosis bacteriana, 761f, 761g, 764r
Vaina, bacteriófago T simétrico, 363f, 370f
Vainas bacterias, 295, 295f
Valaciclovir, 592, 763
Valencia, 26c, 27g
- anticuerpos, 472g

Valina (Val), fórmula estructural/grupo R característico, 41c
Valor D/TRD (tiempo de reducción decimal), 180g
Válvulas cardíacas
- anormales, riesgos endocarditis y, 641
- biopelículas, 156, 420
- fiebre reumática y, 641, 643r
- tejido privilegiado, 528

van Leeuwenhoek, Anton, 6, 7f, 12, 51, 54, 307, 733
Vancomicina, 17, 411r, 551f, 554c, 559g, 625r
- MRSA, problema e importancia, 559
- resistencia
- - desarrollo antibióticos en respuesta, 561
- - *S. aureus* (VISA), 17g, 410f, 411r
- - *S. aureus* (VRSA), 11, 17g, 201, 233, 406c, 410f, 411r, 559
- - transposones y, 232
- tratamiento meningitis, 611

Vapor, control crecimiento microbiano, 180, 181c, 181f, 186c
Vaqueros "lavados a la piedra", 37
- microbios y, 2r

Variación antigénica, 423g
- como mecanismo patogénico, 423, 434f
- desarrollo de vacunas y, 497
- gen codificador de Opa y, 423
- gonorrea y, 423, 754
- HIV y, 535
- usada por protozoos *Giardia*, 433
- usada por tripanosomas, 423, 433, 629, 629f

Varicela, 365c, 375, 382, 586r, 591f, 591g
- como enfermedad contagiosa, 396
- como enfermedad infecciosa de notificación obligatoria, 410f
- como enfermedad transmisible, 397
- complicación síndrome Reye, 591g
- enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- erupción causada por, 382, 586r
- por fracaso de vacuna, 592g
- *herpesvirus humano 3* (*herpesvirus varicela-zoster*) y, 591
- período de incubación, 419c, 590
- período incubación, 419c, 590
- puerta de salida, 433
- puerta de entrada, 418c, 591
- puerta salida, 433
- puertas entrada, 418c, 591
- síndrome de Reye como complicación de, 591g
- vacuna, 11, 493c, 494c, 591
- varicela por fracaso de vacuna, 592g

*Varicellovirus*/HHV-3, 382, 383c
Variolización, 493g
Varmus, Harold E, 381
Vasodilatación respuesta inflamatoria, 453g, 454f
Vasos linfáticos/linfáticos, 448, 448f, 449f, 638, 639f
Vasos sanguíneos, 522c
- artificiales, 256
- en respuesta inflamatoria, 454f

Vectores, 241, 351g, 401g
- artrópodos, 351, 351f, 353c, 401, 402c
- de clonación, 239, 240f, 241, 243f
- de DNA (vectores de clonación de genes/vectores de clonación), 239, 240f
- insectos, 401, Véanse también *insectos específicos*
- lanzadera o versátiles, 243g
- moléculas DNA, 242, 243f
- transmisión biológica, 401g
- transmisión mecánica, 401g, 402f

Vedotina, 533
*Veillonella*, género/especies, microflora normal boca, 392c
Vejiga, 747, 747f, 748f
Velocidad reacción, 111g
Vena subclavia, 448f
Vendajes quirúrgicos, infecciones intrahospitalarias, 405
Vendajes, antisépticos cuaternarios neutralizados por, 191
Veneno insectos
- anafilaxia y, 516, 516c, 520
- éxito desensibilización y, 521g

Verde malaquita, 65, 68, 68c
Verdín estanques, 332
Verdín puertas ducha como biopelícula, 420
Verduras y frutas, PAA lavado/desinfección, 194
Verrugas (papilomas), 434, 587r, 590g
- genitales, 418, 763f, 763g, 766r
- - imiquimod en tratamiento, 566
- *Papillomavirus* causante, 365c, 376
- síntomas, 587r
- tratamientos, 589

Vertebrados, como eukarya, 5
Vesícula fagocítica (fagosoma), 450g, 451f
Vesícula transporte, 100f, 100g
Vesículas (lesiones), 581g, 582f
- complejo Golgi, 100, 100f
- herpes genital, 762, 762f

Vesículas almacenamiento, 100g
Vesículas de *Chlorobium* (clorosomas), 138, 138c
Vesículas de gas, 92
Vesículas secretoras, 100f, 100g
Vesículas transferencia, 100f, 100g
*Vesiculovirus*, 366c
Vía alternativa de activación del complemento, 456g, 457f
- resultados de, 458f

Vía clásica de activación del complemento, 456g, 457f
- resultados de, 458f

Vía de Embden-Meyerhof, 121, Véase también *Glucólisis*
Vía de Entner-Doudoroff, 121g
- en biosíntesis de purinas/pirimidinas, 142, 142f

Vía entrada/salida parenteral, 392r, 418g, 419c, 434, 434f
Vía lectinas de activación del complemento, 457f, 457g
Vía pentosas fosfato (desviación hexosas monofosfato), 121g, 129
- biosíntesis purinas/pirimidinas, 142, 142f
- NADPH y, 456

Vías anabólicas, 108g, 108r
Vías anfibólicas, 142g, 143f
Vías metabólicas, 111g
- anfibólicas, 142g, 143f
- ciclo Calvin-Benson, 135g, 137f
- ciclo Krebs, 119, 120f, 121g, 124, 124f, 141, 143f
- diversidad y, 136, 138f
- enzimas y, 110
- - inhibición retroalimentación y, 116, 116f
- genética y, 111
- vía Entner-Doudoroff, 121g
- vía pentosas fosfato, 121g

Vías respiratorias bajas/altas, Véase *Aparato respiratorio*
*Vibrio cholerae*, 16, 73, 203f, 298, 298f, 399, 720f, 771, 771f, Véase también *Cólera*
- cepa asiática causante cólera Nepal y Haití, 720r
- coevolución y, 417
- cólera por, 717, 718f, 726r
- fagos lisogénicos y, 86f
- membrana plasmática, 86f
- período incubación, 419c
- posible arma biológica, 648r
- producción enterotoxina A-B (toxina colérica), 426, 427c
- producción glucocáliz, 77
- puertas entrada, 418c
- *Vibrio cholerae* no O:1/O:139, 718
- *Vibrio cholerae* O:1 y O:139, 718
- - caso clínico, 773, 781, 783, 787, 789
- - enfermedades infecciosas emergentes y, 406c
- - nueva serovariedad y cambios evolutivos, 406, 406c
- - terminología usada denominación, **299**
- virulencia y, 420

*Vibrio parahaemolyticus*, 298, 718, 726r
*Vibrio vulnificus*, 726r
*Vibrio*, género/especies, 291c, 298
- hallados en delfines, 275r
- no *cholerae*, 718

Vibrionales, 298g
Vibrios, 74g
Vibriosis, enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
Vida media anticuerpos inyectados, 487
Vida, definición, 359
Vigilancia inmunitaria, 532g
Vinagre
- fermentación y, 132c
- microbios usados producción, 801

Vinchuca (*Triatoma*), 338, 343c, 352f, 353c, 402c, 662
Vino
- acidificación/deterioro
- - pasteurización y, 8
- - vinagre, 801
- dióxido azufre como desinfectante, 191
- fermentación y, 132c, 799, 799f
- pasos elaboración vino, 800, 800f

Cristal violeta, 65
Virchow, Rudolf, 6
Viremia, 397g

- poliovirus causantes, 619
Virgaviridae, 385c
Viricidas, 177, 191
Viridiplantae, 333c
Viriones, 360g, 375, Véase también *Virus latentes*
- multiplicación viral y, 369, 371f
Viriones latentes HIV, 536, 537f
Virkon®-S, 732
Viroide tubérculo ahusado patata (PSTV), 384, 384f
Viroides, 384f, 384g
- causantes enfermedades plantas, 384, 384f
- intrones y, 384
- tamaño, 360f
Virología, 13g
Viruela, 365c, 586r, 590f, 590g
- arma biológica, 591, 648r
- enfermedad infecciosa notificación obligatoria, 410f
- equina (extinta), 493
- erupción, 586r
- mayor, 590g
- menor, 590g
- orthopoxvirus causantes, 363f, 365c, 590
- posible eficacia cidofovir, 591
- primera enfermedad contra la que se desarrolló una vacuna, 469
- primeras epidemias, 10
- puerta salida, 433
- simios, 586r, 591g
- - como posible arma biológica, 648r
- - erupción, 586r
- - transmisión animales a humanos, 591
- tasa mortalidad siglo XIX, 493
- vacuna, Véase *Vacuna antivariólica*
- viruela mayor/formas menores
- virus vacuna confiere inmunidad, 493
Virulencia, 67g, 417, 418g
- algas, 432
- citoesqueleto célula huésped y, 423
- componentes pared celular y, 421
- DI50 y, 420g
- DL50 y, 421g
- genes plásmidos codificadores, 430
- glucocáliz, cápsulas, papel biopelículas, 77, 420
- helmintos, 432
- lisogenia y, 430
- micótica, 432
- papel enzimas, 421
- primeros experimentos, 10
- proteína M y estreptococos, 310, 422
- protozoos, 432
- toxinas alteradoras membranas y, 426
- transformación genética y, 226, 227f
- variación antigénica y, 423g
- virus, 430, 432c, 432f
Virus, 5f, 5g, 358, 358g
- destructores de tumores (oncolíticos), 360
- agua hirviendo/flujo vapor para destrucción, 180, 186c
- aislamiento, 363, 367, 367f
- anticuerpos IgG y, 474c
- antitumorales (oncolíticos), 360
- bacterianos, Véase *Bacteriófagos (fagos)*
- bacterias comparadas, 359, 359c, 360f
- cadenas
- - cadena + (cadena codificante), 374c, 376g, 377f
- - cadena - (cadena antisentido), 376g, 377f
- - virus cadena + RNA, 374c, 377f, 385c
- - virus cadena - RNA, 374c, 377f, 385c
- - virus múltiples cadenas RNA, 366c
- - virus RNA monocatenario, 366c
- cambios antigénicos inducidos por, 431
- cambios cromosómicos inducidos por, 431
- cáncer y, 365c, 372, 380
- - transformación y, 381g
- - virus DNA oncogénicos, 381
- - virus RNA oncogénicos, 381
- cápside, 361f, 361g, 362f
- características, 359, 359c, 360f
- características distintivas, 359, 359c
- caso clínico, 358, 376, 380
- células natural killer (NK), 484
- células tumorales naturalmente infectadas, 360
- clasificación, 271, 360, 362, 365, 382
- complejos, 362g, 363f
- cultivo, 363, 368f
- - bacteriófagos y, 363, 367f
- cultivos celulares, 368f, 368g
- cultivos células mamíferos huéspedes, 250
- descripciones iniciales, 359
- desinfectantes base alcohol y, 190, 196c
- desinfectantes eficaces, 188, 191
- efectos citopáticos, 430g, 431f, 432c, 432f, 434f
- eficacia ácido peracético, 194
- enfermedades infecciosas emergentes (EII), 16, 406c
- envolturas lipídicas, resistencia biocidas químicos, 195
- envueltos, 361, 361f, 361g
- - actividad compuestos amonio cuaternario, 191, 194, 196c
- - brotación, 380f, 380g
- - brotación de, 380f, 380g
- - compuestos de amonio cuaternario activos contra, 191, 196c
- - desinfectantes a base de alcohol y, 189, 196c
- - desinfectantes base alcohol y, 189, 196c
- - desinfectantes biguanida y, 188
- - desinfectantes biguanidas y, 188
- - DNA bicatenario, 365c, 376f, 380
- - etapa de entrada en, 373, 374f
- - etapa de maduración en, 378
- - helicoidales, 361f, 362
- - hepatitis B, 380
- - hepatitis C, 380
- - HIV como, 535, 535f
- - poliédricos, 362
- - resistencia a biocidas y, 194
- - resistencia biocidas y, 194
- - RNA bicatenario, 377f
- - RNA monocatenario, 365c, 366c, 374c, 376f, 385c
- espectro huéspedes y, 359g
- espigas, 361, 361f, 361g
- estructura, 5, 5f, 359, 360f, 362f
- evolución, 272
- fármacos antimicrobianos inhibidores, 359, 552c, 556c, 565, 566f, Véase también *Fármacos antivirales*
- filtrables, 183, 358
- genéticamente modificados para infectar células tumorales, 360
- helicoidales, 362, 362f
- - envueltos, 361f, 362
- huella DNA y, 254g
- huérfanos, 378
- identificación, 368
- información genética, 382
- interacciones huésped-virus, terapia fágica y, 360, 575
- interferones para contrarrestar, 460f, 460g, 463c
- latentes, 372, 382, 383c, 383f
- mecanismos evasión defensas huésped, 430
- métodos moleculares identificación, 368
- microbios acelulares, 5
- morfología, 361, 361f
- multiplicación, 369, Véase también *Multiplicación viral*
- no envueltos, 361f, 361g, 365c, 366c
- - brote norovirus, 178, 192, 194
- - desinfectantes base alcohol y, 189, 196c
- - DNA bicatenario, 365c, 385c
- - DNA monocatenario, 365c
- - poliédricos, 361f
- - resistencia biocidas y, 192, 194
- - RNA bicatenario, 366c, 385c
- - RNA monocatenario, 365c
- oncogénicos (oncovirus), 366c, 381
- - infección latente, 382g, 383c, 383f
- - retrovirus, 378
- - virus DNA, 380
- - virus RNA, 380
- oncolíticos, 360, 382g
- orígenes, 272
- parásitos intracelulares estrictos, 359g
- placas y, 363g, 367f, 383
- productos alimentarios, dosis radiación necesarias destrucción, 797c
- propiedades patógenas, 430, 431f, 432c
- pruebas pureza agua, 782
- que infectan bacterias, 229
- reproducción, 4, 11
- resistencia biocidas químicos, 195
- resistencia biocidas y, 194
- resistencia desecación y, 184
- rickettsias/clamidias comparadas, 359, 359c
- silenciamiento génico como defensa, 251
- sistema tres dominios y, 271
- tamaño, 360, 360f
- taxonomía, 362, 365c
- - especies virales y, 363g
- tiempo supervivencia agua hirviendo, 180
- tinción negativa, 60, 376f
- vacunas y células animales usadas producción, 367
- vacunas y, 492, 493c, 495c
- vegetales, 383, 385c
- ventajas microscopio electrónico visualización, 59, 61
- viriones y, 360g
- virus Viejo Mundo introducidos Nuevo Mundo, 215r
Virus animales
- cultivo de, 363, 368f, 394, 496f
- etapas de, 373, 374f
- métodos de entrada, 373, 374f
- modificación genética de, 251
- multiplicación de, 373, 373c, 375c
- - en comparación con bacteriófagos, 373, 373c
- - de virus DNA, 373, 373c, 374c, 376, 377f
- - de virus RNA, 373, 374c, 376, 377f
- pérdida de la cubierta y, 373
Virus en brotación, 380f, 380g
Virus canaripox
- que porta genes del virus de la leucemia felina, 252c
- que porta genes del virus del moquillo canino, 252c
Virus chikungunya, 406c, 650r
Virus CM (morbilivirus de cetáceos), muertes de mamíferos marinos y,, 275r
Virus del dengue, 406c, 637f
Virus de DNA, 365c, 373, 373c, 376f, 380
- oncogénicos, 381
- bicatenario, 374c, 385c
- - envueltos, 365c, 376f, 380
- - no envueltos, 365c, 385c
- con transcriptasa inversa, 374c
Virus de EB, Véase *Virus de Epstein-Barr* (virus de EB/HHV-4/*Lymphocryptovirus*)
Virus del Ébola, 661, 661f
- como filovirus, 362f, 366c
- como posible arma biológica, 648r
- como virus helicoidal, 362, 362f
- enfermedades infecciosas emergentes y, 19, 405c, 661
- tamaño de, 360f
Virus de la EC (encefalitis de California), 366c, 625, 626f, 628r
Virus EEO/*Togavirus* (encefalitis equina oeste), 365c, 628r

Virus enano amarillo patata, 384
Virus Epstein-Barr (virus EB/HHV-4/*Linfocriptovirus*), 365r, 375, 643r, 655, 656f
- cáncer y, 380
- embarazo y, 768
- enfermedades posiblemente asociadas con, 657
- esclerosis múltiple y, 527, 657
- linfoma de Burkitt asociado con, 381
- mononucleosis infecciosa causada por, 419c, 643r
- período de incubación, 419c
- prevalencia en EE. UU. de anticuerpos contra, 656f, 657
- puertas de entrada, 418r
- reactivado en paciente con HIV/sida, 539
- receptores de complemento y, 460
Virus estomatitis vesiculosa (VSV), 366c, 378f
Virus fiebres hemorrágicas, 18, 281, 366c, 378f, 660, 662r, Véase también *Virus Ébola*
- emergentes, 661, 662r
- posible arma biológica, 648r
Virus Four Corners, **661**
Virus gripe, 366c, 695, 695c, 695f
- A, 363r, 365c
- - cruce barrera especie, 364r
- - enfermedades infecciosas emergentes por, 405c
- - especies animales, 16, 359
- - gripe A H5N1 (gripe aviar), 16g, 364c, 364r, 406, 406c, 696, 696c
- - H3N8, muertes focas puerto y, 275r
- - *Influenzavirus* A2, 361f
- - pandemia, 364c, 364r
- - subtipos, 364r, 366c
- aviar (gripe A H5N1 aviar), 16g, 696
- - casos humanos recientes, 364c
- cambio antigénico y, 364f, 696g
- crecimiento huevos embrionados, 496f
- deriva antigénica y, 696g
- genoma, cambios antigénicos y, 364r
- glucoproteínas, membranas plasmáticas y, 85
- H1N1 (gripe porcina), 16g, 201, 364r, 393f, 406c, 434f, 696, 696c
- - enfermedad infecciosa emergente, 406c
- - genética y, 201
- - pdm09, 696c
- H1N2, 364c, 364r, 696
- H3N8, muertes focas puerto y, 275r
- H7N7, 696r
- H7N9, 16
- - PCR tiempo real en identificación, 281
- hemaglutinación y, 361
- mortalidad pediátrica asociada gripe, 410f
- pérdida cubierta, 373
- período incubación, 419c
- puertas entrada, 418, 418c
- subtipos, 364r, 506
- vacunas, 11, 493c, 495c, 496, 697
- - genéticamente modificadas, 252c
- - vacunas DNA y, 250
- - virus gripe aviar, 364r
- variación antigénica y, 497
Virus Hendra, enfermedades infecciosas emergentes y, 406c
Virus hepatitis A (HAV), 358, 365c, 397, 725, 728r
- como virus RNA, 376, 725
- inmunoglobulina, 382, 727
- período incubación, 419c, 725, 728r
- puertas entrada, 418, 418c, 725
- vacuna, 381, 493c, 494c, 727
- vía transmisión, 380, 725
Virus hepatitis B (HBV), 358, 358f, 727, 727f, 728r
- Hepadnaviridae y, 376
- *Hepadnavirus* y, 365c, 419c
- período incubación, 419c
- puertas entrada, 418c
- vía transmisión, 380, 434, 727
- virus causante cáncer, 382
Virus hepatitis C (HCV), 358, 365c, 406c, 728r, 730g
- como virus RNA, 376
- período incubación, 728r
Virus hepatitis D (HDV), 728r, 731
- período incubación, 728r
Virus hepatitis E (HEV), 365c, 728r, 731g
- como virus RNA, 376
- período incubación, 728r
Virus hepatitis F (HFV), 376
Virus hepatitis G (HGV), 376
Virus herpes simple, 586r, 593, 593f, 762
- asociado sida, 540c
- embarazo y, 763, 768
- erupción cutánea y, 434, 586r, 593
- herpes neonatal y, 763
- infecciones latentes y, 382c, 382g
- puertas entrada/período incubación, 419c
- tipo 1 (HSV-1), 586r, 593, 593f, 762
- - queratitis herpética y, 599r, 603g
- tipo 2 (HSV-2), 593, 762, 762f, 766r, Véase también *Herpes genital (virus herpes simple tipo 2/HSV-2)*
Virus inmunodeficiencia humana (HIV), Véase *HIV*
Virus inmunodeficiencia simiana (SIV), 535
Virus leucemia células T humanas (HTLV-1 y HTLV-2), 381, 383c
Virus de la leucemia felina (FeLV), 381
- vacuna, 252c, 533
Virus mano-pie-boca, 365c
Virus Marburgo (virus mono verde), 18g, 661g, 662r
- como filovirus, 366c, 378f
- como posible arma biológica, 648r
Virus mono verde, Véase *Virus Marburgo (virus mono verde)*
Virus del mosaico de la coliflor, 385c
Virus del mosaico del frijol, 384
Virus mosaico tabaco (TMV), 13, 358, 360f
Virus Nilo occidental (WNV), 17, 215f, 215r, 625, 628r, 658r
- arbovirus, 624
- aves reservorios infección, 17, 215r, 400c, 624, 628r
- bancos sangre y, 730r
- enfermedades infecciosas emergentes y, 16, 405c
- mosquitos vectores, 351f, 353, 625, 628r
- PCR usada identificación, 369
- protección caballos por vacuna, 496
- transporte moderno y diseminación, 407
- vacuna DNA para caballos, 496
Virus Nipah
- como arma biológica, 648r
- enfermedades infecciosas emergentes y, 405c
Virus Norwalk, 731
Virus paperas (*Rubulavirus*), 366c, 733r
- período incubación, 419c
- puertas entrada, 418c
- puertas salida, 433
- vacuna, 11, 493c, 494c, 725
Virus rabia, 366c, 378, 378f, 431f, 620
- casos encefalitis y, 620
- como rhabdovirus, 378
- cuerpos inclusión, 431
- miembro *Lyssavirus*, 378, 624
- PCR identificación fuente, 281
- período incubación, 419c
- puede simular neurotransmisor acetilcolina, 430
- puertas entrada, 418c
- reservorios infección, 400c
- - murciélagos, 620, 624, **624**
- tamaño, 360f
- transmisión, 400c
- vacuna animales, 494
- vacuna seres humanos, 494c
- variante rabia murciélagos pelaje plateado, 625r
- virus helicoidal, 361
Virus relacionados virus leucemia murina (MLV), 633
Virus reordenado cuádruple, 364r
Virus del resfriado, Véase también *Resfriado común*
- *Coronavirus*, 366c
- *Rhinovirus*, 365c
Virus RNA, 365c, 373c, 376, 376f, 379
- comparación virus DNA, 374c
- multiplicación, 373c, 375c, 376, 377f
- virus oncogénicos, 381
- virus transcriptasa inversa, 374c
Virus de RNA bicatenario, 374c, 377f, 385c
Virus *Rubella*, 365c, 594
- infecciones virales persistentes y, 382c
- período incubación, 419c
- puertas entrada, 418c
- vacuna, 11, 493c, 494c
- vía transmisión, 365c
Virus sarampión (*Morbillivirus*), 366c
- efectos citopáticos, 432c
- infecciones virales persistentes y, 382
- panencefalitis esclerosante subaguda (PEES), 382, 383c
- período incubación, 419c
- puertas entrada, 418, 418c
- receptor CD46, 431
- transmisión aérea y, 400g, 419c
- vacuna, 11, 493c, 494c, 498r, 592
Virus sarcoma
- Rous, 432f
- - transformación fibroblastos humanos, 432f
- felino, 381
- pollos/aviar, 380
- retrovirus oncogénicos, 382
- roedores, 381
Virus sincitial respiratorio (RSV), 695g, 702r
Virus tipo Norwalk, Véase *Norovirus*
Virus tumor mamario murino, 380
Virus tumoral heridas (virus vegetal), 385c
Virus tumorales RNA, 366c
Virus vaccinia, 365c
- genéticamente modificado, 251
- inmunidad viruela, 493
- tamaño, 360, 360f
- vacuna, 492
- virus oncolítico, 382
Virus vacuna, Véase *Viruela*
Virus varicela-zóster (*Varicellovirus/HHV-3*), 365c, 375f, 586r, 591, Véase también *Varicela*
- asociado sida, 540c
- embarazo y, 768
- herpes zoster, 365c, 591g, Véase también *Herpes zóster*
- latente, 396, 591
- período incubación, 419c
- puertas entrada, 418c
- vacuna, 591
Virus viruela simios, 406c, 586r
- como orthopoxvirus, 591
Virus de la viruela vacuna, 10, 365c, 493
- causada por Poxviridae, 375
Virus Whitewater Arroyo (Arroyo Aguablanca), 661g
VISA (*S. aureus* resistencia intermedia vancomicina), 17g, 410f, 411r
Vitamina $B_1$ (tiamina), 114c
Vitamina $B_{12}$ (cobalamina), 114c
Vitamina $B_2$ (riboflavina), 2, 114c, 123, 805
Vitamina $B_6$ (piridoxina), 114c
Vitamina C (ácido ascórbico), 132c
Vitamina E, 114c
Vitamina K, 2, 114c
Vitaminas, Véanse también *vitaminas específicas*
- análisis microbiológicos y, 158
- factores crecimiento orgánicos, 158
- funciones coenzimáticas, 114c
- mecanismo cruce membrana plasmática, 88

- medios cultivo complejos, 158
- microbios usados producción comercial, 109r, 239
Vitaminas B, medios de cultivo complejos y, 158c
Vodka, 800
Volutina, 91
*Volvox* (alga estanque), 5f
Vómitos, expulsión microbios, 444g, 463c
von Behring, Emil A, 9f
von Nägeli, Carl, 265
Voriconazol, 564
*Vorticella*, 342f
VRE (enterococos resistentes vancomicina), 406c, 559g, 573r, 640
VRSA (*Staphylococcus aureus* resistente vancomicina), 11, 17g, 201, 233, 406c, 410f, 411r, 559
VSV (virus estomatitis vesicular), 366c, 378f
Vulnerabilidad enfermedades, Véase *Susceptibilidad*
Vulva, 747
- condilomas acuminados, 763f

**W**

Watson, James D, 13, 45
Weizmann, Chaim, 2
Western blot (inmunotransferencia), 278g, 279f, 368, 504, 511g
Whisky, 800
Whittaker, Robert H, 265
Wilkins, Maurice A. F, 45
Winogradsky, Sergei, 9f, 13
WNV, Véase *Virus Nilo occidental (WNV)*
Woese, Carl R, 5, 265
*Wolbachia*, género/especies, 295g, 297r
- ciclo vital gusano corazón, 351
- endosimbiontes, 295, 297r
- implicaciones evolutivas, 297r
*Wuchereria bancrofti*, elefantiasis, 433

**X**

X-gal (medio cultivo), 248, 248f
Xantano (agente espesante), 801r
*Xanthomonas campestris*, producción xantano, 801r
Xantinas, 333f
Xantofilas, 333c
Xenobióticos, 778g
Xenoinjertos, 530g
*Xenopsylla* (pulga rata), vector, 352f, 353c, 402c, 648
- *Xenopsylla cheopis*, 654
Xerodermia pigmentosa, 222
Xigris® (drotrecogina alfa), 643r
Xilitol, caries dental *S. mutans* y, 133, 135
Xolair® (omalizumab), 520
Xpert MTB/RIF, 686

**Y**

*Yersinia enterocolitica*, 275r, 723, 726r
*Yersinia pestis*
- arma biológica, 648r
- artrópodo vector, 402c
- cápsula, virulencia y, 421
- peste por, 300, 402c, 647, Véase también *Peste*
- puertas entrada, 418
- reservorios/modo transmisión, 400c
*Yersinia pseudotuberculosis*, 723
*Yersinia*, género/especies, 300g
Yersiniosis (gastroenteritis *Yersinia*), 723g, 726r
Yodo (I)
- desinfectante, 187, 195c, 196c
- gránulos glucógeno/almidón y, 91
- mecanismo coloración Gram, 83
- mordiente, 65f, 83
- número atómico/peso atómico, 26c
- tintura, 188, 191f, 196c
- tratamiento agua, 188, 196c
Yodo-povidona, 188, 599r
Yodóforos, 188g, 196c
Yodoquinol (diyodohidroxiquina), 556c, 567
Yoduro de potasio, tratamiento esporotricosis, 596
Yogur
- fermentación y, 132c
- microbios usados elaboración, 799
- tiempo/temperatura pasteurización, 182

**Z**

Zanamivir (Relenza®), 556c, 566, 698
Zarigüeyas, reservorios infección, 650r, 662
Zephiran® (cloruro benzalconio), 190, 191f, 193r, 196c
- torundas algodón embebidas Zephiran, infección M. abscessus y, 193r
Zidovudina (AZT), 221, 556c, 566
Zimantadina, 556c
Zona béntica, 780g
Zona equivalencia, 503
Zona fótica (luminosa) masas agua, 333f, 334
- hábitats algas y, 333, 333f
Zona inhibición, 568f, 568g
Zona limnética, 780g
Zona litoral, 780g
- hábitats algas, 333f
Zona profunda, 780g
Zona sublitoral, 333f
*Zooglea*, género/especies, 296g
- tratamiento aguas residuales, 295, 785
Zoonosis, 400c, 400g, 642
- bacterianas, 400c
- por helmintos, 401c
- micóticas, 400c
- virales, 400c
Zorrinos
- casos comunicados rabia, 624f
- reservorios infección, 400c
Zorros
- casos de rabia comunicados en, 624f
- como reservorios de infección, 400c
Zygomycota, 326, 326f, 329c
Zyvox® (linezolid), 555c, 562

Tortora • Funke • Case

# Introducción a la Microbiología

12.ª EDICIÓN

Desde la publicación de la primera edición, hace casi treinta años, *Introducción a la Microbiología* se ha convertido en el texto más popular y destacado de esta ciencia para los estudiantes de grado. La duodécima edición continúa siendo una obra muy clara de iniciación para aquellos lectores que no cuentan con estudios previos de biología ni de química. Es adecuada para una amplia variedad de programas, incluidos los de las ciencias de la salud, las ciencias biológicas, la ciencia ambiental y la ciencia animal. Entre sus características se destacan:

- El equilibrio adecuado entre los fundamentos y las aplicaciones microbiológicos, y entre los principios microbiológicos y los temas relacionados con la salud.
- La presentación simple de temas complicados, con un texto redactado pensando siempre en el estudiante.
- Los dibujos y fotografías exactos y eficaces desde el punto de vista pedagógico, y los diagramas detallados paso por paso, estrechamente coordinados con descripciones narrativas, que ayudan a comprender los conceptos.
- Las ilustraciones destacadas, a dos páginas, que abordan temas complejos, como metabolismo, inmunidad y genética, y enfermedades que platean desafíos para la salud pública.
- Los recuadros "Desde la clínica" al comienzo de cada capítulo, con preguntas de razonamiento que estimulan al estudiante a pensar como lo harían los profesionales sanitarios en diversas situaciones clínicas y despiertan su interés por el contenido del capítulo.
- El sitio web complementarios con recursos valiosos para los estudiantes y los docentes, como las respuestas a las preguntas y la solución de los casos clínicos, ejercicios de autoevaluación, glosario, y todas las figuras y cuadros del libro.

Una obra fundamental que permitirá a los estudiantes conocer el apasionante mundo de la microbiología y dar un paso crucial en sus carreras sanitarias al aprender cómo viven los microorganismos, cómo causan enfermedad, y cómo se puede aprovechar esta información para prevenirlas y tratarlas.

ISBN: 978-950-06-9540-4

9 789500 695404

EDITORIAL MEDICA panamericana