G. Prats

Microbiología y parasitología médicas

EDITORIAL MEDICA panamericana

G. Prats

Microbiología y Parasitología Médicas

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Catalogación en Publicación de la Biblioteca Nacional

Prats Pastor, Guillermo

Microbiología y parasitología médicas / Guillem Prats. — Madrid : Médica Panamericana, D.L. 2012

XVIII, 581 p. : il. col. ; 28 cm

Disponible también en sitio web. Índice

ISBN 978-84-9835-429-4

1. Microbiología médica. 2. Parasitología médica. I. Título

616.98
616.99

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.

EDITORIAL MÉDICA panamericana

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

ARGENTINA
Marcelo T. de Alvear 2.145 (C 1122 AAG)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel.: (54-11) 4821-2066 / Fax: (54-11) 4821-1214
e-mail: info@medicapanamericana.com

COLOMBIA
Carrera 7a A N° 69-19 - Bogotá DC- Colombia
Tel.: (57-1) 235-4068 / Fax: (57-1) 345-0019
e-mail: infomp@medicapanamericana.com.co

ESPAÑA
Quintanapalla 8, 4ª planta - 28050 Madrid, España
Tel.: (34-91) 131-78-00 / Fax: (34-91) 131-78-05
e-mail: info@medicapanamericana.es

MÉXICO
Hegel 141, 2.° piso. Colonia Chapultepec Morales
Delegación Miguel Hidalgo - 11570 - México D.F., México
Tel.: (52-55) 5262-9470/5203-0176 / 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: 978-84-9835-429-4 - Versión impresa
ISBN: 978-84-9835-688-5 - Versión electrónica

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, electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de Editorial Médica Panamericana, S. A.

© 2013, EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA, S. A.
Quintanapalla, 8 4ª planta - 28050, Madrid
Depósito legal: M-24.111-2012
Impreso en España

La versión electrónica de esta edición se publicó en el mes de julio de 2012

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 1

Microbiología y Parasitología médicas

- Introducción
- Las células
- Los virus
- Grupos de seres vivos
- La taxonomía
- Simbiosis
- Microbiología y Parasitología médicas

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

INTRODUCCIÓN

La humanidad ha estado familiarizada desde siempre con la existencia de animales y plantas; pero no fue hasta mediados del siglo XVII, al construirse los primeros microscopios; cuando se pudo desvelar el fascinante y variado panorama del mundo microbiano hasta entonces invisible. Los microscopios también permitieron descubrir en esa época que los seres vivos están formados por unas estructuras unitarias y elementales que Robert Hooke en 1665 denominó células.

En la actualidad, el desarrollo técnico ha permitido diseñar desde microscopios ópticos de excelente resolución hasta microscopios electrónicos que permiten observar seres tan diminutos como los virus e incluso macromoléculas (**Figura 1-1**).

LAS CÉLULAS

Las células son las estructuras básicas de los seres vivos y se clasifican en dos grupos: procariotas y eucariotas. Las procariotas son evolutivamente anteriores a las eucariotas y tienen una estructura más sencilla.

Células procariotas

Las células procariotas tienen un tamaño medio que oscila entre 0,5 y 5 µm. Poseen un citoplasma limitado por una membrana celular, rodeada externamente por una pared rígida formada por un polisacárido de composición química característica. Su genoma está constituido por un largo filamento de DNA bicatenario, circular, cerrado, compactado en el citoplasma, carente de membrana nuclear, que constituye el nucleoide. En el citoplasma, además del nucleoide hay abundantes ribosomas, pero carece de orgánulos membranosos. Algunas células procariotas poseen cápsula, flagelos y fimbrias (**Figura 1-2**). Estas células muestran escasa diversidad morfológica, pero presentan muy variadas potencialidades metabólicas. No han evolucionado para formar seres pluricelulares, por lo que están en la Tierra como seres unicelulares. En la actualidad, los únicos seres vivos existentes con estructura celular procariota son las bacterias y las arqueas (**Recuadro 1-1**).

Células eucariotas

Las células eucariotas tienen un tamaño medio que se sitúa entre 5 y 30 µm, mucho mayor que el de las células procariotas y poseen una estructura más compleja.

El citoplasma está limitado por una membrana celular. El genoma está formado por varios fragmentos de DNA bicatenario, que se disponen alrededor de proteínas, las histonas, para formar durante una fase del ciclo celular los cromosomas. Este material genético está rodeado por una membrana nuclear con poros, constituyendo el núcleo. En el citoplasma, además, existen numerosos ribosomas, de estructura y función semejantes, pero no idénticas, a las de las células procariotas. Estas células poseen diversos orgánulos membranosos como el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi, que forman compartimentos citoplasmáticos, así como las mitocondrias y los cloroplastos, en los que tiene lugar la respiración aerobia y la fotosíntesis respectivamente.

El citoplasma está atravesado por estructuras fibrilares y microtubulares que constituyen un endoesqueleto.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

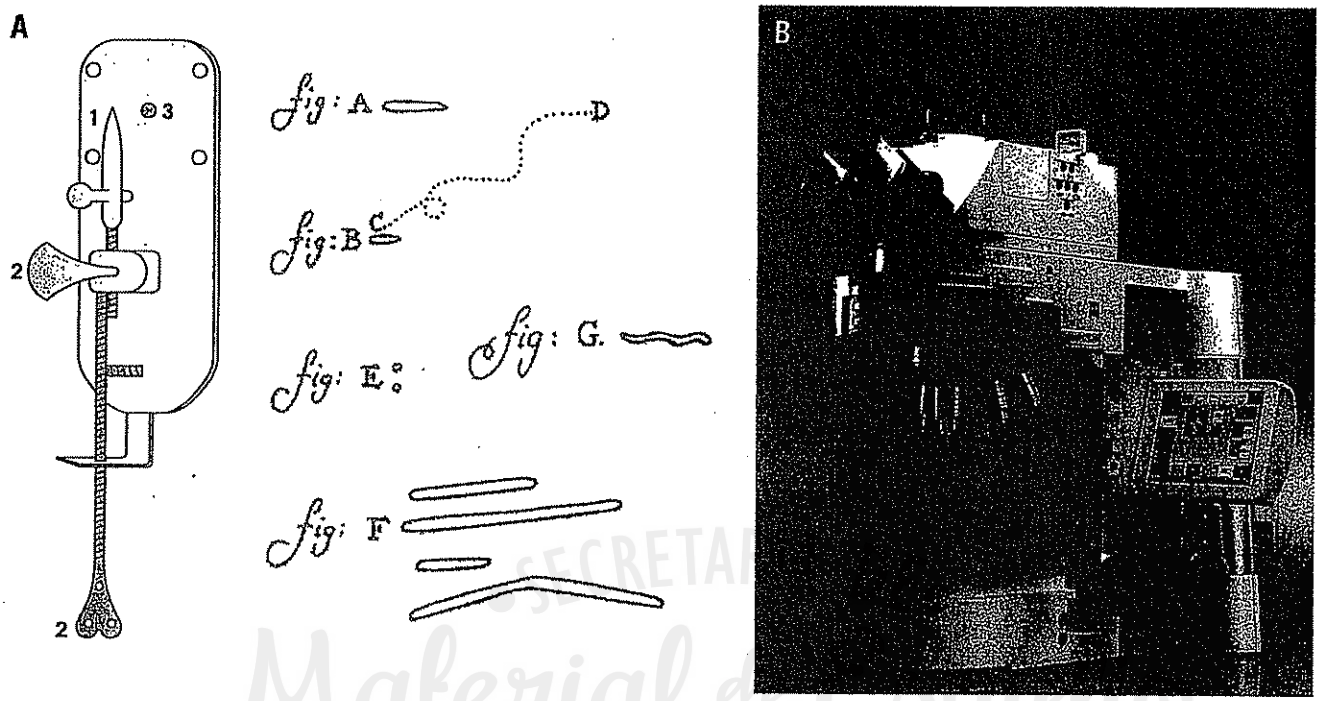


FIGURA 1-1 Microscopio de Leeuwenhoek.

A. Puede observarse el microscopio de Antony van Leeuwenhoek (1632-1723) y dibujos de los microbios visualizados por él. La muestra a observar se ponía en el extremo de la aguja (1) y con el tornillo (2) se ajustaba hasta ponerla frente a la lente (3).

B. Microscopio óptico binocular como los utilizados actualmente en los laboratorios de Microbiología clínica. El modelo presentado incorpora un sistema de captura de imágenes y una cámara fotográfica.

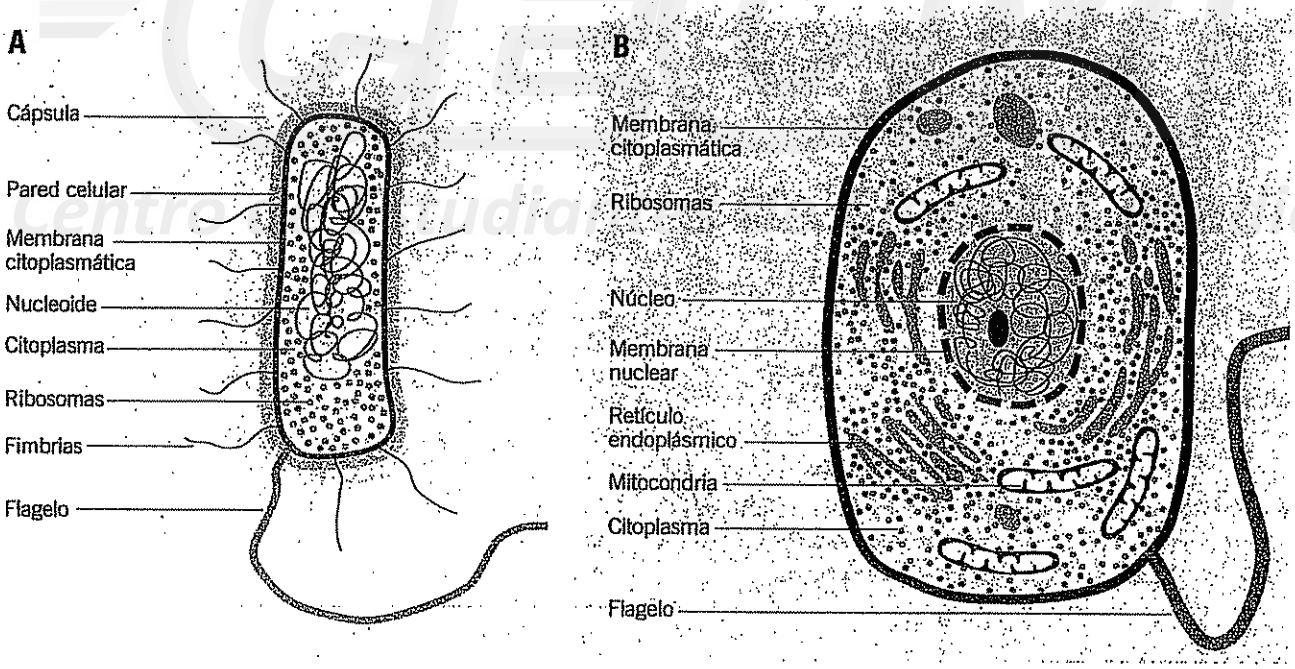


FIGURA 1-2 Esquema de la estructura de las células.

A. Las células procariotas están formadas por el citoplasma, que se halla limitado por la membrana citoplasmática y una pared rígida. En el citoplasma hay gran cantidad de ribosomas y el genoma celular está formado por DNA compactado, carente de membrana nuclear, constituyendo el nucleoide. En estas células tampoco hay organelas membranosas (retículo endoplásmico, aparato de Golgi). Algunas células procariotas tienen flagelos, fimbrias y cápsula.

B. Las células eucariotas poseen una estructura más compleja. El citoplasma está limitado por una membrana citoplasmática. Las células fúngicas y vegetales poseen una pared rígida. El núcleo, con el DNA, está limitado por la membrana nuclear. En el citoplasma están los ribosomas y orgánulos membranosos como el retículo endoplásmico, el aparato de Golgi, las mitocondrias y los cloroplastos. La estructura de los flagelos es diferente y mucho más compleja que la de las células procariotas.

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 1-1
Las células procariotas: *Bacteria* y *Archaea*

Las bacterias *(Bacteria)* y las arqueas *(Archaea)* son dos grupos de células procariotas que en algunos aspectos son muy semejantes: comparten un plan estructural caracterizado por poseer un genoma que no está rodeado por una membrana sino libre en el citoplasma (lo que las define como procariotas), carecen de membranas citoplasmáticas (retículo endoplásmico, Golgi, etc.), tienen una pared rígida y ambos grupos muestran escasa variabilidad morfológica.

Sin embargo, al comparar sus genomas se observa que algunas secuencias de las arqueas, como la que codifica el 16S RNA ribosómico, son más semejantes a las equivalentes de las células eucariotas que a las de las bacterias. Las polimerasas del DNA y la estructura de algunas proteínas de las arqueas también se asemejan más a las de las eucariotas que a las bacterianas. La membrana celular contiene isoprenoides unidos al glicerol por enlaces éter, en lugar de los ácidos grasos propios de las bacterias y la estructura y composición de la pared también es diferente ya que en las arqueas está compuesta por glucoproteínas, por polisacáridos o por un peptidoglucano diferente del de las bacterias (seudomureína).

Otro aspecto muy interesante es que, a diferencia de las bacterias, entre las arqueas no se han encontrado patógenos para las plantas ni para los animales.

Algunas especies de *Archaea* viven en condiciones físicas extremas. Por ejemplo, en géiseres a más de 100 °C o en ambientes con concentraciones de sal o a pH incompatibles con la vida de las bacterias y de las células eucariotas.

Estas características se han aprovechado para obtener de ellas enzimas naturales que funcionan en condiciones extremas, como la Taq polimerasa que es una DNA-polimerasa DNA dependiente aislada de *Thermus aquaticus*, que es una arquea. Esta polimerasa funciona bien a 75 °C y no se altera incluso a 94 °C por lo que es utilizada para las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa.

A pesar de que las bacterias y las arqueas comparten la estructura procariota, las diferencias entre ellas y con las células eucariotas ha sugerido a Carl Woese la creación de tres dominios al más alto nivel jerárquico de la clasificación taxonómica: *Bacteria*, *Archaea* y *Eukarya*.

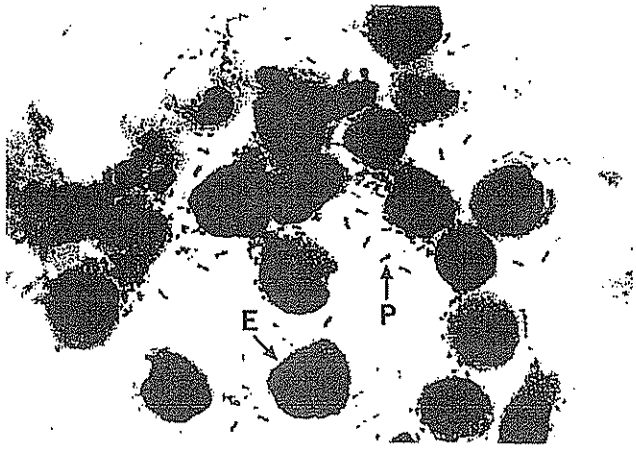


FIGURA 1-3 Tamaño de las células.

Puede compararse el tamaño de una célula procariota (bacteria de 2 a 4 µm) con el de una célula eucariota (leucocito de 15 a 20 µm).

P: procariota; E: eucariota.

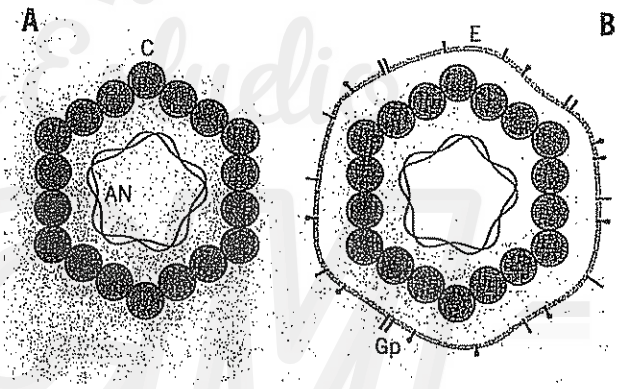


FIGURA 1-4 Esquema de la estructura de los virus.

A. Los virus están formados por un fragmento de un ácido nucleico, DNA o RNA (AN), rodeado por una cubierta proteica denominada cápside, formada por proteínas denominadas capsómeros (C).

B. Algunos virus poseen por fuera de la cápside una envoltura (E) formada por una membrana lipídica en la que se insertan glucoproteínas (Gp).

Los flagelos de las células eucariotas poseen una estructura diferente y más compleja que los de las procariotas. En las células de los hongos y las plantas, por fuera de la membrana celular existe una pared rígida de estructura y composición química muy diferente de la de las bacterias. Los protozoos y las células de los animales carecen de pared (**Figura 1-2**).

Las células eucariotas han fijado y conservado únicamente dos rutas energéticas (fotosíntesis y glucólisis); pero presentan una gran diversidad morfológica. Durante su evolución han sido capaces de agruparse e interconectar entre sí a través de señales físicas y químicas, para formar seres pluricelulares como las plantas, los hongos y los animales, en los que las células están diferenciadas y especializadas formando órganos que realizan funciones diferentes, complementarias y cooperativas.

En la **figura 1-3** se muestra la diferencia de tamaño entre las células procariotas y eucariotas.

Por tanto, aparte de las bacterias y las arqueas que son seres unicelulares procariotas, los demás seres vivos, tanto unicelulares como pluricelulares, están formados por células eucariotas.

LOS VIRUS

Los virus son fragmentos de DNA o de RNA, capaces de multiplicarse autónomamente en el interior de las células, pero incapaces de desarrollar vida libre. Los virus, según la clase, poseen DNA o RNA como material genético, pero nunca ambos. Después de su replicación en las células, cada una de las numerosas copias de ácido nucleico formadas (DNA o de RNA, según el virus) se rodea de un conjunto de proteínas denominadas capsómeros que forman una cubierta relativamente simple denominada cápside. En algunos virus por fuera de la

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

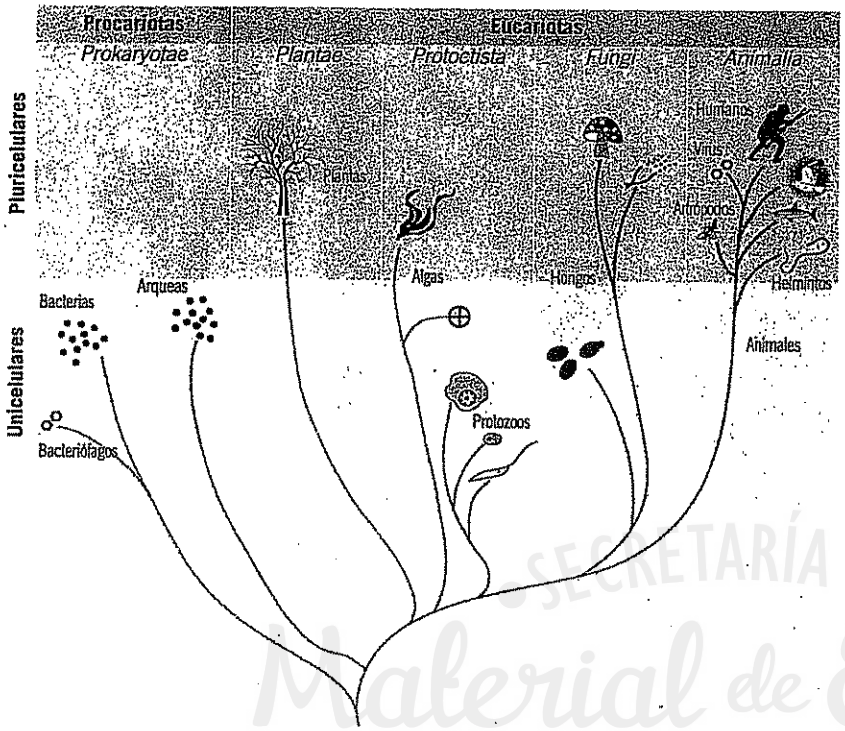


FIGURA 1-5 Reinos de la Naturaleza.

Los seres vivos están formados por células procariotas (bacterias y arqueas) o eucariotas.

Existen diferentes clasificaciones de los seres vivos. Una de ellas, la que se representa en esta figura, considera la existencia de cinco Reinos: *Prokaryotae (Monera), Plantae, Protoctista (Protista), Fungi* y *Animalia.*

Se ha incluido la representación de los virus de las bacterias (bacteriófagos) y de los humanos, aunque no constituyen ningún Reino. Es posible que los virus se hayan originado diversas veces a partir de ácidos nucleicos de células de organismos de todos los Reinos.

cápside se sitúa una envoltura membranosa. Los virus salen de la célula en la que se han multiplicado para pasar a otras células donde inician un nuevo ciclo de replicación. Su tamaño oscila entre 20 y 300 nm, siendo demasiado pequeños para ser observados con el microscopio óptico, visualizándose únicamente mediante el microscopio electrónico (**Figura 1-4**).

GRUPOS DE SERES VIVOS

Hace alrededor de 3.900 millones de años aparecieron en la Tierra las primeras células procariotas, que han persistido hasta la actualidad constituyendo las bacterias y las arqueas.

Hace alrededor de 1.700 millones de años aparecieron células más complejas, las células eucariotas que siguieron una pauta evolutiva diferente dando lugar a diversos seres vivos. Algunos han permanecido como seres unicelulares, como los protozoos, otros tienen representantes unicelulares y pluricelulares como los hongos y las algas y otros son organismos pluricelulares como las plantas y los animales.

La clasificación de los seres vivos se ha efectuado bajo diversos criterios, por ejemplo, C. Woese propone tres Dominios basados en el tipo de célula que los forman: *Bacteria, Archaea* y *Eukarya.* Una clasificación más tradicional, efectuada por R. Whittaker en 1969, los divide en cinco Reinos de la Naturaleza que se denominan *Prokaryotae (Monera)* que incluye a las bacterias y las arqueas; *Protoctista (Protista)* que engloba un conjunto muy heterogéneo de seres eucariotas como los protozoos y las algas unicelulares y pluricelulares; *Fungi* que incluye a hongos unicelulares (levaduras) y pluricelulares como las setas; *Plantae* que comprende a las plantas terrestres y acuáticas que son seres pluricelulares fotosintetizadores; y *Animalia* que incluye a los animales que son seres heterótrofos pluricelulares (**Figura 1-5**).

Los virus, probablemente originados a partir de los ácidos nucleicos de diversas células, no son capaces de desarrollar vida libre por lo que no se ha considerado su agrupación en un Reino.

Los virus y los seres unicelulares no pueden observarse a simple vista. Los seres pluricelulares formados por las plantas y las algas pluricelulares, los hongos pluricelulares y los animales pueden observarse a simple vista.

Todos los seres vivos invisibles al ojo humano, es decir microscópicos, se conocen conjuntamente por el nombre de microbios (o microorganismos), aunque biológicamente son muy diferentes entre sí.

LA TAXONOMÍA

En el siglo XVIII, algunos naturalistas ante el variado espectáculo de los numerosísimos seres vivos existentes en la Tierra –animales, plantas y microbios– se preocupan por clasificarlos, estableciendo relaciones de semejanza entre ellos. Bajo esa inquietud nace la ciencia denominada Taxonomía que trata de la clasificación, la nomenclatura y la identificación de los seres vivos.

SECRETARÍA Material de Estudio Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas CECM

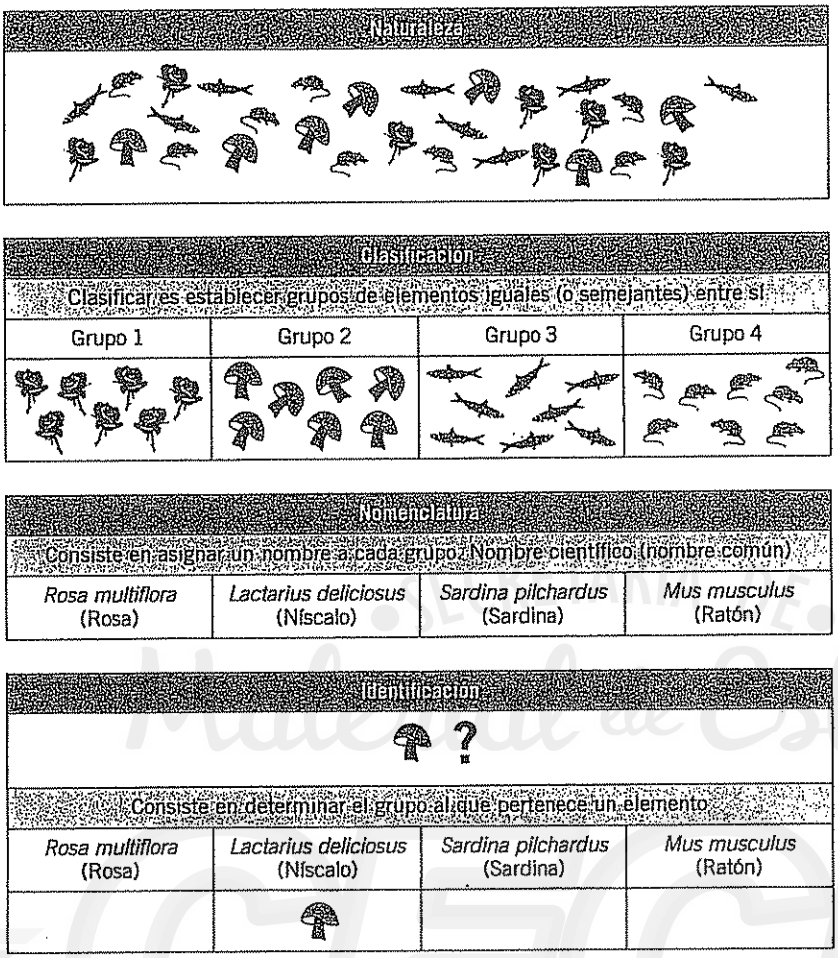


FIGURA 1-6 La Taxonomía.
En la naturaleza existen numerosísimos y variados seres vivos. La taxonomía es la ciencia que se ocupa de su clasificación, su nomenclatura y su identificación.

Clasificar es distribuir los objetos o los seres vivos en distintos grupos basándose en sus semejanzas, de tal manera que en cada grupo se incluyen los seres parecidos entre sí y diferentes de los de otros grupos. La nomenclatura se ocupa de asignar un nombre (denominar) a los organismos de cada uno de los grupos efectuados. La identificación es el proceso por el cual, tras estudiar a un ser vivo, se le reconoce como perteneciente a uno de los grupos previamente establecidos por la clasificación (**Figura 1-6**).

Clasificación. El único grupo biológico natural y objetivo es la especie. La especie se define como el conjunto de individuos que constituyen una unidad de reproducción sexual; es decir pueden cruzar (recombinar) naturalmente sus genes entre sí y no pueden intercambiarlos con los de otras especies (aislamiento reproductivo). Por tanto, los componentes de una especie mantienen un conjunto de genes comunes e intercambiables, comparten un mismo nicho ecológico y son, por ello, genética, morfológica y fisiológicamente semejantes.

Los virus, las bacterias, algunos protozoos y algunos hongos carecen de reproducción sexual, por lo que para definir las especies de esos grupos no se puede utilizar el criterio del intercambio sexual de genes. En esos grupos, una especie esta formada por los seres con idéntica o elevada homología de su genoma, es decir de la secuencia de los nucleótidos de su DNA (o RNA en caso de algunos virus). La semejanza entre genomas se determina por complejas técnicas de hibridación o de secuenciación y se expresa por el tanto por ciento de homología entre ellos. Se asume que cuando se supera el 70% de semejanza ambos seres pertenecen a una misma especie.

Para ordenar jerárquicamente a los seres vivos, las especies semejantes entre sí se agrupan en géneros, los géneros similares en familias, estas en órdenes, clases y filos hasta llegar a los cinco reinos de la naturaleza.

Estas agrupaciones (categorías taxonómicas) son elaboraciones conceptuales, en parte subjetivas, ya que no se basan en criterios objetivos como la definición de especie.

Nomenclatura. La nomenclatura científica de los seres vivos utiliza siempre el latín y denomina con una palabra los distintos taxones a nivel de Reino, Filo (División, en Botánica), Clase, Orden, Familia y Género, por ejemplo: la familia *Enterobacteriaceae*, posee los géneros *Escherichia, Klebsiella, Proteus* y *Salmonella* entre otros. Las especies, sin embargo, se denominan con dos palabras latinas, por ejemplo *Escherichia coli*, *Escherichia vulne-*

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 1-1

La nomenclatura en Biología

Grupo	Ejemplos de nombres científicos (Taxones)			Nombres comunes de especie
	Familia	Género	Especie	
Bacterias	*Pseudomonadaceae*	*Pseudomonas*	*Pseudomonas aeruginosa*	Bacilo piociánico
Hongos	*Saccharomycetaceae*	*Candida*	*Candida albicans*	Monilia
Protozoos	*Hexamitidae*	*Giardia*	*Giardia duodenalis*	Lamblia
Helmintos	*Dracunculidae*	*Dracunculus*	*Dracunculus medinensis*	Gusano de Guinea
Artrópodos	*Cimicidae*	*Cimex*	*Cimex lectularius*	Chinche doméstica
Virus	*Herpesviridae*	*Lymphocryptovirus*	*Human herpesvirus 4*	Virus de Epstein-Barr

Los nombres de los diferentes grupos taxonómicos (reino, filo, clase, orden, familia y género) se forman con una sola palabra que se escribe en *cursiva* y con la inicial en mayúscula. La especie se denomina en dos palabras; la primera es la del género al que pertenece y la segunda es la propia de la especie que se escribe en cursiva, pero en minúscula. Esta regla de nomenclatura de las especies no se aplica a los virus (v. texto, «Nomenclatura»).

ris, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Mycobacterium tuberculosis, Pseudomonas aeruginosa, Canis lupus o *Papaver rhoeas*, la primera correspondiente al género al que pertenecen y la segunda propia de la especie.

Cuando se cita por primera vez en el texto el nombre de una especie debe escribirse completo, por ejemplo *Escherichia coli*. No obstante, posteriormente, los nombres de las especies pueden abreviarse, poniendo la inicial del nombre del género en mayúscula seguida del nombre de especie, todo en cursiva. La abreviatura de *Escherichia coli* es *E. coli* y la de *Toxoplasma gondii* es *T. gondii*.

La nomenclatura de las familias y géneros de los virus sigue las reglas señaladas; pero la de las especies sigue otras normas, ya que para nombrarlas se puede utilizar dos o más palabras e incluso números que pueden carecer de relación con el nombre del género; por ejemplo, en la familia *Parvoviridae*, el género *Erythrovirus* tiene una especie denominada *Human parvovirus B19*.

Los nombres científicos tienen su equivalente en las lenguas modernas (nombres comunes o vernáculos) así, en los ejemplos anteriores, *Escherichia coli* es el colibacilo, *Mycobacterium tuberculosis* es el bacilo de Koch, *Pseudomonas aeruginosa* el bacilo piociánico, *Canis lupus* es el lobo y *Papaver rhoeas* la amapola (**Tabla 1-1**).

SIMBIOSIS

Muchos organismos, tanto unicelulares como pluricelulares, viven libremente en las aguas o sobre la tierra; pero otros viven asociados a seres de mayor tamaño y complejidad, porque encuentran en éstos protección, condiciones físicas adecuadas o los substratos nutritivos necesarios para su supervivencia.

Existen formas muy diversas de convivencia entre los diferentes seres vivos; desde un pájaro que se asocia transitoriamente a un hipopótamo para alimentarse de los insectos que se hallan en la piel del paquidermo, hasta las bacterias que físicamente asociadas a la raíz de plantas, como en los guisantes o las judías, les facilitan el nitrógeno atmosférico, al que previamente transforman en una forma química asimilable por el vegetal y éste a cambio les proporciona hidratos de carbono, o las bacterias que se encuentran en el estómago de los rumiantes que degradan los alimentos, para poder ser absorbidos por el animal y de los que ellas también se nutren.

La vida asociada de dos organismos se denomina simbiosis. Los organismos que viven asociados se denominan simbiontes y el de mayor tamaño o complejidad, que alberga al más pequeño, se denomina hospedador, aunque en Biología también está aceptada la denominación de huésped (del inglés, *host*).

Las asociaciones más frecuentes son aquellas en las cuales ningún simbionte sale perjudicado sino, al contrario, uno de ellos o ambos salen beneficiados como en los ejemplos señalados anteriormente. Cuando se benefician ambos simbiontes se habla de mutualismo (mutualistas) y si solo resulta beneficiado un simbionte se habla de comensalismo (comensales). El término saprobio o saprofito se aplica a los microorganismos que viven a expensas de la materia orgánica muerta y por tanto no son simbiontes.

En la piel y el tubo digestivo humanos existe normalmente una gran cantidad de microorganismos, la mayoría de los cuales son bacterias que constituyen la microbiota autóctona (comensal y mutualista) denominada coloquialmente «flora autóctona» o «flora normal».

A diferencia de los componentes de la flora normal, algunos microorganismos pueden atravesar la piel o las mucosas y penetrar al interior de los tejidos y órganos multiplicándose y lesionándolos y por tanto produciendo enfermedad. A esta simbiosis que comporta perjuicio para el hospedador se denomina parasitismo y al agente que lo causa se denomina parásito o patógeno.

SECRETARÍA DE Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas CECEM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA MÉDICAS

De entre todos los seres vivos, los que pueden causar enfermedad al hombre actuando como patógenos son: los virus, las bacterias, los hongos, los protozoos, los helmintos y los artrópodos; aunque, obviamente, solo algunos representantes dentro de cada uno de estos grupos tienen capacidad patógena para el hombre (**Figura 1-7**).

Ya se ha indicado que bajo el concepto de microbio se incluye a los seres vivos uni o pluricelulares de tamaño microscópico. De entre los patógenos, los virus, las bacterias, los hongos y los protozoos son microbios; pero la mayoría de los helmintos patógenos en su estadio adulto son macroscópicos, aunque sus huevos y sus larvas son microscópicas. Asimismo, la mayoría de los artrópodos de interés médico se observan a simple vista (**Figura 1-8**).

Los protozoos, los helmintos y los artrópodos, por tradición se denominan conjuntamente parásitos. Por tanto, la palabra «parásito» posee dos significados:

1. Indica a cualquier organismo que vive a costa de otro al que causa un perjuicio y en este sentido es sinónimo de «patógeno».
2. Sirve para definir el conjunto de seres vivos formado por los protozoos, los helmintos y los artrópodos.

Las enfermedades causadas por los agentes patógenos se denominan enfermedades infecciosas y como los organismos que las causan pueden pasar de las personas enfermas a las sanas, estas enfermedades poseen carácter de contagiosas o transmisibles.

La Microbiología y Parasitología médicas se ocupan del estudio de los agentes causales de las enfermedades infecciosas, de los mecanismos por los que produce la enfermedad y de las reacciones defensivas del organismo humano frente a ellos. Asimismo, de describir las técnicas de diagnóstico que permiten detectar e identificar en una persona enferma el agente causante de la infección. También estudia las bases del tratamiento antimicrobiano.

En el **apéndice 1-1** se hace un breve resumen de la historia de la Microbiología y Parasitología médicas.

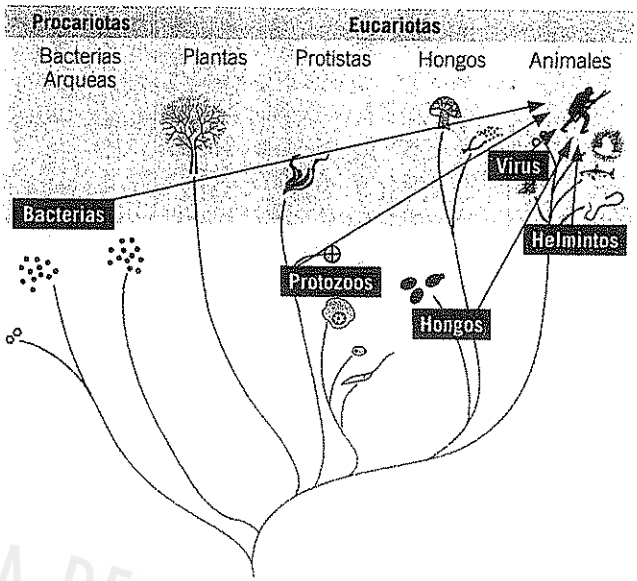
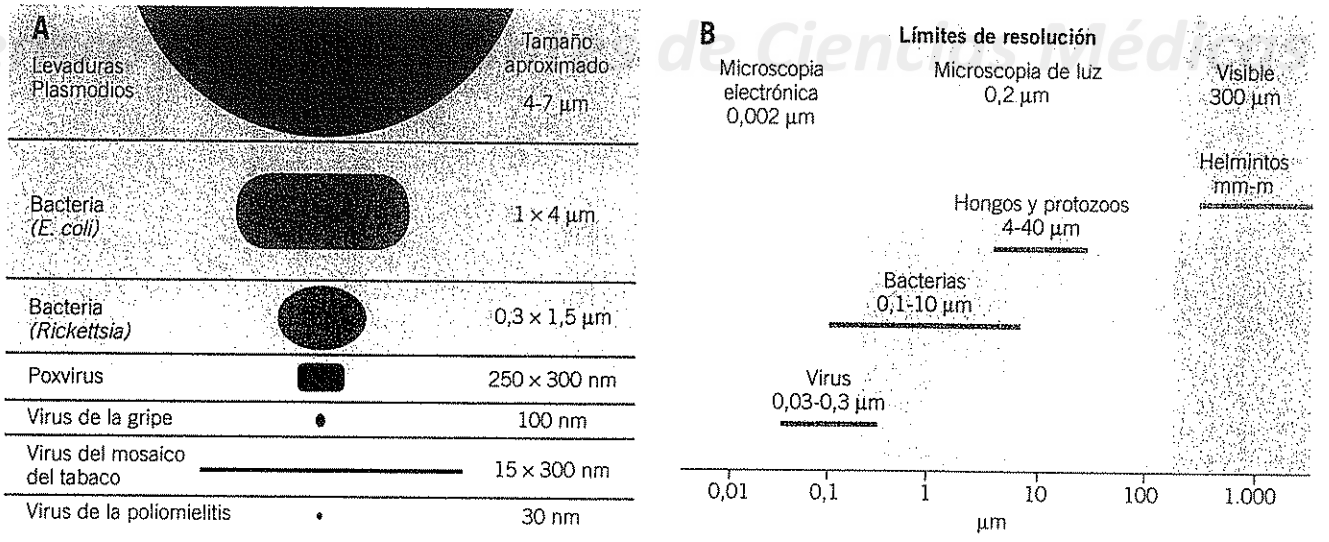


FIGURA 1-7 Microorganismos patógenos.

Los seres vivos que pueden parasitar a los humanos causando enfermedad –es decir los organismos patógenos– se hallan entre los virus, las bacterias, los hongos, los protozoos y los helmintos.

Aunque algunos artrópodos pueden producir directamente lesiones a los humanos, su principal interés radica en el hecho de ser vectores de transmisión de muchos microorganismos patógenos.



1 milímetro (mm) = 10^{-3} m. 1 micrómetro (µm) = 10^{-3} mm. 1 nanómetro (nm) = 10^{-3} µm

FIGURA 1-8 Tamaño de los microorganismos y resolución de los microscopios.

A. Se muestra el tamaño de diferentes microbios, expresado en micrómetros y nanómetros comparados con un hematíe.

B. Se señala el límite de resolución del microscopio óptico y del microscopio electrónico.

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

ASPECTOS DE INTERÉS

- Las células son las estructuras elementales que forman los seres vivos. ¿Recuerdas los diferentes tipos de células existentes en la naturaleza y sus principales diferencias?
- Las arqueas se conocen coloquialmente como «extremófilas» porque viven en hábitats con condiciones extremas para la vida: elevada temperatura y osmolaridad, pH muy ácido, etc.

  ¿A qué grupo de células pertenecen las arqueas, a las procariotas o a las eucariotas? Teniendo en cuenta que entre ellas no se conocen patógenos para el hombre ¿a qué deben su interés en medicina?
- Las células eucariotas poseen algunos aspectos relacionados con la microbiología que no se han señalado con detalle, pero vale la pena repasar:

  En las células, los sistemas de «transducción de señales» hacen que desde sensores de la membrana celular o del citoplasma lleguen señales al núcleo, las cuales activan o paran la transcripción de determinados genes. Por ejemplo, algunas estructuras bacterianas o víricas detectadas por receptores especializados de la membrana celular o del citoplasma activan en el núcleo los genes que codifican sustancias proinflamatorias o interferones.
- ¿Cuáles son los componentes estructurales básicos de los virus?
- ¿Cómo se define a un microbio?
- ¿Cómo se define una especie biológica? ¿Existen diferentes definiciones de especie? ¿Por qué?
- ¿Qué son los géneros y las familias en biología?
- Aunque a muchos seres vivos se les da un nombre común vernáculo (perro, acacia, níscalo, etc.), los seres vivos poseen nombres científicos. ¿Qué idioma se utiliza para los nombres científicos? ¿Cómo se denominan las familias, los géneros y las especies? ¿Cuándo se utiliza *cursiva* y cuándo Mayúscula en la inicial? ¿Qué grupo biológico se escapa de las reglas de la nomenclatura binomial para denominar a sus especies?
- Escribe el nombre científico de tres microbios y su nombre común en lengua vernácula.
- Aunque a la palabra «simbiosis» se le ha dado diversas acepciones, siguiendo a Anton de Bary (1831-1888) significa la vida conjunta de dos seres vivos independientemente de las consecuencias que resulten. En este contexto ¿qué es un comensal? ¿Y un patógeno?
- Indica los seis grupos de seres vivos en los que hay patógenos para el hombre.

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

APÉNDICE 1-1
Historia de la Microbiología

Desde la más remota antigüedad los humanos observaron que algunos alimentos que intentaban conservar se pudrían y su olor y sabor se volvían desagradables, en tanto que otros, bajo determinadas condiciones, se transformaban adquiriendo sabores agradables y quedando, hasta cierto punto, protegidos de su posterior deterioro. La humanidad desarrolló intuitivamente esas transformaciones nobles –causadas por la actividad fermentativa de los microorganismos– produciendo pan, vino, quesos, vinagre y otros alimentos, sin sospechar la existencia de los microbios.

También es antiquísima la observación de que algunas enfermedades se trasmitían de las personas enfermas a las sanas dando lugar a «pestes» y epidemias. En 1546 Girolamo Fracastoro escribe un libro «*De contagione et contagiosis morbis et curatione*», que constituye un soberbio tratado de epidemiología de las enfermedades transmisibles y en el que hace referencia a los posibles elementos causales de esas «*contagione*», a los que denomina «gérmenes de contagio».

Sin embargo, la microbiología como ciencia no pudo desarrollarse, por razones obvias, hasta la aparición del microscopio. El descubrimiento del mundo microbiano tiene lugar avanzado el siglo XVII. Robert Hooke (1635-1703) utilizó microscopios compuestos que le permitieron observar las células de diversos tejidos. Antony van Leeuwenhoek (1632-1723) observó numerosos microorganismos –«animálculos»– con sus microscopios provistos de una única lente de notable resolución, recreándose en su descripción en numerosas cartas dirigidas a la *Royal Society* de Londres desde 1674.

La historia de la microbiología –siempre imbricada con los avances técnicos– tiene en la segunda mitad del siglo XIX su «Edad de oro» en la que se produce un gran progreso. En 1835 Agostino Bassi reconoce por primera vez que un microorganismo –un hongo– podía producir una enfermedad a los gusanos de seda. Siguieron otros descubrimientos de microorganismos que causaban enfermedades a las plantas y los animales, destacando a partir de 1870 los trabajos de Louis Pasteur y Robert Koch y sus colaboradores, que descubrieron muchas bacterias causantes de enfermedades humanas y de los animales (el bacilo del ántrax por Casimir Davaine en 1965 y sus esporas por Koch en 1877; el gonococo por Albert L. Neisser en 1879; el bacilo de la tuberculosis por Koch en 1882; el bacilo diftérico por Friederich Loeffler en 1884; el bacilo de la peste por Alexandre Yersin en 1894 y otras). En 1880 Charles L.A. Laveran descubre los plasmodios causantes del paludismo, y entre 1892 y 1899 Dimitry Iwanowsky y Martinus Beijerinck independientemente descubrieron que un «virus filtrable» era el causante del la enfermedad del mosaico a la planta del tabaco abriendo el campo a la virología. En 1917 Félix d'Herelle descubre los bacteriófagos y en 1949 John F. Enders, Thomas H. Weller y Frederick C. Robbins propagan el poliovirus en cultivos de células humanas desarrollando las técnicas del cultivo celular.

Edward Jenner introdujo en 1798 la vacuna contra la viruela, en 1881 Pasteur desarrolla una vacuna contra el ántrax y en 1885 contra la rabia, en 1884 Elie Metchnikoff descubre la fagocitosis, en 1890 Emil von Behring y Shibasaburō Kitasato preparan antitoxinas para la difteria y el tétanos, en 1895 Jules Bordet descubre el complemento. A partir de ese momento se prepararon antisueros frente a diferentes microorganismos y se describieron las reacciones de aglutinación en 1896 y de precipitación en 1897 y en 1900 Paul Ehrlich desarrolla una teoría sobre las funciones de los anticuerpos, los antígenos y el complemento.

Los trabajos de Karl Landsteiner en 1942, demostrando la posibilidad de transmitir una reacción de hipersensibilidad retardada mediante células (exudado peritoneal), pero no mediante el suero, abrieron el camino de los estudios de la respuesta inmunitaria celular.

En 1929 Alexander Fleming descubre la penicilina y en 1935 Gerhard Domagk las sulfamidas, iniciando el recorrido de un camino complejo como es el de la quimioterapia antiinfecciosa.

A mediados del siglo XX se inicia una segunda época dorada de la microbiología. En efecto, la física, la química y la citología están maduras, conceptual y técnicamente, para abordar el estudio de la biología a nivel molecular, progresando desde el conocimiento de cómo son y que hacen las células al conocimiento de cómo son y que hacen las macromoléculas que forman las células.

Un hito formidable fue la demostración por Oswald T. Avery y sus colaboradores en 1944, tras muchos años de trabajo, que la información genética residía en el DNA. Nueve años después, en 1953, James Watson y Francis Crick basándose en los datos experimentales de Rosalind Franklin, Maurice Wilkins y otros investigadores, descubrieron la estructura del DNA. A este descubrimiento trascendental siguieron otros como el descubrimiento de la regulación de los operones, de las polimerasas, de las enzimas de restricción, la introducción de técnicas de secuenciación de las proteínas y del DNA y las técnicas de amplificación de los ácidos nucleicos mediante la reacción en cadena de la polimerasa y otras técnicas, que han permitido enormes progresos en el mundo del «DNA recombinante».

Algunos microbios constituyen, por razón de su fácil cultivo, sujetos adecuados para estudios de biología y dada la semejanza estructural y funcional existente a nivel molecular entre todos los seres vivos, los conocimientos ganados del mundo microbiano han sido extrapolables a otros seres vivos.

En el contexto de la microbiología médica los días que vivimos son de relativo pesimismo. La idea utópica de hace unas décadas de que los avances en la sanidad ambiental, las vacunas y los antibióticos permitirían erradicar las enfermedades infecciosas se ha mostrado en parte errónea. Las enfermedades infecciosas transmitidas a través de las aguas y los alimentos están aceptablemente controladas en los países desarrollados, otras como la viruela se han erradicado mediante vacunación, pero las infecciones de transmisión aérea, sexual y parenteral son de difícil control y la aparición y difusión de cepas microbianas muy resistentes a los antibióticos no ayuda a clarificar el panorama futuro.

Prof. Guillem Prats *(Unidad Docente Vall d'Hebron)*
Prof. Vicenç Ausina *(Unidad Docente Germans Trias i Pujol)*
Prof. Pere Coll *(Unidad Docente Sant Pau)*

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 2

Microorganismos patógenos

Breve catálogo de microorganismos

- Introducción
- Bacterias
- Hongos
- Virus
- Protozoos
- Helmintos
- Artrópodos

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

En medicina, poseen interés tanto los microorganismos patógenos, capaces de producir enfermedad al hombre, como los que forman parte de la microbiota normal del cuerpo humano, que se localizan en la piel, el tubo digestivo y la vagina.

En los siguientes capítulos de este libro se desarrollan diferentes aspectos de la Microbiología de carácter general, como son el reservorio y la transmisión de los microorganismos, los diferentes procesos patológicos (síndromes) de origen microbiano, los mecanismos de patogenicidad y de defensa y las pruebas de laboratorio para el diagnóstico etiológico de las enfermedades infecciosas. En esos capítulos se hace referencia a diferentes patógenos que se citan como ejemplo o como modelo, lo que a nuestro entender justifica la breve presentación de algunos de ellos en este capítulo. Todos ellos se presentan con detalle en la Parte II, «Microbiología descriptiva», de este libro.

BACTERIAS

Las bacterias son células procariotas que se hallan siempre en forma unicelular. Se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza, en los ríos y lagos, los mares, la tierra así como en las hojas y las raíces de las plantas y en la piel y el tubo digestivo de los animales.

Características biológicas

Estructura y morfología. Las bacterias poseen la estructura característica de las células procariotas descrita en el capítulo 1. Su tamaño medio es de 0,5 a 5 µm. Para observarlas con el microscopio óptico se tiñen por el método de Gram. Mediante esta tinción unas bacterias adquieren un color violeta intenso y otras un color rosa; las primeras se denominan grampositivas y las segundas gramnegativas. Según su forma también pueden clasificarse en dos grupos: las que tienen forma redondeada a las que se denomina cocos y las que tienen forma alargada que son los bacilos. Ambas propiedades: la forma y el color que se observan en la tinción de Gram, dependen de la estructura de su pared.

Las bacterias que tienen un tamaño inferior a 0,2 µm, así como las que poseen una estructura de pared atípica o carecen de ella, como algunas espiroquetas, las rickettsias y los micoplasmas, no pueden visualizarse mediante el microscopio óptico si no se utilizan técnicas de tinción especiales.

Algunas bacterias por fuera de la pared tienen una cápsula. Muchas son móviles mediante flagelos y otras poseen fimbrias que realizan diversas funciones relacionadas con la adherencia.

Las bacterias pertenecientes a los géneros *Bacillus* y *Clostridium* forman esporas que son estructuras de resistencia frente a los agentes físicos y químicos.

Metabolismo y cultivo. Podríamos preguntarnos como evolucionaron las bacterias sobre este planeta durante los 2.000 millones de años (!) en que lo habitaron solas. Si pudiéramos mirar por un microscopio las primeras bacterias y las actuales probablemente concluiríamos que no han evolucionado demasiado ya que morfológicamente parecerían las mismas; sin embargo, su trabajo ha sido portentoso: han explorado y descubierto las más variadas rutas metabólicas que les permiten obtener energía

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

de los elementos más heterogéneos, desde un carbohidrato hasta una proteína o desde los nitratos o el hierro hasta la radiación solar (fotosíntesis). Sin embargo, las bacterias de interés en medicina son heterótrofas, es decir, requieren compuestos orgánicos (hidratos de carbono, aminoácidos, etc.) como fuente de energía y de sustratos para la biosíntesis.

La mayoría de las bacterias de interés médico crecen y se multiplican bien en medios de cultivo sencillos, semejantes a un caldo casero, elaborados únicamente con extracto de carne disuelto en agua. Este medio de cultivo líquido puede solidificarse añadiendo agar, que se disuelve en él y le da la consistencia de una gelatina.

Las bacterias, después de sembradas en el medio de cultivo, para su multiplicación requieren ser incubadas en una estufa a una temperatura adecuada, generalmente de 37 °C y a una atmósfera determinada que para la mayoría es aerobia como la atmósfera terrestre (bacterias aerobias).

En la superficie de los medios de cultivo sólidos a partir de una única célula se forman colonias que son agregados bacterianos, visibles macroscópicamente, formados por millones de bacterias (v. **Figura 10-5**).

Algunas bacterias de extraordinario interés en patología, como las pertenecientes a los géneros *Bacteroides* y *Clostridium*, son anaerobias estrictas, muriendo cuando se ponen en contacto con el oxígeno; por ello su hábitat principal es el intestino grueso de los animales en el que no existe oxígeno.

Algunas bacterias no crecen en medios sencillos como el que se acaba de describir puesto que requieren medios más ricos en elementos nutritivos y otras no pueden crecer en ningún medio de cultivo ya que solo se multiplican en el interior de las células; así sucede con las clamidias y las rickettsias.

Principales bacterias de interés médico

Siguiendo criterios habituales, las bacterias de interés en medicina se han clasificado según su morfología y su coloración por la tinción de Gram y la de Ziehl-Neelsen, su carácter aerobio o anaerobio y su crecimiento en medios de cultivo convencionales.

Bacterias aerobias y anaerobias facultativas

Entre los cocos grampositivos, el estafilococo dorado o estafilococo coagulasa positiva *(Staphylococcus aureus)*, que se halla en las fosas nasales, causa infecciones en la piel; puede difundir a los tejidos contiguos y pasar a la sangre causando bacteriemia.

Los estafilococos coagulasa negativa (*Staphylococcus epidermidis* y otros) forman parte de la microbiota normal de la piel y carecen de virulencia.

El estreptococo del grupo A *(Streptococcus pyogenes)* se halla en la faringe, produce infecciones en la propia faringe (faringitis) y en la piel.

El neumococo, *(Streptococcus pneumoniae)* es un diplococo capsulado que también se encuentra en la faringe y puede causar neumonía (pulmonía).

Entre los cocos grampositivos, además de los señalados, que son los más importantes por su frecuencia, cabe indicar a los estreptococos viridans que son un grupo de estreptococos comensales de la orofaringe y la boca y a los enterococos que se hallan en el intestino formando parte de su flora normal (**Tabla 2-1**).

Entre los bacilos grampositivos destaca el bacilo diftérico *(Corynebacterium diphtheriae)* que causa la difteria, enfermedad debida a una toxina producida por esta bacteria.

TABLA 2-1

Principales cocos grampositivos de interés en medicina

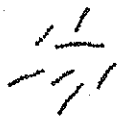
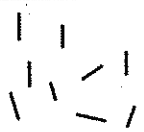
Microorganismo (Nombre común)	Aspecto	Localización principal	Patología más frecuente	Observaciones
Staphylococcus aureus (Estafilococo coagulasa positiva)		Mucosa nasal	Infecciones cutáneas Celulitis Bacteriemia	Posee numerosos factores de virulencia
Staphylococcus epidermidis (Estafilococo coagulasa negativa)		Piel	Infecciones de catéter y prótesis Infecciones oportunistas	Posee menor virulencia que *S. aureus*
Streptococcus pyogenes (Estreptococo betahemolítico A)		Faringe	Faringitis Infecciones cutáneas	Puede producir fiebre reumática y glomerulonefritis aguda
Streptococcus pneumoniae (Neumococo)		Faringe	Neumonía Meningitis	Posee una cápsula antifagocitaria que es antigénica
Enterococcus faecalis (Enterococo)		Intestino	Infección urinaria Endocarditis	También participa en infecciones polimicrobianas de origen intestinal

En la orofaringe y en la boca hay diversas especies de estreptococos comensales que se agrupan bajo el nombre de «estreptococos viridans».

Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 2-2

Principales bacilos grampositivos de interés en medicina

Microorganismo (Nombre común)	Aspecto	Localización principal	Patología más frecuente	Observaciones
Corynebacterium diphtheriae (Bacilo diftérico)		Faringe	Faringolaringitis obstructiva con grave afectación general (Difteria)	Produce una potente exotoxina (toxina diftérica) causante de la enfermedad
Listeria monocytogenes (Listeria)		Reservorio animal Medio ambiente	Meningitis Bacteriemia	Afecta a ancianos, embarazadas y neonatos
Bacillus anthracis (Bacilo del carbunco)		Reservorio animal	Carbunco (Infección cutánea necrotizante)	Forma esporas

Bacillus cereus causa gastroenteritis (vómitos o diarrea) por producción de enterotoxinas.

TABLA 2-3

Principales cocos gramnegativos de interés en medicina

Microorganismo (Nombre común)	Aspecto	Localización principal	Patología más frecuente	Observaciones
Neisseria meningitidis (Meningococo)		Faringe	Meningitis Bacteriemia	Puede causar sepsis grave (Shock séptico)
Neisseria gonorrhoeae (Gonococo)		Cérvix uterino Uretra	Cervicitis Uretritis (Gonococia)	Microorganismo de transmisión sexual

La listeria *(Listeria monocytogenes)* es un bacilo grampositivo de amplia distribución en la naturaleza que puede causar infección sistémica (generalizada) ocasionando bacteriemia y meningitis, particularmente en los ancianos, las mujeres embarazadas y los neonatos.

Entre los bacilos grampositivos aerobios, las especies del género *Bacillus* como *Bacillus anthracis* causante del carbunco se caracterizan por formar esporas (**Tabla 2-2**).

Entre los cocos gramnegativos, el meningococo *(Neisseria meningitidis)* produce la meningitis epidémica y el gonococo *(Neisseria gonorrhoeae)* infección uretral y vaginal. Ambas neisserias patógenas poseen una morfología característica con aspecto de granos de café. Son nutritivamente exigentes y aerobias estrictas (**Tabla 2-3**).

El colibacilo *(Escherichia coli)* es un bacilo gramnegativo. Es la especie paradigmática (especie tipo) de la familia *Enterobacteriaceae* y se halla en el tubo digestivo como comensal, siendo la especie aerobia y anaerobia facultativa más abundante en esa localización. En *E. coli*, junto a cepas comensales que pueden causar infecciones oportunistas, hay cepas enteropatógenas debido a la adquisición de genes que codifican factores de virulencia.

En algunas especies de enterobacterias todos sus componentes poseen capacidad patógena primaria como las pertenecientes a los géneros *Salmonella*, *Shigella* y *Yersinia* causantes de enteritis o sepsis.

Haemophilus influenzae es un pequeño bacilo gramnegativo que se halla en la faringe. Es nutritivamente exigente en hemina (factor X) y NAD (factor V). Causa otitis, laringitis, meningitis y bacteriemia.

Campylobacter jejuni es un bacilo gramnegativo, curvado y microaerófilo que junto a salmonela es uno de los agentes de enteritis más frecuente.

A nivel mundial *Vibrio cholerae* posee una gran importancia por causar el cólera, que es una enfermedad caracterizada por producir una diarrea de pronóstico grave. Tiene una forma de coma muy característica (›). No es exigente y tolera elevadas concentraciones de sal, en consonancia con su hábitat marino.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 2-4

Principales bacilos gramnegativos de interés en medicina

Microorganismo (Nombre común)	Aspecto	Localización principal	Patología más frecuente	Observaciones
Escherichia coli (Colibacilo)		Intestino	Infección urinaria Bacteriemia	Forma parte destacada de la flora intestinal normal, pero es uno de los agentes de infección oportunista más frecuentes
Salmonella enterica (Salmonela)		Reservorio animal	Enteritis	El serotipo Typhi adaptado estrictamente al hombre causa la fiebre tifoidea
Shigella dysenteriae (Shigela)		Intestino	Enteritis (Disentería)	Hay cuatro especies que corresponden a una única genoespecie[a]
Haemophilus influenzae (Hemófilo)		Faringe	Otitis Laringitis Meningitis	Bacteria exigente en factores X y V
Campylobacter jejuni (Campilobacter)		Reservorio animal	Enteritis	Posee una morfología curvada característica
Vibrio cholerae (Vibrión del cólera)		Aguas	Diarrea de pronóstico muy grave (Cólera)	Solo los serotipos O1 y O139 causan el cólera por producción de toxina
Pseudomonas aeruginosa (Bacilo piociánico)		Medio ambiente	Infecciones oportunistas nosocomiales	Es el prototipo de bacilo gramnegativo multirresistente causante de infección hospitalaria

[a]Las otras especies de *Shigella* son *S. flexneri, S. boydii* y *S. sonnei.*

Otros bacilos gramnegativos que merecen ser destacados son las pseudomonas *(Pseudomonas aeruginosa)* y acinetobacter *(Acinetobacter baumannii)*, son aerobios estrictos y su hábitat es el medio ambiente (**Tabla 2-4**).

Micobacterias

Las micobacterias, como *Mycobacterium tuberculosis*, causante de la tuberculosis humana debido a la estructura de su pared, muy rica en lípidos, no se observan mediante la tinción de Gram; pero se visualizan mediante la tinción de Ziehl-Neelsen, que las tiñe de color rojo intenso, a diferencia del resto de las bacterias que se tiñen de color azul. Asimismo, por la estructura de su pared son muy resistentes frente a los agentes físicos y químicos, como los ácidos y los álcalis (**Tabla 2-5**).

Bacterias anaerobias estrictas

Las bacterias anaerobias estrictas solo crecen en ausencia de oxígeno. Se hallan en el tubo digestivo de los animales y los humanos. Las pertenecientes a los géneros

TABLA 2-5

Principales micobacterias de interés en medicina

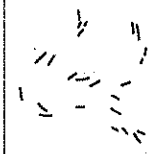
Microorganismo (Nombre común)	Aspecto	Localización principal	Patología más frecuente	Observaciones
Mycobacterium tuberculosis (Bacilo de Koch)		Pulmón	Infección pulmonar (Tuberculosis)	Bacilo ácido-alcohol resistente de crecimiento lento

Existen otras micobacterias ambientales que pueden producir infección oportunista al hombre como *M. kansasii, M. avium* y otras.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 2-6

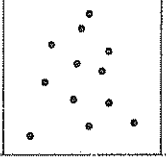
Principales bacterias anaerobias de interés en medicina

Microorganismo (Nombre común)	Aspecto	Localización principal	Patología más frecuente	Observaciones
Bacteroides spp.[a] (Bacteroides)		Boca Intestino	Infecciones intraabdominales	Causa infecciones polimicrobianas asociadas a otras bacterias aerobias y anaerobias
Clostridium spp.[b] (Clostridio)		Intestino	Procesos toxigénicos[b]	Bacilos grampositivos esporulados

[a]Aunque el género *Bacteroides* es el representante típico de los bacilos gramnegativos anaerobios estrictos, en el tubo digestivo se encuentran en abundancia otros géneros semejantes como son *Prevotella, Porphyromonas y Fusobacterium* entre otros.
[b]Dentro del género *Clostridium* hay cuatro especies de interés clínico: *C. perfringens* (gangrena gaseosa), *C. tetani* (tétanos), *C. botulinum* (botulismo) y *C. difficile* (enteritis grave). Estas enfermedades están causadas por las toxinas producidas por esas bacterias.

TABLA 2-7

Otras bacterias con características especiales[a]

Microorganismo (Nombre común)	Aspecto	Localización principal	Patología más frecuente	Observaciones
Legionella pneumophila (Legionela)		Aguas (depósitos; conducciones; fuentes recreativas, etc.)	Neumonía grave	Posee la estructura de las bacterias gramnegativas Puede causar brotes epidémicos en la comunidad y en centros sanitarios
Treponema pallidum (Treponema de la sífilis)		Aparato genital	Sífilis (Lues) La enfermedad evoluciona en tres estadios	Tiene la estructura propia de las espiroquetas con los flagelos en el espacio periplásmico Enfermedad de transmisión sexual
Mycoplasma pneumoniae (Micoplasma)		Vía respiratoria	Neumonía	Bacteria carente de pared
Chlamydia trachomatis (Clamidia)		Diversas localizaciones	Según el serotipo causa: Uretritis Conjuntivitis Tracoma Linfogranuloma venéreo	Posee la estructura de las bacterias gramnegativas Es una bacteria de crecimiento intracelular obligado

[a]Estas bacterias son atípicas porque no se observan al microscopio óptico teñidas por el método de Gram, ni son cultivables en medios convencionales, requiriendo medios especiales.

Bacteroides y *Fusobacterium* forman parte de la flora normal de la boca y del intestino. Esas especies también se encuentran en el intestino junto a muchas otras (*Peptostreptococcus, Prevotella, Porphyromonas*, etc.) Algunas especies del género *Clostridium*, que es esporulado, forman parte de la microbiota normal intestinal, pero otras poseen gran potencial patógeno causando la gangrena gaseosa *(Clostridium perfringens)*, el tétanos *(C. tetani)*, el botulismo *(C. botulinum)* o la colitis seudomembranosa *(C. difficile)* (**Tabla 2-6**).

Bacterias con características especiales

Hay un grupo heterogéneo de bacterias, que no se tiñen por ninguno de los procedimientos señalados, y cuyo cultivo es difícil o imposible. Entre ellas están la legionela *(Legionella pneumophila)* que causa infección pulmonar (enfermedad de los legionarios); *Treponema pallidum*, que posee una estructura peculiar, espiroquetal y causa la sífilis que es una enfermedad de transmisión sexual; los micoplasmas *(Mycoplasma*

SECRETARIA DE Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

pneumoniae) y las clamidias *(Chlamydia y Chlamydophila)* causan infecciones genitales y pulmonares y las rickettsias *(Rickettsia)* que transmitidas por artrópodos causan enfermedades exantemáticas y sepsis (**Tabla 2-7**).

En las **tablas 2-1** a **2-7** se indican las principales bacterias de interés en medicina.

Tratamiento y profilaxis

El tratamiento de las infecciones bacterianas se hace mediante medicamentos antibacterianos entre los que destacan las penicilinas y cefalosporinas, los macrólidos, los aminoglucósidos y las quinolonas. Progresivamente han aparecido bacterias resistentes a estos antibióticos, lo que dificulta el tratamiento de sus infecciones.

Las principales vacunas para la prevención de las infecciones bacterianas son la antitetánica, antidiftérica y antitosferinosa. También son útiles la antineumocócica y antimeningocócica entre otras (v. cap. 45).

HONGOS

Lo que define al reino de los hongos son las características estructurales y metabólicas de sus células. Este aspecto común no impide que este grupo de organismos haya experimentado una gran diferenciación evolutiva, por lo que incluye desde elementos unicelulares, invisibles a simple vista como las levaduras, a seres pluricelulares como los mohos y las setas.

En este apartado los hongos se han clasificado según su morfología: levaduriformes, filamentosos y dimórficos.

Características biológicas

Morfología y estructura. Las células fúngicas son eucariotas, poseen una pared rígida de composición característica formada por mananos y quitina. Carecen de flagelos. Los hongos son heterótrofos; secretan al exterior numerosas enzimas que hidrolizan los más variados componentes de la materia orgánica absorbiendo los productos hidrolizados como nutrientes; por lo que en la naturaleza, realizan la función de reciclar la materia orgánica como saprobios.

Hongos levaduriformes, filamentosos y dimórficos. Los hongos unicelulares son las levaduras; tienen forma redondeada con un diámetro medio que oscila entre 4 y 7 µm. Se reproducen por mitosis formando yemas.

Los hongos pluricelulares son hongos filamentosos que están formados por células alargadas de 4-10 µm de diámetro por más de 15 µm de largo, que al crecer por extensión de su extremo apical y por ramificaciones laterales van alargándose y tabicándose, incrementando así el número de células que permanecen unidas para formar una mata o micelio de estructura filamentosa.

Hay un grupo de hongos que en la naturaleza están en forma filamentosa, pero cuando infectan a los humanos adquieren forma de levadura. Estos hongos se denominan dimórficos.

Reproducción. La reproducción asexual de las levaduras se produce por mitosis, con división celular asimétrica por lo que se observa la formación de yemas que crecen hasta desprenderse. Los hongos filamentosos se reproducen asexualmente a través de esporas que se forman en el extremo de un filamento especializado del que se desprenden para difundir en el ambiente. En muchos hongos se conoce un estadio de reproducción sexual.

Visualización y cultivo. Los hongos por su tamaño se observan fácilmente mediante el microscopio óptico. Aunque las levaduras se observan con la tinción de Gram como grampositivas, las tinciones adecuadas para visualizar los hongos son las que utilizan el azul algodón, el blanco de calcoflúor o en los tejidos las tinciones de plata.

Los hongos crecen muy bien en los medio de cultivo convencionales semejantes a los que se utilizan para el cultivo de las bacterias. La mayoría tiene su óptimo de crecimiento a 28 °C incubados en aerobiosis. En efecto, la mayoría de los hongos son aerobios estrictos, es decir no crecen en ausencia de oxígeno, pero algunas levaduras pueden crecer lentamente en anaerobiosis. Este crecimiento en anaerobiosis es el que tiene lugar en los trujales donde el mosto de la uva fermenta por acción de una levadura, *Saccharomyces cerevisiae*, para convertirse en vino.

Las colonias que forman las levaduras al crecer en los medios sólidos son parecidas a las de las bacterias, pero completamente diferentes de las que forman los hongos filamentosos.

Principales hongos de interés en medicina

Levaduras

Entre las levaduras cabe destacar al género *Candida* por su interés en medicina. *Candida albicans*, en la práctica, es el único hongo que forma parte de la flora normal del tubo digestivo del hombre, todo y con ello es poco abundante y no se halla en todas las personas. Causa frecuentes infecciones de carácter benigno en la piel, la boca y la vagina.

El criptococo *(Cryptococcus neoformans)* es una levadura ampliamente distribuida en el medio ambiente causante de infecciones oportunistas (meningitis).

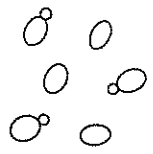
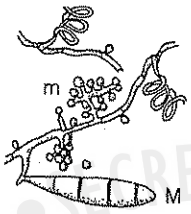
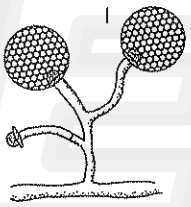
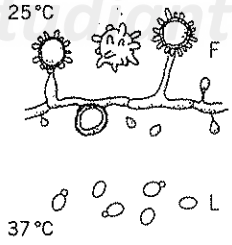
Hongos filamentosos

Los hongos filamentosos superiores se caracterizan por estar constituidos por filamentos finos y septados y formar esporas externas. Destacan los dermatofitos que causan infecciones cutáneas (tiñas). Otros hongos fi-

Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 2-8

Principales hongos de interés en medicina

Microorganismo (Nombre común)	Aspecto	Localización principal	Patología más frecuente	Observaciones
Hongos levaduriformes				
Candida albicans (Cándida)		Piel y tubo digestivo	Infecciones cutáneas, orales y vaginales	Puede causar infecciones oportunistas sistémicas
Hongos filamentosos (superiores)				
Trichophyton mentagrophytes *Microsporum canis* *Epidermophyton floccosum* (Dermatofitos)		Hombre, animales, medio ambiente (según la especie)	Infecciones de la piel, el cabello y las uñas (Dermatofitosis o tiñas)	Constituyen un conjunto de hongos queratinofílicos conocidos como «dermatofitos» M: macroconidios m: microconidios
Aspergillus fumigatus (Aspergilos)		Medio ambiente	Infección oportunista pulmonar y sistémica	Solo causa infecciones invasivas en pacientes granulopénicos e inmunodeprimidos E: esporas externas
Hongos filamentosos (inferiores)				
Mucor spp. (Mucoral)		Medio ambiente	Infección oportunista sistémica	Solo causa infecciones invasivas en pacientes granulopénicos e inmunodeprimidos I: esporas internas
Hongos dimórficos				
Histoplasma capsulatum (Histoplasma)		Medio ambiente	Infección pulmonar (Histoplasmosis)	Especie de distribución geográfica restringida A 25 °C crece en forma filamentosa y a 37 °C en forma de levadura F: forma filamentosa L: forma de levadura

lamentosos superiores como los pertenecientes a los géneros *Aspergillus*, *Penicillium* y *Alternaria*, no son patógenos para el hombre y se hallan ampliamente distribuidos en la naturaleza.

Los hongos filamentosos inferiores forman filamentos anchos, sin septos y las esporas son internas, ya que se hallan en el interior de un sáculo. Entre ellos destacan los mucorales.

Al entrar en invierno en una casa cerrada y húmeda se percibe un intenso olor a moho porque se está inhalando millones de esporas fúngicas de aspergilos, de penicilios y de otros hongos filamentosos que afortunadamente son inocuos. A veces colonizan el pan o las frutas enmoheciéndolos, es decir, formando un vistoso micelio visible macroscópicamente (v. **Figura 23-3**).

Hongos dimórficos

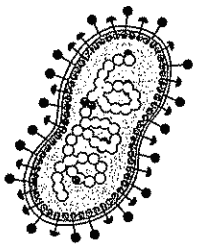
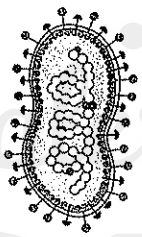
Son patógenos para el hombre al que causan infecciones pulmonares. Como ejemplos puede destacarse a *Histoplasma capsulatum* o *Coccidioides immitis*.

La mayoría de los hongos son de distribución universal; pero los dimórficos son propios de determinadas regiones del planeta; por ejemplo *H. capsulatum* se

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 2-9

Principales virus RNA envueltos de interés en medicina

Microorganismo (Nombre común)	Aspecto	Localización principal	Patología más frecuente	Observaciones
Influenza A virus (Virus de la gripe A)		Vía respiratoria de aves acuáticas, cerdos y humanos	Infección respiratoria (Gripe)	Causa epidemias y pandemias Disponibilidad de vacuna
Respiratory syncytial virus (Virus respiratorio sincitial)		Vía respiratoria	Infección respiratoria	Bronquiolitis grave en los lactantes y ancianos
Measles virus (Virus del sarampión)		Vía respiratoria	Sarampión (Enfermedad sistémica exantemática)	Se dispone de vacuna
Rubella virus (Virus de la rubéola)		Vía respiratoria	Rubéola (Enfermedad sistémica exantemática)	Puede causar infección congénita Se dispone de vacuna
Hepatitis C virus (Virus de la hepatitis C)		Hígado	Hepatitis C	Transmisión parenteral Infección que puede ser persistente Potencial oncogénico

halla en la ribera del Mississippi y *C. immitis* en el seco desierto del Valle de San Joaquín en California.

En la **tabla 2-8** se recogen algunos hongos de interés en medicina.

Tratamiento y profilaxis

La anfotericina B, que posee notable toxicidad, ha sido durante muchos años el único antifúngico de administración sistémica para el tratamiento de las micosis graves. Actualmente existen medicamentos antifúngicos, como los azoles y las equinocandinas, que son poco tóxicos.

No existen vacunas para la profilaxis de las infecciones causadas por hongos.

VIRUS

Los virus son fragmentos de DNA o RNA, rodeados por una cubierta proteica denominada cápside, que protege al ácido nucleico. No son capaces de desarrollar vida libre, debiendo multiplicarse en el interior de las células.

Características biológicas

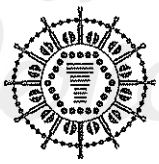
Morfología y estructura. En función de la disposición de la cápside alrededor del ácido nucleico, los virus adquieren forma esferoidal (icosaédrica) o alargada (helicoidal). Algunos virus por fuera de la cápside están recubiertos por una envoltura con una estructura semejante a una membrana, lo que es lógico ya que se origina en alguna de las membranas de la célula; estos virus se denominan envueltos, y los que carecen de ella, desnudos. La partícula vírica completa se denomina virión.

Visualización. El tamaño de los virus oscila entre 20 y 300 nm, por lo que no pueden observarse con el microscopio óptico y requieren ser observados por microscopia electrónica.

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 2-10

Principales virus RNA desnudos de interés en medicina

Microorganismo (Nombre común)	Aspecto	Localización principal	Patología más frecuente	Observaciones
Human rhinovirus (Rinovirus)		Vía respiratoria	Resfriado común Rinitis	Numerosos serotipos justifican las frecuentes reinfecciones
Enterovirus (Enterovirus)		Tubo digestivo y vía respiratoria	Diversos procesos según el serotipo (poliomielitis y otros)	Viriones muy resistente en el medio ambiente
Hepatitis A virus (Virus de la hepatitis A)		Hígado	Hepatitis A	Transmisión oral No evoluciona a la cronicidad
Norovirus (Norovirus)		Tubo digestivo	Enteritis	Agente causal de brotes vehiculados por alimentos
Rotavirus (Rotavirus)		Tubo digestivo	Gastroenteritis	Incidencia superior en invierno

Replicación y cultivo. Los virus son incapaces de desarrollar vida libre y solo pueden multiplicarse en el interior de las células. Esta dependencia se debe a que carecen de la posibilidad de obtener energía y de realizar síntesis proteica. Su ciclo vital se inicia inyectando su genoma (DNA o RNA) a la célula hospedadora que cesa en su actividad normal para poner su reserva energética y su maquinaria de biosíntesis al servicio del genoma intruso. La estrategia del ácido nucleico en su hospedador es la de hacer numerosas copias de sí mismo mediante polimerasas propias o celulares, e inducir la síntesis de las proteínas que le envuelven (capsómeros), para después autoensamblarse formando los viriones, que salen de la célula y pasan a las células contiguas donde repiten el ciclo parasitario.

Por las razones que se acaban de indicar, los virus, en el laboratorio, únicamente pueden propagarse en cultivos celulares.

Principales virus patógenos

Los virus se clasifican por sus características biológicas: tipo de ácido nucleico (DNA/RNA), simetría de la cápside (icosaédrica o helicoidal) y presencia de envoltura (envueltos o desnudos). Sin embargo, frecuentemente en medicina también se agrupan en función de la patología que causan. En la breve descripción de los principales virus de interés médico que se efectúa a continuación se ha optado preferentemente por el segundo criterio.

Virus respiratorios

Forman un amplio grupo heterogéneo, ya que poseen características biológicas diferentes. En conjunto constituyen la primera causa de enfermedad infecciosa en los humanos. Entre otros, destacan los virus de la gripe y el virus respiratorio sincitial, que son virus RNA envueltos, así como los rinovirus que son virus RNA desnudos y los adenovirus que están formados por DNA y son virus desnudos.

Los virus de la gripe y el virus respiratorio sincitial causan infecciones de curso clínico muy variable, como cuadros gripales, bronquiolitis o neumonía. Los rinovirus suelen causar rinitis (resfriado nasal) de curso benigno. Los adenovirus causan, además de infecciones respiratorias, conjuntivitis y enteritis.

Otros virus RNA envueltos, biológicamente próximos a los de la gripe y al respiratorio sincitial son los virus del sarampión y de la parotiditis, que causan dos cuadros clínicos muy característicos. Aunque pueden empezar como una infección respiratoria, el primero da lugar a un exantema típico (sarampión) y el segundo a la inflamación de las glándulas salivales (parotiditis) que se observan aumentadas de tamaño.

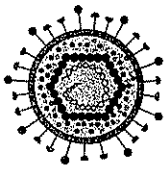
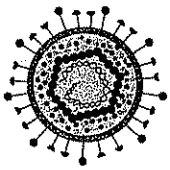
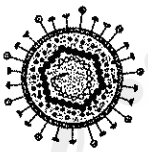
Enterovirus: virus con acción patógena muy heterogénea

Entre los virus RNA, icosaédricos y desnudos se encuentra un género muy interesante, el de los enterovirus. De pequeño tamaño, resistentes en el medio ambiente y de replicación rápida por tener un genoma de RNA de po-

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 2-11

Principales virus DNA envueltos de interés en medicina

Microorganismo (Nombre común)	Aspecto	Localización principal	Patología más frecuente	Observaciones
Human herpesvirus 1 *Human herpesvirus 2* (Virus del herpes simple 1 y 2)		Piel Mucosas SNC	Herpes labial y genital	Virus latentes que pueden reactivarse Encefalitis (VHS-1)
Human herpesvirus 3 (Virus de la varicela-zóster)		Piel Mucosas Sistema nervioso central	Varicela Zóster	Virus latente que puede reactivarse (zóster)
Human herpesvirus 4 (Virus de Epstein-Barr)		Linfocitos B	Síndrome mononucleósico	Virus latente que puede reactivarse Potencial oncogénico
Human herpesvirus 5 (Citomegalovirus humano)		Diversos órganos	Síndrome mononucleósico	Virus latentes que pueden reactivarse Puede causar infección congénita
Hepatitis B virus (Virus de la hepatitis B)		Hígado	Hepatitis B	Transmisión parenteral Infección que puede ser persistente (crónica) Potencial oncogénico

laridad positiva que, por tanto, actúa directamente como mensajero. Pocos virus causan un abanico tan amplio y variado de enfermedades como los enterovirus: parálisis (poliomielitis), meningitis, miositis, exantemas, enantemas, conjuntivitis e infecciones respiratorias. Efectivamente, algunos enterovirus se incluyen entre los virus respiratorios por la frecuencia con que causan estas infecciones. De hecho los rinovirus, que son un grupo típico de virus respiratorios, se han reclasificado e incluido dentro del género *Enterovirus* por la semejanza en sus características biológicas, lo que no está en desacuerdo con el carácter de virus respiratorios de algunos enterovirus, como se acaba de indicar.

Virus de las hepatitis

Los virus que causan específicamente hepatitis, son los virus de las hepatitis A, B, D, C y E.

Las hepatitis clínicamente se caracterizan por causar astenia intensa, ictericia y coluria.

La clave para la sistematización de las hepatitis en términos clínico-epidemiológicos se basa en dos aspectos: *1)* la transmisión oral y la ausencia de evolución a la cronicidad (A y E), y *2)* la transmisión parenteral y la capacidad de persistencia y de evolución a la cronicidad, pudiendo producir cirrosis y hepatocarcinoma (B, D y C).

El virus de la hepatitis A es un virus RNA, desnudo, resistente, que forma parte de la misma familia en la que se sitúan los enterovirus, de donde su semejanza biológica con ellos, y sin embargo posee un perfil patogénico absolutamente restringido causando únicamente hepatitis.

El virus de la hepatitis E es semejante en muchos aspectos clínicos al de la A.

El virus de la hepatitis B es muy interesante desde el punto de vista biológico, formado por DNA de doble cadena incompleta, su replicación es compleja y requiere de una retrotranscriptasa (transcriptasa inversa), su cápside es icosaédrica y el virión es envuelto.

El virus de la hepatitis D, también conocido como virus delta o deltavirus, solo puede multiplicarse en células en las que simultáneamente se esté multiplicando el B, es decir en coinfección. Su genoma es RNA que se halla recubierto por los capsómeros del virus de la hepatitis B, dependiendo de ellos para formar el virión.

El virus de la hepatitis C tiene diversas características epidemiológicas y clínicas semejantes al de la B, como

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 2-12

Principales virus DNA desnudos de interés en medicina

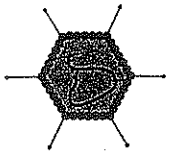
Microorganismo (Nombre común)	Aspecto	Localización principal	Patología más frecuente	Observaciones
Human adenovirus (Adenovirus)		Vía respiratoria Ganglios linfáticos	Infección respiratoria Conjuntivitis Enteritis	Se ha utilizado como vector genético Es oncogénico para algunos animales
Human papillomavirus (Virus del papiloma humano)		Piel Mucosas	Verrugas Carcinoma de cérvix	Los genotipos 16 y 18 son oncogénicos para los humanos

TABLA 2-13

Principales virus RNA con transcriptasa inversa (Retrovirus) de interés en medicina

Microorganismo (Nombre común)	Aspecto	Localización principal	Patología más frecuente	Observaciones
Human immunodeficiency virus (Virus de la inmunodeficiencia humana)		Linfocitos T CD4	Síndrome de la inmunodeficiencia humana	Frecuentes y graves infecciones oportunistas

son la transmisión parenteral y la capacidad de persistencia; pero biológicamente es muy diferente: es un virus formado por RNA con cápside icosaédrica y envuelto.

Semejante a él desde el punto de vista biológico está el virus de la rubéola causante de esta enfermedad exantemática así como numerosos virus transmitidos por artrópodos.

Virus enteropatógenos

Los virus enteropatógenos como el rotavirus y los norovirus causan vómitos y diarrea. Los rotavirus tienen una estructura característica ya que su genoma está formado por 11 segmentos de RNA de doble cadena, poseen una cápside icosaédrica formada por tres capas y son desnudos. Dan lugar a casos esporádicos de enteritis y en los climas templados son más frecuentes en invierno, a diferencia de las diarreas causadas por bacterias como salmonelas y campilobacter que son más frecuentes durante el verano y el otoño.

Los norovirus (virus de Norwalk y otros) son virus que recuerdan los picornavirus: su genoma está formado por RNA y son icosaédricos, desnudos y pequeños. Son los agentes más frecuentes de brotes de enteritis causados por alimentos.

Herpesvirus

Forman una amplia familia que incluye a los virus del herpes simple 1 y 2, el virus de la varicela-zóster, el virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus entre otros. Están formados por DNA bicatenario, son icosaédricos y envueltos. Causan procesos muy variados dependiendo del virus (herpes oral o genital, varicela, mononucleosis, etc.), pero tienen en común que tras la primoinfección persisten toda la vida en latencia en el organismo humano y pueden reactivarse.

Papilomavirus

Los virus del papiloma humano son virus DNA, icosaédricos y desnudos. Producen verrugas de diversas características y algunos genotipos producen cáncer en el cérvix uterino.

Retrovirus: virus de la inmunodeficiencia humana

El síndrome de la inmunodeficiencia adquirida esta causado por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Es un retrovirus formado por RNA con una cápside de forma troncocónica y envuelto. Los retrovirus tienen interés en biología porque en ellos se descubrió la existencia de una retrotranscriptasa (transcriptasa inversa), que es una polimerasa que permite sintetizar DNA tomando como molde el RNA.

En las **tablas 2-9** a **2-13** se recogen los principales virus patógenos para los humanos.

Tratamiento y profilaxis

Existen diversos antivíricos de eficacia variable para el tratamiento de la gripe, de los virus del herpes y de las hepatitis. Sin embargo, el campo donde se ha efectuado

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

más progresos es en el diseño de antirretrovíricos para combatir el HIV.

La prevención y erradicación de algunas enfermedades víricas mediante vacunas es uno de los hitos más notables de la medicina. Entre estas vacunas destacan la antivariólica, las dirigidas frente a la poliomielitis, las hepatitis A y B, el sarampión, la parotiditis, la rubéola, los papilomavirus oncogénicos, la fiebre amarilla y la rabia.

PROTOZOOS

Bajo el término de protozoo se engloba a los seres vivos eucariotas, unicelulares y heterótrofos, que forman parte del reino *Protista (Protoctista)*. Ello significa que no incluye a las algas unicelulares que son autótrofas (fotosintetizadoras), ni a los hongos unicelulares, aunque son heterótrofos, por sus diferencias estructurales (pared y órganos de motilidad) y fisiológicas (procesos de división celular y otros). Algunos biólogos han definido el reino protoctista por exclusión, como aquel que engloba a todos los seres eucariotas que no son ni plantas, ni hongos, ni animales.

Características biológicas

Para la clasificación de los protozoos de interés en medicina se han utilizado muchos criterios, pero uno de los más tradicionales, y útil para nuestro propósito, es el que se basa en los órganos de movilidad, con este criterio se han definido cuatro grupos:

- Amebas. Se mueven mediante seudópodos.
- Flagelados. Se mueven mediante flagelos.
- Ciliados. Su movilidad se debe a la posesión de cilios.
- Apicomplexa. Este grupo no se define por su movilidad, sino por poseer un órgano específico de localización apical, el apicoplasto, para penetrar al interior de las células donde obligatoriamente viven.

El tamaño de los protozoos es muy variable y oscila entre 3 y 100 µm.

Los protozoos que para pasar de un hospedador a otro lo hacen a través del medio ambiente adoptan formas de resistencia denominadas quistes.

Ciclos vitales. Algunos parásitos (protozoos y helmintos) desarrollan ciclos vitales de diversa complejidad en uno o más hospedadores; en los que desarrollan diferentes estadios morfológicos, fisiológicos y reproductivos.

Reproducción. Algunos protozoos se reproducen asexualmente y otros combinan ciclos de reproducción asexual y sexual. En los protozoos con reproducción sexual el hospedador en el que ésta tiene lugar se denomina hospedador definitivo y el hospedador u hospedadores en los que no tiene lugar la reproducción sexual se denominan intermediarios.

Visualización y cultivo. Los protozoos, tanto en su forma vegetativa como quística, se observan muy bien en fresco mediante el microscopio óptico; pero en ocasiones, según el protozoo a observar se utilizan diferentes tinciones, entre ellas la de Giemsa. Aunque los protozoos pueden crecer en diferentes medios, el cultivo es un procedimiento poco usado para el diagnóstico.

Principales protozoos de interés en medicina

Los protozoos se han agrupado según la topografía de sus infecciones. Algunos causan infecciones localizadas en el tubo digestivo y el aparato genital y otros infecciones sistémicas.

Infecciones intestinales

Los principales protozoos causantes de infección intestinal (enteritis) son la giardia *(Giardia duodenalis)* que es un flagelado, que tiene una distribución universal y una ameba *(Entamoeba histolytica)*, que al invadir el intestino grueso produce grandes lesiones ulceradas y sangrantes. Ambos protozoos forman quistes. La giardia y la entamoeba tienen como único reservorio el humano. *E. histolytica* se encuentra en zonas tropicales con escasas medidas higiénicas.

Infecciones genitales

La tricomonas *(Trichomonas vaginalis)* es un flagelado que produce vaginitis en la mujer y uretritis en el varón. Se transmite por contacto directo (sexual) por lo que no forma quistes. Tiene a los humanos como único reservorio.

Infecciones sistémicas

Otros protozoos patógenos parasitan a los humanos penetrando al interior de los tejidos e invadiendo diferentes órganos, produciendo parasitosis sistémicas.

Las leishmanias (*Leishmania infantum* y otras) son flagelados que producen infecciones de la piel, como el botón de Oriente y sistémicas como el kala-azar. Las leishmanias tienen como reservorio a los cánidos, entre los que se transmiten a través de mosquitos (flebótomo); cuando estos pican al hombre le transmiten el parásito.

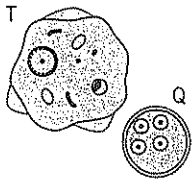
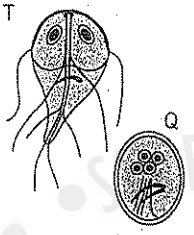
Otros flagelados de interés son los tripanosomas, que transmitidos por artrópodos causan en África la enfermedad del sueño *(Trypanosoma brucei)* y en América Central y del Sur la enfermedad de Chagas *(Trypanosoma cruzi)*. Poseen un reservorio animal.

El toxoplasma *(Toxoplasma gondii)* es un protozoo apicomplexa de distribución universal que tiene su reservorio en los felinos y en las personas sanas produce una enfermedad muy benigna (síndrome febril autolimitado). Sin embargo, cuando en la década de los 60 se descubrió que podía atravesar la barrera placentaria y produ-

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 2-14

Principales protozoos de interés en medicina

Microorganismo (Nombre común)	Aspecto	Localización principal	Patología más frecuente	Observaciones
Amebas				
Entamoeba histolytica (Ameba)		Intestino	Enterocolitis (Disentería) Absceso hepático	Distribución geográfica restringida T: forma trofozoica Q: forma quística
Flagelados				
Giardia duodenalis (Giardia)		Intestino	Enteritis	Frecuente en la infancia Brotes en guarderías T: forma trofozoica Q: forma quística
Trichomonas vaginalis (Tricomonas)		Vagina Uretra	Vaginitis Uretritis	Enfermedad de transmisión sexual No forma quistes
Leishmania spp. (Leishmania)		Roedores salvajes Cánidos Transmisión por flebótomos	Leishmaniasis	Formas clínicas cutáneas y sistémicas
Trypanosoma spp. (Tripanosoma)		Variable según la especie Transmisión por insectos	Tripanosomiasis africana (*T. brucei*) y americana (*T. cruzi*)	*T. cruzi* puede producir infección congénita
Apicomplexa				
Toxoplasma gondii (Toxoplasma)		Félidos	Toxoplasmosis (Síndrome mononucleósico)	Puede persistir reactivándose en pacientes inmunodeprimidos Puede producir infección congénita
Plasmodium spp. (Plasmodio)		Mosquitos Hematíes humanos	Paludismo (Malaria)	Enfermedad de distribución restringida

cir enfermedad congénita, este parásito pasó a primer plano y fue exhaustivamente estudiado por grupos de parasitólogos franceses y estadounidenses. Esos estudios se prolongaron y ampliaron cuando unos años después se constató que la toxoplasmosis es una infección que puede ser devastadora en los pacientes con sida y con otras enfermedades que causan inmunosupresión.

Sin duda, el paludismo, que está causado por plasmodios *(Plasmodium falciparum, P. ovale, P. malariae, P. vivax, P. knowlesi)*, es el paradigma de la infección invalidante en los países tropicales no desarrollados. Esta enfermedad constituye una fuente de dolor y es (entre otras causas) un importante impedimento para el desarrollo social y económico. El hombre es el único reservorio de estos protozoos que son transmitidos entre las personas a través de mosquitos anofelinos en los que tiene lugar su estadio de reproducción sexual, por lo que estos mosquitos son su hospedador definitivo.

Algunos protozoos como las amebas, los tripanosomas (enfermedad del sueño y de Chagas) y los plasmodios (paludismo) se hallan distribuidos únicamente en determinadas regiones del planeta.

SECRETARÍA DE Materia de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

En la **tabla 2-14** se recogen los principales protozoos de interés en medicina.

Tratamiento y profilaxis

Los medicamentos antiprotozoarios son muy heterogéneos y por tanto difíciles de clasificar basándose en su estructura química.

Aunque las resistencias de los protozoos a estos medicamentos no son frecuentes, cabe destacar que algunas especies de plasmodio presentan resistencias frente a los antipalúdicos de primera elección.

No existen vacunas antiprotozoarias, a pesar de los esfuerzos que se están realizando para el desarrollo de una vacuna antipalúdica.

HELMINTOS

Con el término helminto o verme suele hacerse referencia genérica a los animales invertebrados que tienen aspecto de gusano; los cuales, como el resto de animales, están formados por células eucariotas. En su estadio adulto los helmintos de interés en medicina son visibles macroscópicamente, pero sus huevos y las larvas que se originan de ellos son microscópicos.

El hombre puede ser parasitado bien por las formas adultas de algunos helmintos o por las formas larvarias de otros, lo que depende de la especie de helminto; siendo el hospedador definitivo cuando alberga la forma adulta, hospedador intermediario cuando alberga la forma larvaria.

Características biológicas

Los helmintos patógenos para el hombre pertenecen a dos grandes grupos: los platelmintos y los nematodos.

Los platelmintos o gusanos planos son muy primitivos, la mayoría son parásitos de los vertebrados. Los nematodos son gusanos redondos, más evolucionados, enormemente abundantes, de los que existen muchos representantes de vida libre y otros parásitos de plantas y animales.

Reproducción. Todos los helmintos se reproducen sexualmente. La mayoría presentan diferenciación de sexos (hembra y macho), pero algunos son hermafroditas. La reproducción sexual tiene lugar en el hospedador definitivo, formando huevos de los que se originan las larvas, algunas de las cuales requieren varios hospedadores intermediarios para completar en ellos su desarrollo hasta transformarse en adultos en el hospedador definitivo.

Visualización y cultivo. Los helmintos adultos son visibles a simple vista ya que poseen tamaños que oscilan entre unos milímetros y varios metros. Los huevos y las formas larvarias son microscópicos, pero por su tamaño y características, salvo en contadas excepciones no requieren ser teñidos para observarlos al microscopio. El cultivo de los huevos de helminto no tiene utilidad para el diagnóstico de estas parasitosis.

Principales helmintos de interés en medicina

Platelmintos

Entre los helmintos planos las tenias de la especie humana (*Taenia solium* y otras), que miden varios metros de longitud, parasitan el tubo digestivo, la fasciola *(Fasciola hepatica)* parasita las vías biliares y los esquistosomas (*Schistosoma mansoni* y *S. haematobium*) las vénulas de los plexos abdominales. Todos ellos tienen en el hombre su hospedador definitivo.

Nematodos

Entre los gusanos redondos que pueden parasitar el tubo digestivo del hombre están los oxiuros *(Enterobius vermicularis)*, los áscaris *(Ascaris lumbricoides)* y los estrongiloides *(Strongyloides stercoralis)*. Las filarias son las principales causantes de parasitosis hemotisulares: son transmitidas por artrópodos e invaden la sangre y los tejidos para producir helmintiasis sistémicas.

La triquina tiene su reservorio en diversos animales como ratas, cerdos, jabalíes y otros. Alcanza al hombre a través del consumo de carne de cerdo o jabalí. Durante la infección, las formas adultas se localizan en el intestino, pero las larvas que se originan de ellas circulan para enquistarse en los músculos voluntarios.

Algunos helmintos se hallan distribuidos únicamente en determinadas regiones del planeta. En Europa Occidental y América del Norte las helmintiasis son excepcionales en particular en las áreas urbanas.

En la **tabla 2-15** se recogen los principales helmintos de interés en medicina.

Tratamiento

Existen diversos medicamentos antihelmínticos. No se dispone de vacunas preventivas para las helmintiasis.

ARTRÓPODOS

Los artrópodos son animales invertebrados de simetría bilateral y tamaño variable y la mayoría de los de interés sanitario son visibles a simple vista.

Característicamente, están recubiertos por un exoesqueleto quitinoso, duro, y tienen apéndices articulados (artro-podos = pies articulados); algunos disponen de antenas o quelíceros. Poseen diferenciación sexual (machos y hembras). El cuerpo se divide en tres grandes segmentos, la cabeza el tórax y el abdomen, que no siempre se hallan separados entre sí.

SECRETARÍA DE Estudiantes CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 2-15

Principales helmintos de interés en medicina

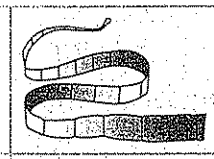
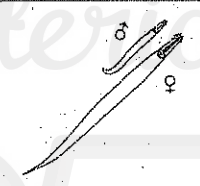
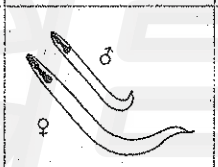
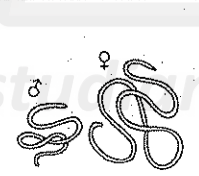
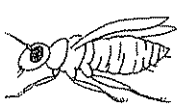
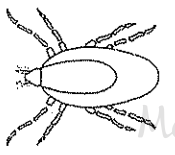
Microorganismo (Nombre común)	Aspecto	Localización principal	Patología más frecuente	Observaciones
Platelmintos				
Taenia solium (Tenia)		Intestino humano (Hospedador definitivo)	Parasitación intestinal	Puede causar cisticercosis
Schistosoma spp. (Esquistosoma)		Plexos mesentéricos y vesicales humanos (Hospedador definitivo)	Esquistosomiasis Enfermedad de evolución crónica	Distribución restringida según la especie
Nematodos				
Ascaris lumbricoides (Áscaris)		Intestino humano (Hospedador definitivo)	Ascaridiasis (parasitosis intestinal)	La forma adulta se localiza en el tubo digestivo después de que las larvas hayan madurado en el pulmón
Enterobius vermicularis (Oxiuro)		Intestino humano (Hospedador definitivo)	Oxiurosis (parasitosis intestinal)	Parasitosis más frecuente en la edad infantil
Strongyloides stercoralis (Estrongiloides)		Intestino humano (Hospedador definitivo)	Estrongiloidosis (parasitosis intestinal)	Restringido a regiones tropicales
Filarias humanas (Incluye varios géneros y especies)		Linfáticos Tejido celular subcutáneo Otras localizaciones según la especie Algunas larvas circulan por la sangre con periodicidad variable según la especie	Filariasis (cuadros clínicos muy variados según la especie)	Es característica la eosinofilia Distribución restringida según la especie

TABLA 2-16

Principales artrópodos de interés en medicina

Organismo	Estructura	Reservorio	Patología más frecuente	Observaciones
Insectos Mosquitos, moscas, piojos, pulgas, chinches, etc.		Vida libre	Transmisión de microorganismos patógenos	La lucha más eficaz para la erradicación de las infecciones transmitidas por artrópodos es la dirigida a los vectores
Arácnidos Garrapatas, ácaros de la sarna, ácaros del polvo y otros		Vida libre	Sarna Transmisión de microorganismos patógenos	Los ácaros domésticos causan alergias

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

En función de las características biológicas los artrópodos se han dividido en diversas clases. Las que poseen mayor interés en medicina son los insectos que incluyen a las moscas, mosquitos, pulgas, piojos y chinches y los arácnidos que comprenden a los ácaros y garrapatas (**Tabla 2-16**).

El principal interés sanitario de los artrópodos estriba esencialmente en el hecho de ser vectores de transmisión de diversos microorganismos patógenos causantes de enfermedades al hombre (peste, fiebre amarilla, paludismo, etc.).

ASPECTOS DE INTERÉS

En este capítulo se ha efectuado una presentación muy breve de algunos microorganismos de interés médico. Su finalidad es conocer las características más elementales de aquellos microorganismos que serán citados como modelo o ejemplo en los capítulos siguientes.

Por ello no se han incluido comentarios en este apartado de «Aspectos de interés» que se desarrollarán en los capítulos de la Parte II.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 3

Microbiota humana

- Introducción
- Microbiota humana normal
- Descripción de la microbiota normal
- Funciones de la microbiota normal
- Modificaciones de la microbiota autóctona

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

La superficie de la piel y de las mucosas respiratoria, digestiva y urogenital están colonizadas normalmente por diversos microorganismos que constituyen la «microbiota normal», también denominada coloquialmente «flora normal».

Estos microorganismos no producen enfermedad; por tanto, aparentemente su estudio no tendría gran interés en un curso de microbiología médica, cuya orientación esencial es la patología infecciosa. Sin embargo, por las razones que se expondrán más adelante algunos de los microorganismos de la flora normal causan infecciones con mayor frecuencia que muchos microorganismos patógenos.

MICROBIOTA HUMANA NORMAL

Los microorganismos de la microbiota normal para colonizar de modo estable la superficie de la piel y de las mucosas han de ser capaces de:

- Vivir extracelularmente.
- Adherirse específicamente a las células de los lugares que ocupan.
- Adaptarse a las condiciones físicas y nutritivas existentes en esos lugares (humedad, temperatura, pH, tensión de oxígeno y factores nutritivos).
- No ser erradicados activamente por el hospedador, para lo cual no han de producir ninguna alteración en los territorios en los que se hallan para no activar los mecanismos de defensa.

La adherencia se produce entre estructuras de superficie de los microorganismos, denominadas adhesinas y los receptores específicos de las células epiteliales, y también por la adhesión de algunas bacterias sobre otras previamente adheridas (coagregación). Normalmente cada territorio del organismo posee una flora diferenciada dependiente de los receptores celulares y las condiciones fisicoquímicas del territorio (pH, humedad, atmósfera, etc.).

Por otra parte, varios factores como la influencia de las hormonas sobre las células vaginales y la diferente alimentación según las edades (lactantes *versus* adultos) hace que la microbiota varíe con la edad en función del desarrollo fisiológico y por tanto la flora de la vagina de una niña no es igual a la de una mujer fértil y la flora del tubo digestivo de un lactante no es igual a la de un adulto con alimentación variada.

Al describir la microbiota normal hay que tener en cuenta que algunos microorganismos están en toda la población humana, como *Escherichia coli* y otros como *Staphylococcus aureus* en porcentajes variables de la misma; pero en conjunto todas las personas poseen una microbiota semejante.

DESCRIPCIÓN DE LA MICROBIOTA NORMAL

La gran mayoría de los microorganismos que componen la microbiota humana son bacterias; en mucha menor proporción pueden encontrarse levaduras y algún protozoo en el tubo digestivo.

En la **figura 3-1** se ofrece una visión de conjunto de las áreas colonizadas por la microbiota normal y en la **tabla 3-1** se indican los principales microorganismos y su localización.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 3-1

Microbiota normal

Territorio		Microorganismo			Colonización[a]
Piel		Bacterias	Aer	*Staphylococcus epidermidis* y otros Corinebacterias	100%
			An	*Propionibacterium acnes*	
***Fosas* nasales**		Bacterias	Aer	*Staphylococcus aureus*[b] *Staphylococcus epidermidis* y otros	20-50%
Tubo digestivo	**Orofaringe**	Bacterias	Aer	Estreptococos del grupo viridans Neisserias comensales *Neisseria meningitidis*[b] *Streptococcus pneumoniae*[b] *Haemophilus influenzae*[b] *Streptococcus pyogenes*[b]	5-10% 20-40% niños, 5-10% adultos 3-5% 20%
			An	*Prevotella, Fusobacterium* y *Actinomyces*[c]	
	Boca	Bacterias	Aer	Estreptococos del grupo viridans	
			An	*Peptostreptococcus, Prevotella, Porphyromonas, Fusobacterium*	
	Intestino	Bacterias	Aer	*Escherichia coli*[d] *Enterococcus faecalis, E. faecium*	
			An	*Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas, Fusobacterium, Bifidobacterium, Eubacterium, Lactobacillus, Clostridium perfringens*[b], *Clostridium difficile*[b]	3-8% adultos, 15-70% neonatos
		Levaduras		*Candida albicans*	
		Protozoos		*Entamoeba coli*	
Uretra		Bacterias	Aer	*Staphylococcus epidermidis* y otros Corinebacterias	
Vagina		Bacterias	Aer	*Lactobacillus* (Bacilos de Döderlein)	

Se señalan tan solo algunas de las especies o grupos de entre las numerosísimas existentes en esos territorios.
[a]Porcentaje de personas sanas colonizadas por bacterias. Estos datos son orientativos; varían con la edad, el área geográfica o el grupo estudiado y para una misma persona son variables en el tiempo.
[b]Bacterias potencialmente patógenas (v. **Recuadro 3-1**).
[c]Se encuentran en las criptas amigdalares, en los surcos gingivodentales y otras zonas resguardadas del oxígeno.
[d]También se encuentran otras enterobacterias como *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae* o *Citrobacter freundii*. Algunas especies como *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii* y *Aspergillus fumigatus,* desde el medio ambiente pueden colonizar el tubo digestivo de modo transitorio.
Aer: bacterias aerobias. An: bacterias anaerobias estrictas.

La piel

En la piel la cantidad de microorganismos es menor que en otras localizaciones debido a su sequedad y la presencia de ácidos grasos de acción bactericida. Está formada, casi exclusivamente por estafilococos. El género *Staphylococcus,* formado por cocos grampositivos, incluye numerosas especies, pero hay dos de gran importancia *Staphylococcus aureus* que se halla preferentemente en la mucosa nasal y *Staphylococcus epidermidis* que es la bacteria más abundante de la piel.

Las zonas internas de los conductos excretores de las glándulas sebáceas son anaerobias por hallarse selladas por la secreción grasa, en ellas se encuentran bacilos grampositivos anaerobios como *Propionibacterium acnes.* Se considera que esta bacteria participa en el desarrollo del acné.

Las manos, además de poseer la flora normal propia de la piel, pueden ser vehículo de transmisión de microorganismos de una persona a otra (**figura 3-2**).

Vía respiratoria

En el aparato respiratorio solo existe flora microbiana en las vías superiores, es decir en las fosas nasales, la nasofaringe y la orofaringe. La tráquea, los bronquios y los pulmones son territorios desprovistos de microorganismos.

La región anterior de las fosas nasales refleja la flora cutánea; sin embargo, en ella predomina *Staphylococcus aureus,* que tiene en esa zona su reservorio habitual. La frecuencia de colonización de esta especie es del 20-50% de la población normal y en mayor propor-

Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

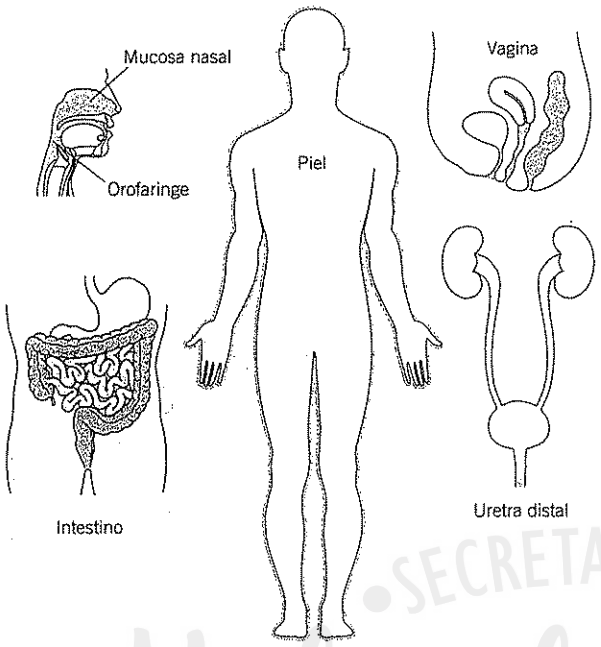


FIGURA 3-1 Microbiota normal.

En esta figura se señalan las zonas del cuerpo humano que están colonizadas por la flora normal. Prácticamente la totalidad de los microorganismos que forman la microbiota normal son bacterias.

En la piel predominan los estafilococos. En la boca se encuentran estreptococos viridans, lactobacilos y neisserias. En el intestino, donde hay la mayor concentración de microorganismos, predominan las bacterias anaerobias como bacteroides y facultativas como el colibacilo. En la uretra distal hay estafilococos y colibacilos. En la vagina se encuentran abundantes lactobacilos.

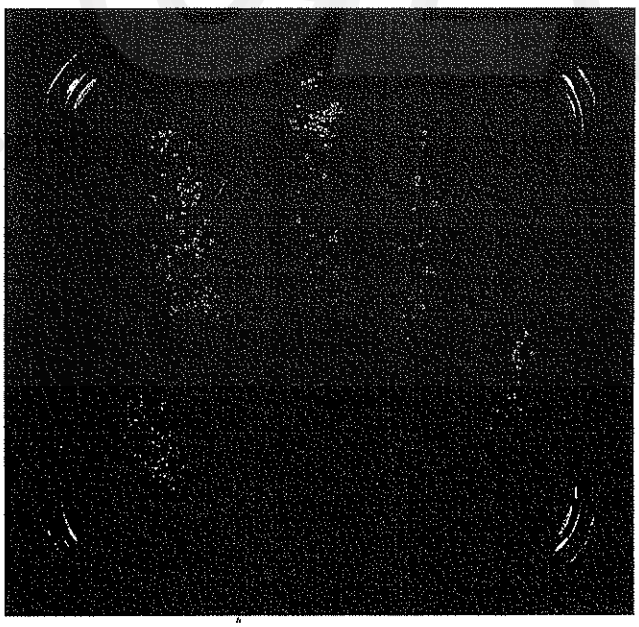


FIGURA 3-2 Flora cutánea.

Se han puesto los dedos sobre un medio de cultivo sólido que posteriormente se ha incubado, pudiendo observarse el crecimiento de las bacterias que se hallan en las manos.

Esta imagen no solo es un testimonio de la flora normal, sino una invitación a reflexionar como con las manos se pueden transmitir bacterias de una a otra persona.

RECUADRO 3-1

Microorganismos patógenos y flora normal

Aunque la flora comensal, por definición, está formada por microorganismos no patógenos, en una proporción variable de personas puede encontrarse en ella microorganismos potencialmente patógenos, es decir, capaces de producir enfermedad, como son *Staphylococcus aureus* en la mucosa nasal; meningococo, neumococo, estreptococo del grupo A y *Haemophilus influenzae* en la orofaringe, así como estreptococo betahemolítico del grupo B en la vagina.

Por tanto, constituye una paradoja la existencia, durante largo tiempo o incluso durante toda la vida, de estas bacterias patógenas en personas a las que no producen enfermedad y en muchos casos no la causarán jamás; pero si la causan suele ser grave.

Una explicación de este hecho podría ser que estas bacterias tienen gran potencial patógeno una vez que han penetrado al interior del organismo, pero tienen gran dificultad para atravesar la piel y las mucosas intactas y solo se produce la infección cuando algún factor facilita su penetración como microtraumas en la piel (produciéndose celulitis por *S. aureus*), microlesiones en la orofaringe (faringitis por estreptococo betahemolítico A) o microaspiración de saliva (neumonía por neumococo).

En algún caso su acción patógena depende de un conjunto de factores más o menos complejos, como en *Clostridium difficile* cuyas toxinas no afectan a los lactantes, probablemente porque carecen de receptores para ellas, pero en los adultos tras la administración de antibióticos se produce un sobrecrecimiento del microorganismo e incremento de la producción de toxinas que causa una enteritis de gravedad variable.

Otra posible explicación sería que la acción patógena de estos microorganismos podría deberse a alteraciones funcionales transitorias de los mecanismos de defensa incluyendo la inmunidad; por ejemplo, se ha observado la aparición de faringitis estreptocócica o recidivas del herpes simple tras situaciones de estrés que podían causar inmunodeficiencia transitoria.

No se puede descartar que a lo largo del proceso de interacción entre el microorganismo y el hospedador, por razones desconocidas, se induzca la expresión de factores de virulencia que faciliten la penetración del microorganismo, desencadenando la acción patógena; en tanto que si no se produce la inducción no causan enfermedad.

Otra posibilidad, que no estaría en contradicción con las anteriores, sería que en estas especies bacterianas hay subgrupos (clones) más patógenos que otros, siendo los no patógenos los que colonizan de manera estable sin causar enfermedad y la enfermedad solo se produciría con la llegada de un clon patógeno exógeno.

ción en el personal hospitalario. La colonización por esta bacteria puede ser estable o intermitente.

En la faringe la microbiota normal está formada principalmente por diversos estreptococos del grupo viridans y neisserias, que son bacterias comensales. Sin embargo, en la faringe, junto a la flora comensal, pueden hallarse bacterias con potencial patógeno como *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) y *Streptococcus pyogenes* (estreptococo del grupo A) que son cocos grampositivos y *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* (meningococo) que son bacilos y cocos gramnegativos respectivamente (Recuadro 3-1).

SECRETARÍA DE ESTUDIANTES
Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

En los surcos gingivodentales y en las criptas amigdalares pueden encontrarse bacterias anaerobias estrictas como cocos grampositivos *(Peptostreptococcus)* y bacilos gramnegativos como *Bacteroides* y *Fusobacterium* entre otros.

Tubo digestivo

El tubo digestivo es el lugar donde residen mayor número de microorganismos de la microbiota autóctona. En el tubo digestivo no hay una población microbiana homogénea, ya que, a lo largo de él, la microbiota varía en función de las sustancias excretadas, como la bilis y el jugo pancreático, del pH y la tensión de oxígeno, así como de los receptores de las células intestinales para las adhesinas microbianas.

En la boca hay una población formada en general por estreptococos viridans, neisserias y lactobacilos; aunque es muy variable según la localización estudiada. Particularmente interesante es la agregación bacteriana que constituye la placa dental que se localiza sobre la dentina; cuando en esa agregación predomina *Streptococcus mutans*, la intensa acidificación local, junto a otros factores, facilita la producción de caries (v. cap. 53).

En los espacios gingivodentales, prácticamente virtuales en las personas sanas, existen bacterias anaerobias como *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* y *Fusobacterium*.

En el estómago vacío la flora es mínima debido a la acidez de su contenido (~10^3 por gramo de jugo gástrico). En él pueden hallarse bacterias como *Helicobacter pylori* que situado en el espesor del moco produce una potente ureasa que alcaliniza su entorno, neutralizando la acidez gástrica lo que le permite vivir en un ambiente tremendamente hostil para la mayoría de microbios.

Helicobacter pylori, se encuentra en alrededor del 50% de la población adulta y se asocia a procesos patológicos graves como la gastritis, la úlcera gástrica y duodenal, así como el cáncer de estómago, por lo que no puede considerarse un comensal, sino un patógeno; aunque probablemente a la acción de la bacteria se suman otros factores del hospedador poco precisados.

A partir del estómago el número de bacterias va incrementando progresivamente. En el intestino delgado existe un número moderado de microorganismos, en particular en los tramos superiores debido entre otros factores a la presencia abundante de bilis que inhibe a muchos microorganismos.

La mayor cantidad de bacterias reside en el intestino grueso y en el ciego. El 30 al 40% del peso de las heces humanas corresponde a microorganismos lo que significa que hay entre 10^{11}-10^{12} bacterias por gramo de contenido intestinal. Según el tramo del intestino, entre el 99 y el 99,9% de las bacterias son anaerobias estrictas. Las más abundantes son bacilos gramnegativos pertenecientes a los géneros *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas* y *Fusobacterium* junto a bacilos grampositivos no esporulados como *Eubacterium* y *Lactobacillus*, así como esporulados del género *Clostridium*. En este último género cabe destacar *Clostridium perfringens* y *C. difficile* por su potencial patógeno.

En el colon las especies aerobias y anaerobias facultativas están presentes a razón de 1 a 1.000 en relación con las especies anaerobias estrictas. La mayoría de estas especies facultativas pertenecen a la familia *Enterobacteriaceae* formada por bacilos gramnegativos como *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* y otras. Entre la flora facultativa también se hallan en abundancia las especies de *Enterococcus* (*Enterococcus faecalis* y *E. faecium*) que son cocos grampositivos.

En el intestino del 50% de las personas hay arqueas, siendo las metanógenas el grupo dominante.

Flora uretral

La uretra distal está colonizada por una escasa cantidad de microorganismos principalmente *S. epidermidis* y corinebacterias junto a enterobacterias como *E. coli* y enterococos.

Flora vaginal

La flora normal de la vagina esta influenciada por las hormonas. Durante el período fértil está compuesta predominantemente por distintas especies de bacilos grampositivos del género *Lactobacillus* (bacilos de Döderlein).

El nivel de estrógenos produce un efecto de proliferación del epitelio vaginal con aumento de la secreción de glucógeno. El glucógeno es metabolizado por los lactobacilos produciendo ácido láctico que causa un descenso del pH dando lugar a una autoselección, ya que las especies de *Lactobacillus* crecen muy bien a pH ácido que dificulta la implantación de otros microorganismos que no toleran pH bajos.

Ocasionalmente se pueden encontrar también estreptococos y entre ellos *Streptococcus agalactiae* (estreptococo betahemolítico del grupo B) el cual implica riesgo de infección para el recién nacido.

Durante la gestación se produce un aumento de los lactobacilos y la aparición o aumento del número de levaduras *(Candida)*.

Durante el período prepuberal o durante la menopausia, con una mucosa no sometida a efectos hormonales, la flora vaginal es muy diferente, disminuyendo o desapareciendo los lactobacilos.

FUNCIONES DE LA MICROBIOTA NORMAL

El conocimiento de las funciones fisiológicas de la microbiota autóctona se ha basado, fundamentalmente, en el estudio de animales nacidos por cesárea estéril y mante-

SECRETARÍA DE Material Estudio Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 3-2
Probióticos y prebióticos

Los probióticos y prebióticos representan una aproximación no farmacológica al tratamiento y prevención de diversas enfermedades, que en los últimos años ha despertado un creciente interés tanto entre los profesionales sanitarios como entre la población general.

Bajo el nombre de probióticos se hace referencia a microorganismos vivos cuya ingesta es beneficiosa para la salud. Las propiedades beneficiosas de los probióticos serían consecuencia de los efectos de estos microorganismos sobre la flora existente previamente en el intestino y de su interacción con el hospedador, especialmente con el sistema inmunológico. Los prebióticos, en cambio, son ingredientes no digeribles de los alimentos cuya ingesta estimula selectivamente el crecimiento y/o actividad de determinadas bacterias intestinales que como los probióticos tienen el potencial para mejorar la salud del hospedador. Es decir, cuando se habla de probióticos, se trata de microorganismos vivos, generalmente bacterias del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y cuando se habla de prebióticos, se hace referencia a tipos específicos de azúcares o fibras, como la lactulosa que es un azúcar compuesto por fructosa y galactosa, que no son hidrolizados por lo que no son absorbidos, pero a nivel del colon estimulan el crecimiento selectivo de bacterias beneficiosas para determinados procesos patológicos, como, entre otras, las bifidobacterias, los estreptococos y los lactobacilos. También pueden administrarse combinaciones de ambos, probióticos y prebióticos, a las que se denominan «simbióticos».

Para ejercer sus efectos beneficiosos, los microorganismos probióticos deben poseer diferentes propiedades, como son capacidad de supervivencia y estabilidad en el tubo digestivo del hospedador, aporte de lactasa bacteriana, inhibición de bacterias intestinales potencialmente patógenas y modulación del sistema inmunológico. Entre los efectos inmunomoduladores destacan: el aumento de la capacidad fagocítica de los neutrófilos, el aumento en la síntesis de inmunoglobulinas y la disminución de la síntesis de citocinas proinflamatorias. Los dos primeros efectos, junto a la inhibición de bacterias intestinales potencialmente patógenas por acción de diversas bacteriocinas hacen que los probióticos sean especialmente interesantes como alternativa a los antibióticos en el tratamiento y prevención de enfermedades infecciosas, sobre todo aquellas cuya puerta de entrada es intestinal.

La disminución en la síntesis de citocinas proinflamatorias puede explicar que algunos probióticos puedan ser útiles para el tratamiento de determinadas enfermedades inflamatorias crónicas.

Debido a la gran cantidad de información, que no siempre tiene la calidad científica requerida, y a la gran cantidad de probióticos con efectos diferentes entre ellos, no es fácil determinar la eficacia de estos tratamientos. Sin embargo, existen estudios rigurosos que han demostrado la utilidad de algunos probióticos en diferentes procesos patológicos, entre los que destacarían en el campo de la gastroenterología: el tratamiento de la intolerancia a la lactosa (debido al aporte de lactasa exógena), la prevención y el tratamiento de la diarrea por rotavirus en niños, la prevención de la diarrea por antibióticos (asociada o no a *Clostridium difficile*) y la prevención de brotes en la enfermedad inflamatoria intestinal. Otras situaciones en las que los probióticos han demostrado eficacia son: la prevención de infecciones urogenitales en mujeres, la prevención de la atopia o el tratamiento de la hipercolesterolemia.

Es importante insistir en que los diferentes probióticos poseen cualidades distintas entre sí, y por tanto efectos diferentes. Es decir, que un determinado microorganismo sea útil en una situación concreta, no quiere decir que lo sea en otra. Y que un probiótico sea eficaz en un determinado proceso patológico no implica que otro probiótico diferente también lo sea.

Este es un campo con enormes posibilidades de investigación y sobre el que sin duda en los próximos años se producirán importantes avances que ayuden a establecer con rigurosidad las indicaciones de los diferentes probióticos y prebióticos.

Dr. Germán Soriano
Servicio de Patología Digestiva,
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CIBERehd, Barcelona

nidos en condiciones de total esterilidad (animales axénicos). Estos animales son viables, pero en ellos se observa un menor desarrollo del sistema linfoide y del sistema retículo endotelial, una tasa inferior de inmunoglobulinas en el plasma, un incremento de la susceptibilidad a las infecciones y la aparición de alteraciones estructurales en el tubo digestivo, con adelgazamiento de la pared intestinal y aumento de tamaño del ciego. Este último fenómeno es reversible al implantar la flora normal. Esto permite suponer que, colectivamente, la microbiota comensal colabora en el desarrollo fisiológico de los animales.

MODIFICACIONES DE LA MICROBIOTA AUTÓCTONA

Diversos factores fisiológicos, como la edad con sus cambios hormonales, y la alimentación, condicionan variaciones naturales de la microbiota autóctona. Otra causa importante de variabilidad la constituye el tratamiento con antimicrobianos. La administración de antibióticos puede causar modificaciones erradicando parte de la flora normal que es sustituida parcialmente por microorganismos resistentes a los antibióticos administrados.

Los nuevos microorganismos pueden corresponder a las mismas especies erradicadas, como *S. aureus*, neumococo, *H. influenzae*, así como *E. coli* o enterococos, que han adquirido resistencia a los antibióticos administrados, o alternativamente a bacterias de la flora ambiental como *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii* y otras muchas, las cuales son con frecuencia multirresistentes y también por levaduras del género *Candida*.

La colonización del cuerpo humano por microorganismos resistentes a los antimicrobianos posee gran trascendencia, ya que si ocasionalmente causan infecciones, éstas son muy difíciles de tratar.

La administración de antibióticos también facilita el sobrecrecimiento de *Clostridium difficile* en el intestino, dando lugar a procesos diarreicos (enteritis) de diversa gravedad.

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Modificación de la flora normal con fines terapéuticos. En los últimos años se ha ensayado la implantación de diferentes microorganismos vivos, en particular bacterias productoras de ácido láctico pertenecientes a los géneros *Lactobacillus* y *Streptococcus* a los que se denomina probióticos. Uno de los objetivos más perseguidos ha sido el intento de colonizar por vía oral el tubo digestivo con estas bacterias de modo estable para evitar su colonización por bacterias que causan enteritis (clones de *Escherichia coli* enteropatógena o *Clostridium difficile*) o infección urinaria (clones de *E. coli* uropatógena). También se han administrado *Lactobacillus* por vía vaginal para evitar la vaginosis y la vaginitis candidiásica. Aunque se han obtenido algunos resultados esperanzadores, el futuro de estos tratamientos aun no está definido (**Recuadro 3-2**).

ASPECTOS DE INTERÉS

- El término «flora» hace referencia al conjunto de las especies vegetales. En microbiología por tradición se utiliza como sinónimo de microbiota, término canónico que engloba a todos los seres vivos microscópicos.
- En el cuerpo humano hay zonas colonizadas por microorganismos y otras carentes de microbiota. ¿Puedes señalar los lugares donde se halla la microbiota normal? ¿En qué territorios predominan las bacterias anaerobias?
- ¿Por qué la microbiota normal posee interés en patología médica?
- Es muy importante recordar a seis microorganismos de la flora normal: *Staphylococcus aureus* (mucosa nasal y piel), *Staphylococcus epidermidis* (piel y mucosa nasal), *Escherichia coli* (intestino), *Klebsiella pneumoniae* (intestino), *Bacteroides fragilis* (intestino) *y Candida albicans* (intestino) ¿Por qué?
- En el **recuadro 3-1** se ha señalado alguna de las posibles razones por las que hay microorganismos potencialmente patógenos que forman parte de la microbiota normal. ¿Qué valoración te merecen las diferentes hipótesis?
- Algunos cambios en la composición de la flora normal se deben a la edad y la alimentación. Es muy importante que identifiques otra causa de cambio de la microbiota normal y sus consecuencias.
- Qué diferencias hay entre los probióticos y prebióticos. ¿Qué opinión tienes de ellos después de leer el **recuadro 3-2**? ¿Cuáles son las principales indicaciones para su uso?

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 4

Reservorio y transmisión de los microorganismos patógenos

- Introducción
- Vías de transmisión de los microorganismos patógenos
- Transmisibilidad y portadores asintomáticos
- Epidemiología de las enfermedades infecciosas

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

El hábitat natural o reservorio de todo ser vivo es el lugar en el que vive y se perpetúa naturalmente. Los reservorios de los microorganismos patógenos son el medio ambiente, los animales y el hombre.

- El medio ambiente es el reservorio propio de bacterias como la legionela y los vibriones; de hongos como el histoplasma y otros que se encuentra en la tierra y la vegetación y de protozoos como las amebas de vida libre que se hallan en las charcas y otras colecciones acuáticas.
- Los animales también pueden ser el reservorio de algunos patógenos para el hombre, como sucede con bacterias como las salmonelas y el campilobacter, cuyo principal reservorio es el tubo digestivo de las gallinas, los bóvidos y los cerdos, las brucelas que infectan a las ovejas, las cabras y las vacas o la coxiela causante de la fiebre Q cuyo reservorio es el ganado ovino y bovino. Algunos virus también tienen un reservorio animal, como el virus de la rabia en los cánidos. Asimismo, tienen un reservorio animal algunos protozoos como el toxoplasma que parasita a los gatos y otros félidos y helmintos como la triquina que parasita a los cerdos y otros animales. Las infecciones que se transmiten en condiciones naturales entre los animales vertebrados y el hombre se denominan zoonosis (**Tabla 4-1**).
- Los humanos son el reservorio de la mayor parte de los microorganismos patógenos, como el meningococo, el gonococo, la tricomonas y la mayoría de los virus.

VÍAS DE TRANSMISIÓN DE LOS MICROORGANISMOS PATÓGENOS

La transmisión de los microorganismos patógenos desde su reservorio –bien sea el medio ambiente, los animales o el hombre– hasta la persona susceptible, puede efectuarse de diferentes maneras según el microorganismo: por vía aérea (a través de aerosoles), por gotas de saliva, por vía fecal-oral, por contacto cutáneo directo, por vía parenteral, por vía transplacentaria y mediante artrópodos (**Figura 4-1**).

Vía aérea (aerosoles)

La transmisión por vía aérea tiene lugar cuando se inhalan microorganismos que se hallan en suspensión en aerosoles producidos por un enfermo al hablar o toser como sucede con el bacilo de la tuberculosis o bien proceden de la aerosolización del agua presente en reservorios artificiales (duchas, torres de refrigeración, condensadores evaporativos, etc.) como la legionela. Los aerosoles suelen persistir en suspensión durante algún tiempo.

Gotas de saliva

Algunos microorganismos se transmiten mediante gotas de saliva eliminadas por la tos o los estornudos, que son inhaladas por una persona próxima a la que las produce (menos de 1 m); las gotas sedimentan rápidamente y

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 4-1

Algunos microorganismos con reservorio animal

Microorganismo	Enfermedad	Reservorio	Vía de transmisión
Virus			
Arenavirus	Coriomeningitis linfocitaria	Roedores (hámsters y ratones)	Contacto directo, inhalación de aerosoles, ingesta de alimentos contaminados
Flavivirus	Fiebre amarilla	Animales salvajes (monos y otros)	Picadura de mosquito *(Aedes aegypti)*
Lyssavirus	Rabia	Perros, gatos, murciélagos y otros	Mordeduras, contacto con las mucosas
Bacterias			
Salmonella enterica	Enteritis	Aves de corral, cerdos, bóvidos y animales de compañía	Ingesta de alimentos contaminados, contacto directo
Campylobacter jejuni	Enteritis	Aves de corral y otras aves, ganado vacuno y animales de compañía	Ingesta de alimentos contaminados, contacto directo
Yersinia enterocolitica	Enteritis	Cerdos. Raramente perros, gatos y roedores	Ingesta de agua o alimentos contaminados, raramente contacto directo
Yersinia pestis	Peste	Conejos y roedores salvajes	Picadura de pulga, contacto directo con animales infectados
Brucella melitensis	Brucelosis	Cabras, ovejas y otros	Contacto directo, ingesta de lácteos contaminados, inhalación de aerosoles
Francisella tularensis	Tularemia	Conejos y roedores salvajes	Picadura de garrapata, contacto directo, arañazos, ingesta de agua contaminada
Bacillus anthracis	Carbunco	Diferentes animales	Contacto directo (pieles, cuero, lana, otros), inhalación de esporas
Bartonella henselae	Enfermedad por arañazo de gato	Gatos y otros animales	Arañazos, mordeduras
Borrelia burgdorferi	Enfermedad de Lyme	Ciervos y roedores salvajes	Picadura de garrapata
Lesptospira interrogans	Leptospirosis	Ratas, perros y ganado	Contacto con orina o aguas contaminadas
Chlamydophila psittaci	Psitacosis	Aves silvestres y domésticas	Inhalación de aerosoles de heces
Rickettsia conorii	Fiebre exantemática mediterránea	Roedores y perros	Picadura de garrapata
Coxiella burnetii	Fiebre Q	Ganado (ovejas), conejos y roedores salvajes	Contacto directo, aerosoles, ingesta de leche contaminada, picadura de garrapata
Protozoos			
Leishmania infantum	Leishmaniasis	Perros	Picaduras de flebótomos
Toxoplasma gondii	Toxoplasmosis	Gatos	Ingesta de ooquistes procedentes de gatos. Consumo de carne mal cocida
Helmintos			
Anisakis simplex	Anisakiosis	Peces y cefalópodos	Ingesta de pescado crudo o poco cocido
Echinococcus granulosus	Hidatidosis	Cánidos	Ingesta de huevos eliminados con las heces de los cánidos
Trichinella spiralis	Triquinosis	Cerdo y otros carnívoros	Ingesta de larvas en carne poco cocida

Se señalan algunos ejemplos de microorganismos patógenos cuyo reservorio es animal.

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

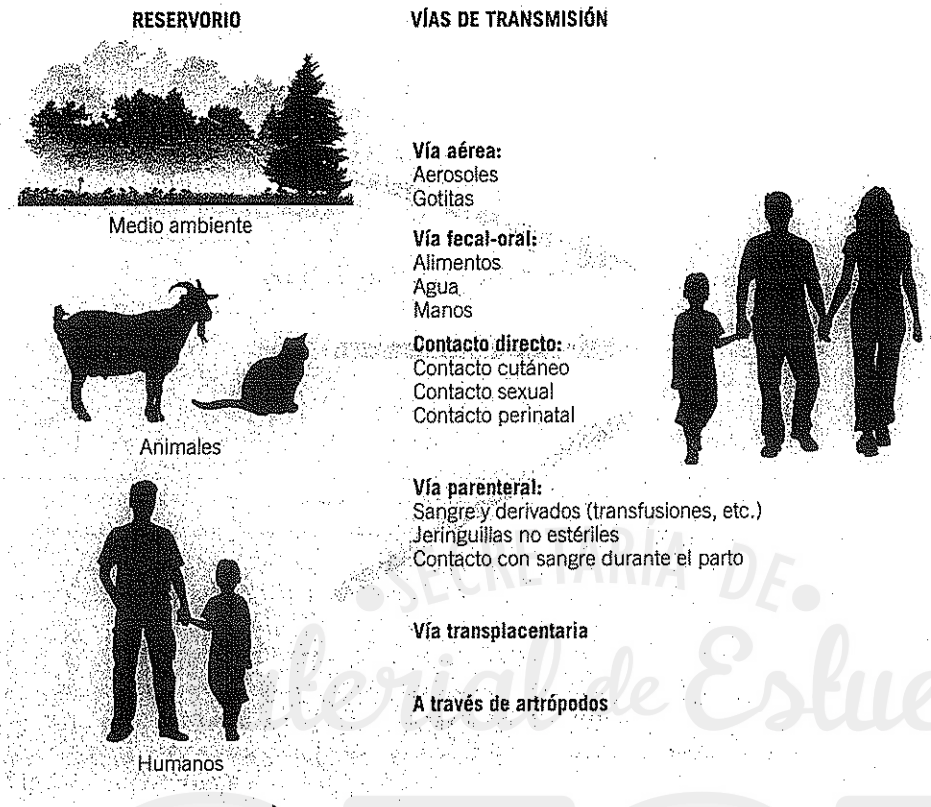


FIGURA 4-1 Reservorios y transmisión de los microorganismos.
Se representan los reservorios de los microorganismos patógenos y se indican las vías de transmisión desde los reservorios a las personas susceptibles.

si al depositarse en una superficie u objeto se contacta con las manos y éstas se llevan a la boca, la transmisión es muy eficiente aun tratándose de un microorganismo que causa patología respiratoria. Así se transmite el virus de la gripe y otros virus respiratorios.

Vía fecal-oral

La transmisión fecal-oral tiene lugar con microorganismos que se eliminan con las heces e infectan a otra persona por vía digestiva al ser ingeridos con los alimentos o el agua, como sucede con las salmonelas, las shigelas, el norovirus o el virus de la hepatitis A.

Las carnes pueden contaminarse durante el sacrificio de los animales en el matadero con microorganismos patógenos procedentes del intestino del animal, como la carne de los bóvidos con *Escherichia coli* enterohemorrágica o la de pollo con salmonela o campilobacter. Los huevos pueden contaminarse con salmonela en la cloaca de las gallinas durante la puesta.

Los alimentos también pueden contaminarse con salmonela, campilobacter o norovirus durante su manipulación por personas enfermas o portadoras sanas que eliminan el microorganismo con las heces y no se lavan bien las manos después de defecar.

Los microorganismos que tienen una dosis infectante elevada, como las salmonelas, generalmente requieren su multiplicación previa en los alimentos para ejercer su acción patógena. Esta multiplicación se produce cuando los alimentos no se conservan en la nevera.

La transmisión de microorganismos que tienen una dosis infectante muy baja, como los norovirus, las shigelas o *E. coli* enterohemorrágica, puede tener lugar de modo directo a través de las manos contaminadas con material fecal, aunque la carga microbiana sea mínima, lo que acontece en niños o personas con poca higiene.

La transmisión también puede producirse por consumo de agua que se ha contaminado en los depósitos o en las conducciones con residuos fecales conteniendo bacterias o más frecuentemente protozoos como la giardia y los criptosporidios. El riego con aguas contaminadas de hortalizas que se consumirán crudas puede constituir un riesgo de transmisión de bacterias enteropatógenas. En los casos de transmisión hídrica los brotes sueles ser frecuentes y afectan a numerosas personas.

Contacto cutáneo directo

Otra forma de transmisión es por contacto directo. Una persona o un animal con una infección en la piel, puede contactar con otra, transmitiéndole el microorganismo patógeno, como sucede en las infecciones cutáneas por estafilococo, estreptococo o por hongos dermatofitos.

Un aspecto muy importante es el de la transmisión en los hospitales de bacterias comensales resistentes a los antibióticos de un paciente a otro a través de las

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 4-1

Transmisión de la microbiota normal

La transmisión de microorganismos de la microbiota normal entre las personas sanas convivientes en un domicilio, así como entre las personas ingresadas en centros asistenciales es frecuente.

En efecto, se ha demostrado que los miembros de una familia comparten microorganismos de la flora normal como *Staphylococcus aureus, Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* y en ocasiones también los comparten con animales de compañía.

En los hospitales, en las residencias para ancianos y otros centros asistenciales, la transmisión de microorganismos de la flora cutánea *(S. aureus)* e intestinal *(E. coli, K. pneumoniae)* entre las personas ingresadas se produce por medio de las manos del personal sanitario o mediante objetos inanimados, como los fonendoscopios y otros.

La transmisión de alguno de estos microorganismos no patógenos, pero muy resistentes a los antibióticos (microorganismos multirresistentes), como *S. aureus* resistente a la meticilina, *E. coli, K. pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* productores de betalactamasas, puede tener una extraordinaria importancia médica, ya que estos microorganismos pueden causar infecciones cuyo tratamiento resulta muy difícil.

En algunos ámbitos del hospital como las unidades de cuidados intensivos, las salas de neonatos, las cámaras de granulopénicos o las salas de cirugía, pueden producirse casos esporádicos y brotes epidémicos de infecciones causadas por alguno de estos microorganismos multirresistentes.

Por ello es muy importante en estas áreas de riesgo (intensivos, neonatos, etc.) mantener las medidas adecuadas para evitar la transmisión de estos microorganismos entre los pacientes, mediante el lavado de manos y el uso de guantes y bata (v. Figura 3-2).

manos del personal sanitario, de los fonendoscopios y otros instrumentos médicos (**Recuadro 4-1**).

Transmisión sexual

Una forma particular de transmisión por contacto directo es la sexual. Son infecciones de transmisión sexual las producidas por el gonococo, las clamidias y los virus del herpes simple, las tricomonas, el treponema causante de la sífilis y los papilomavirus entre otras. Los virus de las hepatitis B y C, el citomegalovirus, así como el virus de la inmunodeficiencia humana se pueden transmitir por esta vía, aunque con menor eficiencia que por la vía parenteral.

Transmisión perinatal

Otra forma de transmisión por contacto directo es la que tiene lugar entre la madre y el recién nacido al pasar por el canal del parto. Por este mecanismo pueden transmitirse microorganismos que se hallan en la vagina como el gonococo, la clamidia, el estreptococo del grupo B y el virus del herpes simple. Además, pueden transmitirse microorganismos, como los virus de las hepatitis B y C, el citomegalovirus y el virus de la inmunodeficiencia humana, que se hallan en la sangre materna y cuya transmisión más frecuente tiene lugar por vía parenteral como se describe a continuación. Estos microorganismos pasan durante el parto de la sangre de la madre al recién nacido a través de pequeñas heridas y excoriaciones del neonato.

Vía parenteral o paraentérica

Literalmente, «parenteral» significa «diferente de la enteral» (la vía enteral es la oral, la digestiva). En la práctica, la transmisión parenteral se da en los procedimientos en los que se transmite sangre contaminada o sus derivados de una persona portadora del microorganismo a una sana. Las situaciones en las que se produce este tipo de transmisión con mayor frecuencia son a través de transfusiones, de la administración de plasma, o bien a través de inyecciones, tatuajes con material no esterilizado o en otras situaciones en que se transfiere sangre o plasma, como sucede durante el parto (transmisión perinatal, de la madre al hijo). Por vía parenteral se puede transmitir los virus de la hepatitis B y C, el citomegalovirus y el virus de la inmunodeficiencia humana, así como los agentes causales de la sífilis, el paludismo y la enfermedad de Chagas.

En la actualidad, la transmisión de estos microorganismos a través de productos terapéuticos (sangre, plasma, antisueros, etc.) se ha reducido extraordinariamente debido al control sanitario que se ejerce sobre ellos.

Los órganos trasplantados, como los riñones, corazón, hígado y otros, también pueden constituir un vehículo de infección cuando son portadores de microorganismos latentes, como el virus de la inmunodeficiencia humana, el citomegalovirus, los virus de las hepatitis B y C o protozoos como el toxoplasma o el tripanosoma americano *(Trypanosoma cruzi)* entre otros. Los donantes de órganos son controlados antes de la donación para evitar la transmisión de estos microorganismos.

Vía transplacentaria

La mujer embarazada puede transmitir al feto a través de la placenta algunos microorganismos como el virus de la rubéola, el citomegalovirus, el parvovirus B19, el treponema de la sífilis o el toxoplasma. Las infecciones fetales adquiridas de este modo se denominan infecciones congénitas. Según el microorganismo y el momento de la transmisión las infecciones congénitas pueden causar enfermedades de gravedad variable o no producir enfermedad.

No se debe confundir las infecciones congénitas, adquiridas durante el embarazo al pasar el microorganismo través de la placenta, con las infecciones perinatales, que son las adquiridas por vía vaginal durante el parto, aunque algunos microbios como el virus de la inmunodeficiencia humana puedan adquirirse de ambas formas.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Transmisión por artrópodos

Los principales artrópodos de interés médico son los insectos y los arácnidos. Los insectos incluyen las moscas, mosquitos, piojos, pulgas y chinches y los arácnidos, las garrapatas y los ácaros.

El hombre puede infectarse por algunos microorganismos que desde su reservorio animal o humano son vehiculados por insectos y arácnidos, como sucede con el virus de la fiebre amarilla, las leishmanias (botón de Oriente y kala-azar), los plasmodios (paludismo) y los tripanosomas (enfermedad del sueño y enfermedad de Chagas), entre otros.

Algunos microorganismos son inoculados con la picadura, como los plasmodios transmitidos por mosquitos; otros no son inoculados, sino depositados en la piel con la defecación del artrópodo que se produce durante la picadura y autoinoculados a través del rascado como *Yersinia pestis,* causante de la peste, transmitida por pulgas o *Trypanosoma cruzi,* causante de la enfermedad de Chagas transmitido por chinches (**Tabla 4-2**).

Las moscas pueden vehicular diversos microorganismos, pasivamente en sus patas u otras partes del cuerpo, desde las heces a los alimentos. Así pueden transmitirse los agentes causales del cólera, la fiebre tifoidea, la shigelosis, la poliomielitis y la amebiasis.

TABLA 4-2

Ejemplos de enfermedades vehiculadas por artrópodos

Insectos vectores	Enfermedades
Mosquitos	◦ Fiebre amarilla ◦ Paludismo ◦ Filariasis ◦ Dengue
Flebótomos	◦ Leishmaniasis visceral y cutánea
Moscas	◦ Tripanosomiasis africana
Simúlidos	◦ Oncocercosis
Piojos	◦ Fiebre recurrente epidémica ◦ Tifus exantemático epidémico
Pulgas	◦ Peste ◦ Tifus exantemático endémico o murino
Chinches	◦ Tripanosomiasis americana
Garrapatas	◦ Fiebre recurrente endémica ◦ Fiebre exantemática mediterránea ◦ Encefalitis por arbovirus ◦ Fiebres hemorrágicas por arbovirus ◦ Fiebre de las Montañas Rocosas
Ácaros	◦ Tifus de las malezas ◦ Rickettsiosis variceliforme *(Rickettsialpox)*

Se muestran algunos ejemplos de enfermedades infecciosas transmitidas por artrópodos.

TRANSMISIBILIDAD Y PORTADORES ASINTOMÁTICOS

Cuando desde el reservorio ambiental o animal, un microorganismo patógeno (p. ej., legionela, histoplasma, toxoplasma, etc.) alcanza al hombre y le causa enfermedad, no suele producirse una transmisión secundaria desde la persona enferma a una persona sana. No obstante hay algunas excepciones, por ejemplo las salmonelas que vehiculadas por la carne procedente de diversos animales de abasto causan enteritis, se pueden transmitir de la persona enferma o convaleciente a una sana a través de los alimentos.

Los microorganismos cuyo reservorio es humano, y por tanto se transmiten de persona a persona, como por ejemplo el estreptococo del grupo A causante de faringitis, el virus del sarampión o las shigelas causantes de enteritis se transmiten durante la enfermedad. Algunos ya se transmiten al inicio de la enfermedad o incluso durante el período de incubación, como la hepatitis A, otros durante el período de estado, como el virus de la gripe y otros al final de la enfermedad y durante la convalecencia como las shigelas. Cuando el microorganismo es erradicado cesa su transmisión.

Portadores asintomáticos. En algunos pacientes, ciertos microbios patógenos, como por ejemplo el meningococo, la salmonela, el virus de la hepatitis B o el bacilo de Koch *(Mycobacterium tuberculosis)* no siempre son erradicados tras la infección y persisten sin causar enfermedad durante un tiempo variable de meses o años –el meningococo en la faringe, la salmonela en el tubo digestivo, el virus de la hepatitis B en las células hepáticas y *M. tuberculosis* en los macrófagos pulmonares– dando lugar a un estado de portador asintomático o portador sano de duración variable durante el cual puede transmitirse el microorganismo o no, dependiendo de si en ese momento se está eliminando. Por ejemplo, un portador asintomático de salmonela suele eliminar el organismo de modo bastante continuo, pero el bacilo de Koch solo se elimina si se reactiva la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Evolución histórica de las enfermedades infecciosas

Las enfermedades infecciosas han disminuido desde principios del siglo xx como consecuencia de la implantación de diversas medidas de prevención y tratamiento, como son la disponibilidad de agua potable y buenas redes de alcantarillado, que reducen la transmisión de los microorganismos por vía fecal-oral, así como por el control sanitario de los reservorios animales y la introducción de las vacunas y de los antimicrobianos.

Sin embargo, hay que señalar que si bien un elevado nivel de desarrollo social y de higiene (agua potable y al-

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 4-2

Enfermedades emergentes y reemergentes

A lo largo del tiempo la prevalencia de las enfermedades infecciosas varía como consecuencia de la disminución o desaparición de algunas de ellas debido a las medidas de profilaxis y vacunación, así como a la aparición de otras como consecuencia de modificaciones en los hábitos sociales, de viajes o por el descubrimiento de nuevos microorganismos.

En los últimos años, se ha asistido a la erradicación mundial de la viruela, y a la desaparición o gran disminución en los países desarrollados de enfermedades como la poliomielitis, la fiebre tifoidea, la meningitis por hemófilo b o la shigelosis, entre otras.

Por el contrario se ha producido la emergencia de enfermedades nuevas. Entre ellas destacan las infecciones por legionela cuyo reservorio son las aguas y que puede ser transmitida al hombre por aerosoles de las duchas, de las torres de refrigeración o fuentes recreativas que generan vapor de agua, así como las infecciones por *Clostridium difficile* y *Escherichia coli* enterohemorrágica, causantes de enteritis.

La promiscuidad sexual y el consumo de drogas por vía parenteral son factores de riesgo para la adquisición de las hepatitis B y C y del sida. También ha incrementado el riesgo de adquisición del gonococo, la clamidia y el treponema causante de la sífilis.

La inmunodepresión ha hecho emerger enfermedades desconocidas o poco frecuentes como la neumocistosis pulmonar o infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias atípicas, o las infecciones del sistema nervioso central por los poliomavirus BK y JC entre otras, así como formas atípicas de infecciones habituales como la infección fulminante por adenovirus en pacientes inmunodeprimidos o la infección por *M. tuberculosis* multirresistente.

Los viajes a zonas selváticas y a zonas tropicales con infecciones endémicas pueden ser motivo de adquisición de enfermedades como el paludismo, la tripanosomiasis, la esquistosomiasis, la amebiasis, las causadas por arbovirus o robovirus y otras.

Los inmigrantes pueden padecer enfermedades infecciosas propias del país de origen (enfermedades tropicales, tuberculosis multirresistente y otras).

Los médicos deben estar preparados para reconocer, diagnosticar y tratar estas enfermedades.

cantarillado eficaz, higiene personal) suele impedir o disminuir la propagación de las infecciones de transmisión fecal-oral como la hepatitis A, el cólera o la fiebre tifoidea, estas medidas influyen escasamente sobre las enfermedades de transmisión aérea como la tuberculosis o la gripe.

Por otra parte, diferentes hábitos de vida han dado lugar a la aparición de nuevas enfermedades denominadas enfermedades emergentes como la legionelosis o el sida, o a la difusión y/o reaparición de antiguas enfermedades que habían sido parcialmente controladas (reemergentes), como la tuberculosis o las enfermedades de transmisión sexual, así como al incremento de enfermedades importadas (**Recuadro 4-2** y capítulo 58).

Distribución de las enfermedades infecciosas

En la actualidad las enfermedades infecciosas afectan de modo desigual a las poblaciones y a las personas; pero, en conjunto, la mortalidad global que ocasionan es muy importante.

Algunos microorganismos patógenos son de distribución universal («cosmopolitas»), como por ejemplo el virus del sarampión, el bacilo de Koch, que causa la tuberculosis, o la tricomonas, que es un protozoo causante de vaginitis. Otros se hallan restringidos a determinadas zonas geográficas, como el virus de la fiebre amarilla, el histoplasma que es un hongo que produce infecciones pulmonares y se halla en algunas áreas de América y en África Subsahariana, pero no en Europa o los plasmodios causantes del paludismo, inexistentes en Europa y América del Norte o los tripanosomas causantes de la enfermedad del sueño que se hallan únicamente en África y los causantes de la enfermedad de Chagas en el centro y Sur de América, porque su reservorio o los insectos que los transmiten se hallan únicamente en esas zonas.

En la **figura 4-2** se muestra, a modo de ejemplo, la distribución de la fiebre amarilla, que se encuentra restringida a determinadas áreas del planeta.

Sin embargo, ha de tenerse en cuenta que en la actualidad son muy frecuentes los viajes y la inmigración, por ello no es raro ver pacientes con enfermedades importadas. Por tanto, el médico debe pensar en una enfermedad importada ante un paciente con antecedentes epidemiológicos de viajes a regiones endémicas para microorganismos inexistentes en su país.

Riesgos profesionales y hábitos de conducta

En una misma área geográfica el grado de exposición de las personas a un patógeno puede depender de la profesión y de hábitos individuales.

El personal sanitario tiene mayor riesgo de padecer algunas enfermedades al estar en contacto con los pacientes, en particular por accidentes como pinchazos con jeringuillas, heridas con bisturí u otras mediante las que se pueden transmitir las hepatitis B y C y el virus causante del sida.

La profesión de veterinario incrementa el riesgo de padecer salmonelosis, brucelosis o la fiebre Q (coxiela) por estar causadas por microorganismos cuyo reservorio es animal.

La adicción a drogas por vía parenteral facilita la transmisión de los virus de las hepatitis B y C y del HIV a través de la sangre que contamina las jeringas utilizadas consecutivamente por varias personas.

La promiscuidad sexual sin protección facilita las infecciones de transmisión sexual como la gonococia, la sífilis, la tricomoniasis así como el sida y las hepatitis B y C.

Susceptibilidad individual

La susceptibilidad de una persona a un microorganismo es variable, dependiendo de la edad y otros factores individuales. Hay infecciones típicas de la infancia como la rubéola o la meningitis meningocócica y otras propias

Material de Estudiantes CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

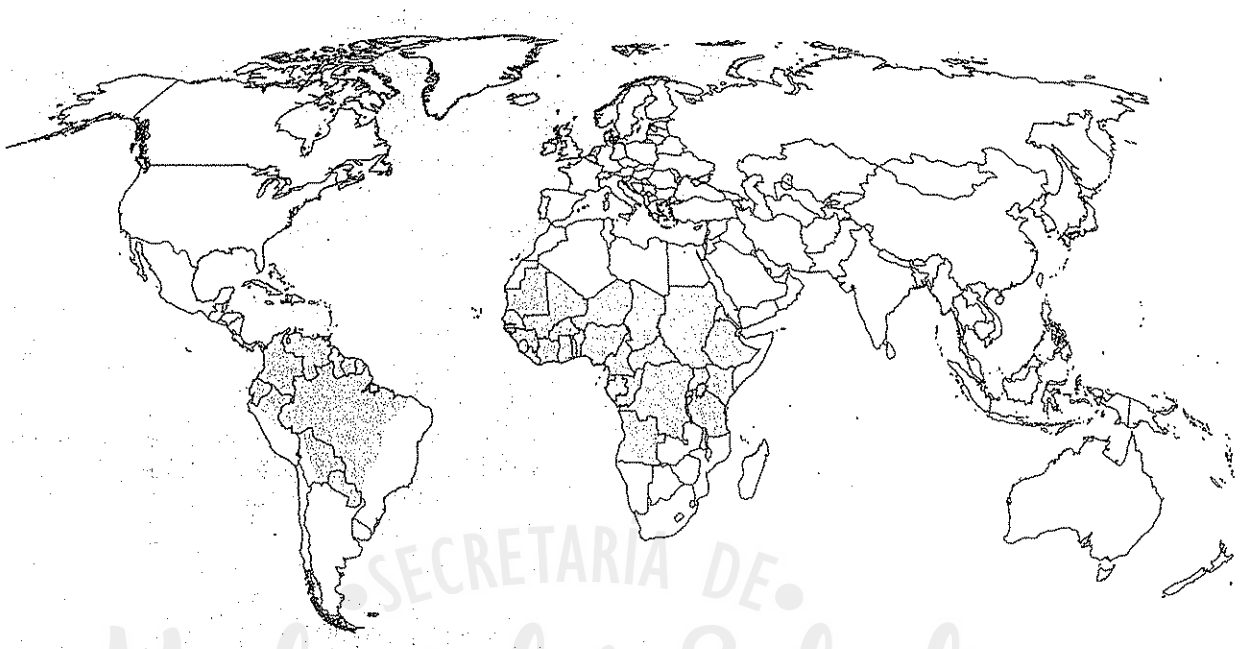


FIGURA 4-2 Distribución de la fiebre amarilla.

Algunas enfermedades poseen una distribución universal (cosmopolitas) y otras se hallan restringidas a algunas áreas del planeta, como la fiebre amarilla, cuya distribución geográfica se representa en este mapa (▽). Fuente: WHO, 2010 (http://apps.who.int/ithmap).

de edades avanzadas como la neumonía neumocócica o el herpes zóster. Las vacunaciones en la infancia, cada vez más numerosas, disminuyen la incidencia de las infecciones prevenibles por vacunación, desplazándolas a la población susceptible adulta.

También hay factores genéticos que predisponen a algunas enfermedades infecciosas, que son objeto de estudio muy activo en la actualidad.

Epidemias

Cuando se observa un caso de una enfermedad infecciosa sin aparente relación con otro se denomina «caso esporádico».

Cuando en un área geográfica (región, país, etc.) existe un número de casos persistente, pero moderado de una enfermedad infecciosa, se considera «enfermedad endémica»; si el número de casos es persistente y elevado se habla de «hiperendemia». El incremento del número de casos de una infección en una región y en un tiempo determinado, respecto al número de casos que cabría esperar normalmente, se denomina «epidemia» o «brote epidémico» y si afecta a varias naciones se denomina «pandemia».

Los brotes epidémicos que tienen un origen común, es decir cuando los casos aparecen tras exponerse a la misma fuente de infección en un mismo momento o en un período de tiempo relativamente corto, se caracterizan por afectar en poco tiempo a muchas personas (epidemias holomiánticas); por ejemplo cuando se afectan simultáneamente decenas de personas que han comido un alimento contaminado con salmonela en una comida colectiva, desarrollan la enteritis durante un período de uno a tres días después de la ingesta. En los casos que se propagan de persona a persona, la aparición de los casos suele ser menos explosiva, más progresiva (dando lugar a epidemias propagadas o prosodémicas) como sucede en una epidemia de gripe que van apareciendo casos a lo largo de varias semanas o meses.

TABLA 4-3

Tasas de incidencia por 100.000 habitantes de algunas enfermedades transmisibles. Año 2007

Enfermedad	Tasas mundiales	Tasas en España
Tuberculosis	139,4	14,80
Sida	38,0	3,84
Parotiditis	6,1	22,61
Sarampión	4,2	0,54
Rubéola	2,9	0,14
Tos ferina	2,5	1,23
Tétanos neonatal	0,09	0
Difteria	0,06	0
Poliomielitis	0,02	0
Fiebre amarilla	0,004	0

Se muestra las tasas de incidencia de algunas enfermedades transmisibles a nivel mundial y en un país desarrollado como España. La incidencia registra los nuevos casos acaecidos por 100.000 habitantes y año.

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 4-4

Enfermedades de Declaración Obligatoria en España

Enfermedades de transmisión alimentaria	◦ Botulismo ◦ Triquinosis ◦ Cólera ◦ Disentería
Enfermedades de transmisión respiratoria	◦ Gripe ◦ Tuberculosis pulmonar ◦ Legionelosis ◦ Meningitis tuberculosa ◦ Varicela ◦ Enfermedad meningocócica
Enfermedades de transmisión sexual	◦ Infección gonocócica ◦ Sífilis
Enfermedades prevenibles por inmunización	◦ Difteria ◦ Tos ferina ◦ Poliomielitis ◦ Parotiditis ◦ Rubéola ◦ Tétanos ◦ Sarampión
Hepatitis víricas	◦ Hepatitis A ◦ Hepatitis B ◦ Otras hepatitis
Zoonosis	◦ Brucelosis ◦ Rabia
Enfermedades importadas	◦ Fiebre amarilla ◦ Peste ◦ Paludismo ◦ Tifus exantemático
Enfermedades declaradas por sistemas especiales	◦ Lepra ◦ Sífilis congénita ◦ Rubéola congénita ◦ Tétanos neonatal

Las vacunas

Las vacunas al inducir la inmunidad pueden conseguir la erradicación mundial de una infección (como ha sucedido con la viruela), su eliminación local (difteria o poliomielitis) o su control al disminuir la incidencia hasta alcanzar unos niveles en que deje de ser un problema importante de salud pública (v. cap. 45).

A pesar de las medidas preventivas de higiene, los antimicrobianos y las vacunas, las enfermedades infecciosas continúan siendo una causa muy importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. En la **tabla 4-3** puede observarse la distribución de las tasas de incidencia por 100.000 habitantes de distintas enfermedades en un país desarrollado (se muestran datos de España) y a nivel mundial.

Enfermedades de declaración obligatoria

Los médicos tienen obligación de declarar algunas enfermedades infecciosas denominadas «Enfermedades de Declaración Obligatoria» (EDO), ya que poseen importancia desde la perspectiva de la salud pública, al ser susceptibles de prevención (**Tabla 4-4**).

ASPECTOS DE INTERÉS

- Para recordar los tres hábitats naturales donde puede haber microorganismos patógenos para la especie humana, basta recordar los reservorios naturales de: *1)* la legionela, *2)* el campilobacter y *3)* el virus de la poliomielitis o el meningococo.
- ¿Qué es una zoonosis?
- El contacto directo entre la piel y las mucosas de diferentes personas es frecuente y facilita la transmisión de microbios. ¿Cuáles son los diferentes tipos de contacto que permiten la transmisión de microorganismos patógenos?
- La transmisión de microorganismos entre las personas en general es continua e inevitable. Ya se mostró en la **figura 3-2** la flora normal de las manos, por lo que es inevitable su transmisión.
- La transmisión de los microorganismos patógenos, de la que se ocupa este capítulo, es, por razones obvias, muy importante. Pero la transmisión de la flora normal cuando en ella hay bacterias multirresistentes a los antimicrobianos es también muy importante. ¿Por qué?
- Para evitar la transmisión por contacto de microorganismos de paciente a paciente por el personal sanitario ¿qué medidas hay que tomar?
- ¿Los microorganismos de transmisión aérea son más fáciles de controlar que los que se transmiten por contacto o por vía fecal-oral?
- Las hepatitis B y C y el virus causante del sida se transmiten parenteralmente por las transfusiones y compartiendo jeringas o instrumentos contaminados para realizar tatuajes; es decir son microorganismos de clara transmisión parenteral. ¿Pueden transmitirse de otra manera?
- ¿Puedes señalar una bacteria, un virus y un protozoo cuya transmisión tenga lugar por contacto sexual?
- Hay enfermedades infecciosas relacionadas con la profesión u otras actividades. Las hepatitis B y C son enfermedades profesionales del personal sanitario. La brucelosis y la fiebre Q de veterinarios y ganaderos. Las enfermedades de transmisión sexual, como la gonococia, la uretritis por clamidia y la sífilis (también conocida como lúes), son más frecuentes entre las personas promiscuas.
- Hay enfermedades de distribución universal (cosmopolitas) y otra de distribución restringida a unas áreas geográficas. ¿Puedes señalar una bacteria, un virus y un protozoo de cada tipo (de distribución universal y restringida)?
- Define, por favor, las palabras: endemia, hiperendemia, epidemia y pandemia.
- ¿Qué es una enfermedad de declaración obligatoria?

SECRETARÍA Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 5

Enfermedades infecciosas y síndromes clínicos

- Enfermedades infecciosas
- Sintomatología de las infecciones
- Diagnóstico y toma de las muestras clínicas
- Infecciones frecuentes

SECRETARÍA DE Material de Estudio

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Las enfermedades infecciosas están causadas por microorganismos patógenos y se caracterizan por ser transmisibles. Los microbios patógenos procedentes de sus reservorios naturales penetran por la piel o por las mucosas de la vía respiratoria, digestiva o urogenital –que constituyen la puerta de entrada– donde causan una infección local (focal). Desde ahí, la infección puede extenderse por contigüidad y en algunos casos el patógeno pasa al torrente circulatorio a través del cual se distribuye por todo el organismo dando lugar a una infección generalizada o sistémica, pudiendo localizarse secundariamente en uno o más órganos distantes de la puerta de entrada.

Cuando se produce por primera vez una infección por un microorganismo se habla de primoinfección.

Una vez curada la infección, la mayoría de los microorganismos son erradicados del cuerpo. Sin embargo, algunos tras la curación de la enfermedad permanecen latentes en el organismo humano, pudiendo dar lugar años después a una reactivación de la enfermedad.

SINTOMATOLOGÍA DE LAS INFECCIONES

En el lugar de la infección se produce un conjunto de manifestaciones clínicas que constituyen los signos y los síntomas de la enfermedad. Los signos son manifestaciones objetivas de la enfermedad, como fiebre, tumefacción, enrojecimiento, calor local, etc. y los síntomas son manifestaciones subjetivas del paciente, como dolor o inapetencia. Por ejemplo, en una celulitis, que es una infección del tejido celular subcutáneo, los signos son el enrojecimiento, la hinchazón y el calor local acompañados de fiebre y como síntoma el dolor (Figura 5-1).

En la práctica, y por economía del lenguaje, los signos y síntomas suelen denominarse conjuntamente «síntomas».

Cuando se afecta un órgano las manifestaciones clínicas a las que da lugar configuran un síndrome, es decir, un conjunto de síntomas que son característicos del órgano afectado. Así, por ejemplo, un paciente con tos, con disnea (respiración dificultosa, frecuente y superficial) y dolor torácico que se incrementa al respirar y al toser, presenta un síndrome neumónico sugerente de una afectación pulmonar. En estos casos hay que efectuar las exploraciones adecuadas, como una radiografía de tórax, para confirmar la lesión (Figura 5-2).

FIGURA 5-1 Celulitis de la pierna.
La celulitis es la infección del tejido subcutáneo. En las infecciones en lugares visibles, como esta, se observan los signos de la inflamación, que son la hinchazón debida al edema, así como el enrojecimiento y el calor local por la vasodilatación. El paciente experimenta dolor en la zona afectada.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

FIGURA 5-2 Neumonía.
En un paciente con disnea, tos, expectoración y dolor en el costado al inspirar (síndrome neumónico), la radiografía de tórax confirma la afectación pulmonar (condensación lobar derecha, C). Tras el estudio microbiológico se constató que se trataba de una neumonía neumocócica.

En la mayoría de las infecciones además de los síntomas locales aparecen síntomas generales, inespecíficos, como fiebre, malestar, astenia, artralgias y mialgias. También suele existir leucocitosis en las infecciones bacterianas o linfomonocitosis en las víricas, así como incremento de fibrinógeno en el plasma –que se traduce en una velocidad de sedimentación globular (VSG) acelerada–, incremento de la proteína C reactiva y de otras proteínas de fase aguda (v. cap. 7).

Un síndrome puede ser consecuencia de diferentes causas, infecciosas y no infecciosas; y cuando es de origen infeccioso puede estar causado por muy diferentes microorganismos. Por ejemplo, un síndrome meníngeo (meningitis) puede responder a una infección por meningococo, pero también puede estar causado por neumococo, hemófilos, enterovirus, criptococo y otros agentes. Dicho en otras palabras, muchos síndromes son plurietiológicos, ya que pueden estar causados por muy diferentes microorganismos. Si bien la edad, el lugar de adquisición de la enfermedad, el contexto epidemiológico y algunos datos clínicos orientan hacia su etiología, solo los estudios microbiológicos permitirán detectar de modo inequívoco el agente causal del proceso.

El conocimiento de la etiología permite establecer el tratamiento correcto y las medidas de profilaxis necesarias.

DIAGNÓSTICO Y TOMA DE LAS MUESTRAS CLÍNICAS

El diagnóstico etiológico de una infección consiste en la identificación del microorganismo que la produce.

Para ello hay que tomar una muestra de material del lugar de la infección –como la orina en las infecciones urinarias, el líquido cefalorraquídeo en las meningitis, el pus en un absceso o la sangre en una bacteriemia– para poder determinar en ella la presencia del agente causal. Este material se denomina «muestra clínica».

Las muestras clínicas emitidas espontáneamente, como la orina, el esputo o las heces, se recogen en recipientes de boca ancha y con tapa hermética; otras muestras se toman con material adecuado, como los exudados y pus mediante escobillones (torundas) o jeringas y las muestras fluidas, como el líquido cefalorraquídeo, líquido articular y otros, requieren una extracción especializada y se introducen en tubos estériles con tape hermético.

Este material ha de trasladarse al laboratorio lo más rápidamente posible para su procesamiento que comporta el examen microscópico, los cultivos y los estudios de biología molecular (v. cap. 10).

INFECCIONES FRECUENTES

A continuación se describe muy resumidamente algunas infecciones que se observan con frecuencia en la práctica médica. En la **tabla 5-1** se muestran los agentes causales más frecuentes de estas infecciones y en la **tabla 5-2** se indican sus síntomas así como las muestras clínicas que deben tomarse en cada caso para el diagnóstico.

Infecciones de la piel

Infecciones bacterianas. *Staphylococcus aureus* puede penetrar a través de los folículos pilosos, causando pequeñas lesiones supuradas, puntiformes, denominadas foliculitis, o más extensas y profundas formando los forúnculos. Cuando se afectan a varios folículos contiguos las lesiones son confluentes y se denominan ántrax (**Figura 5-3**).

Además de *S. aureus,* otros microorganismos como *Streptococcus pyogenes,* penetran en la piel a través de microheridas o traumatismos, produciéndose, de forma más o menos difusa, enrojecimiento de la zona, calor y tumefacción local consecuencia del proceso inflamatorio agudo, dando lugar a diversos cuadros clínicos entre los que destaca la erisipela (v. **Figura 52-6**). Los estafilococos y estreptococos, a partir de estas infecciones pueden difundir hasta el tejido celular subcutáneo dando lugar a una celulitis (**Figura 5-1**).

Infecciones fúngicas. Un grupo de hongos denominados dermatofitos causan infecciones de la piel, de evolución generalmente crónica o recidivante, denominadas en su conjunto dermatofitosis o tiñas. Dan lugar a cuadros clínicos muy variados dependiendo de la localización y del dermatofito causal (lesiones eritematosas, exudativas, vesiculares o hiperqueratósicas) (v. **Figura 52-12**).

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 5-1

Etiología de las infecciones más frecuentes

Infecciones de la piel
- *Staphylococcus aureus* (estafilococo coagulasa positiva)
- *Streptococcus pyogenes* (estreptococo betahemolítico A)
- *Candida albicans*
- Dermatofitos
- Virus del herpes simple 1
- Virus de la varicela-zóster
- *Leishmania* spp.

Resfriado común
- Rinovirus
- Otros virus respiratorios[a]

Síndrome gripal
- Virus de la gripe
- Virus respiratorio sincitial
- Otros virus respiratorios[a]

Faringitis
- Virus respiratorios[a]
- *Streptococcus pyogenes*
- Virus de Epstein-Barr

Neumonía
- *Streptococcus pneumoniae* (neumococo)
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydophila pneumoniae*
- *Legionella pneumophila*
- Virus de la gripe
- Virus respiratorio sincitial
- *Mycobacterium tuberculosis* (bacilo de Koch)

Conjuntivitis
- Adenovirus
- Enterovirus
- *Streptococcus pneumoniae*

Enteritis
- *Salmonella enterica*
- *Campylobacter jejuni*
- *Rotavirus*
- *Giardia duodenalis*

Peritonitis
- *Escherichia coli* (colibacilo)
- *Enterococcus faecalis*
- Bacterias anaerobias
  - *Bacteroides, Fusobacterium*
  - *Eubacterium, Clostridium*

Infección urinaria
- *Escherichia coli*
- *Proteus mirabilis*
- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Enterococcus faecalis*

Infecciones de transmisión sexual
- Lesiones exudativas o supuradas (uretra, vagina, cérvix)
  - *Neisseria gonorrhoeae* (gonococo)
  - *Chlamydia trachomatis*
  - *Trichomonas vaginalis*
  - *Candida albicans*
- Lesiones vesiculosas o ulceradas
  - Virus del herpes simple 2
  - *Treponema pallidum* (sífilis)

Meningitis
- *Neisseria meningitidis* (meningococo)
- *Streptococcus pneumoniae*
- Enterovirus

Osteoartritis
- *Staphylococcus aureus*

Infecciones de los catéteres y las prótesis
- *Staphylococcus epidermidis* (estafilococo coagulasa negativa)
- *Corynebacterium* spp.

Bacteriemia y fungemia
- *Escherichia coli* y otras enterobacterias
- *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Neisseria meningitidis*
- Bacterias anaerobias
- *Candida albicans*

Síndrome mononucleósico
- Virus de Epstein-Barr
- Citomegalovirus
- Virus de la rubéola
- Virus de la inmunodeficiencia humana
- *Toxoplasma gondii*

Exantemas
- Virus de la rubéola
- Virus del sarampión
- Virus de la varicela
- *Streptococcus pyogenes*[b]

Hepatitis
- Virus de la hepatitis A, B, C, D, E

Sida
- Virus de la inmunodeficiencia humana

Infecciones parasitarias de distribución restringida
- *Entamoeba histolytica*
- *Plasmodium* spp. (paludismo)
- *Schistosoma* spp. (esquistosomiasis)
- *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas)
- *Loa; Wuchereria; Brugia* (filariasis)

Se incluyen solo los microorganismos más frecuentes causantes de los diferentes procesos infecciosos. Se ha priorizado el nombre científico (latín), pero cuando el nombre convencional en castellano es notablemente diferente, también se ha incluido entre paréntesis. Cuando se nombra un género acompañado de spp. (especies), por ejemplo *Corynebacterium* spp. (especies del género *Corynebacterium*), significa que la infección la pueden causar diversas especies de ese género.

[a]Los virus respiratorios incluyen a los rinovirus, algunos enterovirus, adenovirus, virus de la gripe, virus respiratorio sincitial, virus parainfluenzae 1-3, metaneumovirus y coronavirus.

[b]Causa un exantema macular, papuloeritematoso denominado escarlatina, generalmente después de una infección faríngea.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 5-2

Infecciones más frecuentes. Localización, sintomatología y muestra clínica

Órgano infectado		Nombre del proceso	Síntomas locales[a]	Muestra clínica
Piel	**Folículo piloso y glándula sebácea**	Foliculitis Forunculosis Ántrax	Enrojecimiento y pus en la base del folículo Supuración Necrosis	Exudado o pus
	Epidermis y dermis	Dermatitis Impétigo Erisipela	Rubor, calor, dolor. Pueden formarse vesículas superficiales que se abren exudando una secreción fluida o melicérica	Exudado, si existe
	Tejido celular subcutáneo	Celulitis	Los mismos signos inflamatorios, en localización más profunda. Puede haber pus (absceso), equimosis, necrosis (gangrena) y gas	Pus, material necrótico subcutáneo
	Incisión quirúrgica (IQ)	Infección de la IQ	Signos inflamatorios, exudado, pus y dolor	Exudado o pus
Faringe Amígdala		Faringitis/amigdalitis	Dolor, eritema y exudado faríngeo y/o amigdalar	Exudado o pus Aspirado nasofaríngeo (virus)
Oído medio		Otitis media	Dolor y supuración ótica	Pus
Senos paranasales		Sinusitis	Dolor	Exudado intrasinusal
Ojo	**Conjuntiva**	Conjuntivitis	Enrojecimiento y exudación conjuntival	Exudado conjuntival
	Coroides y retina	Coriorretinitis	Alteraciones visuales y lesiones en la coroides y la retina detectables por oftalmoscopio	Humor vítreo Suero (diagnóstico serológico)
	Todo el globo ocular	Panoftalmía	Dolor y enrojecimiento del globo ocular	Exudado intraocular
Aparato respiratorio	**Bronquios, bronquiolos**	Bronquitis y bronquiolitis	Tos, expectoración, (disnea)	Esputo Aspirado nasofaríngeo (virus)
	Pulmón	Neumonía	Tos, expectoración, dolor torácico (disnea, cianosis)	Esputo. Secreción pulmonar obtenida mediante fibroscopio Orina para detección de antígeno
	Pleura	Pleuritis	Dolor torácico, disnea, cianosis	Líquido pleural
Aparato digestivo	**Intestino**	Enteritis	Diarrea, dolor abdominal cólico	Heces
	Hígado	Hepatitis	Astenia, ictericia, coluria, hepatomegalia	Suero (diagnóstico serológico)
		Absceso hepático	Depende del tamaño y la localización	Pus
	Páncreas	Pancreatitis	Dolor abdominal epigástrico	Material necrótico páncreas (pus)
	Vesícula biliar	Colecistitis	Dolor abdominal cólico en hipocondrio derecho Náuseas	Bilis
	Apéndice	Apendicitis	Dolor abdominal en la fosa ilíaca derecha	Exudado o pus apendicular
Abdomen	**Peritoneo**	Peritonitis difusa Abscesos intraabdominales	Dolor abdominal intenso y continuo Contractura de los rectos del abdomen	Pus peritoneal
Aparato genital	**Vagina/cérvix**	Vaginitis/cervicitis	Prurito vulvar y secreción vaginal	Secreción vaginal o cervical
	Útero	Endo/miometritis	Dolor abdominal	Tejido endo o miometrial
	Trompas/ovarios	Salpingitis/ooforitis	Dolor abdominal	Pus
	Uretra	Uretritis	Disuria, polaquiuria	Secreción uretral
	Próstata	Prostatitis	Disuria, polaquiuria. Dolor perineal	Secreción prostática
	Epidídimo	Epididimitis	Dolor y tumefacción en el epidídimo	Semen
Aparato urinario	**Vejiga**	Cistitis	Disuria, polaquiuria	Orina
	Uréteres y riñón	Pielonefritis	Disuria, polaquiuria y dolor lumbar	Orina
Sistema nervioso central	**Encéfalo**	Encefalitis Absceso cerebral	Desorientación, obnubilación (focalidad)	Líquido cefalorraquídeo. Biopsia cerebral
	Meninges	Meningitis	Rigidez de nuca, cefalea	Líquido cefalorraquídeo
Huesos y articulaciones		Osteomielitis. Artritis	Dolor (calor y rubor)	Exudado o pus articular
Sangre		Bacteriemia Fungemia Endocarditis	Signos locales dependientes del foco de la bacteriemia/fungemia Afectación grave del estado general. Shock	Sangre (hemocultivo)

En esta tabla se muestran algunas de las infecciones más frecuentes, su sintomatología y la muestra clínica que debe tomarse para efectuar el diagnóstico etiológico. No se incluyen otros procesos sistémicos como el síndrome mononucleósico, las infecciones exantemáticas y el sida, la mayoría de los cuales se diagnostican mediante pruebas serológicas, por lo que la muestra clínica es la sangre (suero).

[a]Las infecciones, además de los síntomas locales señalados, se acompañan de síntomas generales inespecíficos como fiebre, astenia, malestar general, taquicardia, leucocitosis o leucopenia, velocidad de sedimentación acelerada y otros.

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Infecciones víricas. Los virus del herpes simple y de la varicela-zóster causan con frecuencia lesiones cutáneas vesiculosas muy características que pueden ulcerarse formando costras al secarse (v. **Figura 30-3**).

En las infecciones cutáneas las muestras clínicas que deben tomarse son el exudado o pus de las lesiones supuradas. En las infecciones por dermatofitos se toman escamas cutáneas obtenidas por raspado o una muestra de exudado. En las lesiones herpéticas se toma el líquido vesicular.

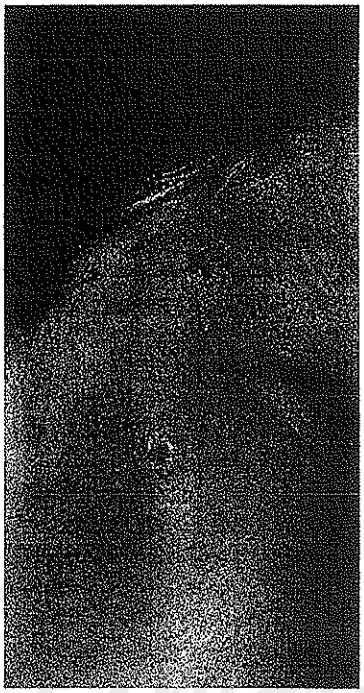


FIGURA 5-3 Foliculitis y forunculosis.
Se observan dos forúnculos en la cara de una mujer. La foliculitis, la forunculosis y el ántrax están producidos en la mayoría de los casos por *Staphylococcus aureus*.

Infecciones respiratorias

Infecciones de las vías respiratorias

Resfriado común. Las infecciones de las vías respiratorias son muy frecuentes y están causadas por un conjunto de virus denominados virus respiratorios. Pueden afectar a la mucosa nasal (rinitis), produciendo abundante mucosidad; a la faringe (faringitis), observándose un enrojecimiento (eritema) con exudado faríngeo que se acompaña de dolor a la deglución. Los bronquios también pueden afectarse, la traqueobronquitis aguda se caracteriza por molestias o dolor traqueal al respirar y tos. Estas infecciones víricas generalmente afectan de modo simultáneo a varias de las localizaciones señaladas y se conocen como resfriado común, constipado o catarro *(common cold)*.

En el resfriado común suele haber escasa afectación general y ausencia de fiebre, curando espontáneamente en pocos días. Dado su excelente pronóstico no suele estudiarse su etiología.

El virus de la gripe causa una infección localizada únicamente en las vías respiratorias, pero cursa con fiebre alta, tos e importante afectación del estado general: astenia intensa, artromialgias y obnubilación, sobre todo en los ancianos en los que puede complicarse con una neumonía. El virus respiratorio sincitial y otros virus respiratorios pueden causar bronquiolitis graves en los niños y los ancianos.

En todas estas infecciones cuya sospecha etiológica es vírica, la muestra clínica es el aspirado nasofaríngeo y alternativamente el exudado faríngeo tomado con un escobillón.

Faringitis bacteriana. Además de las faringitis víricas hay infecciones faríngeas causadas por *Streptococcus pyogenes*. Se caracterizan por presentar dolor faríngeo que se exacerba con la deglución y fiebre. Se observa una mucosa orofaríngea enrojecida, con un exudado que con frecuencia tiene carácter purulento.

Ante la sospecha de una faringitis estreptocócica debe tomarse una muestra del exudado faríngeo mediante un escobillón y sangre para el diagnóstico serológico (antiestreptolisinas) (**Figura 5-4**).

Infecciones pulmonares

Infecciones del pulmón (neumonía). La infección del parénquima pulmonar se denomina neumonía. El cuadro clínico típico de la neumonía bacteriana causada por *Streptococcus pneumoniae* se inicia con escalofríos, fiebre, tos, disnea, dolor torácico que incrementa con la respiración y emisión de un esputo escaso y herrumbroso, en el que se observan hematíes y leucocitos polinuclea-

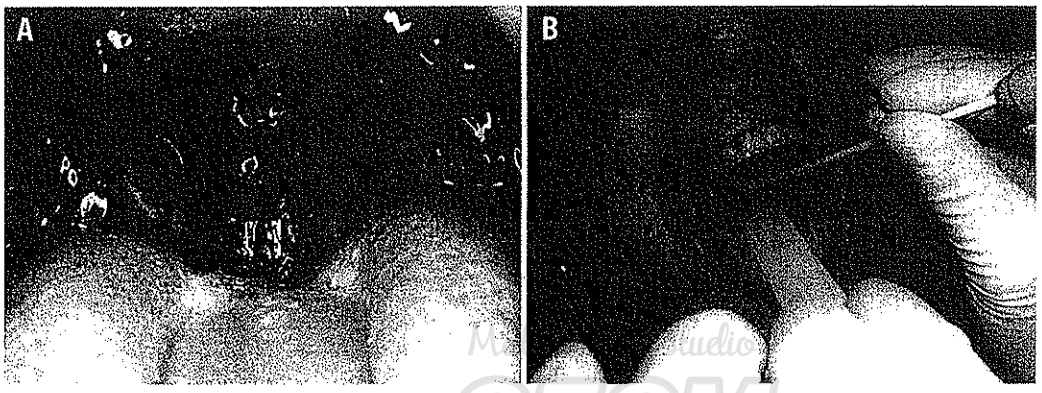


FIGURA 5-4 Toma de muestra en una faringitis aguda.
A. Se visualizan placas de pus sobre las amígdalas eritematosas.
B. Toma del pus o exudado mediante un escobillón. Para facilitar la toma de la muestra se desplaza la lengua hacia abajo con un depresor.

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

res. La imagen radiológica generalmente revela una infiltración pulmonar unilateral y circunscrita (lobar) con broncograma aéreo. Existe leucocitosis con desviación a la izquierda. Su pronóstico es variable, pero suele ser grave en los lactantes y los ancianos (**Figura 5-2**).

En las neumonías de otra etiología el cuadro clínico, radiológico y biológico así como el pronóstico varía enormemente según el agente causal, desde formas benignas como las causadas por el micoplasma hasta formas graves como las causadas por la legionela.

Algunas infecciones bacterianas pueden dar lugar a abscesos pulmonares y pleuritis.

La tuberculosis es una infección primariamente pulmonar de evolución subaguda causada por *Mycobacterium tuberculosis* (Bacilo de Koch).

En las infecciones pulmonares la decisión sobre la muestra clínica a recoger para efectuar el estudio microbiológico es delicada y compleja ya que el esputo no suele ser la muestra más adecuada si no es de excelente calidad; es decir, debe provenir del pulmón donde esta localizada la infección y además no estar contaminado con saliva que lleva gran cantidad de bacterias de la boca (v. **Recuadro 10-1**).

En caso de sospechar una infección bronquiolar o pulmonar vírica el aspirado nasofaríngeo es la muestra adecuada para el estudio virológico.

Infecciones oculares

Las más frecuentes son las conjuntivitis que son de etiología vírica, frecuentemente causadas por adenovirus o enterovirus y en general tienen buen pronóstico. Ocasionalmente la conjuntivitis está causada por bacterias (neumococo y otras). La muestra se recoge mediante escobillón.

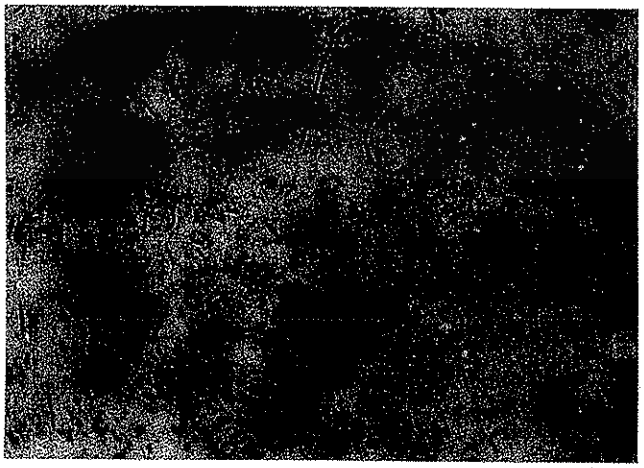


FIGURA 5-5 Peritonitis.

Las infecciones abdominales producidas por la salida del contenido intestinal al peritoneo, como en una perforación intestinal, están causadas por la flora aerobia y anaerobia procedente del tubo digestivo, que suele ser muy abundante y variada, como puede verse en esta extensión de un pus peritoneal teñida por el método de Gram.

La mayoría de las infecciones de la córnea, denominadas queratitis, están causadas por el virus del herpes simple. Cuando son consecuencia de un pinchazo o una erosión están producidas por bacterias y hongos y en general son de pronóstico reservado.

Como la coroides y la retina están muy vascularizadas, algunos microorganismos que difunden por la sangre *(Mycobacterium tuberculosis, Cytomegalovirus, Toxoplasma gondii, Candida albicans)* pueden causar coriorretinitis. Las lesiones ocasionadas por estos microorganismos son bastante características y pueden detectarse observando el fondo de ojo con un oftalmoscopio.

Enteritis

Algunas bacterias como las salmonelas *(Salmonella enterica)* y el campilobacter *(Campylobacter jejuni)*, virus como *Rotavirus* y *Norovirus* y protozoos como la giardia *(Giardia duodenalis)*, así como algunas toxinas de origen bacteriano (toxina del cólera, estafilocócica y otras), pueden afectar al tubo digestivo y causar un cuadro caracterizado por la emisión frecuente de heces líquidas o pastosas (diarrea), que según el agente causal se puede acompañar de náuseas, vómitos, dolor cólico abdominal y fiebre. El pronóstico depende del grado de deshidratación a que dé lugar el proceso.

La muestra a recoger para el diagnóstico microbiológico son las heces.

Peritonitis

Las infecciones del peritoneo suelen ser secundarias a una perforación intestinal por una herida perforante por arma blanca o disparo, por una neoplasia o un fallo de sutura después de una intervención quirúrgica intestinal o ginecológica; aunque también pueden producirse por contigüidad en infecciones de los órganos intraabdominales, como el apéndice (apendicitis), el útero (endometritis) y las trompas (salpingitis). Su etiología es polimicrobiana, participando bacterias de la flora intestinal aerobia (*Escherichia coli* y *Enterococcus*) y anaerobia (*Bacteroides, Fusobacterium, Clostridium* y otros) (**Figura 5-5**).

Suele tratarse de procesos muy graves de instauración aguda, con dolor abdominal intenso y continuo, distensión abdominal progresiva, náuseas, vómitos, fiebre o hipotermia, estado tóxico e hipotensión, que en ocasiones puede abocar al shock séptico.

La muestra clínica a recoger es el pus abdominal.

Uretritis, vaginitis y cervicitis

Uretritis. La inflamación de la uretra en el varón, generalmente causada por gonococo *(Neisseria gonorrhoeae)*

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

o clamidia *(Chlamydia trachomatis)*, se caracteriza por molestias al orinar y se acompaña de secreción uretral purulenta. La secreción uretral es la muestra que debe recogerse para estudio.

Vaginitis y cervicitis. Las infecciones exudativas o purulentas de la vagina y el cérvix uterino se acompañan de secreción variable, denominada leucorrea, y de prurito genital, pero sus manifestaciones son muy diversas según el agente causal, entre los que se encuentran las cándidas *(Candida albicans)*, las tricomonas *(Trichomonas vaginalis)*, el gonococo *(Neisseria gonorrhoeae)* y las clamidias *(Chlamydia trachomatis)*.

La muestra a tomar para estudio debe de ser la secreción vaginal o la cervical según el agente sospechado y las características de la lesión.

Otras lesiones genitales. Tanto en la mujer, como en el varón, pueden aparecer en los labios o en la vagina y el pene, respectivamente, lesiones vesiculosas, causadas por el virus del herpes simple, o ulceradas como en la sífilis que está causada por *Treponema pallidum*. En las lesiones vesiculosas la muestra clínica es el líquido vesicular. El diagnóstico de la sífilis es serológico.

Algunos microorganismos como el gonococo, la clamidia, las tricomonas, los herpes y el treponema causante de la sífilis se transmiten por contacto sexual (infecciones de transmisión sexual).

Infecciones urinarias

Las infecciones urinarias son más frecuentes en las mujeres que en los varones. Se producen a partir de la flora del introito vaginal o uretral, la mayoría están causadas por *Escherichia coli* y pueden localizarse únicamente en la vejiga (cistitis) o ascender afectando los uréteres, la pelvis y el riñón (pielonefritis).

En la cistitis los síntomas se caracterizan por la necesidad de orinar con frecuencia (polaquiuria), siendo la micción dolorosa (disuria) y suele coexistir molestias suprapúbicas. En la pielonefritis a los síntomas anteriores se asocian fiebre y dolor lumbar. Las infecciones urinarias son más frecuentes en pacientes de ambos sexos sondados o con alteraciones anatómicas de las vías urinarias. En estas infecciones la orina suele ser turbia y en general maloliente.

La muestra clínica es la orina y el diagnóstico se efectúa mediante estudio citológico del sedimento de orina la tinción de Gram y el urocultivo (cultivo de la orina).

Meningitis

Las meningitis se producen debido a la localización de los microorganismos en las meninges a través de la sangre. Los agentes causales más frecuentes son el meningococo *(Neisseria meningitidis)* que alcanza las meninges desde la faringe, el neumococo *(Streptococcus pneumoniae)* desde el pulmón o el oído medio y los enterovirus que penetran por el intestino; la infección por éstos últimos posee en general buen pronóstico. La meningoencefalitis causada por el virus del herpes simple posee un pronóstico reservado.

La inflamación de las meninges da lugar a fiebre, dolor de cabeza (cefalea), rechazo de la luz (fotofobia), vómitos, y disminución del nivel de conciencia (estupor o obnubilación) y contractura muscular por irritación de las raíces nerviosas caracterizada por la rigidez de nuca y los signos de Kérnig y Brudziński.

Para efectuar el diagnóstico se toma, por punción lumbar, una muestra de líquido cefalorraquídeo.

Infecciones óseas y articulares

Las infecciones de los huesos y articulaciones –osteomielitis y artritis– se producen como consecuencia de la diseminación hematógena de un microorganismo desde un foco distante.

Están causadas con frecuencia por *Staphylococcus aureus*. También pueden originarse, como consecuencia de una fractura abierta contaminada o ser secundarias a una intervención quirúrgica sobre un hueso o articulación; si se coloca una prótesis o sujeción externa el riesgo de infección es mayor.

En la osteomielitis si la lesión no comunica con el exterior a través de una fístula, es difícil obtener una muestra de pus para cultivo. En la artritis la muestra clínica es el líquido o pus articular obtenido por punción.

Bacteriemia y fungemia

Las bacterias y los hongos que causan infecciones focales (infección urinaria, neumonía, celulitis, etc.), pueden pasar a la sangre causando bacteriemia y fungemia respectivamente y ocasionalmente pueden producir metástasis sépticas localizándose en órganos distantes de la puerta de entrada. En este proceso, a los síntomas locales de la infección, se añaden importantes síntomas generales como fiebre que puede producirse en forma de agujas febriles con escalofríos, así como taquicardia, hipotensión y leucocitosis.

Se habla de shock séptico cuando la hipotensión comporta una perfusión inadecuada de los órganos esenciales como el riñón, los pulmones, el corazón y el cerebro, como consecuencia de un proceso fisiopatológico muy complejo. En el shock séptico, con frecuencia se presenta un cuadro de coagulación intravascular diseminada con petequias y/o equimosis. Este cuadro está desencadenado generalmente por la acción del lipopolisacárido de la pared de las bacterias gramnegativas (v. **Apéndice 7-1**).

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Para el diagnóstico etiológico de la bacteriemia y la fungemia debe tomarse una muestra de sangre para cultivo (hemocultivo).

Hepatitis vírica

Algunos virus tienen un tropismo específico para el hígado, en cuyas células se replican causando inflamación y necrosis hepática difusa (hepatitis), que se expresa por ictericia, coluria e incremento en la sangre de las transaminasas (aminotransferasas AST y ALT) que son enzimas intracelulares hepáticas.

En este momento se considera la existencia de cinco virus causantes de hepatitis (virus de las hepatitis A, B, C, D y E), que se denominan conjuntamente «virus de las hepatitis».

El diagnóstico es esencialmente serológico, por lo que la muestra clínica a recoger es la sangre, que al coagular liberará el suero, en el que se investigan los anticuerpos.

Mononucleosis infecciosa

Algunos microorganismos causantes de infecciones sistémicas, como el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, el virus de la rubéola, el virus de la inmunodeficiencia humana y el toxoplasma, entre otros, en la primoinfección dan lugar a un cuadro de mononucleosis caracterizado por fiebre o febrícula, adenomegalias generalizadas, esplenomegalia y linfomonocitosis en la sangre. Junto a este cuadro clínico y dependiendo del agente causal, puede coexistir faringitis, exantema y hepatitis. El virus de Epstein-Barr es el agente prototípico de la mononucleosis infecciosa.

El diagnóstico etiológico del síndrome de mononucleosis se basa en pruebas serológicas.

Enfermedades exantemáticas

Los exantemas son lesiones múltiples de la piel de carácter eritematoso (enrojecidas), papulosas (prominentes) o vesiculosas. Algunos virus que causan infecciones sistémicas dan lugar a exantemas de tipo eritematoso como el virus de la rubéola, el del sarampión o el herpesvirus 6 (**Figura 5-6**). El virus de la varicela-zóster causa un exantema vesicular generalizado.

Las infecciones faríngeas por estreptococo del grupo A pueden dar lugar a un exantema eritematoso, la escarlatina, debido a la producción de una toxina eritrogénica por la bacteria.

En general, las lesiones cutáneas de las diferentes enfermedades exantemáticas poseen un aspecto y una distribución corporal características de cada agente causal.

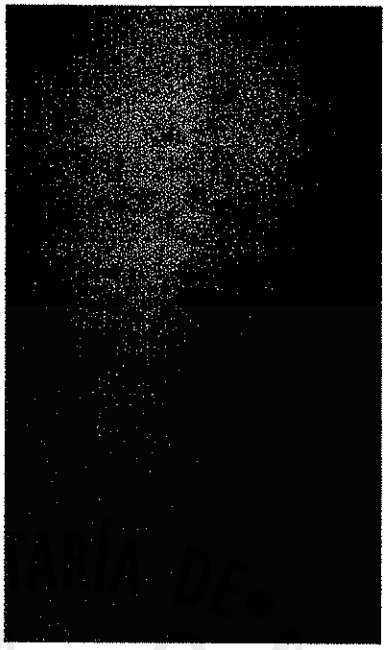


FIGURA 5-6 Sarampión.
Las enfermedades exantemáticas se caracterizan por las lesiones cutáneas (exantema) que pueden ser eritematosas, papulosas o vesiculares. El sarampión es una enfermedad vírica que cursa con un exantema característico como el observado en esta imagen.

ASPECTOS DE INTERÉS

- Es importante conocer los conceptos de signo, síntoma y síndrome (y su carácter plurietiológico) y el de muestra clínica.
- Pon tres ejemplos de síntomas, de signos y tres de muestras clínicas.
- Un «síndrome diarreico» sugiere afectación intestinal, pero cuando ya se conoce la etiología se hace referencia a la enfermedad en función del agente causal, por ejemplo «una enteritis salmonelósica».
- Concepto de: *1)* infección en la puerta de entrada; *2)* infección generalizada (bacteriemia, fungemia, viremia, etc.), y *3)* concepto de metástasis séptica. Pon dos ejemplos de infecciones que puedan tener las tres localizaciones.
- ¿Cuáles suelen ser los síntomas generales de una infección local importante con repercusión sistémica como la de la **figura 5-1**?
- La muestra clínica que se toma para el diagnóstico ha de proceder del foco de infección y se ha de trasladar rápidamente y en condiciones correctas al laboratorio.
- ¿Qué muestras clínicas recogerías para diagnosticar los siguientes síndromes o procesos infecciosos: *1)* sospecha de neumonía bacteriana; *2)* de neumonía vírica; *3)* cervicitis; *4)* infección urinaria; *5)* meningitis; *6)* enteritis, y *7)* hepatitis?
- ¿Cuál es el agente o agentes causales que produce(n) con más frecuencia y personalidad clínica los siguientes síndromes o procesos: foliculitis, neumonía, meningitis, infección urinaria, uretritis exudativa, diarrea y síndrome mononucleósico?

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 6

Mecanismos de patogenicidad

- Introducción
- Mecanismo patogénico invasivo
- Mecanismo toxigénico
- Mecanismo inmunopatológico de lesión

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

INTRODUCCIÓN

Los microorganismos patógenos se diferencian de los comensales por su capacidad para producir enfermedad en las personas sanas, es decir aquellas que poseen las defensas antiinfecciosas intactas.

Los mecanismos por los que los microorganismos patógenos producen infección se han clasificado tradicionalmente en tres grupos:

1. Mecanismo invasivo, por el que el microorganismo penetra en los tejidos multiplicándose en ellos. Este mecanismo es propio de la gran mayoría de los patógenos.
2. Mecanismo toxigénico, por el que las lesiones son consecuencia de la producción de exotoxinas (proteínas con acción tóxica). Este mecanismo tan solo es propio de algunas bacterias.
3. Mecanismo inmunopatológico, en él las lesiones son consecuencia de que la respuesta inmunitaria no se dirige selectivamente al microbio, sino que afecta también al propio paciente. Este mecanismo se asocia con frecuencia a los anteriores.

MECANISMO PATOGÉNICO INVASIVO

La primera etapa del proceso invasivo de un microorganismo consiste en su adherencia al territorio por el que penetrará, sea la mucosa respiratoria, intestinal o genital. En segundo lugar se produce la penetración al interior de esas mucosas, o de la piel, que se sigue de difusión local y en algunos casos sistémica. Finalmente tiene lugar la salida y transmisión a otro hospedador. Estas etapas del proceso invasivo son contrarrestadas por los mecanismos defensivos del paciente.

Factores de virulencia

Las moléculas y las estructuras moleculares microbianas que promueven las diferentes etapas del proceso invasivo se denominan factores de virulencia y varían según el microorganismo.

Adherencia. La adherencia del meningococo a la mucosa faríngea se realiza a través de fimbrias, en tanto que en el virus de la gripe se produce a través de la hemaglutinina (**Figura 6-1**).

Penetración. En las salmonelas, las shigelas y otras bacterias enteropatógenas, la penetración al interior de las células o el paso a través de la mucosa intestinal se realiza mediante complejos sistemas moleculares como el sistema de secreción de tipo III constituido por diversas estructuras que forman como una jeringa que inyecta a las células proteínas que inducen la endocitosis de la bacteria (**Apéndice 6-1**). El toxoplasma y los plasmodios causantes del paludismo penetran en las células intestinales y en los hematíes, respectivamente, mediante una estructura completamente diferente de los sistemas de secreción denominada complejo apical o apicoplasto.

Resistencia a la fagocitosis. Otros factores de virulencia son las cápsulas, como la del neumococo, el meningococo o el criptococo, que dificultan su fagocitosis por los neutrófilos y las leucotoxinas (o leucocidinas) del estafilococo y de los estreptococos que son hemolisinas,

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

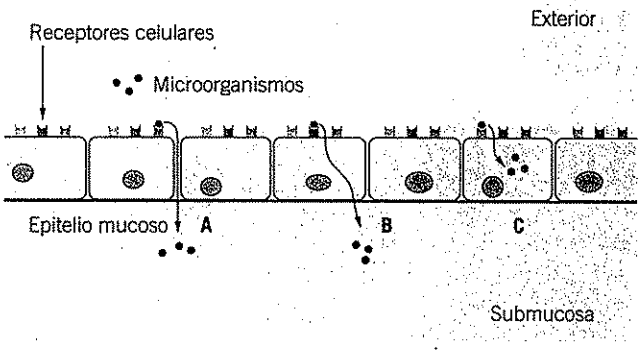


FIGURA 6-1 Adherencia y penetración de los microorganismos.

Los microorganismos se unen mediante sus adhesinas a los receptores de las células. Por ejemplo, el virus de la gripe se une mediante la hemaglutinina a residuos de ácido siálico de la superficie de las células de la vía respiratoria y *Escherichia coli* se une a las células del epitelio urinario a través de la fimbria P.

Los microorganismos pueden penetrar hasta la submucosa a través de los espacios intercelulares naturales (**A**). También pueden penetrar hasta la submucosa a través de las células (**B**). Otros microorganismos, como los virus o las clamidias, penetran al interior de las células donde persisten y se replican (**C**).

proteasas, lipasas y DNasas que destruyen a los fagocitos. Algunos patógenos una vez fagocitados expresan factores que impiden la fusión del fagosoma, que es la vacuola donde está el microbio endocitado, con el lisosoma, que es la vacuola con las sustancias microbicidas que destruirán al microorganismo, como sucede con *Mycobacterium tuberculosis* y con la legionela; en otros casos el patógeno sale desde el fagosoma al citoplasma antes de que se fusione con el lisosoma, como la listeria; otros, como las leishmanias, debido a su gran resistencia a las enzimas líticas y al pH ácido de los lisosomas resisten la fusión de ambas organelas.

Virus. Tras su penetración, los virus tienen un «diálogo» muy activo con las células hospedadoras. Mediante diferentes proteínas impulsan a la célula a una etapa de su ciclo replicativo adecuada para la multiplicación vírica, que le permite utilizar a su servicio las polimerasas y otros elementos celulares. Otras proteínas víricas bloquean la apoptosis. Asimismo priorizan la transcripción y traducción del RNA vírico sobre el celular. Algunas proteínas actúan de manera muy radical sobre el ciclo celular pudiendo ocasionar neoplasias. Por último algunos virus tras su replicación promueven la lisis celular o su gemación a través de las membranas para salir de la célula.

Los mecanismos de patogenicidad de los microorganismos son muy complejos y en muchos casos no queda clara la ventaja que comporta para el microorganismo su actividad patógena (**Recuadro 6-1**).

Localización anatómica de la infección

Infección local en la puerta de entrada. Los microorganismos tras su adherencia penetran a través de la piel o de las mucosas produciendo infecciones cutáneas, faringitis, enteritis, uretritis, cistitis, pielonefritis, vaginitis o cervicitis según el lugar de penetración. En todo caso se trata de infecciones locales en la puerta de entrada.

Infección sistémica. Una vez establecida la infección en la puerta de entrada el microorganismo puede difundir por contigüidad alrededor de la lesión inicial, así como a través de la sangre y las vías linfáticas, localizándose en diferentes órganos distantes de la puerta de entrada como el pulmón, los huesos, el SNC y otros (metástasis sépticas).

En las infecciones locales graves, pero sobre todo en las infecciones sistémicas, se pueden producir diversas complicaciones como el shock séptico causado fundamentalmente por el lipopolisacárido de la pared de las bacterias gramnegativas. El shock séptico es un proceso muy complejo que comporta una hipotensión arterial con mala perfusión de los órganos vitales como el riñón, el pulmón, el hígado y el cerebro, lo que aboca a su fracaso funcional, que puede ser responsable de la muerte del paciente.

Localización histológica de la infección

Infecciones extracelulares e intracelulares. Los microorganismos invasores se pueden dividir en dos grandes grupos:

1. Los que se multiplican extracelularmente, en el espacio intersticial de los tejidos.
2. Los que se multiplican dentro de las células.

Todas las bacterias –excepto las clamidias y las rickettsias–, todos los hongos y todos los protozoos, excepto los apicomplexa (toxoplasma y plasmodios) se multiplican en el espacio intersticial, fuera de las células.

Por el contrario, las clamidias, las rickettsias, los apicomplexa y todos los virus se multiplican obligatoriamente dentro de las células parenquimatosas, como las células hepáticas, renales, pulmonares o del sistema nervioso central. Sin embargo, debe señalarse que estos microorganismos intracelulares, durante la etapa inicial de adhesión a las mucosas y durante su difusión por la sangre a órganos distantes pueden hallarse transitoriamente en localización extracelular (algunos virus circulan por la sangre libres y otros en los leucocitos).

Como se verá más adelante, el lugar de multiplicación (y persistencia) de los microorganismos –extracelular o intracelular– es esencial para comprender los mecanismos de defensa inmunitaria, que son específicos y diferentes para cada una de las dos localizaciones.

Infecciones en situaciones especiales

Infecciones sobre cuerpos extraños. Las bacterias y los hongos pueden causar infecciones sobre el material exógeno que se ha colocado a una persona con fines terapéuticos. Entre este material están los catéteres endovasculares

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

(venosos y arteriales), las sondas urinarias permanentes, las cánulas endotraqueales, las prótesis articulares y las prótesis valvulares cardíacas (**Figura 6-2**).

La colonización de las prótesis se produce durante su colocación o bien posteriormente por vía sanguínea (hematógena). La colonización del cuerpo extraño insertado suele afectar a los tejidos contiguos.

Las infecciones sobre cuerpos extraños se caracterizan por la dificultad para su erradicación por la acción de las defensas naturales e incluso por los antibióticos. Si, como se expone a continuación, los microorganismos forman una biopelícula la erradicación es aún más difícil.

FIGURA 6-2 Infecciones sobre cuerpos extraños.
La colonización bacteriana de un cuerpo extraño, como una prótesis, puede dar lugar a la formación de una biopelícula que dificulta la llegada de los fagocitos y los antibióticos.

Biopelículas. Las bacterias que recubren una superficie natural inerte como la superficie de los dientes o de un cuerpo extraño como un catéter, una sonda urinaria, una prótesis articular o tejidos necróticos se disponen sobre ellos formando una gruesa capa microbiana constituida por gran número de bacterias pertenecientes a una o varias especies. Las bacterias segregan pequeñas cantidades de unos compuestos químicos que son sustancias autoinductoras como la N-acilhomoserina lactona. Cuando aumenta su concentración por el incremento progresivo del número de células bacterianas, estos compuestos son percibidos por todo el conjunto de microorganismos, induciendo en ellos diversos cambios metabólicos, así como la producción de una matriz intercelular, que a modo de cemento gelatinoso engloba las bacterias para formar una biopelícula. Al mismo tiempo la aglomeración bacteriana adquiere una estructura y adopta un metabolismo particular, creándose canalículos en el cemento aglomerante y adquiriendo las bacterias localizadas más profundamente un estado de quiescencia metabólica. Todo ello hace que la penetración de los fagocitos y de los antibióticos al interior de la biopelícula se vea dificultada. Por ello la erradicación de una biopelícula es muy difícil y el fracaso terapéutico en esas condiciones no es infrecuente.

La madurez estructural y metabólica de una biopelícula se alcanza a lo largo de varias etapas progresivas de su desarrollo (**Figura 6-3**).

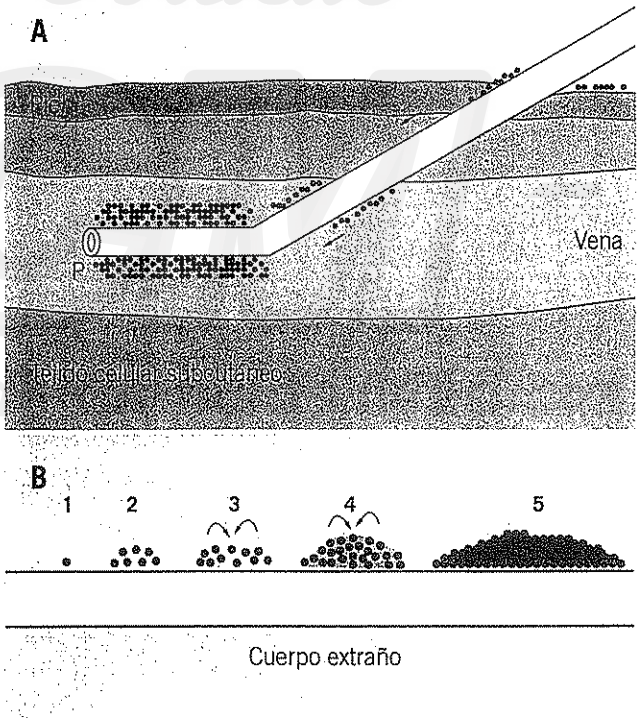


FIGURA 6-3 Biopelículas.
A. Puede observarse a las bacterias adheridas a un catéter endovenoso formando una biopelícula bacteriana (P).
B. Formación de una biopelícula sobre un cuerpo extraño: 1. Adherencia de las bacterias a la superficie del cuerpo extraño. 2. Multiplicación de las bacterias. 3. Cada bacteria produce una sustancia química que actúa como señal sobre las demás bacterias *(flechas)*. 4. Cuando las bacterias alcanzan un número elevado, la señal química alcanza el nivel suficiente *(quorum sensing)* para iniciar la formación de una matriz que engloba a toda la población bacteriana e inducir un estado de quiescencia metabólica. 5. Estructura madura de la biopelícula en la que se ha formado la matriz y las bacterias están en quiescencia. Todo ello hace difícil la llegada de los antibióticos y de los leucocitos al interior de la biopelícula.

Persistencia microbiana

Algunos microorganismos causan infecciones agudas, tras las cuales son erradicados del cuerpo humano como la legionela (neumonía) o el virus de la gripe. Otros, por el contrario, pueden persistir después de la fase aguda de infección. Esa persistencia puede establecerse en la superficie de las mucosas, acompañando a la flora comensal, como *Staphylococcus aureus* que se localiza en la mucosa nasal; *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria meningitidis y Haemophilus influenzae* que permanecen en la orofaringe, *Neisseria gonorrhoeae* en el cérvix uterino y la uretra y *Salmonella enterica* en la vesícula biliar (v. **Recuadro 3-1**).

Otros microorganismos como *Mycobacterium tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum* o *Leishmania infantum*

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 6-1

Significado biológico de la patogenicidad

Resulta difícil conocer qué ventaja tiene para los microorganismos su acción como patógenos. Según los conocimientos actuales, la penetración del meningococo al interior del sistema nervioso central no le aporta ninguna ventaja selectiva; al revés, es un callejón sin salida para la bacteria que ve impedida su difusión; en este caso virulencia y transmisibilidad no son sinónimos. En el caso de algunos factores de virulencia, como la toxina diftérica, que es una exotoxina, aparentemente su síntesis no constituye ninguna ventaja para el microorganismo durante el proceso infeccioso, pero tras la vacunación la producción de anticuerpos frente a la toxina, no solo protege de la enfermedad al unirse a ella y neutralizarla, sino que contribuye a la disminución del número de portadores sanos, y en las personas en las que persiste el microorganismo predominan las cepas no toxigénicas: no existe una explicación convincente para estos hechos.

Otro ejemplo de la complejidad y ambigüedad de la acción patógena vendría dado por el hecho de que algunos factores de virulencia de *Escherichia coli* y otras enterobacterias (fimbrias P, cápsula, quelantes de hierro, etc.) participan en el proceso patológico cuando el microorganismo está en un determinado territorio orgánico como las vías urinarias y, sin embargo, muchos de esos mismos factores son fundamentales para la persistencia del microorganismo como comensal inocuo en el tubo digestivo.

Esta doble conducta también es propia de algunos sistemas de secreción bacterianos como el de tipo II a través del cual se excreta la toxina del cólera (acción patógena), pero a través de él también salen al exterior las proteínas que forman las fimbrias (función de biosíntesis de factores de adherencia intestinales).

En los casos en los que se ha podido conocer la coevolución de un microorganismo patógeno y de su hospedador, generalmente se produce una adaptación que comporta la disminución de la virulencia del parásito. Probablemente el mejor destino para la supervivencia de un patógeno es el de transformarse en comensal.

Sin embargo, posiblemente existan algunas excepciones a esta regla. Entre ellas, la más notable es la del virus de la rabia. En efecto, en este caso la infección del sistema nervioso central, responsable de la muerte del individuo infectado, en realidad facilita la diseminación del virus porque le provoca un comportamiento agresivo que hace posible su transmisión. La encefalitis causada por el virus modifica el comportamiento del hospedador infectado y le induce a morder a sus congéneres o a individuos de otra especie. Gracias a ello, el virus se transmite con eficacia, aunque sea a costa de causar el fallecimiento del hospedador enfermo. De esta manera, parece que la alta virulencia del virus de la rabia no tiene expectativas de disminuir en un futuro.

Finalmente, hay casos en que el azar ha jugado una mala pasada a la especie humana. *Legionella* ha desarrollado mecanismos para escapar de la acción letal de los protozoos que se hallan en el medio ambiente, inhibiendo tras la fagocitosis, mediante el sistema Icm/Dot, la fusión del fagosoma con el lisosoma, evadiendo la acción lítica de los enzimas de éste. La aparición de mecanismos artificiales de diseminación de gotas contaminadas con este microbio, como en las torres de refrigeración, en los sistemas de agua caliente de los grandes edificios y en las fuentes ornamentales, ha hecho posible que se formen aerosoles con legionelas que llegan hasta los alvéolos pulmonares de las personas expuestas. Allí, esta acción antifagocitaria de las legionelas, desarrollada en una dura pugna contra los protozoos durante millones de años, se demuestra bastante efectiva para evadir la acción de los leucocitos y provocar enfermedad en el hombre. Al microorganismo no le supone ninguna ventaja, porque no se transmite de persona a persona. Simplemente, como los protozoos y los mamíferos comparten mecanismos defensivos propios de las células eucariotas, las legionelas pueden, sin ninguna ventaja para su supervivencia, causar enfermedad en el hombre.

No hay duda que la relación entre los patógenos y el hombre es mucho más compleja que lo presentado en este recuadro. La población humana es genéticamente diversa en cuanto a su susceptibilidad a las infecciones. Aunque a una escala temporal imperceptible, los microorganismos evolucionan en su virulencia y el hombre en su susceptibilidad y resistencia a ellos, de forma natural e impulsada por medidas de profilaxis. De la dinámica propiciada por el hombre se puede destacar la erradicación de algunos patógenos. El interés por el estudio de los factores de virulencia microbianos se está viendo enriquecido por el estudio de los genes de los humanos relacionados con la susceptibilidad y la resistencia a las infecciones.

Dr. Carles Alonso-Tarrés
Microbiología, Hospital General de l'Hospitalet, Consorcio Sanitario Integral, Barcelona

Prof. Guillem Prats
Unidad Docente Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona

no se hallan en la superficie de las mucosas sino que persisten durante años en los tejidos en localización extracelular o en el interior de los macrófagos.

Algunos virus, después de superada la infección aguda, pueden persistir durante muchos años o toda la vida en el interior de las células en las que han causado la infección como el papilomavirus, los virus de las hepatitis B y C, todos los virus de la familia de los herpes (herpes simple, varicela-zóster, Epstein-Barr, citomegalovirus, etc.) así como el virus de la inmunodeficiencia humana. También persisten en localización intracelular protozoos como *Toxoplasma gondii* o *Trypanosoma cruzi*.

Las personas que acarrean asintomáticamente estos microorganismos potencialmente patógenos, se denominan «portadores sanos».

Sin embargo, los microorganismos persistentes, que están en latencia en diversos órganos, pueden reactivarse por factores desconocidos o por aparición de inmunodeficiencia y producir enfermedades (tuberculosis, toxoplasmosis, hepatitis, herpes generalizado, zóster, enfermedad citomegálica generalizada, etc.) de gravedad variable según el grado de inmunodepresión del paciente.

Algunos de estos virus a consecuencia de su persistencia prolongada pueden causar procesos patológicos como cirrosis hepática producida por los virus de las hepatitis B y C, diversos tipos de cáncer causados por los papilomavirus, el virus de la hepatitis B, el virus de Epstein-Barr o por el virus de la inmunodeficiencia humana.

La persistencia de un microorganismo puede producirse después de haber causado una infección sintomá-

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

tica; pero también después de producir una infección asintomática que pasa desapercibida. Por ejemplo, tras una gingivoestomatitis herpética el paciente queda como portador del virus del herpes simple; pero es mucho más frecuente ser portador de este virus tras una infección asintomática.

MECANISMO TOXIGÉNICO

Las infecciones toxigénicas únicamente están causadas por algunas bacterias que producen exotoxinas. Las bacterias toxigénicas más importantes son *Vibrio cholerae* causante del cólera; *Corynebacterium diphtheriae* productor de la difteria, *Clostridium tetani* que causa el tétanos y *Clostridium botulinum* cuya toxina produce el botulismo. Entre otras bacterias toxigénicas cabe señalar a *Clostridium difficile* y *Escherichia coli* enterohemorrágica del serotipo O157:H7, ambas causantes de enteritis potencialmente grave. *Staphylococcus aureus, Clostridium perfringens* y *Bacillus cereus* producen enterotoxinas causantes de vómitos y diarrea.

La mayoría de las exotoxinas están formadas por un polipéptido A unido a uno o más polipéptidos B. La toxina reconoce el receptor específico de la célula diana y se une a él mediante la(s) unidad(es) B. Entonces, la unidad A penetra al interior de la célula ejerciendo la acción tóxica (**Figuras 6-4** y **6-5**). Algunas toxinas tienen dianas muy precisas como la toxina botulínica que actúa a nivel de la placa motora causando parálisis, en tanto que otras tienen una acción más amplia como la toxina diftérica que actúa sobre las células del epitelio respiratorio, del corazón y del sistema nervioso.

Las exotoxinas son muy antigénicas. Pueden modificarse por el calor y el formol para obtener toxoides (o anatoxinas), que han perdido su actividad tóxica, pero conservan intacta su actividad antigénica, por lo que pueden utilizarse como vacunas, ya que inducen la producción de anticuerpos protectores.

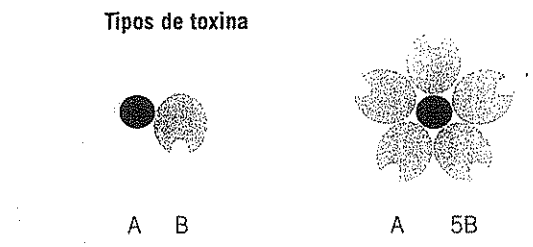


FIGURA 6-4 Exotoxinas.
La mayoría de las toxinas bacterianas son del tipo A/B. Estas toxinas están formadas por dos fracciones polipeptídicas unidas, la A y la B. El polipéptido A siempre es único, pero el B puede ser único o encontrarse en número de cinco unidades idénticas.

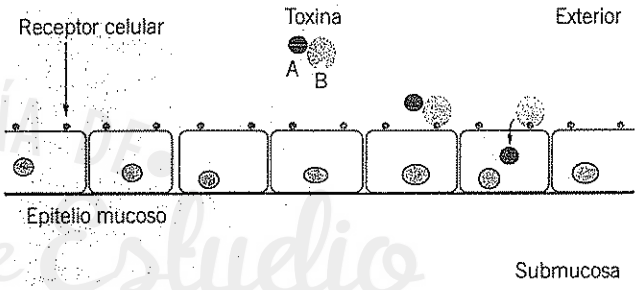


FIGURA 6-5 Penetración de las exotoxinas.
La fracción B es la parte de la toxina que se une a los receptores de la célula diana. El polipéptido A es el que penetra a la célula y produce la acción tóxica.

MECANISMO INMUNOPATOLÓGICO DE LESIÓN

Las lesiones por este mecanismo se producen cuando la respuesta inmunitaria dirigida al microorganismo, también afecta a los tejidos del propio hospedador.

Suele asociarse al mecanismo invasor, de manera que se suman las lesiones producidas por ambos mecanismos, bien en el mismo lugar o en lugares distantes. Por ejemplo el virus de la hepatitis B lesiona los hepatocitos al multiplicarse en ellos, pero la principal lesión de estas células viene dada por la respuesta inmunitaria que comporta la destrucción por los linfocitos citocidas de las células hepáticas invadidas por el virus.

En otras ocasiones, como por ejemplo en las infecciones por *Yersinia enterocolitica* este microorganismo lesiona el intestino por invasión directa y causa enteritis, pero a la lesión intestinal se asocian lesiones en las articulaciones como consecuencia de la formación de anticuerpos contra la yersinia que tienen reacción cruzada con las células del epitelio sinovial.

Las toxinas también pueden causar una lesión inmunopatológica actuando como superantígenos que promueven la producción indiscriminada de sustancias proinflamatorias (interleucinas).

En ocasiones el mecanismo inmunitario es el responsable de lesiones más graves que las que se producen por el mecanismo invasor. Los mecanismos de enfermedad de base inmunitaria se exponen en el capítulo 8.

Virus oncogénicos

Las causas del cáncer son diversas y complejas. Entre ellas hay factores exógenos químicos o físicos como las radiaciones y también agentes biológicos como los virus. Estos agentes inducen cambios en el genoma celular, que modifican la expresión de genes que influyen directa o indirectamente en la regulación del crecimiento celular.

Los cambios de origen exógeno o endógeno que se acumulan en el genoma para que las células se transformen en cancerosas son múltiples y tiene lugar a lo largo del tiempo, lo que justifica que la mayoría de las neoplasias aparezcan en personas mayores.

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Los agentes que causan el cáncer pueden actuar de manera directa, es decir causan las modificaciones genéticas que comportan la aparición de la neoplasia o de manera indirecta, como los agentes que ocasionan inflamación crónica con gran regeneración (multiplicación) celular, lo que facilita la probabilidad para la aparición de mutaciones carcinogénicas, como sucede en la infección por el virus de la hepatitis B. Otra causa indirecta se produce cuando un agente induce una grave inmunodepresión que facilita el desarrollo de una neoplasia por ausencia de control inmunitario.

La susceptibilidad genética de las personas para padecer un tipo determinado de cáncer también es fundamental para su aparición.

Muy esquemáticamente puede considerarse que las células humanas, en sus diferentes estadios vitales, están sometidas a dos influjos uno de crecimiento y otro de inhibición del crecimiento, a través de diferentes factores activadores e inhibidores codificados y regulados por el genoma de la propia célula a través de sustancias reguladoras del ciclo celular o sustancias externas a ella como las hormonas producidas por otras células. El equilibrio entre estos factores promueve el crecimiento celular o lo inhibe para mantener las células en el estado adecuado de multiplicación o reposo según las necesidades del organismo como un todo.

A pesar de los numerosos e imbricados cambios genéticos y epigenéticos que se producen en el cáncer, se han identificado algunos genes fundamentales sobre los que actúan los agentes carcinógenos; genes que codifican las moléculas que promueven el crecimiento celular como genes de activación transcripcional, oncogenes y hormonas o genes que codifican proteínas que lo inhiben como las proteínas Rb y p53. Los agentes carcinógenos, incluyendo los virus, en su acción directa actuarían sobre ellos activándolos o inactivándolos.

Entre los genes esenciales que activan la multiplicación celular destacan oncogenes como los de la familia *ras* cuyas proteínas Ras inducen la proliferación celular, genes que promueven la angiogénesis como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y genes que activan la capacidad para producir metástasis. Entre los genes que inhiben la multiplicación celular están los que codifican proteínas que bloquean la replicación celular como el *p53*, el gen Rb (retinoblastoma), la PP2A y los diversos genes que inducen o inhiben la apoptosis. El bloqueo de estos genes libera de control los procesos de multiplicación celular.

Algunos virus que dan lugar a infecciones persistentes como los papilomavirus, los virus de la hepatitis B y C, el virus de Epstein-Barr, el herpesvirus 8 y el virus linfotrópico de células T pueden producir directamente cáncer a los humanos bien sea por activación de los genes que promueven el crecimiento celular o por supresión de los que lo inhiben o indirectamente a través de procesos infecciosos crónicos. También bacterias como *Helicobacter pylori* y parásitos como *Schistosoma haematobium* inducen por mecanismos directos o indirectos la aparición de cáncer gástrico y de la vejiga urinaria respectivamente (v. **Apéndice 27-1**).

ASPECTOS DE INTERÉS

- ¿Cuáles son los tres mecanismos patogénicos propios de los microorganismos?
- ¿Cuáles son las etapas de la penetración de un microorganismo? ¿Qué son los factores de virulencia?
- La mayoría de microorganismos actúan invadiendo los tejidos. ¿Cómo difunden desde la puerta de entrada?
- Después de extraer un catéter endovenoso de un paciente asintomático se cultivó y el cultivo fue positivo creciendo abundantes colonias de estafilococo coagulasa negativa. ¿El catéter estaba colonizado, infectado o enfermo?
- Se ha dicho que algunos mecanismos patogénicos frecuentemente se asocian; es decir actúan simultáneamente en la infección causada por un microorganismo determinado. ¿Cuáles son estos mecanismos?
- ¿Qué microorganismos causan enfermedad por liberación de exotoxinas?
- La mayoría de las toxinas tienen dos componentes A y B que se hallan unidos (A + B). Una vez que la fracción B de la toxina se une a su receptor celular, la fracción A penetra al citoplasma para ejercer su acción. ¿Conoces una toxina con una acción selectiva sobre un tipo de células y otra que afecta a diferentes células?
- ¿Cuál es la dinámica de formación de una biopelícula y a que se debe que sea difícil la erradicación de los microorganismos que la forman?
- Son microorganismos persistentes: *1)* el meningococo y el gonococo, *2)* el bacilo de Koch *(Mycobacterium tuberculosis)*, el virus de la hepatitis B y el virus del herpes simple. ¿Puedes describir las características de la persistencia (latencia) de cada uno de los microorganismos citados?
- Aunque los procesos de oncogénesis son muy complejos, suelen esquematizarse como la resultante dos fuerzas opuestas. Hacia un lado «estiran» los factores activadores de la multiplicación celular (citocinas, hormonas, oncogenes y activadores transcripcionales) y hacia el otro lado los factores inhibidores de la multiplicación (proteínas del retinoblastoma y p53).

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

APÉNDICE 6-1
Sistemas de secreción bacteriana

La membrana citoplasmática (y la membrana externa en los bacilos gramnegativos) constituyen el límite físico de las células procariotas. Sin embargo, algunas estructuras como los flagelos, las fimbrias, la cápsula y otras están situadas por fuera de la(s) membrana(s), por lo que las proteínas y polisacáridos que las componen deben ser exportados a través de ellas. Algunas proteínas como las betalactamasas pasan al espacio periplásmico, situado entre ambas membranas o son secretadas al exterior. Además, ciertas sustancias tóxicas de diferente composición –incluyendo los antibióticos, metales pesados y otras– deben ser eliminadas de las células procariotas para evitar su acción nociva.

En todo caso estas sustancias deben atravesar las membranas lipídicas, lo que constituye un desafío biológico formidable, ya que o son hidrófilas y no pueden pasar o son lipófilas y se quedan «enganchadas» en las membranas. Para superar este problema, existen varios sistemas de secreción de proteínas y otras sustancias, que promueven su salida al exterior de las bacterias.

Permítasenos abordar un tema aparentemente diferente: la acción patógena de las bacterias. Las bacterias poseen diversos factores de virulencia mediante los que pueden ocasionar lesiones a las células humanas o de otros seres vivos, tanto animales como vegetales. Estos factores de virulencia son muy variados e incluyen: *1)* adhesinas que les permiten unirse a los epitelios; *2)* proteínas que promueven la penetración de las bacterias al interior de las células epiteliales humanas; *3)* quelantes que permiten captar hierro en los tejidos, el cual es imprescindible para su supervivencia; *4)* cápsulas para resistir la fagocitosis, y *5)* toxinas que destruyen a los fagocitos y a las células parenquimatosas, como hemolisinas, leucocidinas, toxina diftérica, etc.

Muchos de estos factores de virulencia deben ser exportados a la superficie de la célula como las adhesinas, otros al exterior como los quelantes de hierro o las toxinas y otros son inyectados a las células humanas, sobre las que las bacterias están adheridas.

Estos procesos de secreción de las proteínas que desempeñan un papel patogénico, tienen lugar como se ha señalado previamente a través de diferentes sistemas de secreción, de los que se conocen varios tipos. A este respecto cabe señalar que actualmente se desarrolla una investigación muy activa sobre estos temas y se van conociendo mejor y descubriendo nuevos sistemas de secreción.

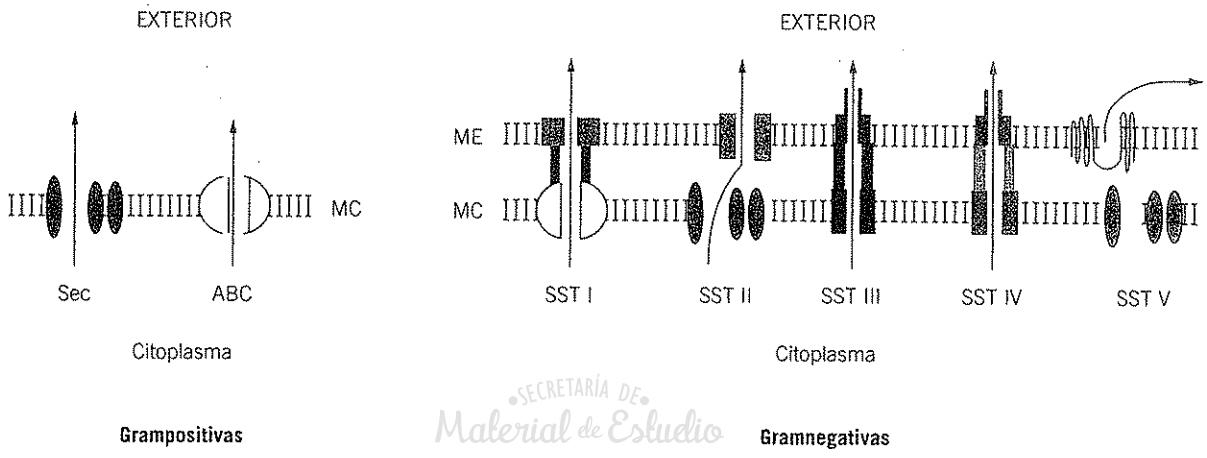
Estos sistemas son canales formados por proteínas por cuyo interior pasan las sustancias a exportar. En las bacterias grampositivas se sitúan en la membrana citoplasmática y en las gramnegativas atraviesan ambas membranas, citoplasmática y externa. En la figura de este recuadro se representan esquemáticamente los cinco sistemas de secreción más conocidos.

El proceso de transporte es complejo, requiere que en las proteínas haya señales para ser reconocidas como susceptibles de ser exportadas; que no se plieguen para adquirir su estructura terciaria final hasta que no se hallen en su lugar definitivo y que haya una fuente de energía para alimentar el proceso.

Uno de los principales y más universal sistema de secreción es el «Sec» (SecYEG). Está muy difundido entre las bacterias hallándose en la membrana celular tanto de las bacterias grampositivas como de las gramnegativas. Posee sistemas homólogos en células de todos los reinos. Consta de varias proteínas (A, B, Y, E, G) de las que la Y, E y G están ancladas en la membrana formando un canal central por el que pasan las sustancias a exportar. Esta translocación se hace con consumo de energía aportada por ATP y fuerza protón motriz.

Otro sistema de secreción está constituido por el transportador ABC (ATP *Binding Cassette*) está constituido por un conjunto de proteínas que se sitúan también en la membrana celular en la que forman un canal. Posee numerosas funciones tanto importadoras como exportadoras de sustancias con consumo de ATP. Las diferentes variantes de este sistema están amplia y heterogéneamente distribuidas entre los seres vivos. Posee gran importancia por la capacidad para eliminar diferentes sustancias tóxicas para la bacteria entre ellas diversos antimicrobianos. Como el sistema Sec, exporta las sustancias al exterior en las bacterias grampositivas y al espacio periplásmico en las gramnegativas, ambos sistemas son clave para atravesar la primera barrera, la de la membrana celular.

En las bacterias gramnegativas cuando las sustancias a exportar salen al exterior y han de atravesar las dos membranas utilizan diferentes sistemas de secreción. Actualmente se conocen siete tipos (SST I a SST VII), algunos son dependientes del sistema Sec, e incorporan este sistema en su estructura, y otros independientes.



SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

El sistema de secreción de tipo I es Sec independiente, pero incorpora el sistema ABC, a nivel de la membrana celular, tiene otros dos tipos de proteínas que forman un canal que atraviesa el espacio periplásmico unidas a Tol C que es la proteína que forma el poro en la membrana externa. A través de este sistema se exporta la hemolisina en *Escherichia coli*, o la toxina ciclolisina (adenilato ciclasa) de *Bordetella pertussis*.

Otro sistema de secreción es el de tipo II el cual es Sec dependiente. Las sustancias atraviesan la membrana celular por el sistema Sec hasta el periplama y luego atraviesan la membrana externa a través de una proteína que forma en ella un poro. A través de este sistema se secretan la toxina del cólera y las proteínas que forman las fimbrias.

El sistema de secreción de tipo III es uno de los más estudiados por su relación con la patogenicidad. Es Sec independiente, tiene una estructura semejante a una jeringa, atraviesa ambas membranas y en la parte externa proyecta como una aguja a través de la cual se inyectan las proteínas a la célula sobre la que la bacteria está adherida. Participa en la acción patógena de las salmonelas inyectando las proteínas Spv, en la acción patógena de *Yersinia* inyectando las proteínas Yop, así como en la de *Shigella* inyectando las proteínas Ipa y en *E. coli* enteropatógena inyectando Esp. Este sistema también lo poseen diversas bacterias fitopatógenas.

Estas proteínas inyectadas a las células bloquean la fagocitosis, inducen la apoptosis, facilitan la adherencia intima de la bacteria o inducen su penetración a la célula según la bacteria y la proteína inyectada. El sistema de tipo III también exporta las proteínas que darán lugar a la biosíntesis de los flagelos (flagelina).

A través del sistema de secreción de tipo IV, que no es Sec dependiente y en su parte exterior posee un sistema de inyección como el SST III se segregan proteínas involucradas en la virulencia. *Helicobacter pylori* inyecta Cag A, *Bordetella pertussis* secreta la toxina pertussis y legionela y rickettsia desde las vacuolas intracelulares donde se hallan translocan al citoplasma proteínas que lesionan las células en las que se encuentran. *Agrobacterium tumefaciens* que posee el plásmido Ti, inyecta a las célula de algunas plantas a través del sistema de secreción de tipo IV un fragmento de DNA del plásmido que se integra en el cromosoma de las células del vegetal e induce la formación de tumores (galls, agallas) por la inducción de fitohormonas que promueven el crecimiento. El sistema de secreción de tipo IV es el utilizado por las bacterias para la transferencia del DNA en el proceso de conjugación (v. **Figura 9-11**).

El sistema de secreción de tipo V de bacterias gramnegativas, también conocido como «autotransporter», es apasionante. La proteína a exportar por este sistema atraviesa la membrana interna a través del sistema Sec hasta alcanzar el espacio periplásmico. Al llegar a la membrana externa la proteína forma con uno de sus propios extremos un canal en la membrana externa por donde pasa el resto de la proteína, que se escinde, dejando en la membrana el fragmento que ha servido de poro y liberándose el otro.

Recientemente, se ha descrito un nuevo sistema de secreción, el VI, relacionado con diversos procesos fisiológicos, pero también con la patogenicidad bacteriana. También se ha descrito el sistema de secreción de tipo VII involucrado en la acción patógena de *Mycobacterium tuberculosis*.

Prof. Guillem Prats
Unidad Docente Vall d'Hebron,
Universidad Autónoma de Barcelona

Dr. Ferran Navarro
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,
Universidad Autónoma de Barcelona

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 7

Mecanismos de defensa inespecífica

- Introducción
- Barreras cutáneas y mucosas
- La respuesta inicial ante la invasión microbiana

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

Para evitar la penetración de los microorganismos a los tejidos y la acción de las toxinas, los vertebrados poseen diversos mecanismos de defensa que pueden resumirse en dos:

1. La respuesta defensiva innata o inespecífica.
2. La respuesta inmunitaria adquirida o específica.

La defensa innata está constituida por las barreras cutáneo-mucosas, por diversas sustancias antimicrobianas existentes en las secreciones de las mucosas y en los tejidos y por el sistema fagocitario, integrado por los macrófagos y los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos.

La respuesta inmunitaria, representada por los anticuerpos y la actividad de los linfocitos T, es un proceso defensivo dirigido contra el microorganismo invasor posterior a la respuesta innata, pero complementaria de ésta.

BARRERAS CUTÁNEAS Y MUCOSAS

El primer nivel defensivo está representado por la piel y las mucosas. La piel intacta no es atravesada por los microbios comensales ni por los patógenos. Las vías respiratoria, digestiva y urogenital están recubiertas por un epitelio que constituye una barrera que impide la penetración de la flora normal a su través. Sin embargo, esas vías ponen en comunicación con el exterior a órganos como los pulmones, las glándulas digestivas (salivales, hígado y páncreas), los riñones y el aparato genital que en condiciones normales deben permanecer estériles. En esas vías existe un conjunto de mecanismos defensivos de carácter funcional que impiden la progresión de los microbios, como se expone sucintamente a continuación.

Si penetra alguna partícula en el árbol traqueobronquial, es atrapada por el moco que cubre el epitelio respiratorio, el moco es eliminado por la actividad de los cilios de las células de ese epitelio y por la tos.

En los conductos salivales y la vía biliar, el flujo de la saliva y la bilis y la presencia en ellas de sustancias microbicidas, así como la acción antimicrobiana de la propia bilis, impiden la infección de las glándulas salivales y del hígado.

La colonización de la vejiga urinaria por la flora normal existente en la uretra distal se halla dificultada por varios factores, pero fundamentalmente por el flujo urinario y el correcto vaciado de la vejiga al final de la micción.

El paso de los microorganismos desde la uretra a la próstata y al conducto deferente es evitado por la acción de sustancias bactericidas presentes en las secreciones prostáticas.

En la mujer el pH de la secreción vaginal es de alrededor de 4,8 debido al ácido láctico producido por la acción metabólica de los lactobacilos de la flora normal sobre el glucógeno vaginal. El pH ácido dificulta la colonización de la vagina por las enterobacterias y los enterococos de la flora perineal y por patógenos como el gonococo.

Una de las características comunes a esas mucosas –respiratoria, intestinal y urogenital– es la presencia en sus secreciones de diversas proteínas con funciones antimicrobianas que actúan de forma inmediata frente a los microorganismos susceptibles a ellas. Algunas como la lactoferrina y la calprotectina son quelantes que fijan el hierro libre, impidiendo por tanto su utilización por

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
CECM

TABLA 7-1

Moléculas para el reconocimiento de estructuras microbianas (PRR)

MOLÉCULAS DE RECONOCIMIENTO EXTRACELULARES				
Moléculas		**Localización**	**Dianas microbianas (PAMP)**	**Función**
Pentraxinas	Proteína C reactiva (PCR)	Plasma	Fosforilcolina	Opsonina. Activa C
	Amiloide sérica (SAP)	Plasma	Fosfatidiletanolamina	Opsonina. Activa C
	Pentraxina 3 (PTX3)	Plasma	Varias	Opsonina. Activa C1q
Colectinas (lectinas) **Ficolinas**	Proteína (lectina) fijadora de manosa	Plasma	Residuos de manosa y fucosa	Opsonina. Activa C
	Proteínas surfactantes pulmonares A y D	Superficie alveolar (pulmón)	Diversas estructuras microbianas	Acción bacteriostática directa. Opsonina
	Ficolinas	Plasma	N-acetilglucosamina Ácido lipoteicoico	Opsonina Activa C.
Proteína fijadora de LPS		Plasma	Lipopolisacárido (LPS)	Se une y activa el TLR4 de los macrófagos, el cual transduce señales proinflamatorias al núcleo
Anticuerpos naturales (IgM)		Plasma	Fosforilcolina de las membranas bacterianas y de las células apoptóticas o lesionadas	Opsoninas
MOLÉCULAS DE RECONOCIMIENTO CELULARES				
Moléculas		**Localización**	**Dianas microbianas (PAMP)**	**Función**
Receptores tipo toll *(Toll like receptors, TLR)*	TLR1-TLR-9[a]	Membrana citoplasmática y membranas del retículo endoplásmico y de las vacuolas fagocitarias	Diversas dianas microbianas (v. **Figura 7-2**)	Actividades proinflamatorias Producción de interferones de tipo I
Lectinas tipo C	Receptores para manosa	Membrana citoplasmática de los fagocitos	Residuos de manosa, glucanos y N-acetilglucosamina	Opsonización Actividad proinflamatoria
	Lectinas 1 y 2	Membrana de las células dendríticas	Glucanos fúngicos	Acción proinflamatoria Diferenciación de los linfocitos vírgenes a Th 17
Receptores «Scavenger» (Receptores «basurero»)	SR-A y CD36	Membrana citoplasmática de los fagocitos	Lipopolisacárido Ácidos lipoteicoicos Betaglucanos Diacilglicéridos	Opsonización
Receptores tipo NOD (NLR)	NOD 1, NOD 2 y NALP	Citoplasma de los fagocitos y de las células endoteliales	Peptidoglucano DNA vírico Flagelina Cristales de uratos y restos de células lesionadas	Actividad proinflamatoria a través de la formación del inflamasoma que son agregados de estos receptores que inducen el paso de Pro-IL-1β a IL-1β
Receptores tipo RIG (RLR)	RIG-1, MDA-5	Citoplasma de fagocitos y células epiteliales	RNA vírico	Producción de interferones de tipo I
Receptores N-formil-met-leu-fenilalanina	FPR y FPRL1	Membrana plasmática de los fagocitos	Péptidos conteniendo residuos de formil-metionina	Quimiotácticos

Las moléculas que reconocen a las estructuras propias del mundo microbiano –como el lipopolisacárido y el peptidoglucano de las bacterias o el RNA de los virus– se denominan moléculas de reconocimiento de las estructuras microbianas (*Pattern recognition receptors,* PRR). Estas moléculas de reconocimiento son de dos tipos: las extracelulares (solubles) que se hallan en el plasma y en el espacio intersticial de los tejidos y las que forman parte de las células.

Las diferentes estructuras microbianas reconocidas por todas estas moléculas, como el lipopolisacárido, el peptidoglucano, el RNA vírico y otras, se denominan estructuras moleculares propias de los patógenos (*Pathogen associated molecular patterns,* PAMP).

La función de los PRR, tras unirse a sus PAMP, es la de actuar como opsoninas para facilitar la fagocitosis, activar la respuesta inflamatoria e inducir la producción de interferones de tipo I (α y β) que poseen actividad antivírica (**Figuras 7-1, 7-2, 7-3 y 7-9**).

[a]Se han descrito otros TLR de función no precisada.

C: complemento. Pro-IL-1β: precursor de la IL-1β.

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

los microbios, inhibiendo así su multiplicación. Otras como la lisozima y los péptidos antimicrobianos tienen una acción microbicida directa.

Estos péptidos, que pertenecen estructuralmente a dos familias (defensinas y catelicidinas), están producidos principalmente por los macrófagos y las células epiteliales de las mucosas y de los capilares. Su principal función es la destrucción de los microorganismos para evitar la infección, Actualmente hay una investigación muy activa con el objetivo de introducir estas sustancias en terapéutica.

En las secreciones de las mucosas también hay proteínas y glucoproteínas que se fijan a las adhesinas de los microbios, impidiendo su unión a las células epiteliales; por ejemplo, la glucoproteína de Tamm-Horsfall de la orina bloquea las adhesinas de las enterobacterias impidiendo su adherencia al epitelio urinario o las glucoproteínas del moco de las vías respiratorias bloquean la hemaglutinina del virus de la gripe impidiendo su unión al epitelio respiratorio.

La obstrucción de los conductos naturales equivale a infección. La permeabilidad y el flujo normal de las secreciones en la vía respiratoria, en los uréteres y en el tubo digestivo, incluyendo los conductos salivales y el colédoco, son esenciales para evitar las infecciones en esos territorios. La obstrucción de cualquiera de estos conductos naturales por litiasis, tumores u otras causas, así como la introducción de cuerpos extraños, como sucede en la intubación traqueal o el sondaje urinario, aboca casi indefectiblemente a la infección.

LA RESPUESTA INICIAL ANTE LA INVASIÓN MICROBIANA

Si a pesar de los procesos defensivos señalados en el apartado anterior los microorganismos consiguen penetrar al interior del cuerpo humano a través de la piel o de las mucosas, son controlados por la acción de diversas moléculas con actividad antimicrobiana.

Efectivamente, algunas moléculas señaladas anteriormente, que se hallan en la superficie de las mucosas y en sus secreciones, como la lactoferrina (quelante de hierro), la lisozima y los péptidos antimicrobianos también se hallan en el espacio intersticial de los tejidos y en la sangre.

No obstante, esas sustancias, aunque en un primer momento frenan la progresión microbiana con frecuencia no son suficientes para detener la infección. Para erradicar los microorganismos es necesario que intervengan otros elementos, esencialmente los fagocitos representados por los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y los macrófagos. Para ello debe detectarse previamente la presencia del invasor extraño y consecuentemente se produce la afluencia de fagocitos desde la sangre a ese lugar.

Moléculas de reconocimiento de las estructuras microbianas

El reconocimiento inicial de los microorganismos como elementos extraños lo realizan las denominadas «moléculas de reconocimiento de las estructuras microbianas» (en inglés: *pattern recognition receptors*, PRR). Cuando estas moléculas reconocen a los microorganismos en un lugar del cuerpo humano desencadenan el proceso inflamatorio que comporta una gran afluencia de fagocitos a ese lugar, mientras el sistema inmune gana tiempo para sintetizar los anticuerpos y activar otras vías defensivas frente a los microorganismos invasores.

Algunas de estas moléculas de reconocimiento están circulando en el plasma y el espacio intersticial de los tejidos y otras se hallan formando parte de las células, en particular en los macrófagos, pero también en las células epiteliales de las mucosas y de los capilares y algunas en todas las células nucleadas del organismo. Estas moléculas detectan componentes propios de los microorganismos que no se encuentran en las células del organismo humano, como el lipopolisacárido (LPS), el peptidoglucano, los polímeros de manosa, el RNA de doble cadena y otros que se denominan «estructuras moleculares propias de los patógenos» (en inglés: *pathogen associated molecular patterns*, PAMP).

Moléculas extracelulares para el reconocimiento de estructuras microbianas

Entre las PRR plasmáticas y de los fluidos extracelulares destacan la proteína fijadora de manosa, la proteína C reactiva, la proteína fijadora de lipopolisacárido, el complemento y otras cuya función fundamental es unirse a las PAMP (mananos, glucanos, LPS, etc.) de los microorganismos para actuar como opsoninas.

Se denominan opsoninas aquellas sustancias que tras su unión a los microbios son reconocidas por receptores específicos para ellas situados en la superficie de los fagocitos. Una vez que las opsoninas se han unido al microbio se unen, a su vez, a sus receptores de los fagocitos y desencadenan el proceso de fagocitosis, que comporta la endocitosis del microbio y la activación de los sistemas líticos del fagocito para destruirlo. Además, muchas opsoninas tras la unión a sus receptores en los macrófagos inducen en ellos la producción y liberación a su entorno de sustancias proinflamatorias, es decir, vasodilatadoras y quimiotácticas para los fagocitos (**Tabla 7-1** y **Figura 7-1**).

Moléculas de reconocimiento celulares

Las moléculas de reconocimiento de los microorganismos (PRR) de localización celular se encuentran en los macrófagos, neutrófilos y células endoteliales. Se ha-

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

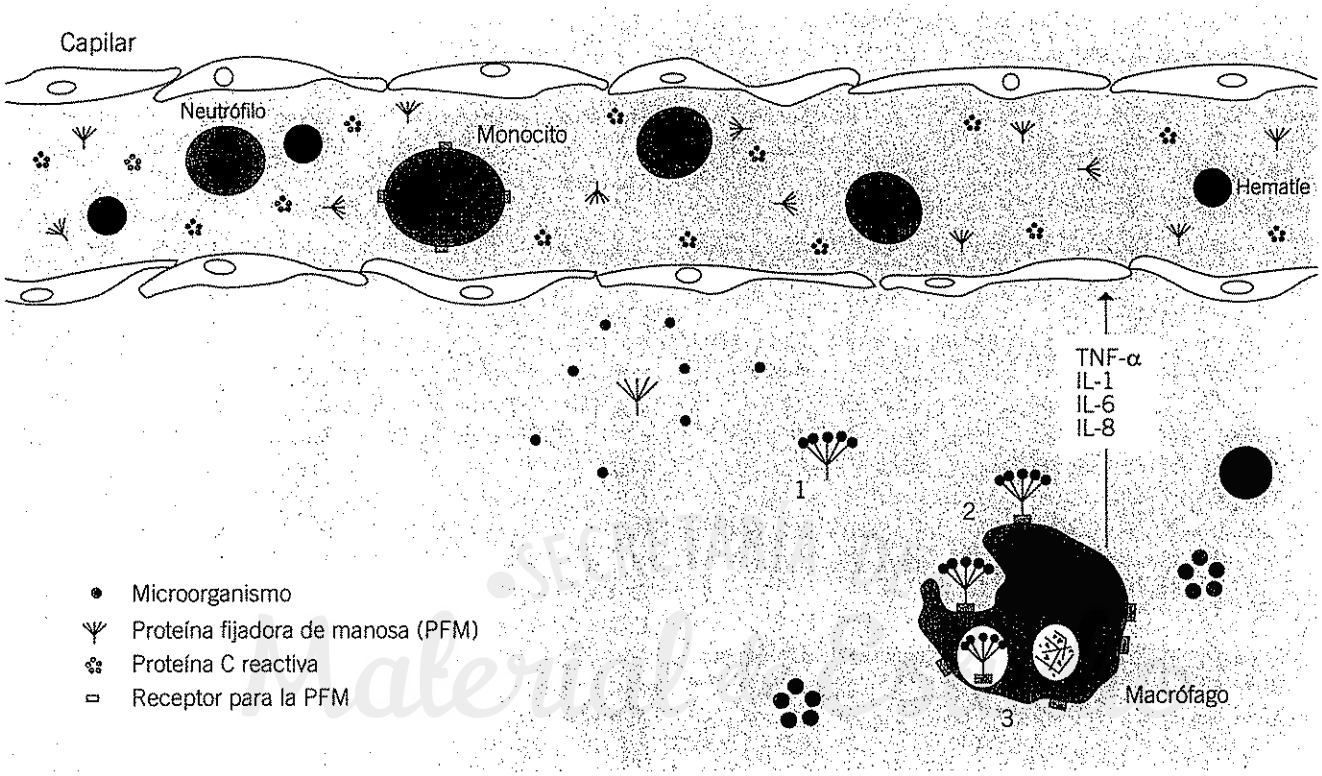


FIGURA 7-1 Proteínas de reconocimiento solubles.

La proteína fijadora de manosa (PFM), es una de las diversas proteínas solubles que se hallan en la sangre y en los tejidos, encargadas del reconocimiento de los microorganismos (**Tabla 7-1**).

1. La PFM se une por un extremo a los microorganismos con residuos de manosa en su superficie. 2. Por el otro extremo se une a su receptor en el macrófago (opsonización). 3. La PFM y el microbio son endocitados y posteriormente el microorganismo es destruido. Simultáneamente tiene lugar la producción por el macrófago de diversas citocinas como el TNF-α, la IL-1, la IL-6 y la IL-8, entre otras, cuya función es iniciar la inflamación produciendo vasodilatación e incremento de la permeabilidad capilar y atracción de los leucocitos polinucleares neutrófilos (**Figura 7-6**).

llan situadas en la superficie de la membrana celular, pero también en el interior de las células, tanto en las membranas del retículo endoplásmico y de las vacuolas citoplasmáticas, como en el propio citoplasma.

Entre las principales PRR celulares están las lectinas de tipo C, como el receptor para la manosa, los receptores celulares para el lipopolisacárido, así como los *toll like receptors* (receptores de tipo «toll», TLR) entre otros, resumidos en la **tabla 7-1** y la **figura 7-2**.

Los receptores situados en la superficie celular actúan como opsoninas y emisores de señales proinflamatorias induciendo la producción de sustancias que promueven la inflamación; pero, obviamente, los receptores intracelulares no son opsonizantes y solo inducen señales proinflamatorias y cuando detectan una estructura vírica inducen la producción de interferón (**Figura 7-3**).

En efecto, en las células infectadas por virus, los receptores tipo toll 3, 7, 8, y 9 situados en las membranas intracelulares de las vacuolas y del retículo endoplásmico, así como los receptores RIG localizados en el citoplasma, reconocen las moléculas estructurales de los virus e inducen la producción de interferones de tipo I (α y β). Estos receptores toll y RIG se hallan prácticamente en todas las células del cuerpo humano (**Tabla 7-1**).

El sistema del complemento

Entre los PRR solubles que reconocen a los microorganismos como extraños e inician la reacción defensiva está el sistema del complemento, que está formado por más de 35 proteínas que se activan secuencialmente y cuya acción es:

- Actuar como opsonina facilitando la fagocitosis.
- Promover la inflamación.
- Lisar los microorganismos.

El sistema del complemento puede activarse por diferentes vías:

- Por la vía alternativa promovida directamente por estructuras microbianas, como el lipopolisacárido.
- Por la vía de las lectinas activada por la acción de las colectinas (lectinas) extracelulares (**Tabla 7-1**).
- Por la vía clásica promovida por los anticuerpos unidos a sus antígenos microbianos.

Sin embargo, el punto final de cualquiera de esas vías es la activación del factor C3, porque a partir de ahí el proceso que sigue es el mismo, independientemente de la vía por la que se ha iniciado.

Al activarse el factor C3 se escinde en dos fragmentos, el C3b que queda fijado al microorganismo y actúa

CECIM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

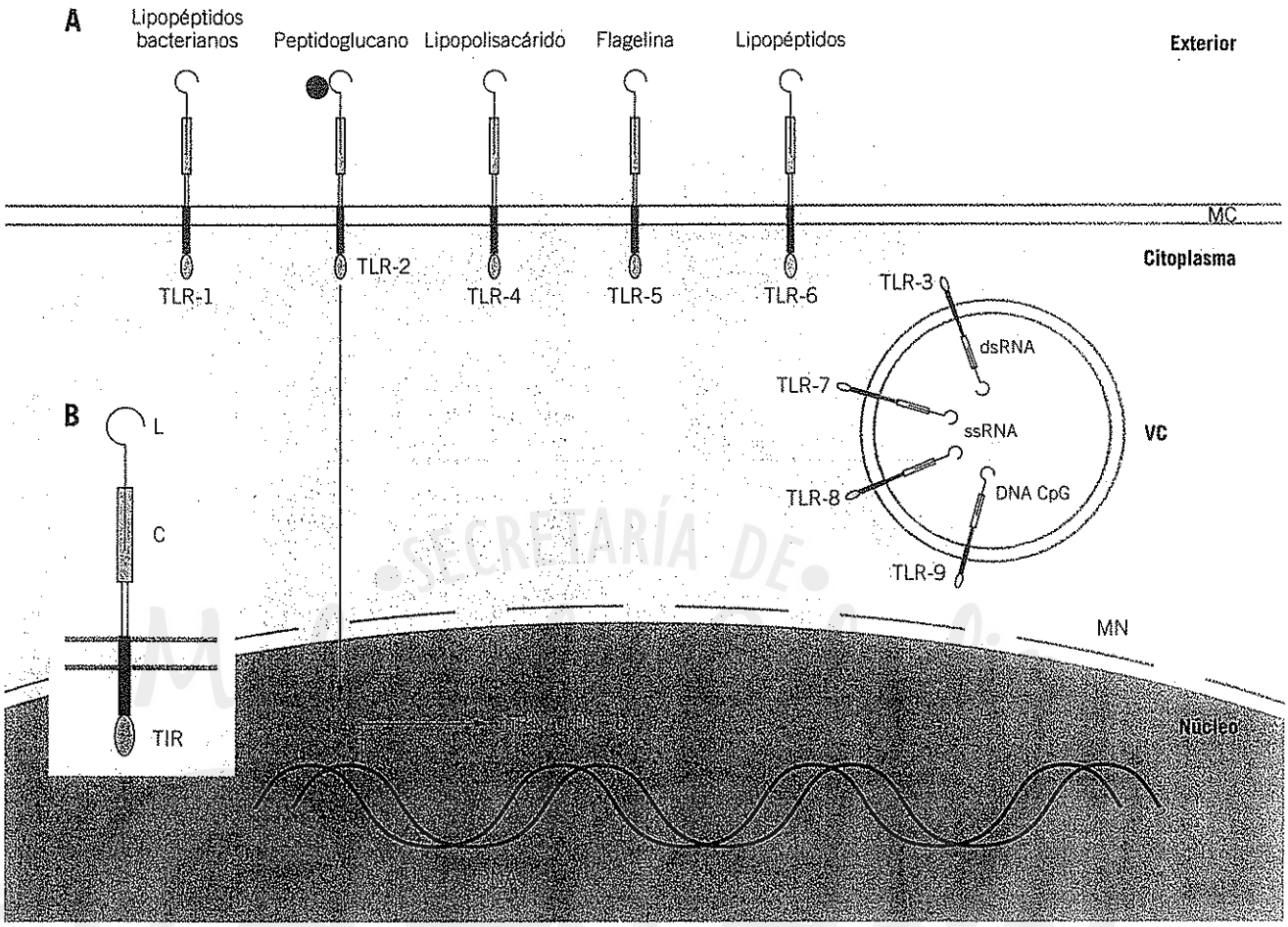


FIGURA 7-2 Receptores tipo toll.

A. Los receptores tipo toll (*Toll like receptors*, TLR) son glucoproteínas de transmembrana que se localizan en la membrana celular (MC) y en las membranas de las vacuolas citoplasmáticas (VC). Son detectores de estructuras microbianas que desencadenan señales proinflamatorias y antivíricas. En la figura se señalan, a modo de ejemplo, algunas de las estructuras detectadas por los TLR como el peptidoglucano bacteriano o el RNA vírico de doble cadena (dsRNA). Estos receptores están muy conservados a lo largo de la evolución, desde los artrópodos a los humanos.

B. En el recuadro se representa la estructura de un receptor tipo toll. La parte externa, que reconoce los motivos microbianos es rica en leucina (L) y por debajo de ella hay una región con abundantes moléculas de cisteína (C). El tallo que atraviesa las membranas posee una región terminal denominada TIR desde donde se originan las señales hacia el núcleo cuando se detectan las estructuras microbianas.

En la figura se representa un fragmento de peptidoglucano (●) detectado por el TLR-2, el cual desde el TIR transduce señales al núcleo para la transcripción de un mRNA que codifica el TNF-α (v. **Figura 7-3**).

como una opsonina, ya que los fagocitos poseen receptores para él y una pequeña molécula el C3a que difunde y posee acción vasodilatadora y quimiotáctica.

En el paso siguiente se activa el C5, fragmentándose en C5b y C5a, este último también posee un tamaño pequeño y difunde actuando como sustancia vasodilatadora y quimioatractante.

Seguidamente los factores C6, C7 y C8 se activan y se unen a C5b, en la superficie microbiana, formando el complejo de ataque a la membrana, ya que a continuación se insertan las moléculas de C9 que lisan al microorganismo.

Al final del proceso de activación del complemento se produce la lisis de los microorganismos que poseen una membrana externa –como las bacterias gramnegativas, los protozoos y los virus envueltos– debido a la inserción de algo más de 15 moléculas de C9 que crean poros en las membranas (**Figuras 7-4** y **7-5**).

La inflamación

La inflamación es un proceso que se produce en el lugar de la infección caracterizado por la vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y atracción de polimorfonucleares neutrófilos y macrófagos, que permite concentrar gran cantidad de sustancias y células fagocitarias en el lugar de la infección para atajar la invasión microbiana.

Cuando la inflamación se produce en un lugar visible se observan los síntomas propios de la misma: tumefacción por la extravasación de plasma, rubor y calor por la vasodilatación, acompañados de dolor local (v. **Figura 5-1**).

SECRETARÍA DE ESTUDIANTES
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

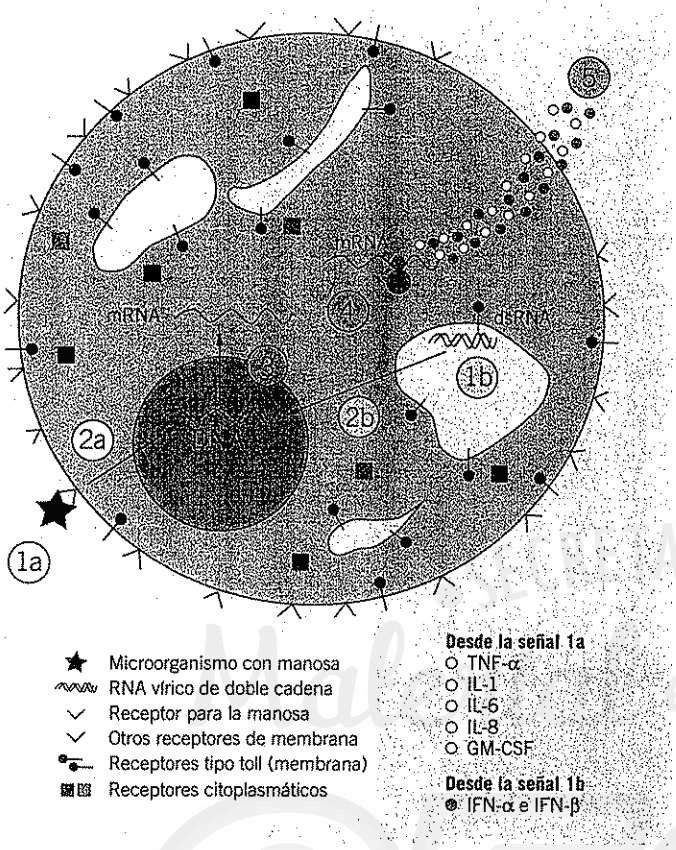


FIGURA 7-3 Producción de citocinas.

Se representa un macrófago en cuya membrana celular, membranas internas y en el citoplasma hay diferentes receptores (PRR) para estructuras microbianas.

El macrófago está reconociendo en (1a) un microorganismo en la superficie celular mediante el receptor para la manosa y en (1b) está reconociendo en una vacuola el dsRNA de un virus mediante el receptor tipo toll 3.

Tras el reconocimiento se produce una transducción de señales hacia el núcleo de la célula (2a)(2b) que inducen la transcripción de RNA mensajeros (mRNA) que codifican las citocinas proinflamatorias y antivíricas.

Los mRNA salen del núcleo (3) hacia el ribosoma donde se sintetizan esas citocinas (4) que salen al exterior de la célula para ejercer su acción (5).

Dependiendo de los diferentes receptores, la señal que transducen activa unos u otros genes. La señal 1a a partir del receptor para la manosa que detecta bacterias y hongos transcribe genes que codifican factores proinflamatorios (TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, etc.). La señal 1b a partir de receptores tipo toll de las membranas citoplasmáticas que detectan estructuras víricas, transcribe genes que codifican factores antivíricos como el IFN-α e IFN-β.

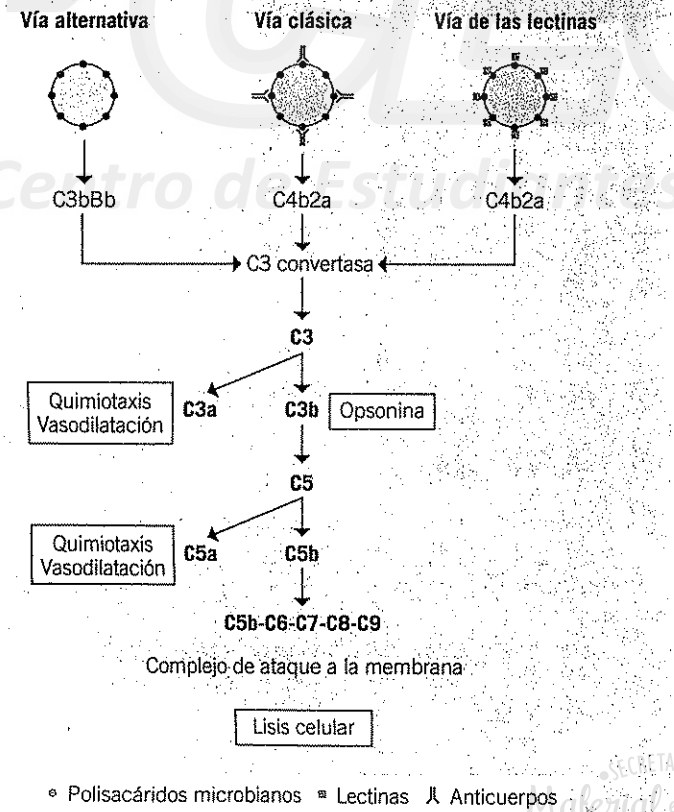


FIGURA 7-4 Activación del complemento.

El sistema del complemento se puede activar por tres vías diferentes: alternativa, clásica y de las lectinas, que inicialmente dan lugar a la formación de complejos enzimáticos denominados C3 convertasa, cuya función es actuar sobre el C3 para formar C3a y C3b. A partir de ese momento la vía de activación es común.

Vía alternativa. Normalmente el C3 se hidroliza de manera espontánea para formar C3b en pequeñas cantidades que se unen a la superficie de cualquier célula. Tras su fijación a las células se le une la proteína plasmática B que es hidrolizada para formar C3bBb. Si el complejo está unido a una célula humana es inactivado, pero si está unido a una superficie microbiana no se inactiva por lo que continúa la hidrólisis de C3 para formar gran cantidad de C3bBb que actúa como C3 convertasa.

Vía clásica. Cuando los anticuerpos están unidos a su antígeno son reconocidos por el factor C1 (C1q) que se une a ellos e induce la unión en su proximidad de C4. Los otros dos componentes de C1 (C1r y C1s) se activan y C1s hidroliza C4 para formar C4b al que se une el C2 que también es hidrolizado por C1s para formar C4b2a que actúa como C3 convertasa.

Vía de las lectinas. Cuando una lectina, que tienen una estructura muy semejante a C1q se une a los polisacáridos de la superficie microbiana, fija y activa las enzimas plasmáticas MASP 1 y MASP 2, que son muy semejantes a C1r y C1s, y actúan sobre C4 y C2 para formar C4b2a que actúa como C3 convertasa.

Las C3 convertasas hidrolizan el C3 para formar C3a y C3b. Este último queda unido a las C3 convertasas que lo han formado para actuar como C5 convertasa que hidroliza C5 para iniciar la vía común como se representa en la **figura 7-5**.

En esta figura se han recuadrado las diferentes funciones defensivas efectuadas por varios componentes formados durante la activación del sistema (C3a C3b, C5a y finalmente C6-C9 que forman el complejo de ataque a la membrana).

-CECM-
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

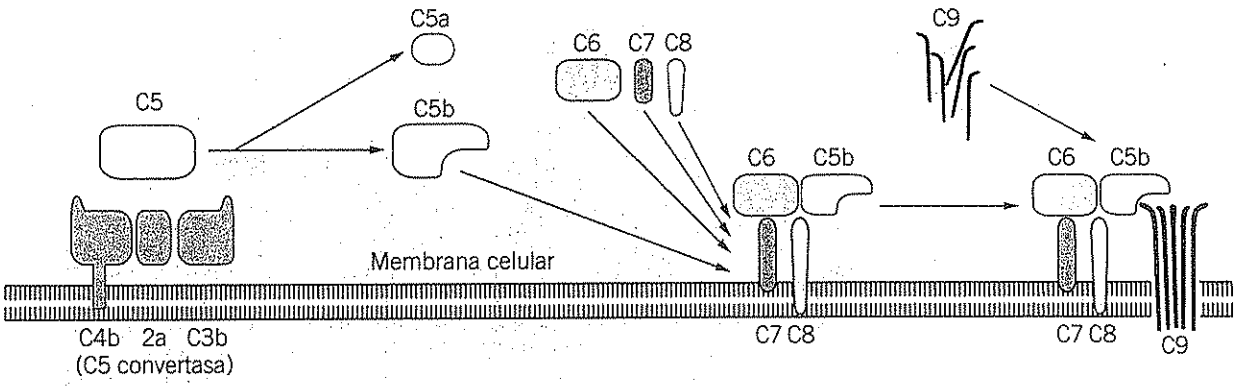


FIGURA 7-5 Activación del complemento. Aproximación topográfica.

Las C3 convertasas (C4b2a y C3bBb) formadas en las tres vías de activación del complemento, como se ha representado en la figura 7-4, hidrolizan al C3 formando C3b; este queda unido a ellas para formar las C5 convertasas (C4b2aC3b y C3bBbC3b) que hidrolizan el C5 para formar C5a y C5b iniciándose la vía común de activación del complemento.

En esta imagen se representa la C5 convertasa formada por la vía clásica de activación del complemento (C4b2aC3b).

Una vez formado el C5b, se une a C6 y C7, insertándose en la membrana a los que se une C8, que también se inserta en la membrana. A este complejo se unen alrededor de 15 moléculas de C9 para formar un poro que comporta la lisis de la célula.

En realidad, sobre la superficie del microbio se forman innumerables poros debido a la formación de muchos puntos de activación del complemento.

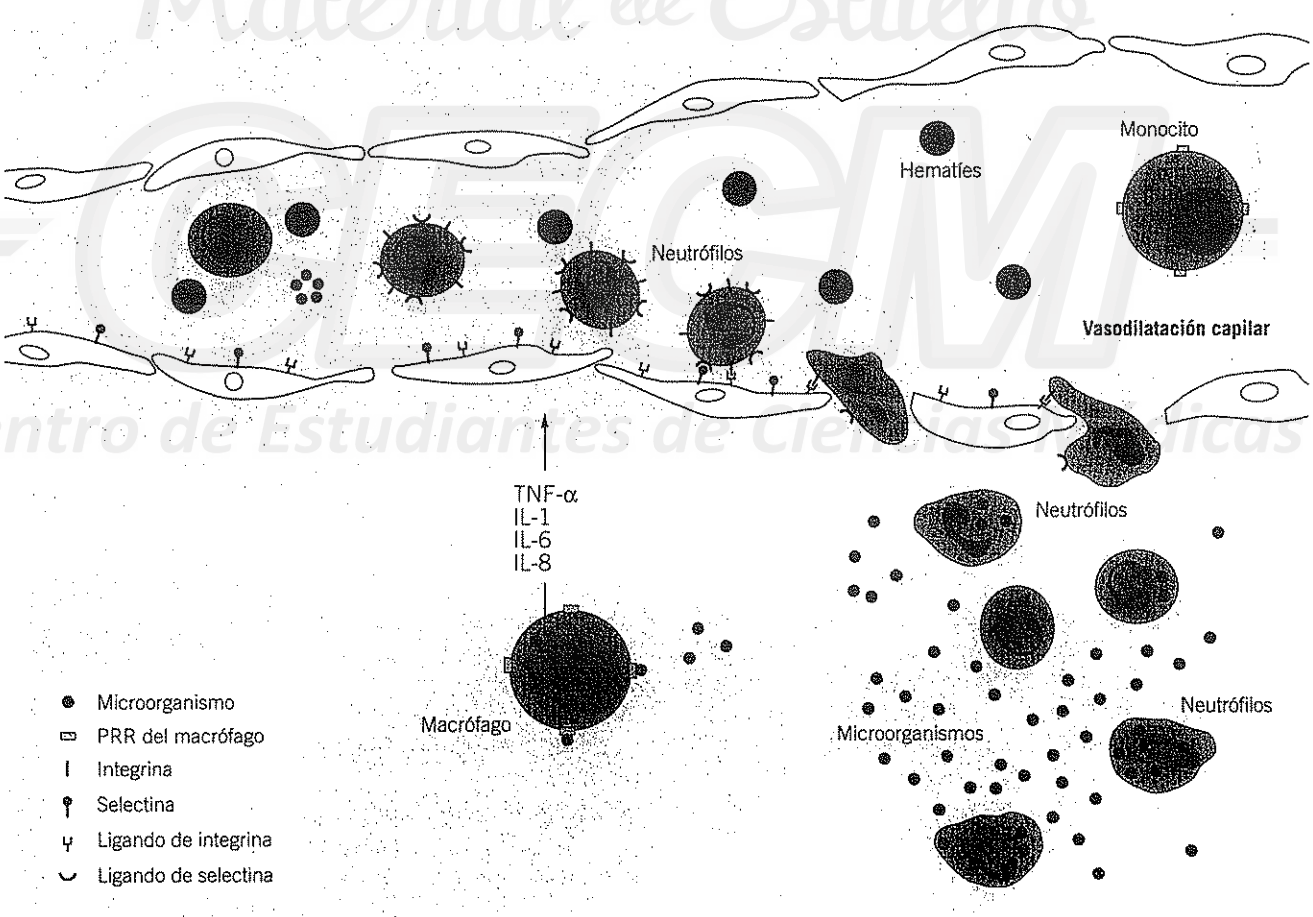


FIGURA 7-6 Diapédesis leucocitaria.

La salida de los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos desde los capilares hacia el foco de infección (diapédesis), tiene lugar tras la vasodilatación capilar y la expresión en las células del epitelio capilar y en los leucocitos de moléculas de adhesión. Las más destacadas en los leucocitos son la integrina y el ligando de la selectina y en el endotelio la selectina y el ligando de la integrina. Estos procesos están inducidos por diferentes citocinas como el TNF-α y la IL-1, así como moléculas quimiotácticas como la IL-8, el C3a y C5a.

PRR *(Pattern recognition receptors)*: moléculas de reconocimiento de las estructuras microbianas.

Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 7-2

Principales citocinas producidas durante la respuesta defensiva inespecífica

Citocina	Células productoras	Acción
TNF-α	M	• Principal citocina proinflamatoria • Induce: vasodilatación, incremento de la permeabilidad capilar expresión de moléculas de adherencia en los capilares para la salida de los fagocitos • Estimula la producción de neutrófilos sinérgicamente con los CSF • Induce la producción de prostaglandinas. Fiebre
IL-1	M N CE	• Citocina proinflamatoria • Incrementa la permeabilidad capilar • Induce la síntesis hepática de proteínas de fase aguda • Induce la producción de prostaglandinas. Fiebre
IL-6	M CE	• Principal inductora de la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado: fibrinógeno, proteína C reactiva, proteína fijadora de LPS, proteína fijadora de manosa, etc.
Quimiocinas (C, CC, CXC y CX3C)	M CE	• Quimiotaxis (atracción de neutrófilos)
IFN-α e IFN-β	CO	• Actividad antivírica
IFN-γ	NK	• Activación de los macrófagos
G-CSF	M	• Inducción de la producción de neutrófilos en la médula ósea
M-CSF	M	• Inducción de la producción de monocitos en la médula ósea
GM-CSF	M	• Inducción de progenitores mieloides en la médula ósea

Estas citocinas están producidas fundamentalmente por los macrófagos, las células dendríticas y las células NK *(Natural killer)* cuando a través de sus receptores tipo toll *(toll like receptors)* y otros PRR mostrados en la tabla 7-1, detectan moléculas microbianas como el LPS, el peptidoglucano, RNA vírico y otras. Obsérvese que las diferentes citocinas tienen acciones muy redundantes.
CE: células endoteliales. CO: la mayoría de las células del organismo. CSF: *Colony-stimulating factor.* G: granulocitos (neutrófilos y otros). IL: interleucina. M: macrófagos. N: neutrófilos. NK *(Natural Killer)*: células citocidas naturales. TNF: factor de necrosis tumoral.

La inflamación se desencadena por la producción de citocinas proinflamatorias por los macrófagos y células endoteliales después de reconocer a las estructuras microbianas como se ha descrito previamente.

Las citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), la interleucina 1 (IL-1) y las prostaglandinas, son vasodilatadoras de los capilares que actúan a nivel local facilitando la salida del plasma con sus factores defensivos como las lectinas y otras PRR, defensinas y complemento, facilitando también la salida de los fagocitos, tanto de los neutrófilos como de los monocitos. Otras citocinas como la CXCL8 (antes IL-8) son quimiocinas (citocinas quimiotácticas), es decir, capaces de atraer a los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos dirigiendo su marcha hacia el foco de infección.

La salida de los leucocitos de los capilares (diapédesis) requiere que se produzca una vasodilatación e incremento de los espacios entre las células del epitelio capilar y la expresión de moléculas de adhesión tanto en las células del epitelio vascular (selectinas) como en los leucocitos circulantes (integrinas), para facilitar su salida a través de los espacios intercelulares formados (**Figura 7-6**).

Reacción de fase aguda. Complementando el proceso inflamatorio local, la reacción de fase aguda (reacción sistémica) constituye una respuesta generalizada a la infección. Los macrófagos, en esta etapa inicial en la que desencadenan la inflamación local mediante la producción de TNF-α, IL-1 y prostaglandinas, producen además otras citocinas como la IL-6 y las G-CSF, M-CSF y GM-CSF. La IL-6, y en menor proporción la IL-1, y el TNF-α actúan a distancia del foco de infección. A nivel del endotelio de los capilares del hipotálamo inducen la síntesis de prostaglandinas responsables de la producción de fiebre y en el hígado inducen la producción de las proteínas de fase aguda señaladas anteriormente.

Los factores G-CSF, M-CSF y GM-CSF, también actúan a distancia, en la médula ósea, donde estimulan la producción y maduración de las células de la serie mieloide y en particular de los neutrófilos lo que explica la leucocitosis existente en muchas infecciones (**Tabla 7-2**, **Figura 7-7** y **Recuadro 7-1**).

El proceso inflamatorio es más complejo que el que esquemáticamente se acaba de señalar, pudiendo intervenir otros mediadores de inflamación como las prostaglandinas, cininas, histamina y diversos factores de la coagulación, entre otros.

Además existen unos procesos de control para circunscribir la reacción inflamatoria al lugar de la infección. No obstante, en ocasiones es imposible mantener localizado el proceso inflamatorio como consecuencia de la presencia de gran cantidad de microorganismos con estructuras de gran actividad proinflamatoria como el lipopolisacárido o por la difusión de la infección a todo el organismo a través de una bacteriemia; como consecuencia se produce el «síndrome de respuesta inflamatoria sistémica» (SIRS) que puede abocar al shock séptico, al fracaso multiorgánico y a la muerte (**Apéndice 7-1**).

Este grave proceso, el SIRS, no hay que confundirlo con la reacción de fase aguda que se acaba de comen-

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

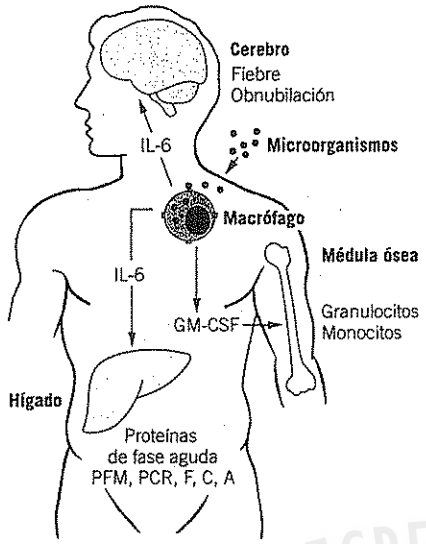


FIGURA 7-7 Reacción sistémica a la infección.

Los macrófagos además de producir mediadores de inflamación local como el TNF-α y la IL-1, no representados en esta figura, producen citocinas que actúan a distancia como la IL-6 y los factores estimuladores de la hematopoyesis GM-CSF, G-CSF y M-CSF.

La IL-6 actúa a nivel del hipotálamo induciendo la síntesis de prostaglandinas que producen fiebre. También actúa en el hígado induciendo la síntesis de proteínas de fase aguda como la proteína fijadora de manosa (PFM), la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno (F), los factores del complemento (C), la amiloide (A) y otras. Los factores GM-CSF, así como G-CSF, M-CSF actúan a nivel de la médula ósea incrementando la producción de granulocitos y monocitos.

Aunque el TNF-α y la IL-1 tienen primordialmente una acción proinflamatoria local, también desarrollan una actividad sistémica semejante a la de IL-6, aunque menos intensa.

tar, ya que ésta es una respuesta fisiológica de defensa frente a la infección para conseguir la síntesis abundante de complemento y de otras opsoninas, incrementar el número de fagocitos y causar fiebre, que dificulta la multiplicación de algunos microorganismos.

Fagocitos neutrófilos, monocitos y macrófagos

Los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (PMN, granulocitos neutrófilos o neutrófilos) y los macrófagos son fagocitos, es decir son células especializadas en la endocitosis y destrucción de los microbios. La fagocitosis, sin duda, es el proceso más importante de la respuesta defensiva innata.

Leucocitos polimorfonucleares neutrófilos. Estas células se concentran rápidamente y en gran abundancia en el foco de infección para fagocitar a los microorganismos debido al proceso de vasodilatación e incremento de la permeabilidad capilar, síntesis de integrinas y por la «llamada» de sustancias quimiotácticas como la CXCL8, el C3a y el C5a producidos en el foco de infección.

Algunos microorganismos, en particular los que son capsulados, son difícilmente fagocitados a menos que previamente sean opsonizados, es decir, se haya unido a ellos una opsonina (C3b, proteína fijadora de LPS, proteína fijadora de manosa, anticuerpos, etc.) para la cual la célula fagocítica posea el receptor correspondiente, facilitándose así la endocitosis. Los microorganismos endocitados por los fagocitos están en los fagosomas que son las vacuolas fagocitarias con las que se fusionan los lisosomas, que son otras vacuolas que contienen dos sistemas para la destrucción de los microorganismos en un contexto

RECUADRO 7-1

Citocinas

Las citocinas son proteínas producidas por diferentes células, –en particular por los macrófagos, las células dendríticas, las células del endotelio capilar y los linfocitos del sistema inmunitario–, que constituyen señales para otras células, que poseen receptores para ellas. Algunas citocinas se producen principalmente durante la respuesta antiinfecciosa inespecífica (innata), después que las moléculas de reconocimiento (PRR) se unan a las estructuras moleculares propias de los patógenos (PAMP), desencadenando el proceso inflamatorio. Otras citocinas se producen durante la respuesta inmunitaria específica.

Entre las citocinas producidas durante la respuesta innata destacan:

- El factor de necrosis tumoral-α (TNF-α, *tumor necrosis factor* α) producido principalmente por los macrófagos que actúa sobre el endotelio vascular produciendo vasodilatación e induciendo en el hipotálamo la producción de prostaglandinas y secundariamente de fiebre.
- Las linfocinas o interleucinas (IL) producidas por macrófagos, células endoteliales y linfocitos se identifican por un número (IL-1, IL-6, IL-21, etc.) y realizan diferentes funciones aunque muchas de ellas son redundantes. Entre las IL producidas durante la fase inicial de respuesta inespecífica algunas como la IL-1 están más relacionadas con la inflamación local (vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar) y otras como la IL-6 con la reacción sistémica (fiebre, aumento de proteínas de fase aguda, etc.).
- Otras citocinas como los factores de crecimiento *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF), *monocyte colony stimulating factor* (M-CSF) y *granulocyte monocyte stimulating factor* (GM-CSF), producidas esencialmente por los macrófagos, actúan en la médula ósea estimulando la formación de neutrófilos y monocitos.
- Las quimiocinas actúan como sustancias quimiotácticas para los neutrófilos y los monocitos y pertenecen a cuatro grupos, C, CC, CXC y CX3C entre ellas destaca la CXCL8, antes conocida como IL-8.
- Los interferones de clase I (IFN-α e IFN-β) que están producidos prácticamente por todas las células del organismo cuando están infectadas por un virus, poseen esencialmente una actividad antivírica, y el interferón γ de clase II (IFN-γ) que en esta fase de la respuesta defensiva innata está producido fundamentalmente por las células NK y actúa activando la acción fagocitaria de los macrófagos. Posteriormente, durante la fase de respuesta inmunitaria específica, será producido por los linfocitos T CD4 (Tabla 7-2).

Una característica de muchas citocinas es que cada una puede producir diferentes acciones y a la vez diferentes citocinas producen el mismo efecto, así por ejemplo, tanto el TNF-α, la IL-1 y la IL-12 poseen acción proinflamatoria al inducir vasodilatación.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

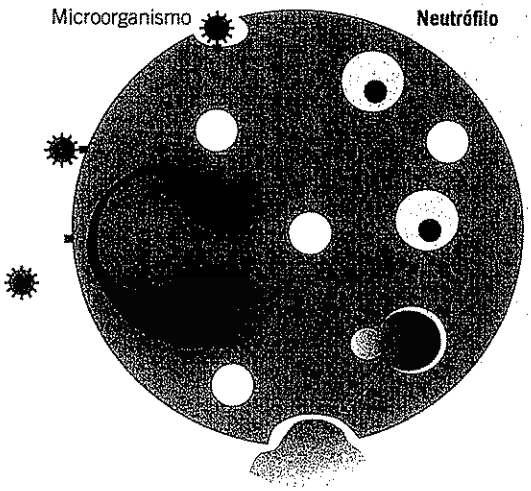


FIGURA 7-8 Fagocitosis.

Cuando un microorganismo opsonizado se une a un receptor para la opsonina (■) en la superficie de un leucocito polimorfonuclear neutrófilo, es endocitado (fagocitado) en una vacuola denominada fagosoma (F). Los lisosomas (L) son vesículas que contienen varias sustancias microbicidas. Cuando los lisosomas se fusionan con el fagosoma para formar el fagolisosoma (FL) las sustancias líticas destruyen el microbio. Tras la lisis microbiana los residuos son exocitados.

ácido hostil para ellos. Ambos sistemas están constituidos por elementos microbicidas, que son: *a)* radicales moleculares reactivos de oxígeno como el O_2^-, o de halógenos como el ClO^- y BrO^- y por el óxido nítrico (NO) que son letales para los microorganismos, y *b)* enzimas hidrolíticas como la lisozima, la elastasa y la catepsina o péptidos antimicrobianos que lisan los microbios; así como quelantes como la lactoferrina entre otros (**Figura 7-8**).

Las bacterias piógenas como estafilococos, neumococo, meningococo, gonococo y otras producen una intensa inflamación local con gran vasodilatación, afluencia de neutrófilos, que junto a las células necrosadas de los tejidos y las bacterias muertas acaban formando el pus. Otros microorganismos, que también son erradicados por los neutrófilos, como algunos hongos o los virus en localización extracelular no dan lugar a una reacción inflamatoria tan intensa y purulenta.

Monocitos y macrófagos. Los macrófagos se hallan en pequeña cantidad en los tejidos, pero inician la reacción inflamatoria al detectar los microorganismos a través de sus moléculas de reconocimiento (PRR), produciendo interleucinas proinflamatorias como el TNF-α y la IL-1. A diferencia de los neutrófilos, estas células no son terminales, poseen una larga vida y pueden multiplicarse en los tejidos. Se acumulan con mayor lentitud en el foco de infección y su acción fagocítica solo es significativa cuando el microorganismo no ha sido erradicado por los neutrófilos, lo que sucede con determinados microorganismos como las micobacterias, las brucelas, el histoplasma, las leishmanias y otros.

Los macrófagos poseen sistemas microbicidas semejantes a los neutrófilos, pero su eficacia para destruir los microorganismos fagocitados se ve muy incrementada por la acción activadora de los linfocitos NK y T CD4 a través de la producción de IFN-γ como se expondrá más adelante.

Los monocitos de la sangre cuando penetran en los tejidos se transforman en macrófagos.

RECUADRO 7-2
Células citocidas naturales (*Natural killer*, NK)

Existe un conjunto de respuestas defensivas inespecíficas, innatas, que tienen una cierta semejanza con las específicas. Una de ellas es la acción de las células citocidas naturales (también llamadas citolíticas o citotóxicas, en inglés *natural killer*, NK). Las células NK son linfocitos que se originan del progenitor linfoide común, también se han denominado *null cells* porque forman un linaje diferente de los linfocitos B y T. Se identifican principalmente por los marcadores CD56 y CD16a (que es un receptor del Fc de las IgG: FcγRIII). Su función consiste en destruir las células del hospedador que están infectadas por virus y otros microorganismos de multiplicación intracelular a los que no les pueden alcanzar los sistemas inespecíficos de defensa descritos hasta ahora, como las lectinas, el complemento o la fagocitosis (aunque en el caso de los virus sí que puede resultar eficaz la acción de los interferones).

La distinción entre las células infectadas y las normales se produce porque los NK reconocen mediante diversos receptores, estructuras normales de las células no infectadas y mediante otros receptores, estructuras de las células infectadas, de modo que la acción final depende del equilibrio de estímulos entre los receptores inhibidores y activadores. La expresión constitutiva del CMH de clase I (complejo mayor de histocompatibilidad de clase I) en las células normales es un estímulo inhibitorio para los NK, pero la disminución de su expresión –lo que sucede en las infecciones víricas– es una señal activadora. Su acción lítica se produce por medio de perforinas y de granzimas que penetran al interior de la célula e inducen su destrucción y la interacción entre el Fas y el Fas ligando que activa la muerte programada, de modo semejantes a como lo harán los linfocitos T citocidas (T CD8, TCL) (Recuadro 7-3).

El desencadenamiento de la lisis de una célula diana también puede producirse porque en la superficie de esta célula se expresan aloantígenos (antígenos no propios, generalmente víricos) que son reconocidos por anticuerpos de la clase IgG los cuales a su vez son reconocidos por los receptores FcγRIII de los NK, desencadenándose su acción lítica: el proceso se conoce como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*; ADCC).

Los NK por acción de la IL-12 y el TNF-α producido por las células dendríticas y los macrófagos activados por la fagocitosis, les reconocen y producen IFN-γ que incrementa la eficacia fagocitaria de los macrófagos como hacen los linfocitos T CD4. En efecto, como se verá más adelante, en la respuesta inmunitaria estas dos funciones –citocida y estimulante de los macrófagos– son llevadas a cabo de modo específico por dos grupos de linfocitos: los T CD8 y los T CD4 respectivamente.

A los NK se les ha reconocido experimentalmente otras actividades como la detección precoz de las células neoplásicas, por mecanismos semejantes a los antedichos (disminución de la concentración del CMH de clase I, granzimas y apostosis), aunque se duda de que esta función tenga lugar en los mamíferos.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 7-3
Apoptosis

La apoptosis es un proceso de muerte celular programada. La destrucción programada de las células de los tejidos y órganos es un proceso fisiológico y esencial en el desarrollo de los organismos.

En la apoptosis, la muerte celular se produce en el momento adecuado, según un programa preestablecido en la propia célula, para el desarrollo fisiológico, como por ejemplo para la formación de los órganos durante la embriogénesis, que requiere la destrucción de algunas células y la formación de otras nuevas así como en los animales con procesos de metamorfosis. La apoptosis también es muy importante en el proceso del desarrollo de los linfocitos para la eliminación de clones de linfocitos autorreactivos, dirigidos contra los propios tejidos evitando así la autoinmunidad.

La apoptosis está sujeta a unos controles muy complejos. En muchas neoplasias se observa que hay alteraciones en su regulación, hallándose suprimida la actividad apoptótica en las células cancerosas.

En el contexto de los mecanismos de defensa inespecíficos, la apoptosis se produce en las células infectadas por virus y por otros microorganismos de vida intracelular, cuando estas células son reconocidas por los linfocitos citocidas NK *(natural killer)* y los linfocitos T CD8 que producen perforinas, granzimas y activan el sistema Fas, desencadenando la apoptosis de las células infectadas.

Las perforinas son proteínas semejantes a la proteína C9 del complemento. Cuando son liberadas por las NK o los T CD8, forman un poro en la célula diana por el que penetran las granzimas.

Las granzimas son proteasas que se hallan en los gránulos de las NK y los CD8 que son secretados por exocitosis para penetrar en las células que deben ser destruidas a través de los poros generados por las perforinas, activando en ellas las caspasas que son proteasas que causan la muerte celular.

FAS (CD95) es una molécula que se expresa en la superficie de muchas células y cuando se une a su receptor (Fas ligando o CD95 ligando), presente en las NK y los CD8 activados, induce señales en la célula que expresa (el Fas) para iniciar la apoptosis.

El proceso de muerte celular apoptótica se caracteriza por la fragmentación del DNA celular, seguida de condensación nuclear y fragmentación de la célula en trozos, rodeados por la membrana celular, que son fagocitados por los macrófagos. Todo ello tiene lugar sin que se produzca un proceso inflamatorio.

Natural killer. Las células citocidas naturales (*Natural killer*; NK) forman parte de la defensa inespecífica y son capaces de reconocer y lisar las células infectadas por virus y bacterias intracelulares, evitando por tanto su multiplicación y supervivencia. La lisis se produce por acción de proteínas (perforinas) producidas por estas células que recuerdan la estructura y función del factor 9 del complemento ya que perforan la membrana de la célula diana al formar poros que desestabilizan el equilibrio intracelular. Además producen otras proteínas (granzimas) que penetran por los poros e inducen la apoptosis celular (muerte programada). La muerte programada de las células es el pago que hace el organismo humano para evitar la replicación en ellas de los microorganismos patógenos y por tanto evitar su diseminación (**Recuadros 7-2** y **7-3**).

Los interferones

Los interferones (IFN) son un conjunto de proteínas que actúan como citocinas ejerciendo diversas funciones biológicas, las más importantes de las cuales son su acción antivírica, antitumoral e inmunomoduladora.

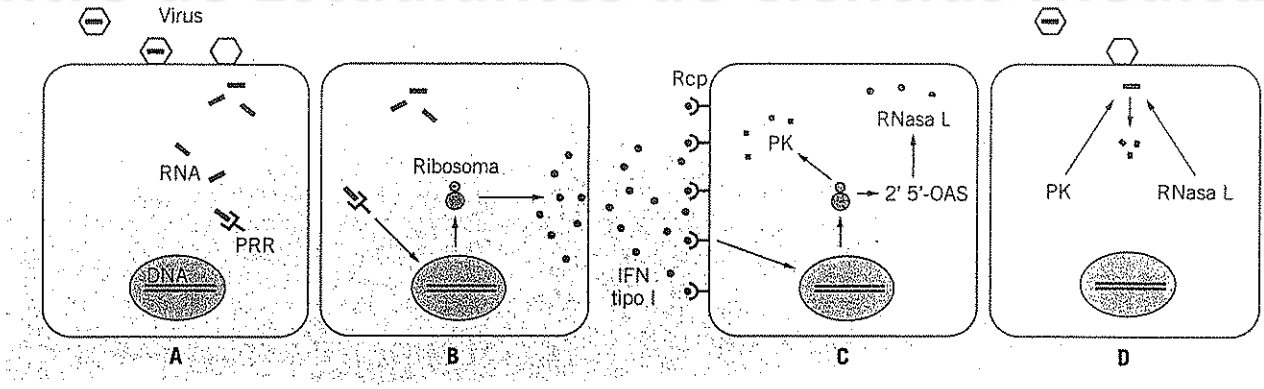


FIGURA 7-9 Producción y acción de los interferones de tipo I.

A. Una célula es invadida por un virus al introducir en ella su ácido nucleico (RNA o DNA). El ácido nucleico vírico se replica en ella, pero es detectado por una PRR (bien sea la RIG I, los receptores tipo toll u otras).

B. Tras el reconocimiento de los ácidos nucleicos víricos, las PRR mandan señales al núcleo para activar los genes que codifican los interferones de tipo I (α y β) que son sintetizados en los ribosomas y exportados al exterior (IFN de tipo I).

C. Una célula contigua no infectada detecta los IFN de tipo I mediante sus receptores de membrana específicos para ellos (Rcp). Desde esos receptores se transducen señales al núcleo para activar los genes que codifican proteínas con actividad antivírica como la serina/treonina proteincinasa (PK) que bloquea la síntesis proteica en los ribosomas y la 2', 5' oligoadenilato sintetasa (2' 5'-OAS) que activa la RNasa L, la cual degrada el RNA vírico.

D. Cuando una célula activada por los IFN de tipo I es infectada por un virus, éste no puede replicarse por la acción de las serina/treonina proteincinasa y de la RNasa L.

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 7-4

Interferones de tipo I (α y β)

El descubrimiento de los interferones (IFN) despertó gran interés tanto para el tratamiento como para la profilaxis de las infecciones víricas. Su nombre proviene de su capacidad para interferir en la replicación vírica. Los IFN son citocinas producidas por diversas células del organismo que cuando se evalúan *in vitro* presentan un amplio espectro de propiedades antivíricas, así como inmunomoduladoras y antiproliferativas. Los IFN se clasifican en dos grupos fundamentales, el de tipo I que incluye al IFN-α y al IFN-β, entre otros y el de tipo II que incluye al IFN-γ. Recientemente se ha descrito un nuevo tipo, el III (IFN-λ).

Los interferones del tipo I (IFN-α e IFN-β) son los que poseen una capacidad antivírica significativa *in vivo*. Se producen en las células infectadas por virus cuando sus estructuras son reconocidas por los correspondientes sensores PRR como los receptores tipo toll (TLR) de las membranas de los compartimentos citoplasmáticos (TLR 3, 7, 8, 9) y sensores intracitoplasmáticos de la familia RIG. Estos inician una vía de señales que induce en el núcleo de la célula la expresión de los genes que codifican los interferones de tipo I, que son producidos y secretados al exterior.

Los interferones secretados por las células se unen a los receptores en la superficie de las células contiguas desencadenando en ellas la activación de la vía transductora de señales JAK-STAT; cuando finalmente penetran al núcleo las proteínas STAT1 y STAT2 e IRF9 activadas, promueven la transcripción de diversos genes involucrados en la respuesta antivírica. Estos genes codifican proteínas que bloquean la transcripción del genoma vírico, como la serina/treonina proteincinasa (PK) que al fosforilar el factor de iniciación de la translación EF2 bloquea la transcripción de los genes víricos, y la 2',5' oligoadenilato sintetasa que activa las RNasa L que degrada el RNA vírico impidiendo por tanto la replicación de los virus.

Los interferones también inducen el aumento de expresión de moléculas del CMH de clase I y la presentación por ellas de péptidos víricos que estimulan la respuesta inmunitaria.

Gracias al desarrollo de las técnicas del DNA recombinante ha sido posible obtener IFN-α, IFN-β e IFN-γ altamente purificados que se han evaluado en el tratamiento de diferentes infecciones y enfermedades tumorales y autoinmunes y se utilizan en algunas de ellas. La unión del IFN-α a polietilenglicol da lugar al interferón pegilado que posee una vida media más larga, por lo que resulta más práctico y con menos efectos secundarios cuando se administra como fármaco.

El interferón de tipo II, IFN-γ está producido por los linfocitos y posee unas funciones específicas en la defensa antiinfecciosa, diferentes de las de los IFN de tipo I (v. cap. 8).

Clásicamente se han dividido en dos tipos I y II. El IFN-I incluye fundamentalmente dos clases el α y el β y el IFN-II, una el γ. Recientemente se ha descubierto el IFN de tipo III (IFN-λ).

Los IFN de tipo I son producidos por la mayoría de las células y su función principal es la de impedir la multiplicación de los virus.

La mayoría de las células del organismo humano cuando están infectadas por virus los reconocen a través de los receptores tipo toll y RIG cuya activación induce la producción de interferones α y β que se liberan al exterior y alcanzan a las células próximas, en cuya superficie se unen a su receptor específico, que es el mismo para todos los IFN de tipo I. La unión a ese receptor da lugar a una señal que activa diversos genes celulares, de modo que cuando las células activadas por estos IFN son invadidas por un virus, éste no puede replicarse en ellas. Aunque los IFN activan diferentes sistemas antivíricos, los principales mecanismos son el bloqueo de la síntesis proteica y la degradación del RNA vírico (**Figura 7-9**).

Los IFN de tipo I se han utilizado para el tratamiento de algunas infecciones víricas. Sin embargo, no todos los virus son igual de susceptibles a los IFN y algunos pueden adquirir resistencia (**Recuadro 7-4**).

El IFN-γ está producido por los linfocitos NK y T CD4 activados. Posee menor acción antivírica, pero realiza funciones inmunomoduladoras, estimulando la actividad lítica de los macrófagos (v. cap. 8).

ASPECTOS DE INTERÉS

- Los conductos naturales, como la vía respiratoria, los uréteres, etc., conectan directamente el mundo exterior con los órganos nobles (pulmón, riñón, etc.) que deben permanecer estériles. ¿Cómo se consigue?
- Los microorganismos que penetran al interior del cuerpo humano son reconocidos como «extraños». ¿De qué manera se reconocen como tales en esta fase inicial?
- Es muy difícil conocer qué papel juega el complemento en la defensa antiinfecciosa, porque hay otros sistemas defensivos que realizan funciones semejantes (redundantes) y en personas con déficits congénitos de algún factor del complemento parece que su carencia no se nota en exceso, excepto en las infecciones por meningococo. ¿Qué funciones defensivas realiza el complemento?
- Lo que acaba de señalarse para el complemento, bien reflexionado no resulta tan extraño. Sus tres acciones principales (¿las recuerdas?) también las realizan muchas otras moléculas. Muchas actividades defensivas de la fase aguda, como la vasodilatación, la quimiotaxis, la fiebre, la leucocitosis, entre otras, están inducidas redundantemente por muchas moléculas diferentes (revisa la **tabla 7-2**).
- ¿Qué señales defensivas manda el macrófago a su entorno cuando detecta un patógeno? ¿Puedes diferenciar entre las de proximidad y a distancia?
- ¿Qué sistemas líticos poseen los neutrófilos? ¿Quién crees que posee más eficiencia frente a la infección por un estafilococo, la acción del complemento o la fagocitosis por neutrófilos?
- ¿Cuáles son y cómo actúan los interferones de tipo I?

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

APÉNDICE 7-1
Sepsis y shock séptico

Bajo el término de «síndrome de respuesta inflamatoria sistémica» o SIRS (del inglés, *Systemic Inflammatory Response Syndrome*) se hace referencia a la respuesta adaptativa del organismo humano que se produce después de una agresión, como un traumatismo, una necrosis pancreática o una infección, cuando tienen suficiente intensidad como para desplazar el proceso defensivo desde el lugar de la lesión a un estado de reacción inflamatoria generalizada (sistémica). Cuando esta reacción sistémica es consecuencia de una infección (neumonía, infección urinaria, bacteriemia, etc.) se habla de «sepsis», por tanto la sepsis es una respuesta inflamatoria generalizada (SIRS) secundaria a una infección de cualquier localización.

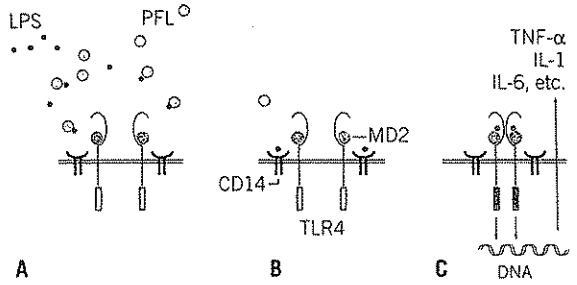
Esta respuesta generalizada tiene diversos niveles progresivos de gravedad, y sus diversos estadios se clasifican como: sepsis, sepsis grave y shock séptico.

La sepsis se caracteriza por la presencia de fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea, leucocitosis, leucopenia o desviación a la izquierda (aparición en la sangre periférica de formas inmaduras de neutrófilos). Sepsis grave es una sepsis que produce hipotensión reversible con fluidoterapia y/o disfunción de algún órgano (p. ej., fracaso renal agudo). Shock séptico es una sepsis grave en la que existe hipotensión arterial a pesar de administrar fluidoterapia intravenosa o se necesitan fármacos vasoactivos para mantener la tensión arterial normal y así conservar la perfusión periférica. Shock séptico refractario es el que necesita concentraciones altas de fármacos vasoactivos. La disfunción multiorgánica es un desequilibrio generalizado y muy grave de la homeostasis que comporta el fracaso funcional de varios órganos simultáneamente.

Patogenia. Aunque se ha observado la producción de shock séptico en infecciones causadas por diferentes microorganismos, las más frecuentes son las que aparecen tras las infecciones por bacterias gramnegativas debido a la capacidad del lipopolisacárido (LPS) para desencadenar reacciones inflamatorias intensas en la especie humana. En este caso se conoce el mecanismo molecular por el que se produce el proceso. El LPS libre en la sangre es fijado por una PRR plasmática, la proteína fijadora de LPS (PFL; en inglés: LBP) que lo transfiere a un receptor específico, el CD14, situado en la superficie de los macrófagos; allí interacciona con la proteína MD2 asociada con el receptor tipo toll 4 también situado en la membrana desde el que se transducen las señales al núcleo del macrófago activándose los genes que codifican las interleucinas (TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, G-CSF, etc.) causantes de la inflamación local y la respuesta sistémica (Figura).

Se conocen otras estructuras capaces de activar los procesos inflamatorios generalizados como el ácido lipoteicoico de las bacterias grampositivas.

Inicialmente, en el foco de la infección existe una gran actividad proinflamatoria inducida por el TNF-α, IL-1 y otros mediadores. Su objetivo es activar y atraer hacia ese lugar el máximo número de fagocitos. Al mismo tiempo, potenciada por los sistemas celulares y sus mediadores se activa la cascada de la coagulación, cuya finalidad es producir microtrombosis local que permite compartimentalizar el área infectada y evitar de esta manera la salida de microorganismos o sus estructuras hacia otras partes del organismo. La persona con una infección local de estas características puede presentar únicamente los síntomas locales asociados a fiebre, síntesis de proteínas de fase aguda (fibrinógeno, proteína C reactiva, factores del complemento, etc.) y una discreta leucocitosis. Al mismo tiempo se producen una serie de sustancias antiinflamatorias para evitar la reacción inflamatoria sistémica, como son antagonistas de citocinas proinflamatorias (IL-10, IL-1RA), receptores solubles de TNF, ACTH, cortisol, epinefrina y proteínas intravasculares antiinflamatorias. Esta situación es la respuesta fisiológica ante la infección y no tiene necesariamente mal pronóstico, sino al contrario, facilita la curación.



A. El lipopolisacárido (LPS) procedente de las bacterias gramnegativas se une en el plasma y en los tejidos a la proteína fijadora de LPS (PFL).

B. La proteína fijadora de LPS transfiere el lipopolisacárido a la proteína CD14 situada en la membrana de los monocitos, macrófagos y otras células. En la membrana de estas células también se encuentra un complejo formado por el receptor tipo toll 4 (TLR4) y la proteína MD2. La proteína MD2 se ha unido al TLR4 en el citoplasma facilitando su transporte a la membrana.

C. Por último el LPS es transferido al complejo formado por el TLR4 y la proteína MD2 que actúa de correceptor para el LPS. Tras esa unión los complejos TLR4-MD2-LPS forman dímeros que se activan, iniciándose la transducción de señales hacia el núcleo, mediante las cuales se inicia la transcripción de mRNA que codifica TNF-α, IL-1, IL-6 y otros mediadores de inflamación.

A partir de este momento pueden suceder dos situaciones en la primera, la respuesta local señalada es capaz de contener el foco infeccioso con evolución a la curación. En segundo lugar la respuesta defensiva inicial es incapaz de contener la infección y se produce un estado de inflamación generalizada. En este caso se asistirá inicialmente a una sepsis grave que puede progresar hacia shock séptico y fracaso multiorgánico.

Los procesos patológicos que se suceden en los estadios progresivos dependen de la salida de plasma del lecho vascular por la inflamación generalizada, que comporta hipotensión y consecuentemente mala perfusión de diversos órganos. La mala perfusión también depende de la coagulación masiva en la microcirculación capilar y de las lesiones en los capilares por acción de los neutrófilos activados que abocan sus enzimas líticas sobre el endotelio capilar antes de su salida a los tejidos. Las lesiones capilares facilitan la salida de plasma a los alvéolos pulmonares; las lesiones hepáticas producen hipoglucemia, y la hiperproducción de óxido nítrico por los miocitos activados por las citocinas producen insuficiencia cardíaca. Todo ello aboca finalmente al fracaso funcional de todos esos órganos esenciales para la vida.

La sepsis grave se asocia a un estado de inmunosupresión y en casos extremos a una anergia inmunológica, es decir, una incapacidad del sistema inmune de responder a la infección actual y a otras que puedan sobrevenir en estos pacientes.

Cabe destacar que el proceso fisiopatológico del SIRS es más complejo de lo que se acaba de esquematizar en las líneas precedentes y en algunos aspectos poco comprendido.

Dr. Jordi Rello
Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

Prof. Guillem Prats
Unidad Docente Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 8

Mecanismos de defensa específica

- La respuesta inmunitaria
- Respuesta humoral específica. Los anticuerpos
- Respuesta celular específica
- Reparación de los tejidos
- Acción de las defensas frente a los microorganismos
- Mecanismos inmunitarios de lesión de origen microbiano

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

LA RESPUESTA INMUNITARIA

En las personas que tienen una infección, paralelamente a las acciones de la defensa innata se desencadena la respuesta inmunitaria específica.

Las células principales del sistema inmunitario específico o adaptativo son los linfocitos, de los que existen dos clases fundamentales, los linfocitos B y los T (LB y LT) y las células dendríticas. Las células del sistema inmunitario se diferencian mediante las moléculas CD (**Recuadro 8-1**)

La respuesta defensiva que realizan estas células se ha dividido clásicamente en dos ramas: la respuesta humoral que está representada por los anticuerpos producidos por los linfocitos B y la respuesta celular desarrollada por los linfocitos T.

Los linfocitos T incluyen dos grupos principales los LT CD4 (cooperadores, *helper,* Th) y los LT CD8 (citolíticos o citotóxicos, CTL). La acción efectora de los LT CD4 consiste en activar los macrófagos, incrementando su eficacia para destruir los microorganismos que han fagocitado. La acción de los LT CD8 consiste en destruir las células que están infectadas por parásitos intracelulares (como los virus), ya que esos microbios en su localización intracelular son inaccesibles a otras defensas. Pero además, y muy importante, los LT CD4 además de la activación de los macrófagos, coordinan toda la respuesta inmunitaria, de modo que activan a los linfocitos B y a los CD8 para que desarrollen su actividad correspondiente. Sin embargo, los linfocitos CD4 para realizar esta función cooperadora con los B y con los CD8 deben pasar de un estado *naive* (virgen) a un estado activado. Esta activación la realizan las células dendríticas que tienen unas prolongaciones citoplasmáticas características y poseen una gran actividad macrofágica y presentadora. Cuando las células dendríticas presentan los antígenos a los linfocitos T, estos maduran, pasando del estado *naive* al activado.

En resumen, las principales células del sistema inmunitario son los linfocitos T CD4, los T CD8, los linfocitos B y las células dendríticas (**Figura 8-1**).

Los antígenos

Antígeno es toda sustancia o estructura molecular reconocida de forma específica por los receptores clonales presentes en la superficie de los linfocitos B o T (BCR, *B cell receptor* y TCR, *T cell receptor*). No obstante, como históricamente los primeros datos experimentales sobre

RECUADRO 8-1
CD: *Clusters of differentiation*

Los CD son moléculas de la superficie de las células que se identifican mediante anticuerpos monoclonales. Cada una de las diferentes moléculas identificadas se denomina con un número: CD1, CD2, CD3, CD4 ... hasta más de 250.

El estudio de estas moléculas ha permitido conocer en muchas de ellas su estructura y su función. Además, independientemente de su función, su presencia o ausencia en una célula del sistema inmunitario permite identificar el linaje de la célula, por ejemplo los linfocitos T cooperadores (*helper*, Th) se identifican por poseer el CD4, en tanto que los citotóxicos (CTL) poseen el CD8 y las células citocidas naturales (NK) el CD16 y el CD56.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

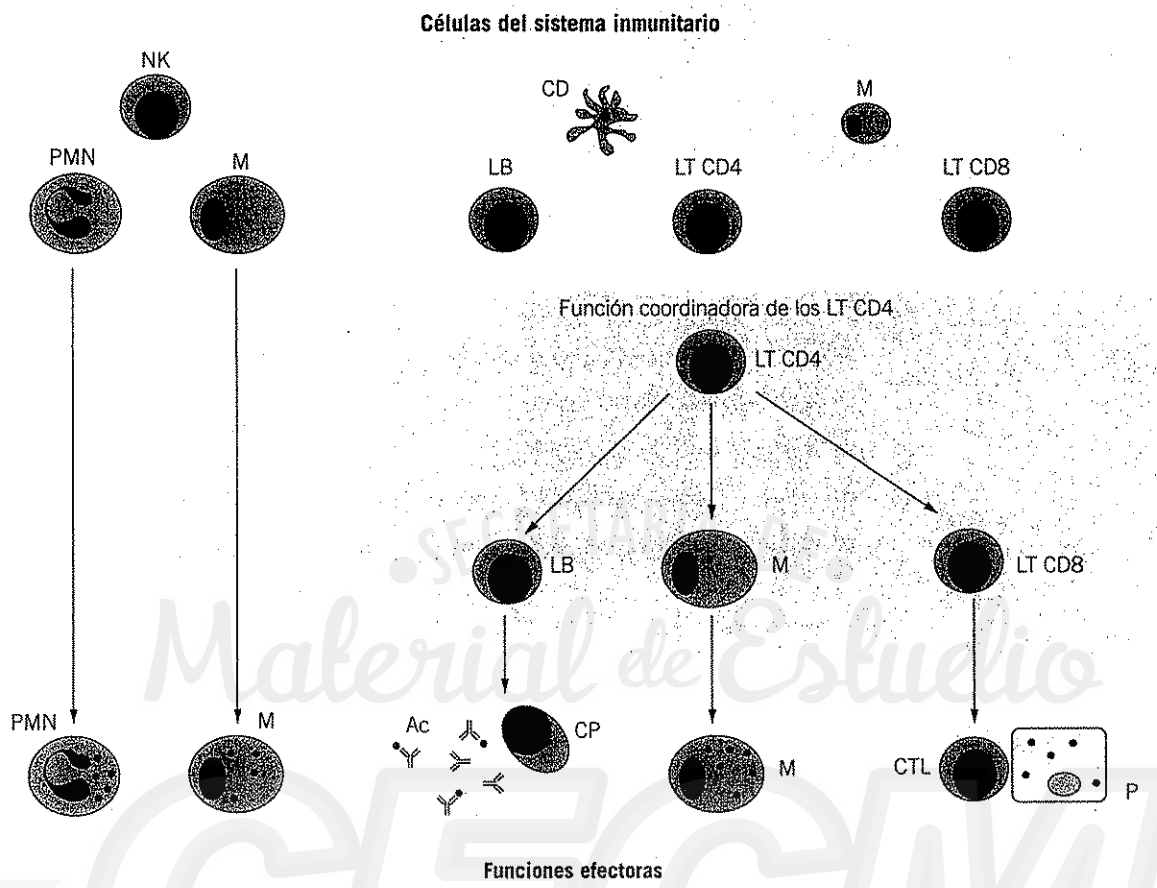


FIGURA 8-1 Defensa antiinfecciosa: la orquesta celular.

Los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (PMN) y los monocitos/macrófagos (M) son fagocitos que participan en la respuesta defensiva inespecífica. Su función se ve facilitada por la presencia en el plasma y los tejidos de proteínas que actúan como opsoninas. Así mismo los linfocitos citocidas naturales (*natural killer*, NK) desarrollan una respuesta inespecífica, independiente de antígeno, consistente en activar los macrófagos y destruir las células infectadas por virus, dos acciones que recuerdan las que efectuarán los linfocitos CD4 y CD8.

Las células dendríticas (CD) son fagocitos muy activos que actúan esencialmente como presentadoras de antígeno a los linfocitos y muy especialmente a los T CD4 a los que activan pasando de la forma *naive* (Th0), a los niveles activados (Th1, Th2, Th17, Tfh; v. **tabla 8-1**). Estos linfocitos CD4 activados, a su vez, activan al resto de células de la respuesta defensiva que son los linfocitos B (LB), que madurarán a células plasmáticas (CP) para producir anticuerpos, los macrófagos (M) a los que inducirán un incremento en la eficiencia de la fagocitosis y los linfocitos T CD8 que madurarán a linfocitos citocidas (CTL) para destruir las células parasitadas por los virus (P) para detener su progresión.

la respuesta inmunitaria se obtuvieron en el siglo XIX estudiando los anticuerpos y el complemento, tradicionalmente la definición de antígeno se ha efectuado en relación a los anticuerpos. Se han definido como antígenos aquellas sustancias que al penetrar en el organismo humano (o de otro vertebrado) desencadenan la producción de anticuerpos frente a ellos por los linfocitos B. Los anticuerpos se unen única y específicamente al antígeno que ha inducido su producción. Estas sustancias –los antígenos– son macromoléculas que forman parte de la estructura de los microorganismos o que se hallan libres como las toxinas, es decir, no forman parte del organismo humano y son, por tanto, macromoléculas «no propias».

Los anticuerpos reconocen únicamente una pequeña parte de la estructura total de la macromolécula antigénica nativa, esa parte se denomina epítopo o determinante antigénico y en caso de las proteínas suele estar formado por no menos de 6 a 9 aminoácidos. Las proteínas son macromoléculas con secuencias de aminoácidos muy variables, por lo que cada proteína puede presentar varios epítopos diferentes que dan lugar a sus respectivos anticuerpos. Las macromoléculas polisacáridas y el DNA están formadas por unidades de monosacáridos o nucleótidos repetidos, por lo que no es habitual la coexistencia de epítopos diferentes en una misma molécula, sino al contrario, la repetición contigua de epítopos idénticos. Como se verá más adelante, la estructura del antígeno tiene relación con el tipo de respuesta de los linfocitos B.

Un aspecto interesante es que solo los receptores de los linfocitos B reconocen antígenos nativos, que pueden ser estructuras moleculares microbianas o toxinas en su estado natural.

Los linfocitos T CD4 activan a los macrófagos que han fagocitado a los microbios facilitando su destruc-

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

ción. Los linfocitos T CD8 lisan a las células parasitadas por virus y otros microorganismos de vida intracelular obligada, eliminando consecuentemente el microbio que las parasita. En ambos casos los antígenos microbianos reconocidos por los receptores de estos linfocitos, CD4 y CD8, no son estructuras microbianas nativas, sino fragmentos peptídicos –procedentes de las proteínas microbianas procesadas intracelularmente– expuestos en la superficie celular por una estructura molecular que es el complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (CMH II), complejo exclusivo de las células presentadoras de antígeno (macrófagos, células dendríticas o linfocitos B) o por el complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (CMH I), propio de cualquier célula parenquimatosa nucleada humana (**Recuadro 8-2**).

Es decir, los linfocitos T CD4 y CD8 con sus receptores no reconocen estructuras naturales. Su función es reconocer microbios que están en el interior de células, bien sean macrófagos o células parenquimatosas y los reconocen a través de péptidos que son producidos en las células a partir de las proteínas microbianas, a través de un procesamiento especial, y expuestos en la superficie celular en la estructura presentadora que es el CMH de clase II o de clase I. Estos péptidos son los antígenos para los linfocitos T CD4 y CD8.

Los antígenos presentados por el CMH II proceden de microbios fagocitados por los macrófagos y los linfocitos B (v. más adelante) que se hallan en vacuolas fagocíticas o endolisosomales; por el contrario, los presentados en el contexto del CMH I proceden de microbios que se hallan en el citoplasma de las células parenquimatosas y no en vacuolas fagocíticas o endolisosomales. En ambos casos el péptido obtenido como consecuencia del procesamiento de las proteínas microbianas se une al CMH en el interior de la célula y el conjunto péptido–CMH se traslada a la superficie celular. Obsérvese que en el primer caso los antígenos son presentados por una célula fagocítica y en el segundo caso por una no fagocítica.

En resumen, los linfocitos T, a diferencia de los B, no reconocen los antígenos nativos de los microorganismos invasores, sino «péptidos señal» presentados en la superficie de las células que contienen los microorganismos, pero estos «péptidos señal» tienen carácter antigénico es decir son diferentes en cada microorganismo y reconocidos por un receptor linfocitario específico para ellos.

La activación de la respuesta. Células dendríticas y linfocitos T CD4. Antes de exponer las diferentes vías de la respuesta inmunitaria, desarrolladas por los linfocitos B, y los T CD8, y por los macrófagos cabe comentar la función activadora de los linfocitos T CD4 sobre esas células. Los linfocitos T CD4 se hallan en estado *naive* (Th0) hasta que son inducidos a madurar y diferenciarse por acción de las células dendríticas, siendo tras esta maduración cuando podrán efectuar su acción activadora (cooperadora).

RECUADRO 8-2

CMH: complejo mayor de histocompatibilidad

Las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad son proteínas formadas por dos cadenas diferentes (heterodiméricas). Transportan fragmentos microbianos antigénicos desde el interior de las células a la superficie celular (membrana) , donde los presentan a los linfocitos T para que estos los reconozcan a través de sus receptores clonales. De este modo los linfocitos detectan la presencia de microbios intracelulares e inician el proceso defensivo.

Hay dos tipos de complejo, el CMH de clase I y el de clase II. Su estructura es diferente. El CMH I está formado por la cadena proteica α y la β_2-microglobulina. El CMH II está formado por dos cadenas proteicas α y β.

El CMH I transporta a la superficie celular, y presenta en ella, las estructuras antigénicas que se encuentran en el citoplasma celular, es decir provenientes de microbios de vida intracelular obligada, como los virus. Se encuentran en todas las células nucleadas del organismo humano.

El CMH II transporta y presenta en la superficie celular estructuras antigénicas de microbios de vida extracelular que han sido fagocitados por fagocitos profesionales y por tanto no se hallan en el citoplasma sino en vacuolas fagocitarias. El CMH II se halla únicamente en las células fagocíticas (dendríticas, macrófagos y linfocitos B).

En ambos casos (CMH I y II) la mayoría de las estructuras presentadas son péptidos de 8 a 22 aminoácidos procedentes del procesamiento (fragmentación) de las proteínas microbianas.

Los péptidos presentados por el CMH I son reconocidos por los receptores clonales de los linfocitos T CD8 y los presentados por el CMH II son reconocidos por los receptores clonales de los linfocitos T CD4. Tras el reconocimiento de estos antígenos los linfocitos inician el proceso defensivo que es distinto según el tipo de linfocito.

Cabe destacar que las proteínas que forman ambos complejos son altamente polimorfas, es decir diferentes en cada persona. Esta diferencia hace que cuando se trasplanta un órgano de una persona a otra la receptora reconozca los CMH como diferentes a los suyos y desencadene una reacción de rechazo inmunológico contra el órgano trasplantado. Las moléculas del CMH y otros antígenos polimórficos de la superficie celular en los humanos constituyen el sistema HLA *(human leukocyte antigens)*, en tanto que en otros animales poseen otro nombre (p. ej., «complejo H-2», en el ratón).

Las células dendríticas son las principales células presentadoras de antígeno a los linfocitos para su maduración. Proceden del linaje mieloide y se hallan en los órganos linfáticos, epitelios y parénquimas de diferentes órganos. Tienen una morfología característica por sus largas proyecciones membranosas.

Estas células al presentar los antígenos microbianos procesados a los linfocitos T CD4, que los reconocen mediante sus receptores clonales, emiten diferentes estímulos inductores a esos linfocitos dependiendo del microorganismo fagocitado y presentado, de manera que esos estímulos diferenciados promueven la maduración de los linfocitos Th0 a los diferentes subgrupos cooperadores *(helper)*: Th1, Th2 y Th17. Los Th0 también pue-

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 8-1

Acciones de los principales subgrupos de linfocitos T CD4

Subgrupos de linfocitos T CD4	Principales citocinas	Células activadas	Importancia en la defensa
Th1	IFN-γ	Macrófagos	Activa la fagocitosis dependiente de macrófagos
Th2	IL-4, IL-5	Eosinófilos. Mastocitos Linfocitos B (IgE)	Defensa frente a helmintos
	IL-13	Macrófagos (Acción alternativa)	Actúa activando los procesos de cicatrización y fibrosis
Th17	IL-17	Proceso inflamatorio Neutrófilos	Activa la fagocitosis por los neutrófilos frente a bacterias piógenas y hongos extracelulares
Tfh	IL-21	Linfocitos B localizados en los centros germinales linfáticos	Induce la maduración de los linfocitos B a células plasmáticas, la producción de células B memoria, el cambio de Ig y el aumento de la afinidad de los anticuerpos

La acción de los linfocitos T CD4 no solo depende de las citocinas, sino también de los contactos entre las diferentes moléculas del CD4 y las células diana.

den madurar a otro importante subgrupo que es el Tfh (T *follicular helper*).

Cada uno de estos subgrupos son los que activaran a las células que llevan a cabo la respuesta inmunitaria según se muestra esquemáticamente en la **figura 8-1** y en la **tabla 8-1**.

Cabe destacar que se incluyen los macrófagos en la respuesta inmunitaria específica, cuando hasta ahora se han presentado como elementos de la respuesta innata inespecífica, porque, como se verá más adelante, hay un tipo de lisis fagocitaria realizada por ellos y activada por los Th1 que es antígeno dependiente.

RESPUESTA HUMORAL ESPECÍFICA. LOS ANTICUERPOS

Los linfocitos B (LB) producen los anticuerpos (inmunoglobulinas, Ig) que se unen única y específicamente al antígeno que los ha producido. Los receptores que los linfocitos B tienen en su superficie para reconocer y unirse a los motivos antigénicos (epítopos) de las proteínas, de los polisacáridos y otros antígenos, son de hecho inmunoglobulinas de la clase M o D ancladas en la membrana del LB (mIgM, mIgD). Cada LB y el clon descendiente de él (células memoria, véase más ade-

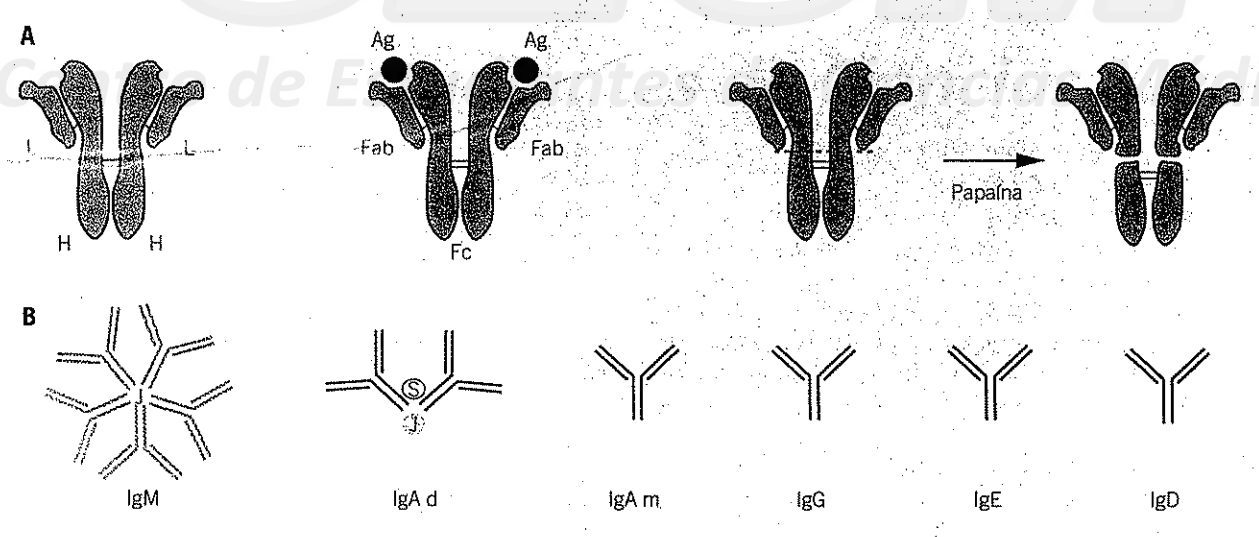


FIGURA 8-2 Estructura de los anticuerpos.

A. Los anticuerpos son inmunoglobulinas (Ig) que se asemejan a una Y. Están formados por dos cadenas pesadas idénticas entre sí (H) y dos ligeras también idénticas (L). En los extremos superiores se halla una región denominada Fab que reconoce y reacciona con el antígeno (Ag), el extremo inferior forma una región que se denomina Fc. La papaína es una enzima que corta la molécula de inmunoglobulina liberando las dos regiones Fab y la Fc.

B. En la zona Fc existen diferencias que permiten dividir las inmunoglobulinas en varias clases: IgM, IgA, IgG, IgE, e IgD. Las IgM están formadas por cinco monómeros, las IgA por dos (IgA d) o uno (IgA m), según se hallen en las mucosas o en el suero respectivamente y las IgG, IgE e IgD por uno. Las IgM e IgA poseen una estructura adicional, el polipéptido J, que participa en su polimerización y las IgA que son secretadas a las mucosas, la pieza secretora S.

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

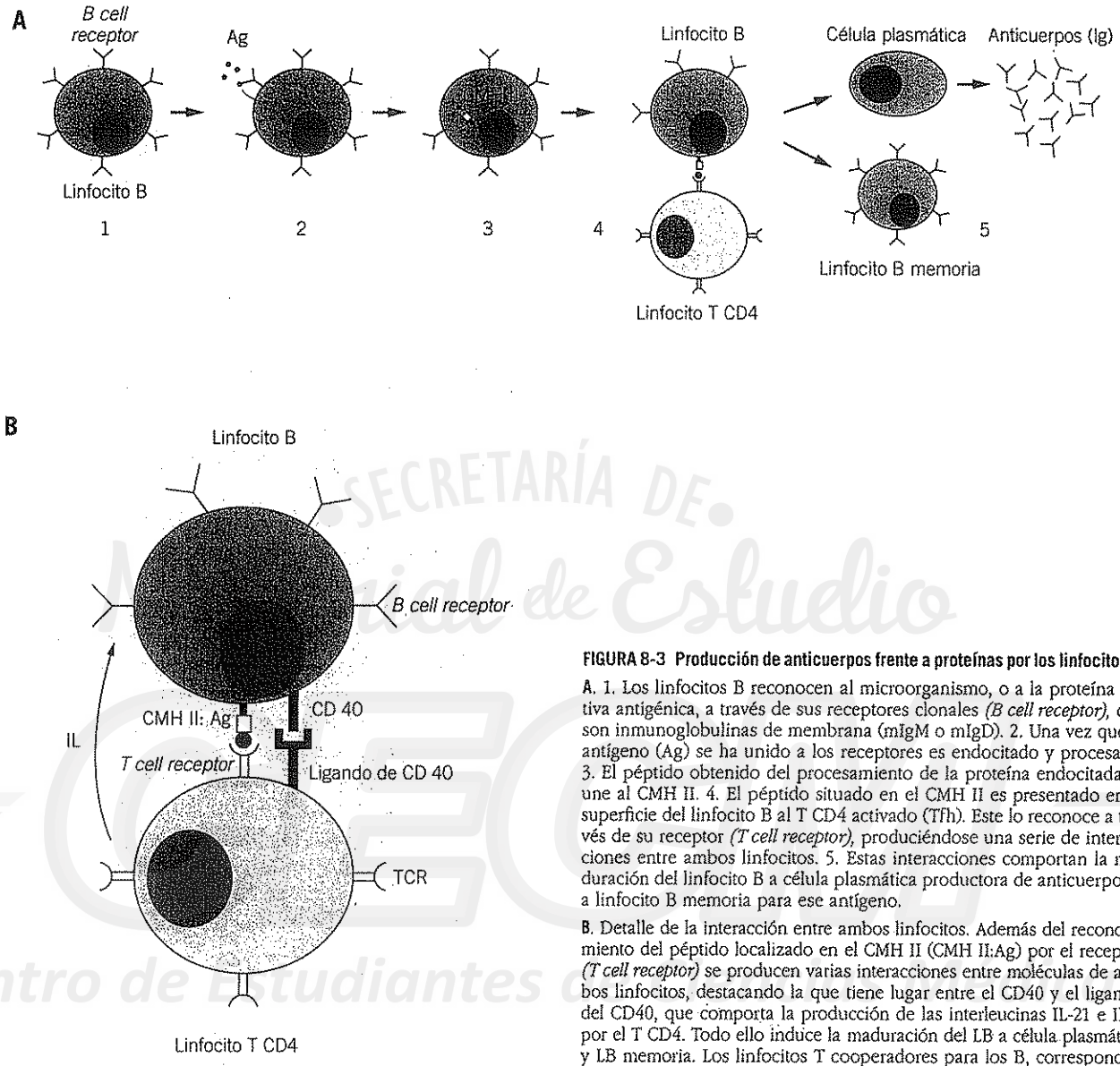


FIGURA 8-3 Producción de anticuerpos frente a proteínas por los linfocitos B.

A. 1. Los linfocitos B reconocen al microorganismo, o a la proteína nativa antigénica, a través de sus receptores clonales *(B cell receptor)*, que son inmunoglobulinas de membrana (mIgM o mIgD). 2. Una vez que el antígeno (Ag) se ha unido a los receptores es endocitado y procesado. 3. El péptido obtenido del procesamiento de la proteína endocitada se une al CMH II. 4. El péptido situado en el CMH II es presentado en la superficie del linfocito B al T CD4 activado (Tfh). Este lo reconoce a través de su receptor *(T cell receptor)*, produciéndose una serie de interacciones entre ambos linfocitos. 5. Estas interacciones comportan la maduración del linfocito B a célula plasmática productora de anticuerpos y a linfocito B memoria para ese antígeno.

B. Detalle de la interacción entre ambos linfocitos. Además del reconocimiento del péptido localizado en el CMH II (CMH II:Ag) por el receptor *(T cell receptor)* se producen varias interacciones entre moléculas de ambos linfocitos, destacando la que tiene lugar entre el CD40 y el ligando del CD40, que comporta la producción de las interleucinas IL-21 e IL-4 por el T CD4. Todo ello induce la maduración del LB a célula plasmática y LB memoria. Los linfocitos T cooperadores para los B, corresponden esencialmente el subgrupo Tfh (v. Tabla 8-1 y texto).

lante) expone receptores para un único antígeno (de ahí su nombre de receptor clonal). Cuando el receptor del linfocito B encuentra su motivo antigénico se une a él iniciándose un proceso de activación del linfocito que concluye con su maduración a célula plasmática, la cual produce los anticuerpos frente al antígeno nativo detectado.

Los anticuerpos pertenecen a cinco clases (o isotipos) IgM, IgG, IgA, IgE e IgD. Su estructura básica es semejante a una Y, se unen a los antígenos por cada una de las dos ramas superiores de dicha Y (fragmento Fab; de *Fragment antigen binding*) y ejercen determinadas funciones efectoras por medio del tronco de la Y (fragmento Fc de *Fragment crystallizable*) (**Figura 8-2**).

Cuando el antígeno es una proteína, la activación del linfocito B comporta la cooperación de los linfocitos T CD4. Durante mucho tiempo se ha considerado que la acción activadora a los linfocitos B estaba producida por un grupo de linfocitos T CD4 activados para esa función, que eran los T *heper* 2 (Th2) productores de IL-4 e IL-5. Sin embargo, recientemente se ha visto que la principal acción activadora de los B está producida predominantemente por un tipo de linfocitos T CD4 que se hallan en los folículos linfoides (Tfh, T *follicular helper*) productores de IL-21 e IL-4 (**Figura 8-3**). Esta activación induce la maduración de los linfocitos B a células plasmáticas.

Los Th2 realizan otras funciones de activación más específicas (v. más adelante).

Asimismo, durante el progresivo proceso de maduración de los linfocitos tiene lugar un cambio de isotipo de los anticuerpos; produciéndose el paso de las IgM, producidas inicialmente a IgG y el incremento de afini-

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

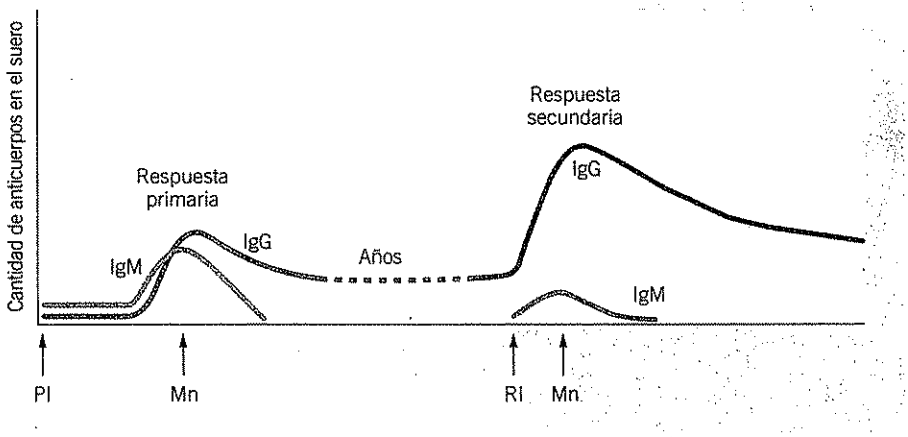


FIGURA 8-4 Dinámica de la formación de anticuerpos.

Representación esquemática de la producción de anticuerpos. Se muestran únicamente las IgM e IgG.

Respuesta primaria. Entre tres y cinco semanas después de la primoinfección (PI) se alcanza el máximo nivel de anticuerpos (Mn). Los niveles de IgM disminuyen para desaparecer entre 3 a 12 meses después; pero se mantiene un nivel detectable de IgG que persiste durante años o incluso toda la vida.

Respuesta secundaria. Tras una reinfección (RI), en pocos días se produce una respuesta rápida e intensa de anticuerpos de la clase IgG de alta afinidad (Mn), en tanto que no se producen IgM o se producen a un título muy bajo.

dad de las Ig para el antígeno y asimismo se induce la producción de células B memoria.

Al final del proceso de maduración, la mayoría de las células plasmáticas se han trasladado a la médula ósea, produciendo anticuerpos de la clase IgG de alta afinidad.

Como se ha señalado, se produce una expansión clonal de los linfocitos B, los denominados linfocitos B memoria, dirigidos contra el antígeno que ha inducido la activación, que hace que ante una posterior penetración del antígeno la respuesta sea rápida y mediada por IgG de alta afinidad.

De lo dicho se deduce que los anticuerpos de la clase IgM se producen en la respuesta primaria y tienen (con excepciones) una duración corta, entre 3 y 12 meses, mientras que los de la clase IgG pueden perdurar toda la vida. Además, la acción de los T CD4 induce la producción de linfocitos B memoria, lo que permite una respuesta rápida e intensa, denominada respuesta secundaria, cuando se produce una reinfección por el microbio portador de ese antígeno (**Figura 8-4**).

Cuando las células dendríticas presentan ciertos antígenos parasitarios a los linfocitos T CD4 *naive*, estos maduran a Th2. Cuando interactúan con los linfocitos B, a través de su contacto y de las IL-4 e IL-5 producidas por ellas, inducen en los linfocitos B la producción de anticuerpos de la clase E (IgE). Estos anticuerpos de la clase IgE se unen a los helmintos, al tiempo que por su región Fc están unidos a los eosinófilos y los mastocitos induciendo la liberación del contenido de sus gránulos, que están formados por diversas proteínas lesivas para el tegumento de estos parásitos (eosinófilos) y sustancias proinflamatorias (mastocitos). Además la IL-5 producida por los Th2 activa a los eosinófilos.

La dinámica expuesta hace referencia a los antígenos proteicos, también llamados antígenos T dependientes; sin embargo, los antígenos polisacáridos y el DNA, conocidos como antígenos T independientes, activan a los LB sin la cooperación de los T CD4. Ello comporta que la célula plasmática solo produzca IgM, sin cambio a IgG, y que no se formen linfocitos B memoria, por lo que no existe protección frente a la reinfección.

Funciones defensivas de los anticuerpos

Los anticuerpos ejercen su acción protectora frente a los microbios por varios mecanismos diferentes:

- Neutralización de toxinas. Una de las acciones más eficaces de los anticuerpos es la neutralización de las toxinas bacterianas como la tetánica, diftérica, botulínica, etc. Al unirse a ellas, impiden que se unan a los receptores de las células diana, por lo que no pueden ejercer su acción tóxica.
- Bloqueo de la adhesión microbiana. Los anticuerpos de la clase IgA e IgG presentes en las mucosas respiratoria e intestinal, al unirse a las adhesinas de los microbios las neutralizan impidiendo su unión a los receptores celulares, por lo que los microbios no pueden adherirse a la mucosa y, por tanto, no podrán penetrar al interior.
- Aglutinación. Los anticuerpos crean puentes entre los microorganismos, aglutinándolos. La aglutinación bloquea sus movimientos, impide su penetración a las células y altera su fisiología inactivándolos.
- Opsonización. Tras la unión de las ramas Fab con el antígeno microbiano, el extremo Fc de los anticuerpos de la clase IgG se une a receptores existentes en los fagocitos (FcγRI), facilitando su endocitosis (opsonización).
- Activación del complemento. Algunos anticuerpos de la clase IgG e IgM, después de unirse al antígeno, activan a través de su Fc el sistema del complemento por la vía clásica, desencadenando la actividad opsonizante (C3b) y lítica (C5-9) de este sistema, descrita en el capítulo 7.
- Citotoxicidad (lisis) celular. Aunque los anticuerpos no penetran al interior de las células –por lo que su acción protectora solo tiene lugar frente a las toxinas y a los microorganismos durante su localización extracelular– cuando una célula infectada por un virus u otro microorganismo intracelular expone antígenos del microorganismo en su superficie –como las

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

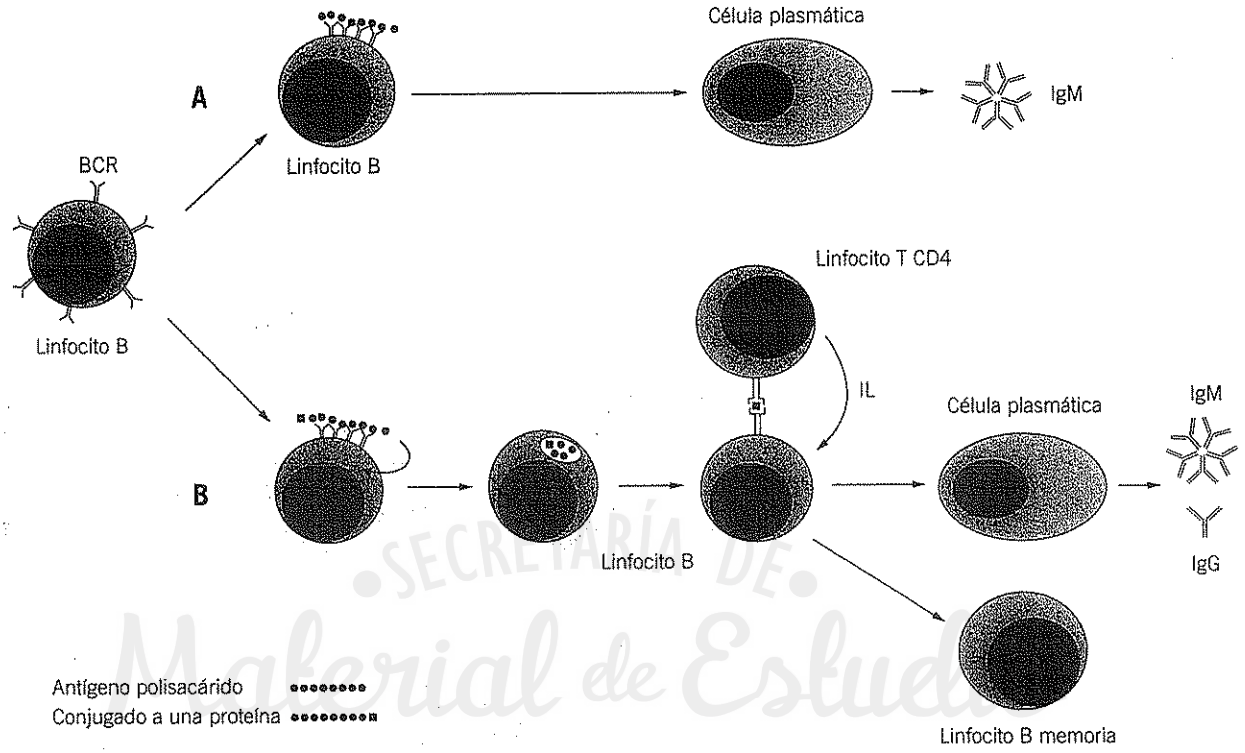


FIGURA 8-5 Activación T independiente. Antígenos conjugados.

A. Los antígenos polisacáridos (y otros no proteicos) al tener motivos antigénicos repetidos, cuando reaccionan con los receptores de los linfocitos B agrupan en una misma zona de la superficie del linfocito gran cantidad de receptores, lo que induce su maduración a células plasmáticas sin la cooperación de los linfocitos T CD4. Ello comporta la producción únicamente de anticuerpos de la clase M y además no tiene lugar el cambio de IgM a IgG ni se producen células B memoria.

B. Si al polisacárido se une una proteína (antígeno conjugado), los receptores del linfocito tras reconocer al antígeno polisacárido endocitan el conjugado, procesan la proteína a la que presentan en el contexto del CMH II. El CMH II: péptido es reconocido por el T CD4 que induce la maduración del linfocito B, como sucede con los antígenos proteicos, activando al LB para producir IgM, después IgG e IgG de alta afinidad, así como células memoria; pero las inmunoglobulinas están dirigidas contra el polisacárido, que es la molécula para la que ese linfocito B tenía receptores.

glucoproteínas de la membrana celular en las células infectadas por virus– los anticuerpos pueden unirse a ellos, y a través de su Fc se une a receptores (FcγRIIIa) de las células citocidas naturales (*natural killer*, NK), que actúan lisando la célula infectada. Este mecanismo se denomina citotoxicidad mediada por células y dependiente de los anticuerpos ADCC *(antibody-dependent cell mediated cytotoxicity).*

Se han diseñado vacunas frente a enfermedades toxigénicas como el tétanos, la difteria y el botulismo, así como para los virus de la gripe, de la poliomielitis y de bacterias como el neumococo, *Haemophilus influenzae* del serotipo b y otros microorganismos.

Sin embargo, como se ha señalado anteriormente, la respuesta ante los antígenos T independientes como los polisacáridos capsulares (neumococo, meningococo y hemófilos) es pobre, particularmente en los lactantes, y en todo caso la protección breve ya que se basa en la producción de IgM, que son de corta duración. Para conseguir respuestas adecuadas, con producción de IgG de elevada afinidad y larga duración y linfocitos B memoria frente a los antígenos polisacáridos, se han introducido las vacunas conjugadas basadas en la unión covalente del polisacárido con una proteína, que dan lugar a una respuesta del linfocito B frente al polisacárido con las características de los antígenos timo-dependientes, es decir producción de IgG y de células de memoria (**Figura 8-5**).

RESPUESTA CELULAR ESPECÍFICA

Macrófagos, linfocitos cooperadores (LT CD4) y linfocitos citocidas (LT CD8)

Los microorganismos se encuentran dentro de las células de dos maneras. Una, que podría denominarse pasiva, se debe a que han sido fagocitados por un polimorfonuclear neutrófilo o un macrófago. La otra, que podría denominarse activa, se debe a que algunos microbios, como los virus, penetran activamente al interior de células parenquimatosas de diferentes órganos, como las células hepáticas, renales, pulmonares, nerviosas, etc.,

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

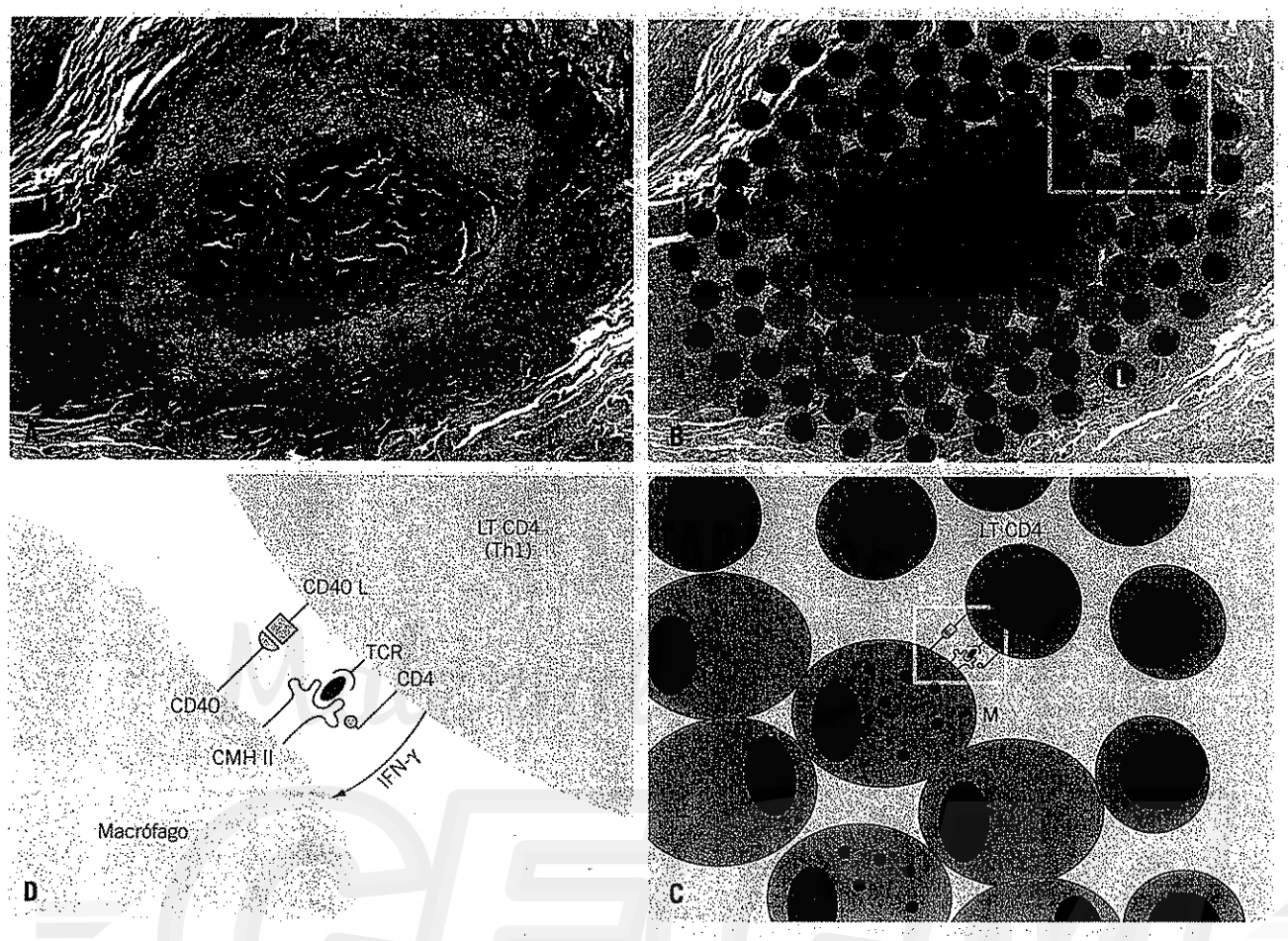


FIGURA 8-6 Granuloma.

Los microorganismos extracelulares que no son susceptibles de destrucción por los polimorfonucleares neutrófilos, como las micobacterias, las leishmanias o el histoplasma, requieren la acción de los macrófagos para ser destruidos. Los macrófagos acuden en gran cantidad al lugar de la infección y fagocitan a esos microorganismos; pero, inicialmente, son poco eficientes para su destrucción. Se requiere que los macrófagos sean activados por los linfocitos T CD4 (Th1) para incrementar su eficiencia para la destrucción de los microorganismos endocitados.

En el lugar de la infección se acumulan gran cantidad de macrófagos fagocitando los microorganismos, rodeados de una corona de linfocitos T CD4 cooperadores (Th1), estructura que constituye el granuloma, cuyo centro puede ser necrótico.

A. Granuloma tuberculoso. Tinción de hematoxilina-eosina. N: zona necrótica; M: zona de macrófagos; L: corona de linfocitos (Th1). **B.** Dibujo esquemático de la figura anterior. **C.** Ampliación del dibujo donde puede verse la interacción entre un macrófago M y el CD4 (Th1). **D.** Ampliación del área de intersección entre ambas células. Se muestran algunas interacciones moleculares y la producción de IFN-γ.

ya que solo pueden multiplicarse en ellas. Estos microorganismos poseen estructuras moleculares que les permiten penetrar activamente en las células sin que la célula parasitada pueda destruirlos, ya que no es un fagocito, y sin que puedan penetrar a su interior factores solubles como el complemento, los anticuerpos u otros elementos defensivos.

La respuesta inmunitaria específica de tipo celular, tiene dos ramas efectoras para responder a cada una de las dos situaciones que se acaban de describir: una, desarrollada por los LT CD4, actúa estimulando a los macrófagos que han fagocitado activamente microorganismos y otra, desarrollada por los linfocitos LT CD8, reconoce y destruye las células parenquimatosas (y ocasionalmente también a los monocitos y macrófagos) infectadas por microorganismos de multiplicación intracelular obligada.

Activación de los macrófagos. Th1

Prácticamente todos los microorganismos, al penetrar a los tejidos, son fagocitados por los polimorfonucleares neutrófilos, previa opsonización por diversas opsoninas incluyendo entre otras a las lectinas, el C3b del complemento y los anticuerpos. Tras la endocitosis son destruidos en las vesículas fagolisosomales.

Sin embargo, algunas bacterias, como las micobacterias, las nocardias, las brucelas y la listeria; hongos como el histoplasma, coccidioides y otros hongos dimórficos, y protozoos como las leishmanias, no pueden ser erradicados por los neutrófilos, produciéndose una progresiva e intensa participación de los macrófagos en el proceso de fagocitosis, formándose en el foco infeccioso una corona de macrófagos alrededor del microorganismo que da lugar a la estructura histológica del granuloma (**Figura 8-6**). Los

CECEM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

macrófagos, a pesar de efectuar una endocitosis eficiente –facilitada por las opsoninas– no activan de modo eficaz sus sistemas líticos hasta que reciben las señales de los linfocitos T CD4, en particular del subgrupo Th1. Estos linfocitos activan a los macrófagos cuando reconocen mediante sus receptores específicos a los antígenos de los microorganismos fagocitados que han sido procesados y expuestos en la superficie del macrófago en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (CMH II) actuando como una célula presentadora de antígeno. El hecho de ser presentados por el CMH II se debe a que son proteínas que han sido procesadas a péptidos «antigénicos» en el interior de vacuolas fagocíticas endolisosomales. El contacto entre ambas células –macrófago y T CD4 (Th1)– se produce entre el antígeno expuesto en el CMH II localizado en la superficie del macrófago y el receptor clonal del linfocito específico para ese antígeno (TCR; *T cell receptor*). Paralelamente se produce contacto entre otras moléculas de ambas células denominadas accesorias, que proporcionan mayor adhesividad y señales coestimulatorias. El contacto se acompaña de la producción por parte del T CD4 (Th1) de IFN-γ, que es la principal citocina activadora de los macrófagos (**Figura 8-6**).

A pesar de la activación de los macrófagos y de la aparente curación clínica, no siempre se erradica totalmente a estos microorganismos (micobacterias, brucelas, histoplasma, leishmania y otros) y en muchos casos persisten durante años, o toda la vida, en los macrófagos o en el centro de los granulomas, pudiendo posteriormente reactivarse tras de la curación de la enfermedad.

Linfocitos T CD4. Th17

Un tercer grupo de linfocitos T CD4, los Th17 diferentes de los Th1 y Th2 producen IL-17 y desarrollan un papel importante en la atracción y activación de los neutrófilos, siendo un elemento importante en la defensa frente a bacterias y hongos extracelulares. Asimismo, se les ha atribuido un papel destacado en la etiopatogenia de diversos procesos autoinmunitarios por hipersensibilidad de tipo IV.

El santuario celular. Los linfocitos NK y los linfocitos T CD8

Muchos microbios, como los virus, las clamidias, las rickettsias y esporozoos como el toxoplasma y los plasmodios, solo pueden multiplicarse en el interior de células parenquimatosas, como las células hepáticas, las neuronas o los hematíes por ejemplo, y en esa localización no están al alcance de ninguno de los mecanismos de defensa señalados: complemento, defensinas, anticuerpos, fagocitosis (excepto los virus de los interferones).

Las células citocidas naturales (NK, *Natural killer*). Las células NK forman parte de la respuesta defensiva inespecífica o innata, porque aunque actúan de modo semejante a los linfocitos T CD4, ya que pueden activar a los macrófagos produciendo IFN-γ y efectuar una acción citocida sobre las células infectadas por virus, de modo semejante a los T CD8, esas actividades no se desencadenan por el reconocimiento de un antígeno específico expuesto en el CMH de la célula infectada, sino por otras señales originadas en las células infectadas o por anticuerpos unidos a ellas (ADCC, v. «Funciones defensivas de los anticuerpos» y Recuadro 7-2).

Los linfocitos T CD8. Cuando los microorganismos se están multiplicando en las células parenquimatosas de los tejidos y órganos (hígado, riñón, etc.) se localizan en el citoplasma, a diferencia de los macrófagos que fagocitan los microbios en vacuolas (fagolisosomas). En esa localización citoplasmática, extravacuolar, los péptidos «antigénicos», producidos a partir de las proteínas microbianas procesadas, son bombeados activamente (por el complejo TAP, *Transporter associated to presentation*) hacia el retículo endoplásmico donde se unen al complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (CMH I) el cual se traslada a la superficie de la célula infectada donde expone esos péptidos. Los péptidos expuestos en el contexto del CMH I son reconocidos por los receptores clonales (TCR) de los LT CD8 específicos para ellos. Tras el reconocimiento, los LT CD8 (*Cytotoxic T lymphocytes*, CTL) destruyen las células infectadas a través de diversos mecanismos, como son: *1)* la formación de poros en la membrana por acción de las perforinas, a través de los que penetra una proteasa (granzima) que promueve la apoptosis celular y *2)* la activación del receptor Fas de la célula infectada que es un receptor que al unirse a su ligando (Fas-L) de la membrana del LT CD8 también promueve la apoptosis celular (**Figura 8-7**).

Tras encontrar a su antígeno algunas células CD8 se transformaran en células memoria, para responder rápida e intensamente en caso de reinfección.

Los linfocitos T CD8 para ejercer su acción como células citolíticas (CTL) deben haber sido previamente activados. Esta activación puede producirse tanto por acción de los T CD4 (Th1), como se ha señalado anteriormente, o en caso de infecciones masivas, directamente por la acción de las células dendríticas.

Virus persistentes y defensa inmunitaria. Los virus –como la mayoría de los microorganismos– son erradicados del organismo después de curado el proceso infeccioso que han causado. Sin embargo, los virus de la familia *Herpesviridae*, los papilomavirus, los virus de las hepatitis B y C y el virus de la inmunodeficiencia humana poseen una característica ausente en los demás virus, que es la posibilidad de integrarse en el genoma o permanecer en el citoplasma de la célula persistiendo de modo la-

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

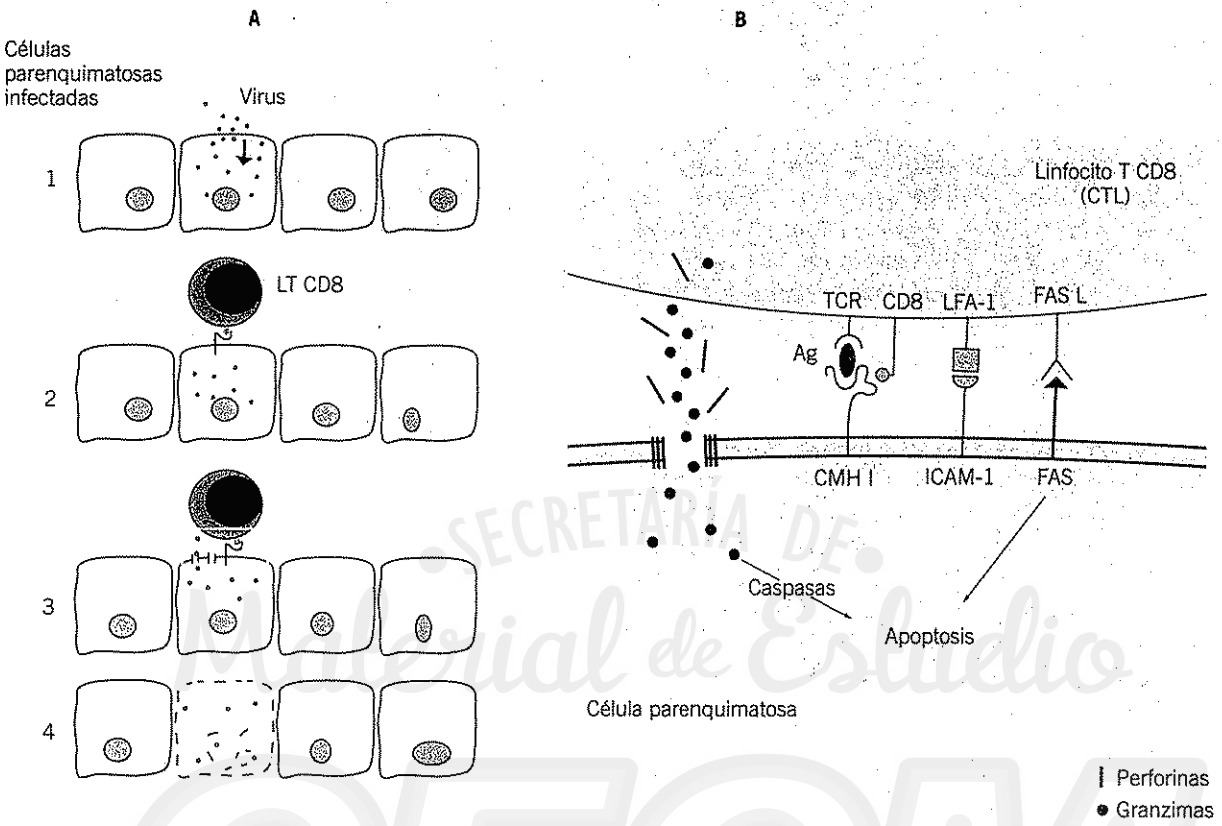


FIGURA 8-7 Acción de los linfocitos T CD8 citocidas (CTL).

A. 1. Una célula es infectada por un virus. 2. La célula procesa los antígenos víricos y los presenta en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (CMH I). Un linfocito T CD8 (citocida o citotóxico, CTL) reconoce el antígeno presentado por la célula. 3. El linfocito induce la muerte celular. 4. La célula ha sido destruida y por tanto el virus ya no puede replicarse.

B. Detalle de la interacción entre la célula infectada y el CTL. Cuando un CTL reconoce el antígeno microbiano (Ag) en la superficie de una célula parenquimatosa presentado en el contexto del CMH I, se une a él a través de su receptor clonal (TCR), y se produce una coestimulación entre diversas moléculas (CD8 con CMH I; LFA-1 con ICAM-1) que comporta dos tipos de acciones por parte del linfocito: *1)* la producción de perforinas que crean orificios en la membrana de la célula infectada, semejantes a los formados por el factor 9 del complemento, a través de los que penetran las granzimas que activan las caspasas induciendo la muerte celular, y *2)* el contacto entre dos estructuras de superficie Fas y Fas ligando (Fas L) que induce la apoptosis (muerte programada) de la célula infectada.

tente, asintomático, durante largos períodos de tiempo o incluso indefinidamente.

Estos virus latentes pueden reactivarse por factores poco precisados, como sucede con el virus del herpes simple tras la exposición al sol, el estrés, la menstruación. La inmunodepresión activa al citomegalovirus y al virus de Epstein-Barr y los virus de las hepatitis B y C se reactivan por factores desconocidos.

No se conoce con precisión si el estado latente de los virus persistentes se debe a una acción continuada de las defensas o estas solo intervienen cuando se produce la reactivación.

El paradigma actual es que la defensa frente a las células infectadas por virus descansa en la acción citocida de los NK y los LT CD8 que se ha descrito anteriormente; pero probablemente hay otros mecanismos de control por los LT CD8 que no se basan en la destrucción de la célula infectada, sino en acciones directas como la producción de citocinas que bloquean la replicación vírica.

REPARACIÓN DE LOS TEJIDOS

Tras las infecciones u otros procesos que lesionan los tejidos se produce la reparación de los mismos, consistente en la eliminación de los restos de las células muertas o lesionadas y el estímulo posterior para la formación de nuevo tejido y su revascularización.

Muchas de estas acciones están mediadas por macrófagos, sin embargo estos macrófagos denominados M2 probablemente son diferentes de aquellos a los que se ha hecho referencia hasta ahora caracterizadas por sus funciones fagocitarias y proinflamatorias que ejercen a través de la producción de diversas interleucinas (TNF-α, IL-1, IL-6, etc.), a los que se denomina M1.

Los macrófagos M2 ejercen su acción al ser activados por las IL-4 e IL-13 producidas por los Th2. Esta activación a la que se denomina activación alternativa induce a los macrófagos la producción de diversos factores como el PAF que estimula la proliferación de los fibro-

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

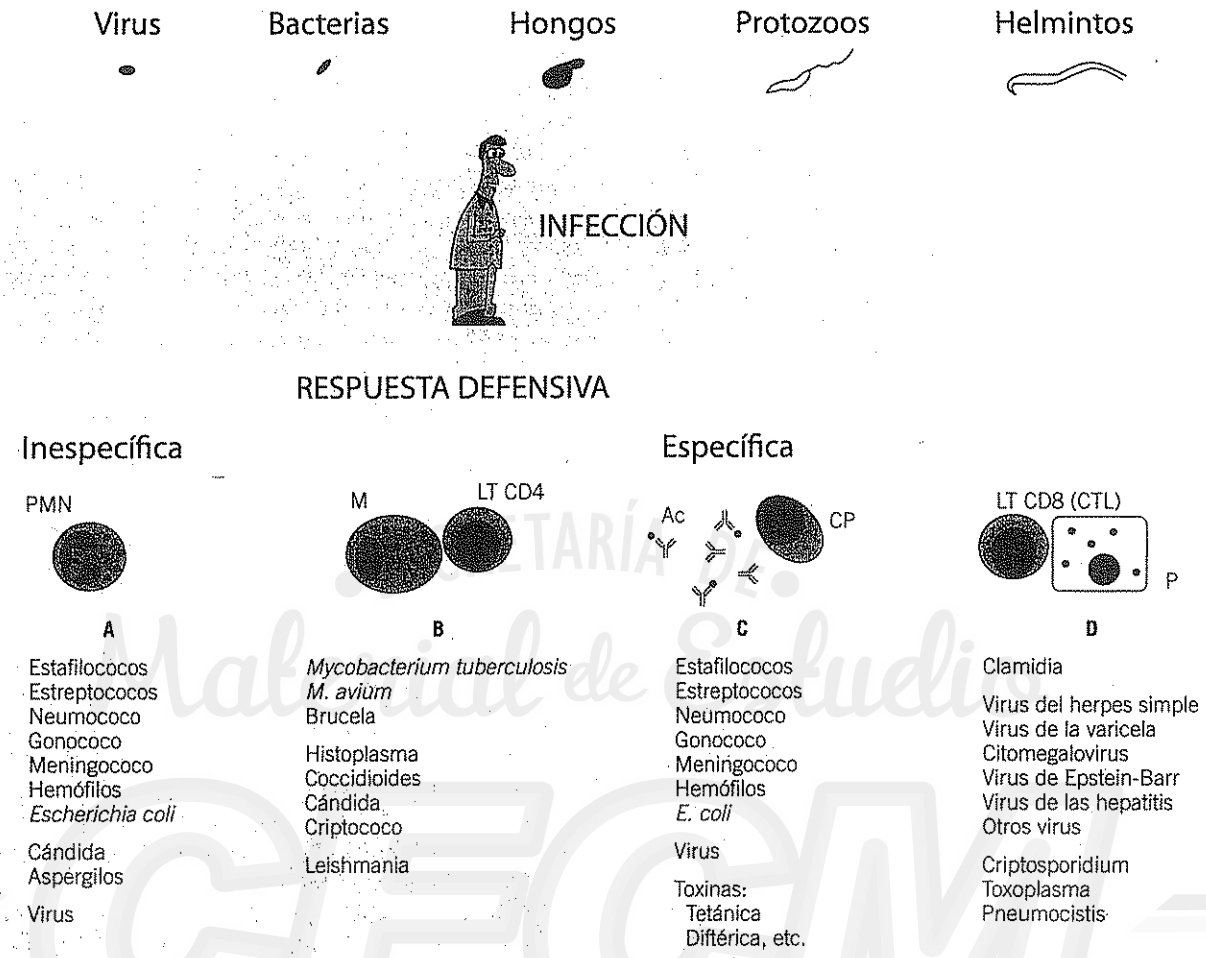


FIGURA 8-8 Relación entre la respuesta defensiva y los microorganismos.

Se muestran los principales microorganismos que son controlados por las diferentes células que participan en la defensa inespecífica y específica. En ocasiones se requiere la cooperación de dos líneas de defensa para erradicar el microorganismo.

A. Fagocitosis por polinucleares neutrófilos (PMN). **B.** Fagocitosis por macrófagos (M) activados por los linfocitos T CD4. **C.** Producción de anticuerpos por las células plasmáticas (CP). **D.** Lisis de células infectadas por microorganismos intracelulares (P) por acción de los linfocitos T CD8 (CTL).

blastos, el TGF-β que activa la síntesis de colágeno y el *fibroblast growth factor* que promueve la angiogénesis.

ACCIÓN DE LAS DEFENSAS FRENTE A LOS MICROORGANISMOS

Aunque la experimentación en inmunología ha permitido avances extraordinarios en el conocimiento de los mecanismos de defensa, no siempre es fácil correlacionar los resultados experimentales con lo que realmente sucede en el paciente infectado. Los datos obtenidos por experimentación animal y observados en personas con déficits congénitos o adquiridos de alguno de los factores o funciones inmunitarias han permitido acercarse al conocimiento de los mecanismos de defensa en las diversas infecciones; pero, sin duda, queda mucho por conocer.

En la **figura 8-8** se clasifican los microorganismos en función del principal mecanismo de defensa frente a ellos.

Virus. La mayoría de los virus como el poliovirus, el virus de la rubéola, de la parotiditis o de la gripe, en sus estadios extracelulares, en particular a su llegada a las mucosas, son controlados por la acción de los anticuerpos neutralizantes (y por la fagocitosis por neutrófilos), y en su localización intracelular por los interferones, los NK y la actividad de los LT CD8, siendo finalmente erradicados del organismo. Otros como los herpesvirus o el virus del sida, si no son erradicados en el estadio inicial de la infección –es decir, en localización extracelular al adherirse a las mucosas– persisten indefinidamente en las células infectadas, sin conocerse con precisión los mecanismos de control de la reactivación de los virus integrados; aunque parecen depender también de los CD8.

Bacterias. En las infecciones producidas por bacterias piógenas como el estafilococo, el estreptococo, el neumococo, el meningococo o el gonococo, su control y erradicación depende de la acción aglutinante y opsonizante de

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

los anticuerpos y de la fagocitosis por neutrófilos. Las estructuras antigénicas más accesibles de las bacterias son los polisacáridos capsulares y algunas proteínas de la superficie. En efecto, los anticuerpos son particularmente eficaces frente a las bacterias capsuladas altamente virulentas, como el neumococo, el meningococo y los hemófilos.

Las bacterias que son capaces de evadir la acción de los neutrófilos y de los anticuerpos requieren la acción de los macrófagos activados, como sucede con las micobacterias, las nocardias, las brucelas y otras. Los macrófagos son activados mediante el IFN-γ producido por los NK y sobre todo por los LT CD4 Th1, como se ha descrito anteriormente.

Las toxinas bacterianas (tetánica, diftérica, etc.) son neutralizadas por los anticuerpos de modo muy eficaz, pero tardío. Se desconoce si existen mecanismos antitóxicos inespecíficos y más precoces (¿proteasas?).

Hongos. Probablemente los anticuerpos no desempeñan un papel importante en la defensa frente a los hongos. Los patógenos primarios como *Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis* y otros hongos dimórficos, así como los dermatofitos son controlados por los macrófagos activados por los LT CD4. Las cándidas causan infecciones cutaneomucosas benignas en personas previamente sanas y graves en pacientes con defectos congénitos de los neutrófilos y en pacientes granulopénicos y con sida, por lo que probablemente ambas líneas de defensa, –los neutrófilos y los macrófagos activados por los CD4–, participan en el control de estas infecciones.

Muchos hongos filamentosos, como los aspergilos y scedosporium, son oportunistas y suelen causar infecciones muy graves en pacientes granulopénicos, por lo que probablemente su control depende esencialmente de la fagocitosis por neutrófilos.

Protozoos. Los mecanismos de defensa frente a los protozoos son muy variados y poco conocidos. En las infecciones por tricomonas, giardia o amebas, los anticuerpos y la fagocitosis por polimorfonucleares neutrófilos podrían desempeñar un papel importante en la defensa.

En protozoos como la leishmania, resistente a la fagocitosis por neutrófilos, solo puede ser erradicada mediante la actividad de los macrófagos, activados por los CD4 como sucede con *Mycobacterium tuberculosis* o *Histoplasma capsulatum*.

Trypanosoma cruzi, causante de la enfermedad de Chagas, puede hallarse en localización extracelular y también penetrar y multiplicarse en células parenquimatosas, por ello, junto a los macrófagos es importante la acción de los LT CD8 para controlar los parásitos en localización intracelular.

Las infecciones por protozoos de multiplicación intracelular obligada, como los plasmodios, toxoplasma o criptosporidios, estos dos últimos frecuentes en el sida, son controladas fundamentalmente por acción de los linfocitos CD8 citocidas.

Helmintos. Los helmintos poseen un tamaño enorme en relación con las células fagocitarias (muchos son macroscópicos), por lo que la estrategia de la fagocitosis, que es esencial en la defensa antimicrobiana no es útil. Los anticuerpos específicos de la clase IgE se unen a los antígenos de la superficie de los helmintos intestinales y estas inmunoglobulinas se unen a receptores de las células cebadas y de los eosinófilos, produciéndose la liberación masiva de los gránulos de esas células que facilitan la expulsión del parásito del intestino. La respuesta inmunitaria frente a los helmintos adultos o las larvas de localización tisular (esquistosoma, triquina, filarias, etc.) es muy compleja. La defensa frente a los esquistosomas ha sido estudiada con detalle y puede servir de modelo. Los huevos, en los tejidos, producen una reacción granulomatosa. Están recubiertos por anticuerpos, predominantemente IgE, a los a que se unen eosinófilos, y externamente macrófagos y finalmente fibroblastos, que pueden circunscribir y calcificar el granuloma. Experimentalmente se ha observado que los eosinófilos se encuentran estrechamente unidos a las larvas a través de las IgE. En las filariasis, en las que se encuentra el helminto adulto y las larvas en los tejidos, se ha constatado a lo largo de la evolución de la enfermedad una relación entre el tipo de inmunoglobulina dominante, IgE *versus* IgG4 y la abundancia de formas larvarias o adultas. Por otra parte, en las filariasis linfáticas, la elefantiasis coincide con una intensa reacción inmunológica con escasos parásitos en el tejido linfático.

La observación de lesiones importantes en tejidos con pocos microorganismos es común a muchas infecciones. En estos casos probablemente, la participación de la respuesta inmunitaria en las lesiones tisulares es muy importante. Algunos de los mecanismos de lesión se exponen a continuación.

Infecciones oportunistas

Los mecanismos de defensa se estructuran en tres niveles, la barrera cutaneomucosa, la fagocitosis y la respuesta inmunitaria humoral y celular.

En los apartados precedentes se ha indicado la importancia de cada uno de estos niveles en la defensa antimicrobiana; sin embargo, se pueden producir deficiencias en uno o varios de estos mecanismos defensivos. Por ejemplo, la función protectora de las barreras se ve alterada por la inserción de catéteres, sondas urinarias y otros instrumentos, así como por heridas traumáticas, incisiones quirúrgicas y de otro tipo. En otras personas, se produce un déficit de la fagocitosis o un fracaso de la respuesta inmunitaria humoral o celular debido a alteraciones congénitas o adquiridas.

En estos pacientes las infecciones no solo están producidas por microorganismos patógenos primarios sino también por microorganismos inocuos de la microbiota humana normal y del medio ambiente, que actúan en

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

estas circunstancias como patógenos oportunistas, denominándose a estas infecciones «infecciones oportunistas» (**Recuadro 8-3**; v. cap. 57).

MECANISMOS INMUNITARIOS DE LESIÓN DE ORIGEN MICROBIANO

Los mecanismos inmunitarios de lesión, que se denominan reacciones de hipersensibilidad, se pueden desencadenar por muy diversos antígenos, incluyendo los microbianos. Muchas de estas reacciones se producen en personas genéticamente predispuestas (**Tabla 8-2**).

Lesiones causadas por anticuerpos

Reacciones de hipersensibilidad de tipo I. Están desencadenadas por antígenos que estimulan la formación de inmunoglobulinas de la clase E (IgE). Estos anticuerpos una vez producidos se unen a los receptores específicos de los mastocitos (células cebadas). Cuando los antígenos se unen a los anticuerpos anclados en los mastocitos, estos liberan una gran cantidad de sustancias vasoactivas acumuladas en gránulos citoplasmáticos como la histamina, los mediadores lipídicos y otras. Dependiendo de la cantidad y el lugar en que se liberan las sustancias vasoactivas puede producirse rinitis, urticaria, fiebre del heno, asma, alergias alimentarias, shock anafiláctico y otras. Esta es la reacción de hipersensibilidad más frecuente.

Reacciones de hipersensibilidad de tipo II. Los antígenos microbianos dan lugar a la producción de anticuerpos que se unen a ellos para erradicarlos. Sin embargo, esos anticuerpos pueden tener reacciones cruzadas con antígenos de las células humanas. Cuando se unen a los antígenos de las células propias activan el complemento, reclutan leucocitos polinucleares y macrófagos que se unen al Fc de los anticuerpos y al no poder endocitar a las células, estos fagocitos abocan el contenido de sus vacuolas lisosomales (degranulación) repletas de sustancias tóxicas Cl^-, Br^-, O_2^-, etc., que lesionan las células de los tejidos. Esta reacción se incluye dentro del grupo de las reacciones de citotoxicidad dependiente de anticuerpo.

Este proceso lesivo se da en las infecciones por *Streptococcus pyogenes* en las que anticuerpos contra antígenos de su pared, en particular la proteína M, reaccionan con antígenos de las células del miocardio (proteínas del sarcolema y la miosina) y de las membranas sinoviales articulares, dando lugar a las lesiones en esos tejidos propias de la fiebre reumática (carditis y artritis).

Otra acción patológica de los anticuerpos se produce cuando reaccionan con receptores celulares de superficie que reciben señales fisiológicas de activación o inhibición para esas células. Cuando los anticuerpos reaccionan con receptores activadores de las células, éstas son activadas patológicamente, como sucede en el tiroides en el que se desencadena una hiperproducción de la hormona tiroidea (tirotoxicosis o enfermedad de Graves). En otras ocasiones se bloquea la función como sucede cuando los anticuerpos van dirigidos contra los receptores de la acetilcolina en la placa motora bloqueando la acción de este neurotransmisor produciéndose debilidad muscular o parálisis (miastenia *gravis*) o se bloquean los receptores para la insulina

RECUADRO 8-3
Infecciones oportunistas

Los microorganismos de la flora normal no penetran al interior del cuerpo humano porque no son capaces de atravesar la piel y las mucosas que actúan como barreras.

Sin embargo, en ocasiones, se producen rupturas de barreras; en la piel se efectúan incisiones quirúrgicas y se producen heridas traumáticas, quemaduras o úlceras de decúbito. Los catéteres endovasculares atraviesan la piel para penetrar dentro de las venas o las arterias. El normal funcionamiento de la vía respiratoria se puede alterar si a la persona se le practica una intubación traqueal, y el flujo de la orina en la vía urinaria –uréter, vejiga y uretra– también se perturba si se produce una litiasis o se coloca una sonda permanente. En esas circunstancias se producen infecciones en esos territorios.

En la mayoría de estos casos las infecciones están causadas por microorganismos de la flora humana normal o ambientales como *Staphylococcus aureus, S. epidermidis, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii* o *Candida albicans,* entre otros, que penetran a través de las heridas, de los catéteres o de las sondas.

Por otra parte, la disminución de los leucocitos polinucleares neutrófilos por debajo de 500 por mm^3 facilita las infecciones de la piel, del tejido celular subcutáneo y pulmonares, así como la aparición de bacteriemias y fungemias muy graves, causadas todas ellas por los microorganismos señalados anteriormente y por hongos como *Aspergillus* y *Scedosporium.*

La respuesta de anticuerpos se halla disminuida en algunas enfermedades congénitas y adquiridas como en los pacientes esplenectomizados o con mieloma dando lugar a infecciones por bacterias piógenas como el neumococo, los hemófilos, el meningococo y los estafilococos, entre otros.

También incrementa la susceptibilidad a las infecciones la disminución de la respuesta inmunitaria celular, en particular la disminución de los linfocitos T CD4, como sucede en el sida y en pacientes trasplantados que reciben medicamentos inmunosupresores. Dado el papel central que tienen los LT CD4 en la estimulación y coordinación de la respuesta inmunitaria (Figura 8-1), en estos pacientes se pueden producir infecciones por los microorganismos señalados más arriba y otros que normalmente también son inocuos como *Pneumocystis jirovecii* o los virus BK y JC.

Estas infecciones no se deben a la capacidad patógena de los microbios, sino a la disminución de las defensas, y se denominan infecciones oportunistas y los microorganismos comensales o ambientales que las producen se conocen como microorganismos oportunistas.

Obviamente, en los pacientes inmunodeprimidos también se producen infecciones por patógenos primarios como el neumococo, *Mycobacterium tuberculosis* y virus de la familia *Herpesviridae* (virus del herpes simple, varicela-zóster, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y otros) y *Toxoplasma gondii,* dando lugar a infecciones mucho más graves que en los pacientes no inmunodeprimidos (v. cap. 57).

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 8-2

Mecanismos inmunopatológicos

Reacciones inmunopatológicas				
Tipo	**Mediador**	**Antígenos**	**Mecanismo de lesión**	**Ejemplos**
Tipo I (hipersensibilidad inmediata)	Anticuerpos IgE	Proteínas del huevo, leche, polen, penicilina	Las IgE se unen por su Fc a las células cebadas (mastocitos). Cuando encuentran a su antígeno inducen a los mastocitos a producir gran cantidad de histamina, la cual posee una gran actividad proinflamatoria	Rinitis. Asma. Urticaria. Broncoespasmo. Shock anafiláctico
Tipo II (hipersensibilidad mediada por anticuerpos)	Anticuerpos IgG, IgM	Estructuras de las células o del espacio intersticial en los tejidos del organismo humano	Las Ig se unen a los antígenos y lesionan las células al activar al complemento y atraer neutrófilos que al no poder fagocitar las células abocan al exterior el contenido tóxico de sus lisosomas	Anemias autoinmunes. Fiebre reumática. Nefritis (síndrome de Goodpasture). Pénfigo vulgar
		Estructuras de las células que actúan como receptores de señales para la TSH (células del tiroides), para la insulina (células del páncreas), o para la acetilcolina (células musculares)	Activa los receptores induciendo a la célula a hiperproducir hormonas (tiroides) o bloquea los receptores para la insulina y la acetilcolina bloqueando la actividad celular en el páncreas y la placa motora	Hipertiroidismo (enfermedad de Graves). Diabetes insulinorresistente. Miastenia *gravis*
Tipo III (hipersensibilidad mediada por complejos inmunes)	Anticuerpos IgG, IgM	Estructuras microbianas o proteínas exógenas	Los complejos antígeno-anticuerpo de pequeño tamaño (CI) se depositan en los capilares donde activan al complemento y atraen neutrófilos. Los neutrófilos al no poder fagocitar a los CI abocan el contenido tóxico de sus lisosomas al exterior lesionando el endotelio capilar	Poliarteritis nodosa. Glomerulonefritis posestreptocócica. Lupus eritematoso. Enfermedad del suero. Exantemas cutáneos en las enfermedades víricas
Tipo IV (hipersensibilidad celular)	Linfocitos T CD4	Activación intensa de los macrófagos que están fagocitando microorganismos y presentan sus antígenos procesados (CMH II)	Incrementan la eficacia de la fagocitosis; pero cuando la activación de los macrófagos es excesiva, liberan enzimas y causan necrosis de los tejidos	Lesiones cavitarias en la tuberculosis. Dermatitis de contacto. Artritis reumatoide. Esclerosis múltiple. Colitis ulcerosa
	Linfocitos T CD8	Destruyen las células parenquimatosas infectadas por microorganismos que están presentando sus antígenos procesados (CMH I)	Al destruir las células parasitadas bloquean la difusión del microorganismo; pero en ocasiones la lesión es más intensa que la que causaría el propio microbio	Hepatitis. Dermatitis de contacto (antígenos no microbianos)
Superantígenos	Superantígenos (toxinas y otros)	Activan a los macrófagos inespecíficamente (**Figura 8-9**)	Los macrófagos activados por todo el organismo liberan grandes cantidades de TNF-α, IL-1, IL-2, IL-6, etc.	Shock tóxico

Se resumen los principales mecanismos inmunopatológicos, algunos de los cuales están desencadenados por microorganismos.

en las células del páncreas, produciendo diabetes insulinorresistente.

Reacciones de hipersensibilidad de tipo III. Los anticuerpos formados frente a un antígeno microbiano se unen a él dando lugar a complejos antígeno-anticuerpo (complejos inmunitarios) que circulan por la sangre. Si estos son de gran tamaño son fácilmente eliminados por fagocitosis, pero si son de pequeño tamaño persisten en la circulación y se depositan en los capilares o las membranas serosas articulares. Estos complejos inmunes activan el complemento, que atrae polinucleares que se degranulan sobre esos tejidos causando alteraciones en el endotelio vascular y sinovial. Las lesiones características son de

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

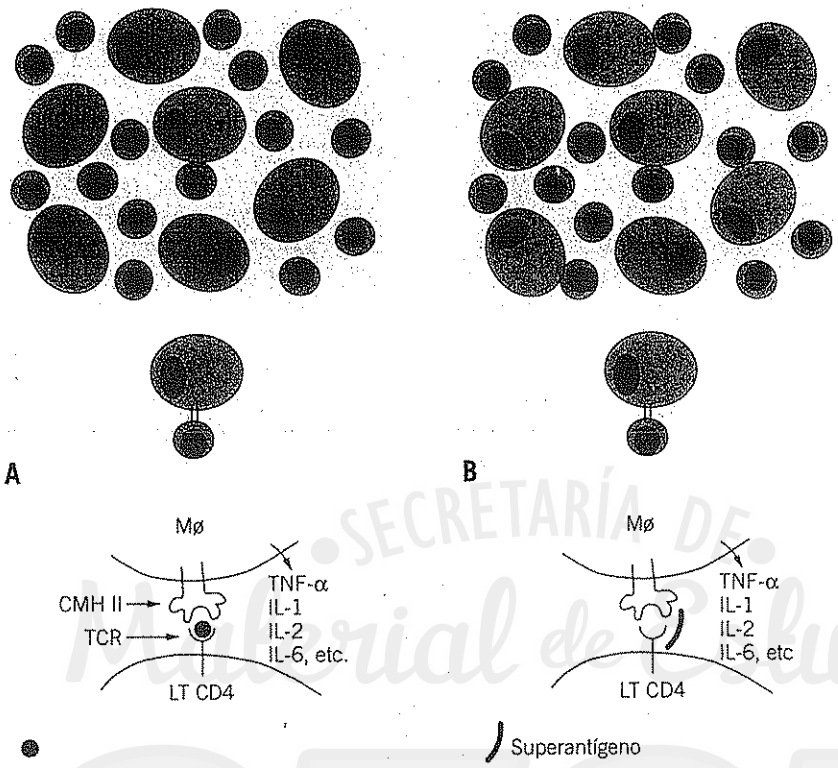


FIGURA 8-9 Superantígenos.

A. En condiciones normales un antígeno microbiano presentado por un macrófago en el contexto del CMH de clase II es reconocido tan solo por los linfocitos que poseen receptores para ese antígeno (TCR), que normalmente son muy pocos. Estos linfocitos producen citocinas.

B. Un superantígeno es una molécula que se une al CMH de clase II de un macrófago fuera de la hendidura donde se colocan los péptidos procesados. Al mismo tiempo se une a cualquier receptor de los linfocitos T CD4 en aquellas personas que tienen en esos receptores la cadena V_β pertenecientes a unas determinadas familias moleculares, por lo que se produce un gran número de interacciones entre los macrófagos y los linfocitos. La activación de gran número de macrófagos y LT induce una tormenta de linfocinas que puede producir un shock tóxico, denominado así porque muchas moléculas microbianas que se comportan como superantígenos son toxinas bacterianas (enterotoxinas, toxina del shock tóxico y otras).

vasculitis y artritis, variando su gravedad y su pronóstico según el tamaño del vaso y la difusión del proceso.

Los complejos inmunitarios con antígenos microbianos se producen en muchas enfermedades infecciosas y probablemente son responsables de muchos más procesos de los que actualmente se le atribuyen, así serían causa entre otros de la glomerulonefritis posestreptocócica, de la vasculitis que acompaña la meningococemia y de la vasculitis cutánea (eritema nodoso) de diversas infecciones y de la encefalitis (vasculitis) cerebral en la malaria, entre otras.

Lesiones causadas por células

Reacciones de hipersensibilidad de tipo IV. Tras la fagocitosis de los microorganismos por los macrófagos, estos presentan los antígenos microbianos procesados. Al ser reconocidos por los receptores de los linfocitos T CD4, los macrófagos son activados, incrementando su eficacia lítica sobre los microbios, lo que constituye un mecanismo de defensa antiinfecciosa, que ha sido descrito previamente.

Una excesiva intensidad de esta respuesta defensiva, además de activar a los macrófagos facilitando la destrucción de los microorganismos fagocitados destruye amplia y profundamente los tejidos por un proceso de necrosis como consecuencia de la liberación de enzimas lisosomales de los macrófagos y de citocinas proinflamatorias. Se ha especulado mucho acerca de los factores que condicionan la evolución de las respuestas de este tipo hacia la protección, limitando las lesiones al formar granulomas circunscritos o hacia una actividad destructiva con lesiones extensas necróticas y cavitadas.

Dentro de este tipo de hipersensibilidad de tipo IV se incluye además la vehiculada por los linfocitos T CD8 que también es una respuesta fisiológica defensiva frente a microorganismos intracelulares cuyos antígenos son expuestos en el CMH I y cuya actividad consiste en la destrucción celular. Cuando la destrucción afecta a células nobles, no regenerables como las neuronas o da lugar a una lesión muy extensa como en la hepatitis, las consecuencias patológicas de la reacción defensiva pueden ser más graves que la propia lesión microbiana.

Superantígenos. Los macrófagos fagocitan microorganismos cuyos antígenos procesan y exponen en superficie en el contexto del CMH de clase II, lo que permite el reconocimiento específico de esos antígenos por los receptores de los linfocitos T CD4. Los linfocitos involucrados en el proceso son únicamente los que poseen receptores clonales para ese antígeno, que son un número pequeño del total de linfocitos de una persona. Sin embargo, hay algunas proteínas microbianas que

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

son capaces de enlazar el CMH II con los receptores clonales de cualquier linfocito T, independientemente de la especificidad de esos receptores clonales, actuando como superantígenos. En esas circunstancias el número de LT CD4 estimulados en todo el organismo es enorme (unas 100 veces mayor que en la activación específica). Por ello, la producción de citocinas proinflamatorias por los macrófagos y los linfocitos es muy grande, dando lugar a un proceso inflamatorio generalizado, el denominado shock tóxico, caracterizado por la extravasación de plasma, hipotensión, mala perfusión de los órganos vitales (cerebro, corazón, hígado pulmones y riñones) que causa un fracaso funcional multiorgánico y potencialmente muerte (**Figura 8-9**).

Las sustancias de origen microbiano con características de superantígenos son principalmente toxinas bacterianas (de ahí el nombre de shock «tóxico»), como la toxina del síndrome del shock tóxico (*Toxic shock syndrome toxin*, TSST) y otras enterotoxinas de *Staphylococcus aureus* o la toxina eritrogénica de *Streptococcus pyogenes*.

ASPECTOS DE INTERÉS

- ¿Cuáles son las tres vías de la respuesta específica a los antígenos; es decir de la inmunidad adquirida?

  ¿Podrías encontrar en la respuesta defensiva inespecífica actividades semejantes o precursoras de la actividad de: *1)* los anticuerpos y *2)* de los linfocitos T CD4 y T CD8?
- ¿Qué funciones realizan los anticuerpos?
- Algunos expertos incluyen bajo el único concepto de «microorganismos intracelulares» a las micobacterias, las leishmanias, el histoplasma, las clamidias y los virus. ¿Crees que ese criterio es adecuado? ¿Cómo se produce la respuesta defensiva frente a los tres primeros microorganismos? ¿y frente los dos últimos?
- Cómo explicarías que los linfocitos B y los anticuerpos reconozcan antígenos naturales y por el contrario los linfocitos T, tanto los CD4 como los CD8, reconozcan antígenos procesados, es decir, que no tienen la misma estructura conformacional que tiene en su estado natural.
- Señala el principal elemento protector de la respuesta inmunitaria frente al neumococo, a *Mycobacterium tuberculosis* y al virus del herpes simple.
- Te has dado cuenta que los anticuerpos dirigidos frente a una receptor de la superficie de una célula tanto pueden bloquear al receptor, impidiendo la acción del la molécula señal, como pueden activar al receptor como si ellos fueran la molécula señal. Pon un ejemplo de cada.
- En el **recuadro 8-3**, referente a las infecciones oportunistas, se citan algunos de los microorganismos que pueden causarlas. No obstante, en cada proceso suele existir unos pocos agentes que causan la infección con mayor frecuencia. Por ejemplo, en los catéteres endovenosos: *Staphylococcus epidermidis;* en las sondas urinarias: *Escherichia coli*, otras enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa;* en las sondas traqueales: *P. aeruginosa;* en las infecciones pulmonares en enfermos granulopénicos: estafilococos, enterobacterias y *Aspergillus fumigatus;* y en la infección sistémica en el paciente trasplantado: citomegalovirus, toxoplasma, cándida y *E. coli*.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 9

Genética bacteriana

- El genoma
- Replicación del DNA *in vitro:* reacción en cadena de la polimerasa
- Secuenciación
- Variación genética: mutación y recombinación
- Enzimas de restricción
- Tipificación microbiana

SECRETARÍA DE Material de Estudio

EL GENOMA

El genoma de las células esta constituido por el ácido desoxirribonucleico (DNA), el cual contiene la información necesaria para sintetizar en los ribosomas todas las proteínas de la célula; tanto las que conforman su estructura como las que poseen actividad funcional, como las enzimas. Las proteínas con actividad enzimática pueden sintetizar glúcidos y lípidos, por ello, finalmente, el DNA almacena toda la información necesaria para sintetizar todos los elementos estructurales y funcionales propios de una célula.

En el genoma se hallan codificados y fijados los caracteres heredables; pero, como se verá más adelante, también ofrece la posibilidad de que estos caracteres varíen.

La genética es la ciencia que estudia la herencia y la variación. La genética molecular se ocupa del estudio del genoma a nivel molecular, tanto desde el punto de vista de su estructura como de su función.

En este capítulo se hace referencia fundamentalmente a algunos aspectos que facilitan la comprensión de los procesos de adquisición de factores de virulencia o de resistencia a los antimicrobianos, así como de las técnicas genéticas utilizadas para el diagnóstico y la tipificación de los microorganismos. Aunque esencialmente estos datos hacen referencia a las bacterias, algunos de ellos como los relativos al diagnóstico son aplicables a otros microorganismos.

El desarrollo de la genética molecular además de impulsar a la Microbiología médica y veterinaria ha estimulado otras áreas de la Microbiología y ha permitido la apertura de nuevos ámbitos en esta ciencia, algunos de los cuales se exponen en el **apéndice 9-1**.

Estructura del DNA

El DNA tal como lo describieron J. Watson y F. Crick está constituido por dos cadenas de nucleótidos. Los nucleótidos están formados por desoxirribosa, fosfato y una base púrica: adenina (A) o guanina (G) o pirimidínica: citosina (C) o timina (T). Estructuralmente cada cadena está formada por un largo filamento de desoxirribosas (R) unidas entre sí por el grupo fosfato (p). A cada desoxirribosa esta unida una base, por ejemplo, 5'~p~R^A~p~R^G~p~R^G~p~R^T~p~R^C~p~R^T~3'. Las dos cadenas se disponen helicoidalmente una alrededor de la otra, en posición antiparalela: una se dispone en la dirección 5'→3' y la otra 3'→5', con las bases de cada cadena enfrentadas de manera que se establecen uniones entre ellas en un apareamiento obligatorio de G con C y A con T (**Figura 9-1**).

La secuencia de un fragmento de DNA viene dada por el orden en el que se sitúan las bases en ese fragmento, en el ejemplo señalado anteriormente la secuencia es 5'.A.G.G.T.C.T.3'; lógicamente, la secuencia complementaria en la otra cadena es 3'.T.C.C.A.G.A.5'.

La organización del DNA es muy diferente en las células procariotas y en las eucariotas. En las primeras constituye una única molécula circular cerrada denominada «cromosoma», compactada en el citoplasma y carente de membrana, constituyendo el nucleoide (hay raras excepciones: cromosomas lineales o múltiples y con otras variantes, pero siempre sin aparato mitótico). En las eucariotas el DNA está fragmentado, y en un momento de la replicación celular forman unidades discretas denominadas cromosomas, su organización en torno a proteínas es diferente de la de las proca-

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

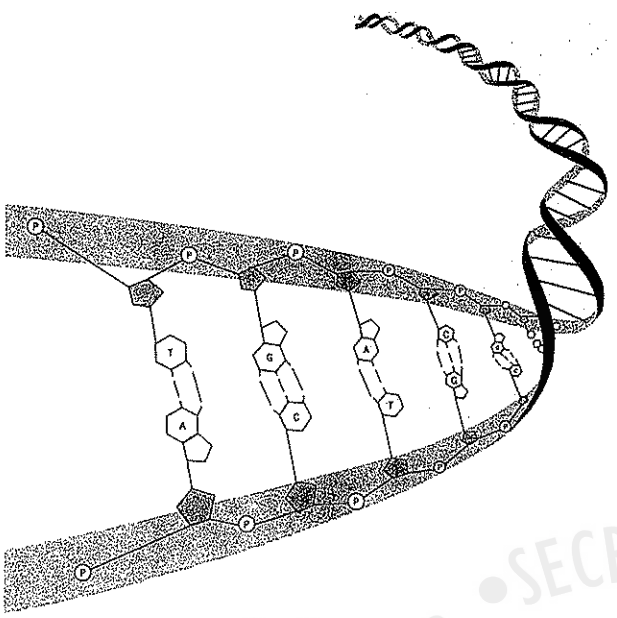


FIGURA 9-1 Estructura del DNA.
Se representa esquemáticamente la estructura de la doble hélice del DNA. La desoxirribosa se representa por un pentágono rosa, el fosfato por un círculo blanco y las bases en el interior, de color verde.

riotas y se halla envuelto por una membrana nuclear, constituyendo el núcleo.

Plásmidos

Los plásmidos bacterianos son elementos genéticos, formados por DNA, generalmente circular, que se autorreplican con independencia del cromosoma y poseen un tamaño mucho menor que éste. Codifican diferentes elementos, pero ninguno es imprescindible para la supervivencia de la bacteria; son como minicromosomas no esenciales. Una bacteria puede contener varios tipos de plásmidos, en algunos casos más de 10 y cada uno de ellos en diferente número.

Muchos plásmidos poseen una característica de enorme importancia, que es la posibilidad de transferirse de una bacteria a otra mediante el mecanismo de conjugación. Son, por tanto, elementos móviles. La importancia de los plásmidos en medicina depende, fundamentalmente, de que algunos codifican factores de virulencia, que transforman una bacteria inocua en patógena o genes de resistencia a los antibióticos. Los plásmidos portadores de genes de resistencia suelen ser muy móviles pasando con frecuencia de bacteria a bacteria, incluso de diferentes géneros, difundiendo así la resistencia. Estos plásmidos aportan una gran ventaja selectiva para las bacterias cuando estas se hallan en una persona que recibe un tratamiento antibiótico, ya que son resistentes al mismo y permiten su supervivencia.

Otros elementos móviles, transferibles entre bacterias, que pueden ser portadores de genes de virulencia y/o de resistencia son los transposones, los integrones y las islas de patogenicidad (**Recuadro 9-1** y **Tabla 9-1**).

Replicación del DNA

La estructura del DNA permite que las dos cadenas se separen y se efectúe una copia complementaria de cada una de ellas, duplicándose, lo que permite transmitir una copia completa e idéntica del genoma a cada célula hija durante la división celular, garantizándose de ese modo la identidad de la descendencia. La replicación de la doble hélice de DNA se efectúa a partir de un punto conocido como origen de la replicación. Primero se abren las dos cadenas por acción de las helicasas, se estabiliza su separación mediante diversas proteínas como las SSB y entonces la DNA-polimerasa III efectúa una copia de cada cadena.

Un concepto importante es que la DNA-polimerasa III para iniciar la síntesis de una nueva cadena debe partir de un fragmento inicial bicatenario de ácidos nucleicos (tanto DNA/DNA como DNA/RNA). El fragmento bicatenario está formado por el DNA de la cadena que ha de copiarse y un pequeño fragmento de RNA complementario sintetizado por una RNA-polimerasa (primasa), ya que estas polimerasas no requieren un fragmento bicatenario para iniciar la síntesis de RNA. La síntesis de la nueva cadena se produce siempre en la dirección 5'→3' copiando del molde en la dirección 3'→5'. Como ambas cadenas son antiparalelas, cuando se abren, la polimerasa copia en una cadena en una dirección y en la otra cadena en la otra dirección. En la cadena que se abre en la dirección 3'→5' (*leading-strand*) la síntesis de la nueva cadena es continua, pero la que se abre en la dirección 5'→3' (*lagging-strand*) la síntesis de la nueva cadena tiene lugar de modo discontinuo, en forma de pequeños fragmentos denominados fragmentos de Okazaki.

Al separarse las dos cadenas para su replicación se produce una gran tensión por detrás de la abertura, para eliminarla, una cadena debe ser cortada para que pueda rotar sobre la otra eliminándose la tensión, siendo después resellada. Esta función la realizan las topoisomerasas (**Figura 9-2**).

La fidelidad de la copia durante la replicación del DNA está sometida a un riguroso control. Este control es efectuado tanto por la propia polimerasa que elimina los nucleótidos que se han introducido erróneamente y reintroduce los correctos, como por el sistema SOS y otros sistemas correctores. Estos sistemas reducen el error de replicación a una base errónea por cada 10^{10} nucleótidos copiados.

Transcripción y traducción del DNA

En la cadena de DNA, la secuencia de bases que codifica una proteína junto a un limitado número de bases que le precede y que tienen funciones promotoras y regula-

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 9-1
Elementos genéticos de origen exógeno

Plásmidos

Los plásmidos son fragmentos de DNA, circulares, cerrados y libres, es decir, independientes del cromosoma bacteriano (extracromosómicos), con un tamaño comprendido entre 2 y varios cientos de Kb. Codifican diferentes funciones fenotípicas, ninguna de las cuales es imprescindible para el funcionamiento de la célula bacteriana. Muchos plásmidos pueden pasar de una bacteria a otra por un mecanismo de transferencia denominado conjugación. La conjugación se produce desde la bacteria donadora a través de una serie de estructuras codificadas por genes plasmídicos que constituyen el aparato de conjugación.

Los plásmidos codifican básicamente tres grupos de genes, el primero está representado por los genes imprescindibles que guían su replicación y su mantenimiento en la célula, el segundo por los que codifican caracteres fenotípicos, como estructuras involucradas en la virulencia (adhesinas, toxinas y otras), enzimas que confieren resistencia a los antimicrobianos, así como los que codifican enzimas involucradas en funciones metabólicas como la utilización de sustratos (azúcares o hidrocarburos) y el tercero por los genes que codifican las estructuras para realizar la conjugación, es decir el paso del plásmido de una bacteria a otra.

La capacidad de los plásmidos para replicarse en una célula está controlada por los genes plasmídicos que forman el sistema de replicación o replicón. Una observación bastante común es que cuando un plásmido que tiene un determinado sistema de replicación se transfiere a una célula que tiene otro plásmido con el mismo sistema de replicación, uno de los plásmidos se pierde en las subsiguientes generaciones; en este caso se consideran los dos plásmidos incompatibles. Se ha reconocido la existencia de un cierto número de replicones diferentes, definidos como «grupos de incompatibilidad», que se han utilizado para la clasificación de los plásmidos.

Elementos transponibles

Son secuencias de DNA que tienen la propiedad de cambiar de lugar dentro del genoma y de los plásmidos cuando están en ellos (transposición), por lo que son elementos genéticos móviles. Al movilizarse y cambiar de lugar pueden causar mutaciones y reorganizaciones en el DNA genómico. En las bacterias existen dos tipos de elementos genéticos transponibles: las secuencias de inserción y los transposones.

Secuencias de inserción (IS). Las secuencias de inserción son elementos genéticos móviles que se encuentran en cromosomas bacterianos y en plásmidos. Las IS se caracterizan por tener pequeñas repeticiones terminales invertidas en sus extremos. En su interior tienen genes que codifican una enzima que se denomina transposasa, que interviene en el mecanismo de transposición (movilización). Debido a que, junto a sus propiedades de transposición, algunas IS pueden replicarse, frecuentemente se presentan en múltiples copias en los genomas procariotas. Las IS pueden causar un efecto negativo por su capacidad de interrumpir genes. Se ha discutido también su papel en la adaptación y evolución bacteriana, al promover reorganizaciones genéticas.

Transposones. Tienen un tamaño mayor que las secuencias de inserción. Tienen en común con las secuencias de inserción que llevan genes que codifican la transposasa y tienen pequeñas repeticiones terminales (invertidas o no) en sus extremos. Sin embargo a diferencia de las IS llevan otros genes que pueden conferir importantes propiedades a la bacteria. Éstos suelen ser genes que codifican algún mecanismo de resistencia a los antibióticos. Hay transposones que tienen genes que les permiten moverse no solo de un sitio a otro del genoma bacteriano, sino también transferirse de una bacteria a otra, como los plásmidos, a los que se denomina transposones conjugativos.

Integrones. Son elementos genéticos que contienen los determinantes necesarios para la captura, integración y expresión de genes exógenos llamados genes casetes. Los integrones, en su forma más sencilla, están formados por tres elementos necesarios para la captura y expresión de genes exógenos (casetes): uno que codifica una integrasa de lugar-específico *(intI)*, el otro es el lugar de recombinación específico *(attI)* donde se integran los genes casete y, por último, un promotor [P_{ant} (C)] para la expresión de los genes casetes integrados. Los integrones se caracterizan por ser capaces de captar estos genes casete los cuales codifican determinantes de resistencia a antibióticos y determinantes con otras funciones (toxinas, lipoproteínas, enzimas modificantes). En los integrones, los genes casetes son los que constituyen el elemento móvil de la estructura. La clasificación de los integrones se basa en la secuencia de la integrasa. Actualmente, se conocen nueve clases (v. Figura 43-2).

Islas de patogenicidad. Los genes que codifican los factores de virulencia suelen encontrarse agrupados en fragmentos del DNA denominados «islas de patogenicidad» (*Pathogenicity islands*, PAI). Algunos genes de resistencia también se encuentran en bloques genéticos semejantes constituyendo las «islas de resistencia».

Las islas de patogenicidad son elementos genéticos móviles que pueden transmitirse vertical y horizontalmente de unas cepas a otras. Aunque tienen estructuras y funciones diferentes muchas de ellas comparten unas características comunes: *1)* contienen uno o más genes de virulencia (o resistencia); *2)* con frecuencia poseen genes que codifican factores implicados en su movilidad, tales como integrasas, transposasas y secuencias de inserción; *3)* se suelen situar junto a genes que codifican tRNA y pueden estar flanqueadas por secuencia repetidas; *4)* su contenido de G + C difiere del resto del genoma, lo que sugiere su origen exógeno.

doras, constituye un gen. Los genes dictan el orden de los aminoácidos en la proteína, ya que cada tres bases (triplete) codifica un determinado aminoácido según una clave (prácticamente) universal que constituye el código genético (p. ej., CGA codifica arginina; ACC, treonina; AAA, lisina, etc.).

Algunos genes están codificados en una cadena y otros en la otra. La producción coordinada de las diferentes enzimas de una determinada vía metabólica, bajo las condiciones de control genético adecuadas, puede conseguirse cuando los diferentes genes implicados se disponen conjuntamente en un fragmento del genoma constituyendo un operón. Por ejemplo, los genes que codifican el conjunto de enzimas necesarias para metabolizar la lactosa o los que codifican el conjunto de proteínas que forman la toxina colérica, están codificados en un operón.

La secuencia de un gen (codificado en una de las cadenas) se transcribe a ácido ribonucleico mensajero (mRNA), que es monocatenario, por la acción de una

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 9-1

Ejemplos de factores de virulencia y de resistencia codificados en vectores móviles

Elementos móviles	Bacteria	Factor de virulencia/resistencia
Plásmidos	*Bacillus anthracis*	Toxina del ántrax
	Clostridium tetani	Toxina del tétanos
	Escherichia coli enterotoxigénica	Enterotoxinas termolábil, termoestable y fimbrias
	Salmonella enterica ser. Typhimurium	Proteínas Spv[a]
	Shigella y *Yersinia enterocolitica*	Sistema de secreción de tipo III[b]
	Staphylococcus aureus	Exfoliatina B, Enterotoxina D
	Escherichia coli[c]	Betalactamasas
Profagos[d]	*Corynebacterium diphtheriae*	Toxina diftérica
	Escherichia coli enterohemorrágica	Toxina de Shiga (Stx) y proteínas efectoras
	Staphylococcus aureus	Enterotoxina A, exfoliatina A y leucocidina[e]
	Streptococcus pyogenes	Toxinas pirogénicas
	Vibrio cholerae O1, O139	Toxina del cólera
Islas de patogenicidad o de resistencia	*Clostridium difficile*	Toxinas A y B
	Escherichia coli enteropatógena	Sistema de secreción de tipo III[b]
	Escherichia coli enterohemorrágica	Sistema de secreción de tipo III[b]
	Escherichia coli uropatógena	Fimbrias, hemolisina, sideróforos y cápsula
	Salmonella enterica	Sistema de secreción de tipo III[b]
	Helicobacter pylori	Antígeno Cag y sistema de secreción de tipo IV[f]
	Staphylococcus aureus	Enterotoxinas B y C y toxina del shock tóxico
	Staphylococcus aureus	Resistencia a meticilina (gen *mec*)

[a]Proteínas involucradas en la supervivencia intracelular de la bacteria cuando es fagocitada.
[b]Estructura de superficie que inyecta proteínas en las células humanas para invadirlas o lesionarlas (v. **Apéndice 6-1**).
[c]Se pone como ejemplo *Escherichia coli* productor de betalactamasas, que son enzimas que inactivan antibióticos betalactámicos (penicilina y otros), aunque la mayoría de las bacterias de interés en medicina portan numerosos plásmidos que codifican resistencia a muy diversos antibióticos.
[d]Profago: es un bacteriófago integrado de modo estable en el cromosoma de la bacteria.
[e]Leucocidina de Panton-Valentine.
[f]La proteína Cag es inyectada a las células gástricas por el sistema de secreción de tipo IV.

RNA-polimerasa que se une inicialmente a la secuencia promotora del gen.

Las bases del DNA son transcritas en el RNA a sus complementarias, excepto la complementaria de la adenina que no es la timina sino el uracilo (A→U; T→A; G→C; C→G). El mRNA sintetizado, en el citoplasma atraviesa los ribosomas –como un hilo a través de la perla de un collar– y allí cada triplete (codón) es traducido a su correspondiente aminoácido por los RNA de transferencia (tRNA) que transportan hasta el ribosoma a los aminoácidos que son incorporados a la proteína naciente. Cada uno de los diferentes tRNA acarrea un aminoácido distinto y tiene una región formada por tres nucleótidos que es complementaria del codón del mRNA que codifica ese aminoácido. Por ejemplo, si el codón de mRNA para la serina es UCG el tRNA que acarrea la serina tiene el anticodón AGC. Algunos codones, denominados STOP, por ejemplo el UAG, al ser leídos en el ribosoma indican el final del gen y paran la síntesis de la proteína.

REPLICACIÓN DEL DNA *IN VITRO*: REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA

El DNA, obviamente, se replica *in vivo*, pero también puede replicarse *in vitro*. La idea de Kary B. Mullis en 1983 de obtener grandes cantidades de un fragmento de DNA a partir de pequeñas cantidades del mismo por amplificación *in vitro*, ha representado un progreso técnico de valor incalculable para numerosos objetivos en biología y medicina. Ha permitido detectar en muestras clínicas microorganismos que están en cantidades exiguas al poder detectar fragmentos de su DNA. También permite detectar la presencia de genes de resistencia y de virulencia en los microbios, así como desarrollar estudios de epidemiología molecular como se señalará más adelante.

Hay diferentes técnicas de amplificación del DNA *in vitro*, pero la más utilizada es la reacción en cadena de la polimerasa (en inglés, *Polymerase Chain Reac-*

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

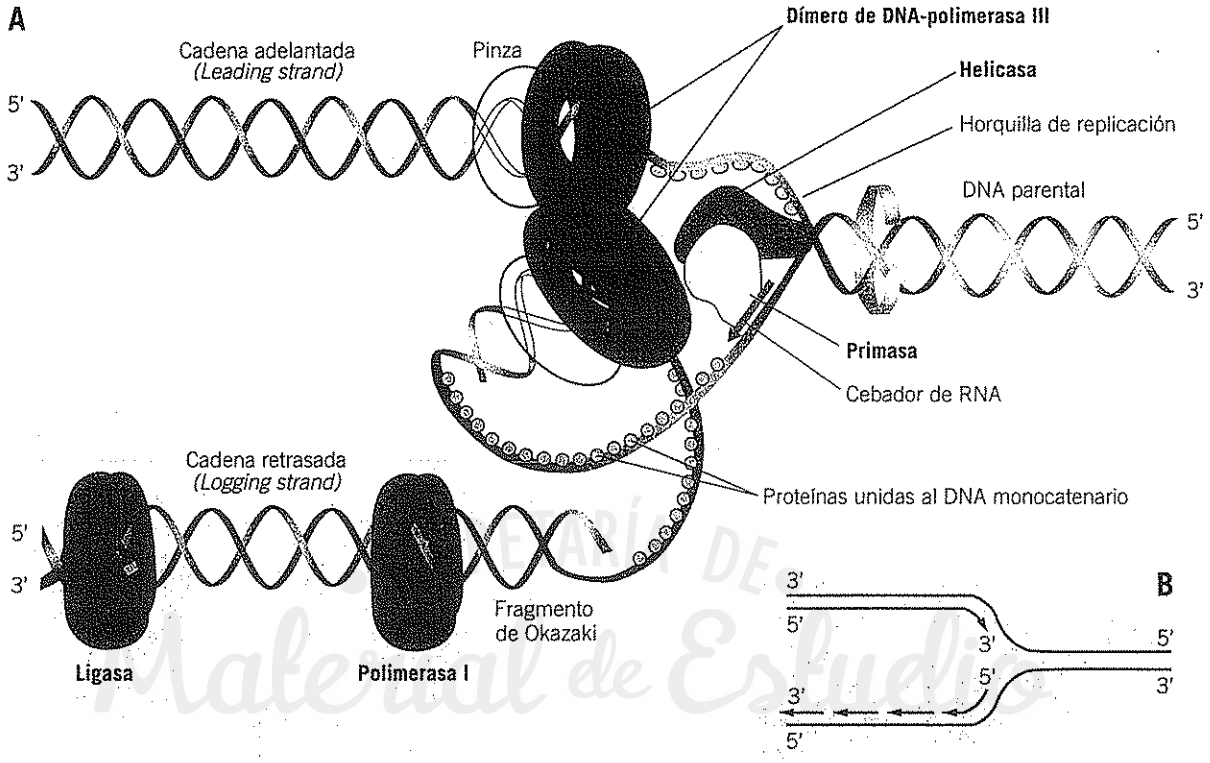


FIGURA 9-2 Replicación del DNA.

A. La helicasa separa las dos cadenas de DNA. En cada una de las cadenas separadas se forma un fragmento bicatenario por acción de la primasa, que es una RNA-polimerasa que sintetiza un pequeño fragmento de RNA (cebador). La DNA-polimerasa III, copiando sobre la cadena 3' → 5', arrancando de la zona bicatenaria DNA:RNA, sintetiza la nueva cadena 5' → 3' de manera continua (cadena de arriba). Pero la otra cadena molde, 5' → 3' (cadena de abajo), no se puede copiar de modo continuo porque la DNA-polimerasa III copia en dirección 3' → 5' del molde, contraria a la de la abertura de las cadenas; por tanto, cada trozo abierto en esta cadena ha de sintetizarse como un fragmento pequeño (fragmentos de Okazaki) en la dirección permitida, síntesis que es realizada por la DNA-polimerasa III a partir del cebador de RNA creado por la primasa a medida que la cadena se abre. Después el RNA es escindido, y ese fragmento rellenado con DNA por la DNA-polimerasa I y unido al resto de la cadena por una ligasa. Dado que la DNA-polimerasa III actúa en forma dimérica, sintetizando las dos cadenas simultáneamente, para que topológicamente pueda realizarse este proceso simultáneo, la cadena 5' → 3' adquiere una forma de «trombón» como la que se representa en la figura.

B. Abajo a la derecha se representa esquemáticamente el proceso de replicación.

tion, PCR). Hay dos tipos básicos de reacción en cadena de la polimerasa: la PCR convencional y la PCR en tiempo real.

Concepto de sonda. Imagínese un fragmento de DNA bicatenario formado por miles de nucleótidos cuya secuencia sea 5' AAAAATTTTGGCTAGCTAGGATTCAGTATTTGGAAGCC.....ATGACGG 3'.

En el laboratorio se puede sintetizar un pequeño fragmento de DNA de 5 a 30 bases (un oligonucleótido), que sea complementario de un fragmento de esa cadena de DNA; por ejemplo el complementario del fragmento subrayado, seria 3' AACCGA 5'.

Si se separan *in vitro*, en el tubo de ensayo, las dos cadenas del DNA mediante calor (90 °C), proceso que se conoce como desnaturalización, y se añade un gran exceso del oligonucleótido sintetizado (en nuestro ejemplo 3' AACCGA 5') al que se llama «sonda», al bajar la temperatura, aunque parte del DNA volverá a reasociarse entre sí, la sonda al encontrarse en gran exceso se unirá a su zona complementaria de la cadena del DNA.

Las sondas marcadas con sustancias fluorescentes o lumínicas, pueden emplearse para detectar, localizar e identificar un determinado fragmento de DNA (**Figura 9-3**). Como se verá más adelante, las sondas también se utilizan para iniciar la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en cuyo caso se denominan «cebadores», en inglés *primers*.

PCR convencional

Para efectuar numerosas copias de un fragmento de DNA mediante PCR hay que disponer del DNA que se quiere amplificar, extraído del microorganismo y de dos sondas de un tamaño aproximado de 20 nucleótidos que actúan como cebadores *(primers)*. Cada cebador es complementario de una región diferente de

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

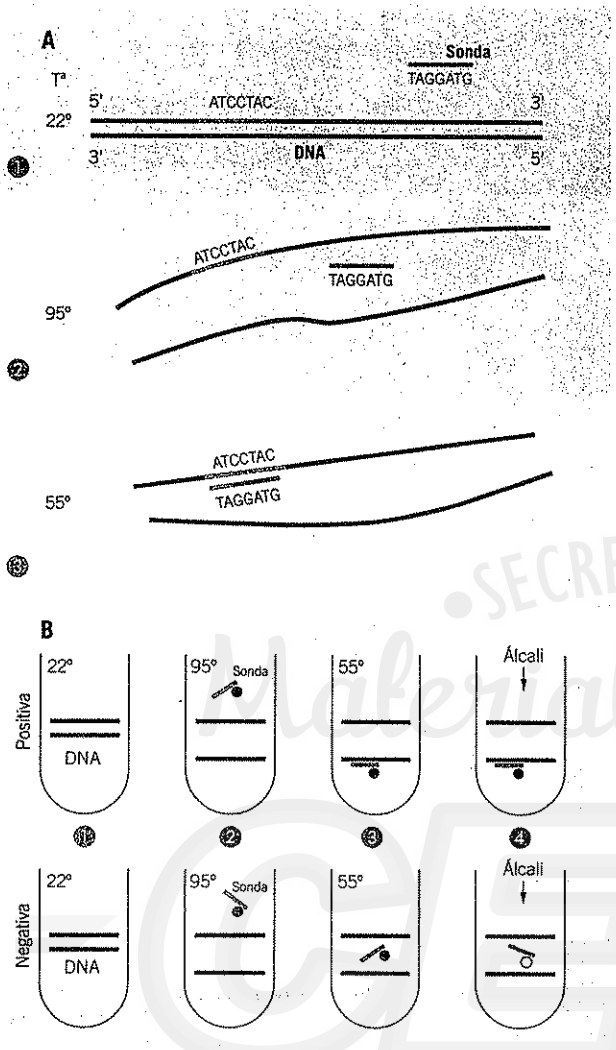


FIGURA 9-3 Concepto de sonda.

Las sondas genéticas son pequeños fragmentos de DNA formados por 20-40 nucleótidos (oligonucleótidos), sintetizados en el laboratorio y cuya secuencia es complementaria a la de un fragmento de DNA genómico.

A. 1. Se muestra el DNA con la secuencia a detectar señalada en color calabaza y la sonda complementaria de esa secuencia en color verde. 2. Por calentamiento a 95 °C se separan las cadenas del DNA (proceso que se denomina desnaturalización) y a continuación se incorpora la sonda. 3. Cuando se baja la temperatura a 55 °C se produce la unión de la sonda con su secuencia complementaria (proceso que se denomina hibridación). En el experimento la sonda se añade en gran cantidad en relación al DNA existente, por lo que se producen muchas más uniones entre cadena y sonda que reasociaciones entre las dos cadenas.

B. Detección de un fragmento específico del genoma de un microorganismo por hibridación en solución. Se pone como ejemplo la detección de un neumococo en una muestra clínica. 1. En tubos con un solvente adecuado se añade el DNA extraído de las dos muestras clínicas, arriba una que contiene un neumococo (positiva) y abajo otra con otro microorganismo diferente (negativa). La secuencia específica del microorganismo buscado (neumococo) se muestra en color calabaza. 2. Se calientan los tubos a 95 °C para desnaturalizar el DNA (separar las dos cadenas) y se añade a ambos la sonda marcada con un ester de acridina que es fluorescente. La sonda es complementaria de la secuencia propia y específica del neumococo. 3. Se baja la temperatura a 55 °C y en el tubo con el DNA del neumococo la sonda se une a la secuencia específica de este microorganismo (hibrida). En el tubo sin DNA del neumococo la sonda queda libre ya que no existe la secuencia complementaria a la que unirse y persiste en solución. 4. Al añadir un álcali, la fluorescencia de la acridina de la sonda en solución queda inhibida, en tanto que la hibridada queda protegida y da señal *(Hybridization protection assay)*.

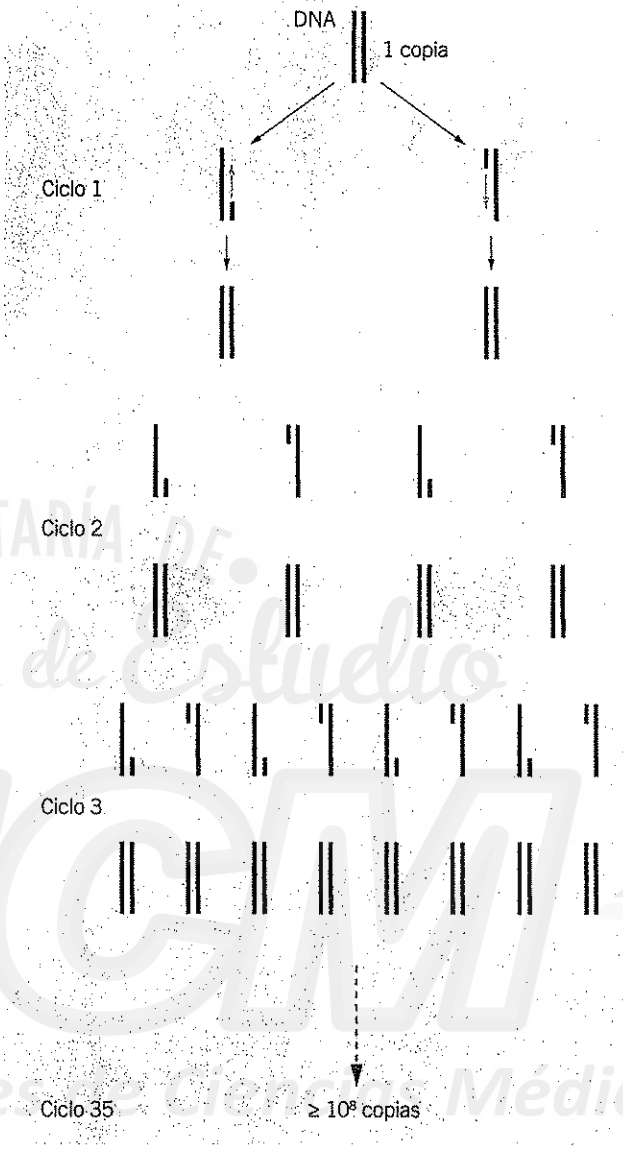


FIGURA 9-4 Progresión de la reacción en cadena de la polimerasa.

Puede verse los ciclos consecutivos de desnaturalización (separación de las dos cadenas de DNA) y síntesis de las nuevas cadenas de DNA a partir de los cebadores (trazos verde y calabaza), hasta conseguir millones de copias del fragmento amplificado (amplicones).

cada una de las dos cadenas del DNA. De este modo un cebador se unirá a una cadena y el otro a la otra cadena en lugares separados. La distancia entre ambos cebadores enmarca el fragmento de DNA que será amplificado (copiado). También debe disponerse de los cuatro nucleótidos y de una DNA-polimerasa, la Taq polimerasa, que no se inactiva por el calor, ya que se obtiene de *Thermus aquaticus* que es una arquea termorresistente.

La reacción se produce de la siguiente manera: se introducen en un tubo, que contiene un tampón adecuado, los cebadores, los nucleótidos y la Taq polimerasa, que constituyen la denominada *master mix*, y se añade el DNA extraído de un microorganismo del que se quiere

Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

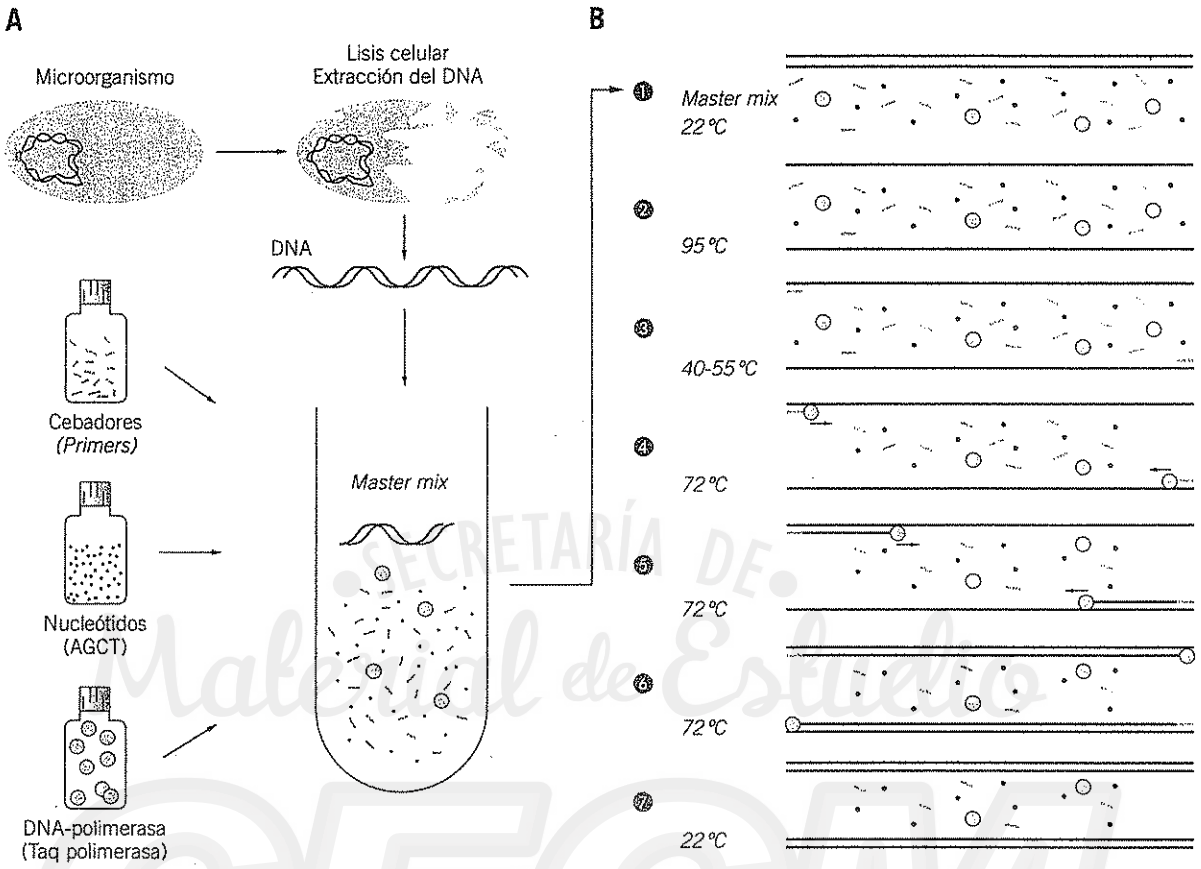


FIGURA 9-5 Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

A. Para amplificar un fragmento genómico de un microorganismo se ha de extraer su DNA por lisis y se ha de disponer de los siguientes reactivos: 1. dos cebadores *(primers)* que enmarquen –uno en cada cadena del DNA– la zona a amplificar; 2. los cuatro nucleótidos (G, C, T, A), y 3. una polimerasa termorresistente (Taq polimerasa). Todos estos elementos se introducen en un tubo constituyendo la *master mix*. Este tubo se introduce en un termociclador en el que tendrá lugar la reacción.

B. La reacción se desarrolla de la siguiente manera: *1)* se introduce la *master mix* en un termociclador; *2)* se calienta la mezcla a 95 °C, lo que desnaturaliza el DNA, es decir se separan las dos cadenas; 3) se baja la temperatura a 55 °C, lo que permite que se unan los cebadores al DNA en su lugar específico; *4)* se sube la temperatura a 72 °C, que es una temperatura óptima para la acción de la Taq polimerasa, esta enzima se une a los cebadores, que ya están unidos al DNA, y se inicia la síntesis de la nueva cadena; *5)* la polimerasa, al ir incorporando los nucleótidos, va sintetizando (extendiendo) la nueva cadena; *6)* al acabar la extensión de la nueva cadena, se desprende la polimerasa, habiéndose formado dos cadenas a partir de una; *7)* se vuelve a la temperatura inicial de 22 °C para reiniciar otro ciclo.

Estos ciclos se repiten alrededor de 30 a 35 veces, lo que permite hacer millones de copias del fragmento enmarcado por los cebadores.

Los cambios de temperatura que se han indicado se producen automáticamente en cada ciclo, ya que están programados en el termociclador, que es el instrumento en el que se introducen los tubos.

amplificar un fragmento. A partir de esta mezcla el proceso se desarrolla según la siguiente secuencia:

1. Se eleva la temperatura a 95 °C para que se separen las dos cadenas del DNA (desnaturalización).
2. A continuación se baja la temperatura a alrededor de 50 °C para que se unan los cebadores a sus regiones complementarias del DNA a amplificar.
3. Inmediatamente se eleva la temperatura a 72 °C, que es la temperatura optima de acción de la Taq polimerasa; que va incorporando los nucleótidos y haciendo una copia de cada una de las dos cadenas de modo que a partir de la doble cadena original acaba formándose dos dobles cadenas.
4. A continuación se sube de nuevo la temperatura a 95 °C y se separan de nuevo las cadenas, reiniciándose el ciclo.

Para llevar a cabo el procedimiento de amplificación que se acaba de describir se utilizan unos instrumentos denominados termocicladores que permiten variar automáticamente las temperaturas y los tiempos requeridos dentro de cada ciclo.

Tras 30 ciclos se pueden conseguir mil millones de copias del fragmento enmarcado por los cebadores a los que se denomina «amplicones» (**Figuras 9-4** y **9-5**).

La DNA-polimerasa es capaz de amplificar, de forma óptima, fragmentos de entre 2 y 4 Kb (Kb = 1.000 bases);

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

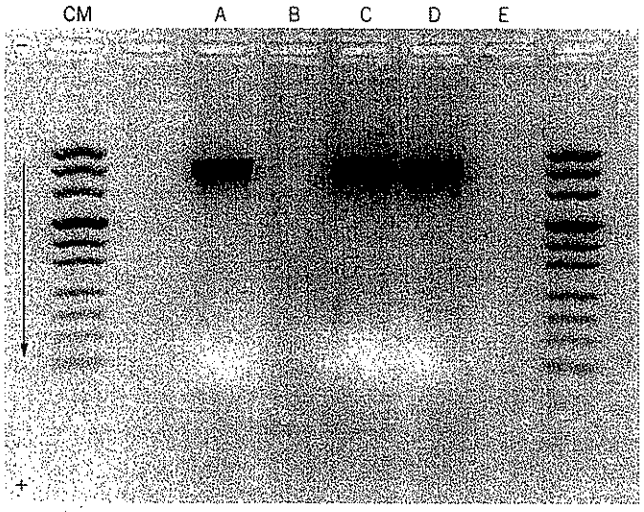


FIGURA 9-6 Revelado de los amplicones por electroforesis.

Revelado de dos amplicones del gen de la betalactamasa CTX-M-9 obtenidos por PCR realizada a partir de dos cepas de *Escherichia coli*.

Los amplicones obtenidos por PCR se pueden detectar por electroforesis en gel de agarosa, como se muestra en esta figura. CM: control de pesos moleculares. **A**: control positivo. **B**: control negativo. **C** y **D**: muestras problema. Puede observarse que las dos muestras estudiadas son positivas, ya que se detecta la existencia de amplicones del mismo tamaño que el control positivo, lo que confirma que, con toda probabilidad, los cebadores se han unido a sus lugares específicos y han amplificado el fragmento correcto.

La demostración inequívoca de la especificidad de estos amplicones requeriría utilizar una sonda marcada; por ello en la mayoría de los casos los amplicones se detectan en medio líquido mediante sondas marcadas con fluoróforos, enzimas u otros marcadores (v. **Figura 9-3**).

+: ánodo; −: cátodo.

pero no mayores, por ello en el diseño del experimento debe tenerse en cuenta la distancia entre los cebadores.

Una vez efectuada la amplificación se procede a la detección del DNA amplificado. Para ello uno de los métodos más utilizados en la PCR convencional es la electroforesis en gel de agarosa y posterior tinción con bromuro de etidio, lo que permite comprobar que ha habido amplificación y conocer el tamaño de los amplicones obtenidos (**Figura 9-6**).

PCR en tiempo real

La PCR en tiempo real no difiere esencialmente de la convencional, pero en cada ciclo de amplificación, en el momento en que se unen los cebadores al DNA se une también, en otro lugar, una sonda específica marcada que produce una señal que tiene dos funciones esenciales:

1. Confirmar la especificidad del amplificado, es decir que el DNA que se esta produciendo es realmente el que se tenía previsto amplificar, ya que la sonda está diseñada para unirse específicamente a él.
2. Cuantificar acumulativamente el DNA formado en cada ciclo, ya que cuanto más DNA se ha formado, más cantidad de sonda se une a él y se produce más señal.

Existen diferentes tipos de sonda como marcador de la PCR a tiempo real (**Figuras 9-7** y **9-8**).

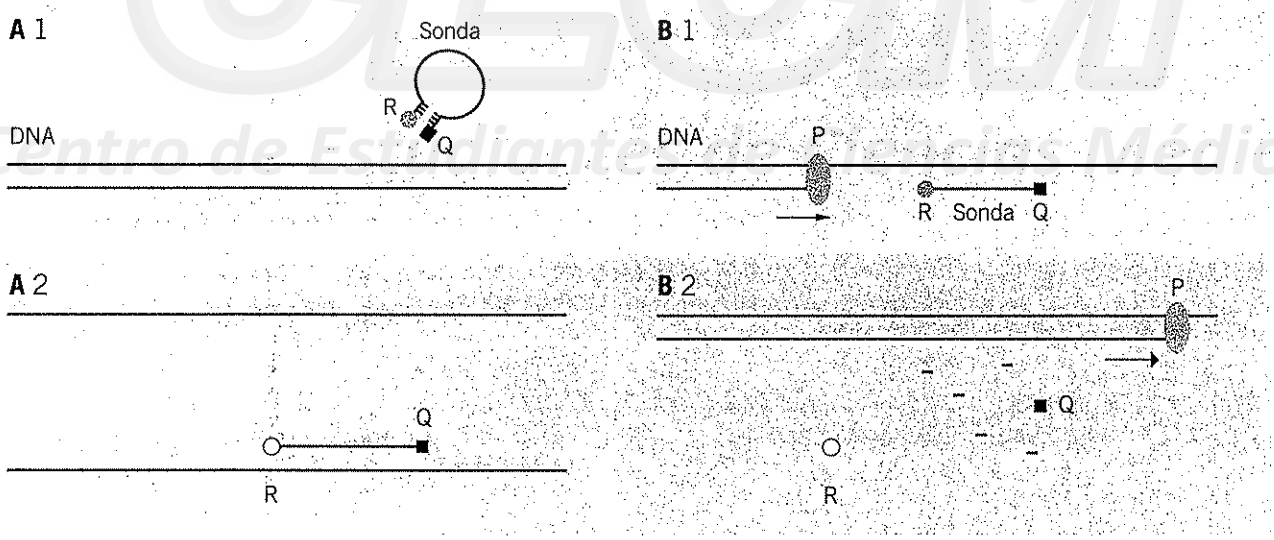


FIGURA 9-7 Sondas de PCR en tiempo real.

Las sondas utilizadas en la PCR en tiempo real se basan en que en un extremo tienen unido un fluoróforo señalizador (*reporter*, R) que emite una señal detectable y en el otro extremo una sustancia extintora (*quencher*, Q) que cuando esta próxima al señalizador le bloquea la emisión de la señal.

A. 1. En las sondas denominadas balizas o faros moleculares «*molecular beacons*» cuando la sonda está en solución el señalizador y el extintor están muy próximos y no se emite señal. La proximidad entre ambos se debe a la existencia en los extremos de la sonda de dos zonas de nucleótidos complementarios que hibridan entre sí, acercando el Q al R. 2. Sin embargo, cuando la sonda hibrida con los amplicones, en la fase de unión de cebadores, ambos extremos se alejan y el señalizador emite señal.

B. 1. En las sondas denominadas TaqMan, cuando la sonda esta hibridada no da señal porque es muy corta y el extintor, al estar muy próximo al señalizador lo inactiva. 2. Cuando se produce la extensión del DNA por acción de la Taq polimerasa, que actúa también como exonucleasa, elimina la sonda fragmentándola por lo que se separa el extintor del señalizador, el cual ahora emite la señal.

No es difícil deducir que cuantos más amplicones haya se produce más señal.

-CECM-
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

PCR múltiple y PCR anidada

PCR múltiple. Es una PCR en la que en lugar de utilizar un juego de cebadores para detectar un fragmento específico de DNA, se utilizan varios pares de cebadores para detectar el DNA de diferentes microorganismos de manera simultánea en una misma reacción. Por ejemplo, si en la *master mix* se introducen ocho juegos de cebadores diferentes, uno para cada uno de los ocho virus respiratorios más importantes, puede detectarse el virus causante de la infección, sea cual sea, en una única reacción.

PCR anidada. La PCR anidada (en inglés, *Nested PCR*) consiste en amplificar primero un fragmento de DNA mediante una técnica de PCR y después volver a amplificar con otros cebadores una zona interna del fragmento amplificado inicialmente. Este procedimiento permite incrementar la sensibilidad y la especificidad de la amplificación.

Amplificación del RNA

Cuando se desea amplificar una secuencia de RNA por PCR, primero hay que transcribirla a DNA mediante una retrotranscriptasa (transcriptasa inversa, DNA-polimerasa RNA dependiente), y después amplificar el DNA formado, mediante PCR.

Hay técnicas que permiten amplificar el RNA directamente como las técnicas de amplificación basadas en la retrotranscripción mediante retrotranscriptasas víricas, en un proceso que se realiza a través de un intermediario de DNA y a temperatura estable (NASBA).

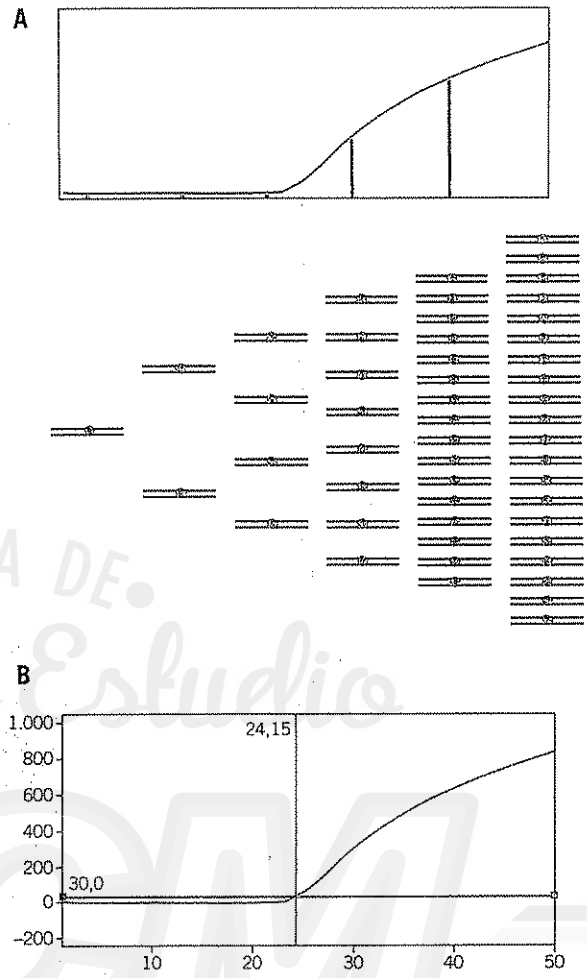


FIGURA 9-8 Gráfica de la señal de la PCR en tiempo real.

A. Representación esquemática de la amplificación de la señal. Puede observarse que en cada ciclo se forma más DNA y por tanto se une a él más cantidad de sonda (punto azul) por lo que se emite más señal que es registrada por el sistema lector (v. Figura 9-7).

B. Se muestra la gráfica de un resultado positivo tal como se observa en las computadoras de los termocicladores de PCR en tiempo real.

SECUENCIACIÓN

La secuenciación de un fragmento de DNA consiste en determinar el orden de las bases de ese fragmento (p. ej., 3'-ATGGATGGATCCGAGT....TAGA-5'). La secuenciación se efectúa con técnicas muy automatizadas que permiten analizar grandes fragmentos de DNA de modo muy rápido (**Figura 9-9**).

Actualmente es posible secuenciar, no solo un fragmento de DNA, sino de todo el genoma de un organismo. Se ha secuenciado completamente el genoma de muchos organismos incluyendo el humano. Existen bancos de datos informatizados donde se guardan las secuencias de numerosísimos genes (Genbank, EMBL-Bank y otros).

Utilidad de la amplificación/secuenciación

¿Cuál es el objetivo de la amplificación genómica y en su caso de la consecuente secuenciación? Los objetivos son varios, todos ellos basados en la posibilidad de disponer de gran cantidad de DNA.

- Cuando un microorganismo está en cantidades tan exiguas que no puede observarse por microscopia ni aislarse por cultivo, se puede amplificar su DNA o RNA mediante PCR para detectarlo. Por ejemplo, el meningococo en el líquido cefalorraquídeo. Las técnicas de amplificación también se utilizan cuando se pretende detectar un microbio cuya visualización y cultivo es posible, pero requiere técnicas muy complejas, largas o caras, como las clamidias y diversos virus.
- Cuando se pretende conocer si un microorganismo posee una determinada función, se procede a amplificar el fragmento genómico que la codifica. Por ejemplo, si se amplifica un gen que codifica una toxina o una betalactamasa, se podrá constatar, en función de que la amplificación sea positiva o negativa, si la bacteria es toxigénica y si es resistente a los antibióticos betalactámicos.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

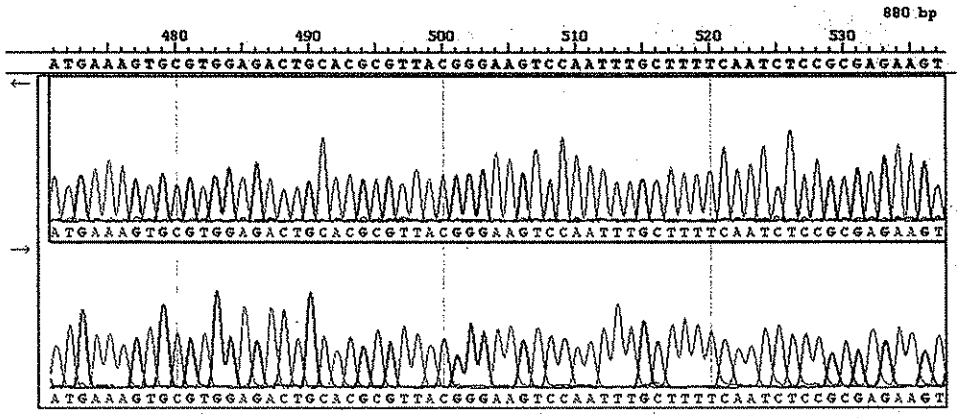


FIGURA 9-9 Secuenciación del DNA.

Se muestra la imagen del registro de una secuencia de DNA obtenida por la técnica de «*dye-terminator sequencing*» que utiliza un nucleótido terminador. La técnica se basa en efectuar una PCR del fragmento a secuenciar. Esta PCR se realiza con los cebadores y la polimerasa convencionales, pero contiene una mezcla de nucleótidos normales (G, C, T, A) junto a dideoxinucleótidos (dG, dC, dT, dA,), que se caracterizan porque su deoxirribosa carece del hidroxilo (OH) con el que ha de reaccionar el fosfato del siguiente nucleótido que se ha de incorporar, por lo que cuando uno de estos dideoxinucleótidos es incorporado por la polimerasa, el crecimiento de la cadena queda bloqueado. Cada uno de estos dideoxinucleotidos está marcado con un fluorocromo de diferente color (G: negro, C: azul, T: rojo, A: verde). Los dideoxinucleotidos se incorporan al azar; por lo que al final de la PCR acaban sustituyendo a todos los nucleótidos, por tanto se forman cadenas cuya longitud difiere en un solo nucleótido siendo el último un dideoxinucleótido marcado (N*, NN*, NNN*, NNNN*, etc.).

Como el nucleótido terminal de cada fragmento formado es fluorescente, al someter los fragmentos obtenidos a electroforesis capilar estos van pasando en orden de su tamaño y queda registrado el color del nucleótido marcado de cada fragmento, lo que permite conocer la secuencia analizada del DNA, tal como se ve en la imagen.

- Si se secuencia un gen de una proteína sobre la que actúa un antimicrobiano, se podrá determinar si en ese gen hay mutaciones que dan lugar a resistencia, porque aunque la proteína mutada realiza normalmente su función fisiológica, ha perdido su afinidad por el antimicrobiano.
- Muchas especies microbianas se distinguen (se identifican) mejor entre sí por las diferencias en las secuencias de determinados genes que por sus diferencias metabólicas. Una de las secuencias más utilizadas para la identificación de las bacterias es la del gen que codifica el RNA ribosomal 16S (16S rDNA) o la de algunas proteínas como la *heat shock protein 65 (hsp65)* o la subunidad β de la RNA-polimerasa *(rpo B)*.
- La comparación de las secuencias de varios genes de un microorganismo (generalmente entre 6 y 10 genes) con la secuencia de esos mismos genes de otros organismos permite establecer el grado de proximidad genética y, por tanto, la relación evolutiva (filogenética) entre ellos.

La técnica utilizada para determinar la relación evolutiva (filogenética) entre las bacterias es el *multilocus sequence typing* (MLST), que detecta los cambios que se han ido produciendo en el genoma a lo largo de millones de años y les han permitido divergir para constituir diferentes especies y dentro de ellas diferentes grupos (grupos filogenéticos o filogrupos).

Esta técnica no es adecuada para determinar la identidad (clonalidad) o diferencia entre dos bacterias de la misma especie. Para determinar este aspecto, hay que utilizar un método que permita determinar cambios recientes en el genoma, como la técnica del campo pulsado (*pulsed fiel gel electrophoresis,* PFGE). La constatación de la identidad entre dos bacteria es muy importante para confirmar o descartar la presencia de un brote epidémico (v. más adelante «Tipificación microbiana» y el **Recuadro 9-2**).

VARIACIÓN GENÉTICA: MUTACIÓN Y RECOMBINACIÓN

La variación genética, que generalmente se traduce en una variación fenotípica se basa en diversos mecanismos por los que las bacterias varían su registro de información modificando la secuencia de sus genes (mutación) o incorporando nuevos (recombinación).

La variación en biología es el sustrato sobre el que opera la selección natural para facilitar la supervivencia de los seres que poseen los caracteres adaptados a una situación ambiental determinada.

Mutación

Una mutación es un cambio en la secuencia de bases del DNA o RNA genómico de un ser vivo. Este cambio puede darse por sustitución de un nucleótido por otro, por ejemplo el cambio de una guanina por una timina, o bien por la pérdida (deleción) o la incorporación (inserción) de uno o más nucleótidos. Algunas mutaciones

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

comportan el cambio de un aminoácido en la proteína codificada por el gen mutado. Una cepa que lleva este tipo de cambio se denomina mutante.

Durante la replicación del DNA, y a pesar de los sistemas de corrección señalados se producen mutaciones espontáneas. La tasa de mutación incrementa cuando el microorganismo se somete a la acción de factores mutagénicos (físicos, como radiaciones o químicos como el bromuro de etidio, etc.).

Expresión fenotípica de las mutaciones. Las mutaciones al alterar la estructura de las proteínas por los cambios de aminoácidos, con frecuencia comportan modificaciones para la célula como la pérdida de alguna función fisiológica. Sin embargo, las mutaciones más interesantes desde el punto de vista de la microbiología médica son las que se producen en los genes que codifican proteínas o RNA ribosomal, que son diana para algunos antimicrobianos, ya que pueden comportar resistencia a los mismos.

La resistencia se produce cuando las mutaciones que afectan a esas proteínas o al RNA no alteran sus funciones fisiológicas, pero conllevan una pérdida de afinidad por el antibiótico, por lo que éste no se une a ellas y por tanto no actúa. Algunos ejemplos lo constituyen las mutaciones en los genes que codifican las estructuras de los ribosomas (rDNA), que causan resistencia a los macrólidos, a los aminoglucósidos o a las tetraciclinas o mutaciones en los genes de las topoisomerasas que causan resistencia a las quinolonas y las fluoroquinolonas y en los de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana que causan resistencia a algunos antirretrovíricos.

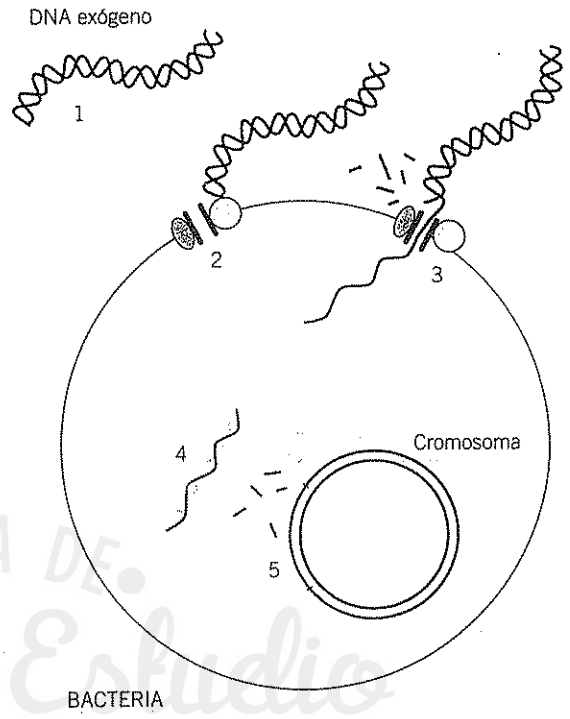


FIGURA 9-10 Transformación.

La transformación es un proceso por el que DNA exógeno, procedente de una bacteria lisada, se incorpora al cromosoma de otra bacteria, pudiendo modificarse el carácter fenotípico codificado por el DNA incorporado. Las bacterias capaces de incorporar DNA exógeno se denominan «competentes».

1. DNA libre procedente de una bacteria lisada (DNA exógeno). 2. El DNA exógeno se une a proteínas de captura de la membrana de la bacteria (C). 3. Una de las cadenas es cortada por una nucleasa (N) y es degradada, la otra cadena penetra al interior de la bacteria. El paso del DNA al interior de la bacteria se efectúa por un complejo estructural junto al que se hallan las proteínas de captura y la nucleasa. 4. En el interior de la bacteria, el DNA es protegido de la acción de las nucleasas por proteínas estabilizadoras. 5. El nuevo DNA es integrado en el cromosoma por recombinación homóloga reemplazando a su fragmento homologo que es degradado.

Este esquema general del proceso de transformación y sus componentes estructurales son ligeramente diferentes en las bacterias gramnegativas respecto a las grampositivas.

El complejo estructural de interiorización del DNA es semejante a los sistemas de secreción de tipo II y IV.

Recombinación genética. Mecanismos de intercambio genético

Las bacterias, a pesar de que no tienen reproducción sexual, han desarrollado mecanismos para intercambiar genes entre individuos diferentes, lo que constituye una importante fuente de variabilidad que se suma a la que producen las mutaciones.

La recombinación en procariotas se produce por uno de estos tres procesos:

1. Transformación, por el que la bacteria incorpora DNA que se encuentra libre en el medio.
2. Conjugación, donde la recombinación implica el paso de un plásmido de una célula donadora a la receptora.
3. Transducción, donde la transferencia del DNA del donador al receptor está mediada por virus (bacteriófagos).

Transformación

Es un proceso por el que el DNA libre en el medio se incorpora a una célula receptora que debe ser competente para desarrollar este proceso. La competencia de la bacteria depende esencialmente de la posesión de un conjunto de proteínas y enzimas, la mayoría localizadas en la superficie bacteriana, que realizan el proceso.

Cuando una célula bacteriana se lisa, su DNA se libera al medio y se fragmenta fácilmente. Estos fragmentos de DNA se unen a estructuras específicas de la membrana de una bacteria viva pasando al interior solo una de las cadenas. Tras el proceso de incorporación, el DNA monocatenario se integra en el genoma del receptor por un proceso de recombinación homóloga. El resultado final es el cambio del fragmento original del cromosoma bacteriano por el fragmento homólogo de DNA incorporado (**Figura 9-10**).

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

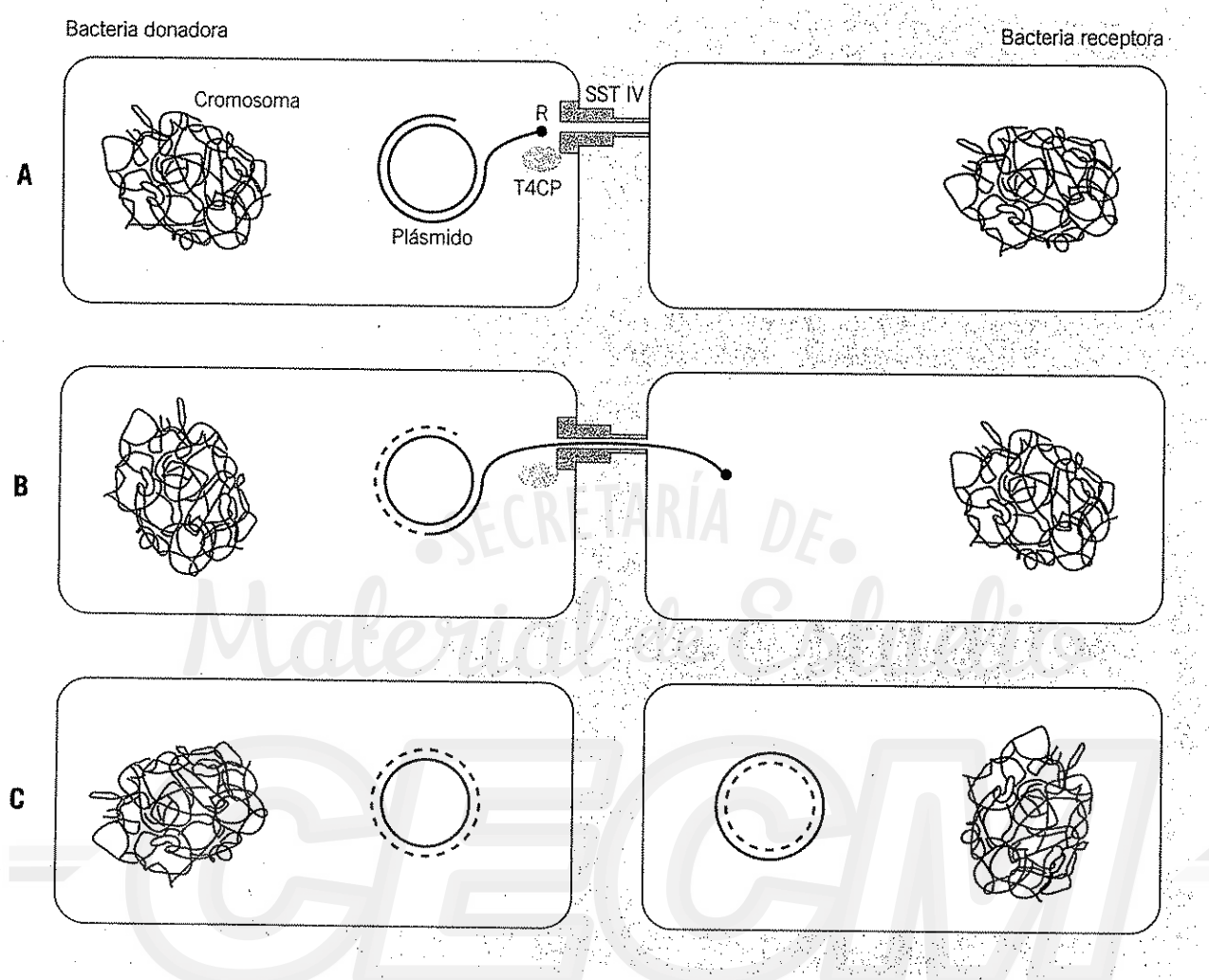


FIGURA 9-11 Conjugación.

En el proceso de conjugación la bacteria dadora transfiere a una receptora un plásmido mediante un aparato conjugativo. Al final del proceso hay una copia completa del plásmido en cada bacteria.

A. El plásmido conjugativo codifica las proteínas necesarias para su transferencia: un canal de transporte constituido por el sistema de secreción de tipo IV (SST IV, en calabaza) así como un pilus sexual (no representado), una proteína acopladora (T4CP, en verde) y una relaxasa (R, en negro). La relaxasa corta el DNA en un lugar específico denominado origen de transferencia. El corte efectuado por la relaxasa en el origen de transferencia se produce solo en una de las dos cadenas y la relaxasa permanece unida covalentemente al extremo 5' de la cadena cortada. Desde el extremo 3'OH liberado se inicia la copia de la cadena de DNA equivalente a la cadena transferida (línea discontinua).

B. El sustrato ssDNA-relaxasa es dirigido y bombeado por la proteína acopladora T4CP a través del canal SST IV hacia la célula receptora, donde la molécula se recircularizará y se sintetiza la cadena complementaria (línea discontinua).

C. Al final del proceso de conjugación queda una copia completa del plásmido en cada célula.

El fragmento incorporado puede dar lugar a cambios en el gen en el que se inserta o sustituye. Uno de los más interesantes es la incorporación de un fragmento que comporta la adquisición de resistencia a un antimicrobiano. Por ejemplo, la resistencia del neumococo a la penicilina se ha producido porque esta bacteria ha incorporado un fragmento del gen que codifica una proteína (*Penicillin Binding Protein*, PBP), sobre la que actúa la penicilina. Esta proteína posee acción enzimática y está involucrada en un proceso esencial como es la biosíntesis del peptidoglucano de la pared bacteriana. Este nuevo fragmento de DNA procede de un estreptococo viridans que sintetiza una PBP funcional, pero con afinidad disminuida para la penicilina. Al ser incorporado al neumococo la nueva PBP continúa efectuando su función biosintética del peptidoglucano, pero dada su baja afinidad a la penicilina el neumococo se vuelve resistente a este antibiótico.

Conjugación

Es un mecanismo de transferencia de DNA plasmídico desde una bacteria donadora a una receptora. La conjugación bacteriana es un proceso de transferencia genética que requiere contacto célula a célula. Un plásmido conjugativo es el que posee los genes necesarios para

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

que se produzca su transferencia de la bacteria donadora a la receptora. Los factores codificados por estos genes incluyen un pilus sexual, cuya función es, probablemente, la de facilitar la aproximación entre las células dadora y receptora; la relaxasa que corta una cadena del DNA y se une a ella y la proteína acopladora que pone en contacto el DNA-relaxasa con el sistema de transferencia (sistema se secreción de tipo IV, SST IV) a través del cual se transfiere una de las cadena del plásmido.

Efectivamente, una cadena del DNA plasmídico pasa de la bacteria donadora a la receptora y la otra se queda en la donadora sintetizándose en ambas la cadena complementaria. Al final del proceso, tanto la donadora como la receptora poseen una copia completa del plásmido transferido. De este modo, por transferencia horizontal, los plásmidos conjugativos difunden rápidamente entre las poblaciones bacterianas (**Figura 9-11**, v. **Figura 42-3**).

Los plásmidos pueden albergar genes que codifican funciones metabólicas, factores de virulencia, como toxinas o adhesinas y numerosos genes de resistencia a muy diversos antimicrobianos (**Tabla 9-1**).

La introducción de una bacteria portadora de uno o más plásmidos de resistencia a los antimicrobianos, en una población bacteriana sensible, puede convertir parte de esa población sensible en resistente, merced a la transferencia horizontal, conjugativa, de los plásmidos. Las bacterias resistentes pueden ser seleccionadas por la administración de antibióticos y convertirse en la población dominante. Constituyen ejemplos de bacterias receptoras de plásmidos: *Haemophilus influenzae* en la faringe y *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* en el tubo digestivo y *Neisseria gonorrhoeae* en la vagina, el cérvix y la uretra.

Transducción

En la transducción, el DNA se transfiere de una célula bacteriana a otra por medio de virus. Los virus que se replican en bacterias se denominan bacteriófagos (fagos).

Los bacteriófagos en su ciclo natural (ciclo lítico) penetran en las bacterias, se replican en ellas y las lisan para salir e infectar otras bacterias. Sin embargo, algunos fagos tras penetrar en una bacteria, en lugar de replicarse, integran su genoma en el cromosoma de la bacteria, constituyendo un profago, y se replican sincrónicamente con el cromosoma bacteriano (ciclo lisogénico).

En esas condiciones la bacteria puede expresar caracteres codificados en el bacteriófago como la toxina diftérica en *Corynebacterium diphtheriae* que tiene incorporado en su cromosoma el profago β el cual es portador del gen que codifica esta toxina (**Tabla 9-1**).

En un determinado momento el profago se activa para iniciar un ciclo lítico y por tanto se escinde del cromosoma. En el momento en que se desprende del cromosoma puede incorporar genes de la bacteria que transportará (transducirá) a una nueva bacteria cuando la infecte.

ENZIMAS DE RESTRICCIÓN

Muchas bacterias producen unas enzimas llamadas endonucleasas de restricción. Estas enzimas cortan el DNA bicatenario en lugares definidos por una secuencia determinada. Las secuencias reconocidas suelen tener entre 4 y 8 pares de bases. Probablemente, la función de estas enzimas es la destrucción del DNA exógeno que penetra en la célula bacteriana. Las enzimas no cortan el DNA propio porque las secuencias donde se efectúa el corte están metiladas, por lo que no pueden actuar. Estas enzimas se denominan según la bacteria de la que se han obtenido (p. ej., *Eco*R1 obtenida de *E. coli* o *Sau*3A obtenida de *S. aureus*) (**Tabla 9-2**).

Las enzimas de restricción, obtenidas en el laboratorio a partir de diferentes bacterias han sido esenciales para muchos estudios de biología molecular. Son verdaderos bisturís que cortan el DNA, cuyos fragmentos resultantes se utilizan para muchos propósitos, esencialmente en todas las técnicas del DNA recombinante, pero también para la tipificación molecular.

TIPIFICACIÓN MICROBIANA

Cuando microorganismos de la misma especie causan infecciones a diferentes personas de una manera simultánea en el tiempo y en una misma área geográfica, probablemente se trata de un brote epidémico; es decir, que una misma cepa esta difundiendo entre la población con una frecuencia superior a la habitual.

Para poder confirmar que se trata de un brote, en primer lugar hay que demostrar que los microorganismos de la misma especie causantes de esos casos son

TABLA 9-2

Enzimas de restricción

Microorganismo	Nombre abreviado	Secuencia de corte
Escherichia coli	*Eco*RI	G ⌊ AATTC CTTAA ⌉ G
Escherichia coli	*Eco*RV	GAT ⌊ ATC CTA ⌉ TAG
Providencia stuartii	*Pst*I	CTGCA ⌊ G G ⌉ ACGTC
Thermus aquaticus	*Taq*I	T ⌊ CGA AGC ⌉ T
Haemophilus influenzae	*Hind*III	A ⌊ AGCTT TTCGA ⌉ A

Las enzimas de restricción se obtienen de diversas bacterias y cortan al DNA en diferentes puntos que dependen de la secuencia. En esta tabla se muestran a modo de ejemplo cinco enzimas de restricción indicando la bacteria de la que se han obtenido, su nombre abreviado y la secuencia en que cortan, que puede ser roma como en EcoRV o cohesiva como en EcoRI. Las líneas azules señalan el lugar de corte.

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
CECM

RECUADRO 9-2

Concepto de clon bacteriano

Un clon bacteriano es un conjunto de bacterias que se han originado a partir de una única célula bacteriana. Cuando la descendencia de una bacteria es reciente, el grado de divergencia de las células hijas es casi nulo, dado que no se han producido suficientes generaciones como para que ocurran modificaciones en su genoma ya sea por mutación o recombinación; de este modo todas las células hijas se pueden considerar idénticas entre sí y forman un clon; es decir son clonales.

Imagínese que en una Unidad de Cirugía un visitante ha introducido una cepa de *Staphylococcus aureus,* la cual ha contaminado a un paciente produciéndole una infección cutánea. Posteriormente, a lo largo de una semana, esta bacteria ha difundido desde ese paciente y ha infectado a tres pacientes más. Al estudiar las características de las cepas de *S. aureus* aisladas de esos cuatro pacientes se observa que todas son absolutamente idénticas, apenas se han dividido unas miles de veces y por tanto no se han modificado por lo que ese conjunto de bacterias forman un clon, es decir tienen un origen común reciente.

En cambio, si se analizan las cepas de *S. aureus* que colonizan a los habitantes de una isla, por ejemplo Mallorca, en la que esa bacteria fue introducida hace miles de años, ha transcurrido suficiente tiempo para que se hayan sucedido billones de generaciones de bacterias, habiéndose producido miríadas de mutaciones y recombinaciones, que han hecho que las células hijas vayan difiriendo entre sí. Por tanto se observa que existen diferentes poblaciones bacterianas, aunque se han originado todas de la misma cepa introducida hace miles de años.

Es decir, cuando la bacteria entró en la isla y empezó a multiplicarse, al principio la descendencia era clonal (idéntica), pero a lo largo del tiempo las variaciones genéticas borran la estructura clonal de la población para crear una enorme diversidad bacteriana (estructura poblacional panmíctica). La estructura panmíctica se debe sobre todo a los procesos de recombinación, mediante los cuales las diferentes variantes de cada gen se combinan al azar en cada bacteria. La capacidad (rapidez) de variación genética para «desdibujar» una población clonal varía según las especies.

Como se ha señalado anteriormente, si una bacteria entra en una sala de un hospital y difunde rápidamente entre los pacientes causando infección, todos los aislados serán iguales entre sí (clonales) y puede afirmarse que se ha producido un brote epidémico. Pero si al estudiar los aislados recogidos en la sala del hospital se constata que todos son diferentes, no se ha producido un brote, sino que cada aislado representa a alguna de los miles de cepas diferentes existentes en la población y ha sido adquirido por el paciente antes de entrar en el hospital. Lo que ha sucedido es que se ha producido por azar una coincidencia en el tiempo y en el lugar de infecciones en varios pacientes, causadas por diferentes cepas de *S. aureus*, pero en esa sala no ha se ha producido un brote epidémico. Por tanto las medidas de higiene son adecuadas y no se transfieren microorganismos de unos pacientes a otros. De ahí la importancia de conocer si las bacterias de la misma especie que producen infecciones en un hospital son clonales o no.

Se han utilizado diferentes marcadores para comparar los aislados entre sí –es decir para tipificarlos– como, por ejemplo, ver si comparten algunas actividades metabólicas (biotipado), algún antígeno (serotipado) o la susceptibilidad a un número de bacteriófagos determinado (fagotipado). Sin embargo estas características fenotípicas han sido superadas por las genotípicas, siendo el campo pulsado la prueba de referencia para el tipado de las bacterias (Figura 9-12).

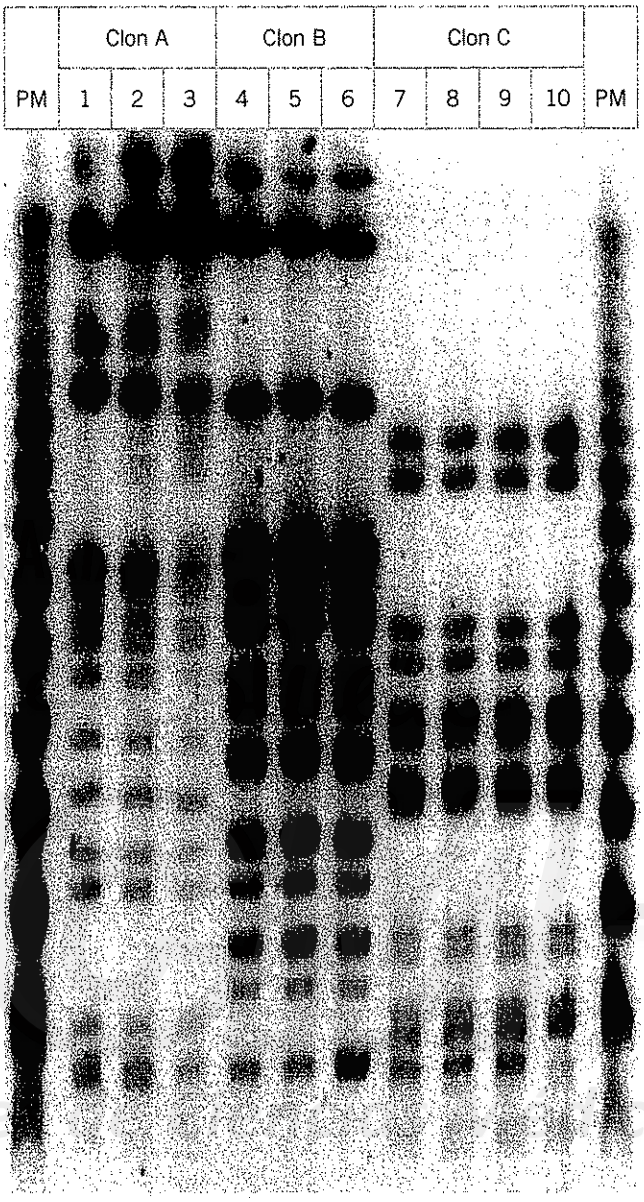


FIGURA 9-12 Campo pulsado.

Para saber si las bacterias pertenecientes a una misma especie, pero que han sido aisladas de diferentes personas, forman parte de la misma cepa (o clon) o bien son cepas (clones) diferentes, se realiza un estudio de epidemiología molecular por una técnica de macrorrestricción genética. Para realizar esta prueba se extrae el DNA de las bacterias a estudiar, se somete a la acción de una endonucleasa de restricción con baja frecuencia de corte, es decir que corta todo el DNA bacteriano en solo 10 a 30 fragmentos (ver en este capítulo «Enzimas de restricción»).

Los fragmentos obtenidos se visualizan después de separarlos en un gel de agarosa, mediante electroforesis. Esta electroforesis no está producida por una corriente eléctrica continua convencional, sino por pulsos eléctricos que se producen en diversas direcciones (campo pulsado, *Pulsed field gel electrophoresis,* PFGE) ya que el campo continuo no permite separar los grandes fragmentos que se han formado.

Después de finalizada la electroforesis, los fragmentos separados se tiñen con bromuro de etidio, como puede observarse en esta figura.

Si se obtiene de las bacterias el mismo número y tamaño de fragmentos se trata de la misma cepa (clon); si los fragmentos son diferentes en número y/o tamaño se trata de diferentes cepas (clones).

PM. Patrón de pesos moleculares. A, B y C son tres clones diferentes. Clon A cepas de las calles 1, 2 y 3; clon B cepas de las calles 4, 5 y 6 y clon C cepas de las calles 7, 8, 9 y 10.

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

idénticos, ya que en caso contrario (que se trate de cepas diferentes) la agrupación de casos podría deberse a una coincidencia en el tiempo por azar. Una vez constatada su identidad hay que buscar su reservorio y el vector de transmisión para atajar el brote (**Recuadro 9-2**).

Para establecer la identidad o la diferencia entre las cepas aisladas de un presunto brote se han utilizado muchas técnicas fenotípicas consistentes en comparar diferentes características bioquímicas (biotipado), determinar y comparar sus antígenos (serotipado), comparar su susceptibilidad a diferentes bacteriófagos (fagotipado), etc. En la actualidad las técnicas más usadas son las que estudian las diferencias en el genoma entre las cepas comparadas. La mayoría de estas técnicas como la de campo pulsado (PFGE) utilizan enzimas de restricción (**Figura 9-12**).

Para realizar una técnica de restricción, como la conocida como «macrorrestricción en campo pulsado» (*pulsed field gel electrophoresis*, PFGE), se extrae el DNA del microorganismo se corta con enzimas de restricción como *Xba*I, cuya frecuencia de corte del DNA es baja, ya que su diana (5'...T↓CTAGA...3') esta repetida pocas veces a lo largo del genoma (5 a 23 veces dependiendo de la especie) creando, por tanto, entre 6 y 24 fragmentos de DNA. Si las bacterias son iguales, y por ello tienen los mismos puntos de corte (dianas de restricción) los fragmentos de DNA que se forman son iguales en número y tamaño. Si las bacterias son diferentes tienen un número de puntos de corte distintos o situados en diferentes lugares del DNA y por tanto los fragmentos formados son diferentes.

Una vez cortado el DNA los fragmentos se someten a electroforesis en un gel de agarosa, por lo que se separan entre sí; los fragmentos más pequeños migran más lejos del origen y los mayores menos. Así puede verse si el número y tamaño de los fragmentos del DNA de cada bacteria son iguales entre sí o diferentes, confirmando o refutando la clonalidad (identidad) de los microorganismos estudiados (**Figura 9-12**).

Existen otros métodos de tipificación genética, como los basados en técnicas de amplificación. Cuando a lo largo del genoma hay secuencias repetidas (de 5 a 15 veces) suelen estar en diferentes lugares en cada bacteria, por tanto, lógicamente, los espacios entre estas secuencias serán diferentes si las bacterias son diferentes. Si se amplifican por PCR los espacios intergénicos existentes entre esas secuencias repetidas se obtendrán fragmentos de diferente tamaño si las bacterias son distintas y fragmentos idénticos si las bacterias pertenecen a un mismo clon.

ASPECTOS DE INTERÉS

- La DNA-polimerasa III para efectuar una copia del DNA debe arrancar de un lugar que sea bicatenario. Sin embargo, para que se produzca la acción de la polimerasa, ambas cadenas de DNA han de separarse. ¿Cómo se crean los fragmentos bicatenarios en la replicación natural del DNA? ¿Y en el tubo de ensayo, por ejemplo en la PCR?
- Parece comprensible que se pueda detectar un determinado microbio en una muestra clínica utilizando una sonda marcada, complementaria de una secuencia microbiana específica del microbio buscado. Si es así ¿por qué se utiliza la PCR para detectar un microbio en lugar de las sondas? ¿Cómo consigue la PCR amplificar la secuencia nucleotídica específica del microbio buscado?
- La amplificación del RNA para detectar, por ejemplo, un virus, se hace transformando el RNA del virus en DNA complementario (cDNA) mediante una retrotranscriptasa (transcriptasa inversa) y amplificando este DNA. Sin embargo, hay una manera alternativa de efectuar la replicación del RNA obteniendo RNA como producto final, mediante la técnica de NASBA, que consiste en obtener un DNA de doble cadena a partir del RNA vírico mediante una retrotranscriptasa y después la T7 RNA-polimerasa, obtenida del bacteriófago T7, hace por transcripción del DNA bicatenario numerosísimas copias de RNA que pueden reentrar en el ciclo de amplificación. Esta reacción es isotérmica.
- ¿Puedes explicar qué es una PCR en tiempo real? ¿Cuáles son sus ventajas sobre la PCR convencional?
- Recuerda que en la PCR a tiempo real la sonda marcada con un fluoróforo para determinar la cantidad de DNA formado, puede dar la señal cuando se une al DNA, como hacen las sondas llamadas *molecular beacons* o alternativamente en el momento en que estando unidas al DNA son degradadas por acción de la DNA-polimerasa, como en las sondas llamadas TaqMan ¿puedes explicar por qué? (**Figura 9-7**).
- Si quisieras saber si unas cepas de *Escherichia coli* aisladas de ocho pacientes (cinco de infecciones urinarias, dos de celulitis y una de la sangre) son clonales, para determinar si estás ante una brote epidémico o no, que técnica utilizarías, la de macrorrestricción seguida de electroforesis en campo pulsado (PFGE) o la comparación de la secuencia de seis genes diferentes (MLST). ¿Por qué?
- Explica los mecanismos de transformación, conjugación y transducción e indica que tipo de material genético se transfiere en cada caso.

-CECM-
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

APÉNDICE 9-1
Ámbitos de estudio de la Microbiología

El gran impulso que se produjo en el siglo XIX para el estudio de los microbios –que habían sido observados unos doscientos años antes con rudimentarios microscopios– fue obra de Pasteur y Koch, motivados principalmente por el interés en identificar aquellos microorganismos que producían enfermedades a los animales y a la especie humana.

A medida que se ha ido reconociendo la importancia de los microbios, no solo como patógenos, sino también como reguladores de la biosfera y como modelos para el estudio de la morfología y fisiología celular, se incrementó y diversificó su investigación.

El estudio de la estructura y fisiología de los microbios, independientemente de su aplicación o utilidad práctica, es el objeto de la Microbiología general. Muchos de los conocimientos ganados en esos estudios han sido generalizables a muchos seres vivos.

En el ámbito de la microbiología, algunas áreas aplicadas poseen una enorme pujanza. Entre ellas, además de la Microbiología médica, veterinaria y de los fitopatógenos –que estudian a los microorganismos causantes de enfermedades al hombre, a los animales y a las plantas respectivamente– están la Microbiología ambiental, la Microbiología de los alimentos y la Microbiología industrial.

La Microbiología ambiental está basada en los conocimientos adquiridos en la Ecología microbiana la cual se ocupa de describir la distribución de los microorganismos en la naturaleza y su interacción con el medio ambiente y con otros seres vivos. Los microorganismos desempeñan un papel clave en los ciclos de elementos químicos como el carbono, el oxígeno, el nitrógeno, el fósforo y el azufre, esenciales para la vida en la Tierra. Son fundamentalmente microorganismos los que liberan estos elementos o los reciclan a formas que pueden ser asimiladas por las plantas y los animales.

La Microbiología ambiental estudia la utilización de los microorganismos para la descontaminación del agua y del suelo, la restauración del equilibrio en los sistemas alterados por vertidos tóxicos (biorremediación) y el control biológico de plagas.

La Microbiología de los alimentos se ocupa del estudio de los microorganismos que, generalmente formando parte de la flora natural de los propios alimentos o sus materias primas, los pueden alterar al multiplicarse en ellos de forma excesiva, inutilizándolos para el consumo. También se ocupa del estudio de los microorganismos patógenos que pueden ser vehiculados por los alimentos, causando enfermedad.

La Microbiología industrial se ocupa de los microorganismos involucrados en diferentes procesos de producción industrial. Estudia los microorganismos productores del pan, el vino, la cerveza, el vinagre, los quesos, el yogur, los embutidos y de otros alimentos obtenidos por procesos de fermentación, para mejorar las cepas microbianas y los procesos de producción. Utilizando bacterias y levaduras, se obtienen industrialmente aminoácidos que se adicionan a los piensos destinados a la alimentación animal para enriquecerlos nutricionalmente.

También se han obtenido por biosíntesis microbiana otros productos de interés industrial como polímeros (plásticos y otros) y medicamentos (nucleótidos, vitaminas y antibióticos). A veces los microorganismos en sí mismos son el producto industrial como por ejemplo las levaduras que se utilizan como fuente de vitaminas para enriquecer los piensos de los animales. Algunos microorganismos, como bacterias y hongos, también se utilizan para obtener proteínas para la alimentación cuando resultan más baratas en relación a otras fuentes de proteína –como la soja o la harina de pescado– particularmente cuando los hongos o las bacterias pueden hacerse crecer sobre nutrientes de bajo costo, como el petróleo o el metanol. Otros microorganismos importantes que se desarrollan a nivel industrial son las bacterias simbióticas fijadoras de nitrógeno y algunas bacterias patógenas para insectos productores de plagas.

Los microorganismos pueden utilizarse también para la bioconversión, es decir para la obtención de energía a partir de biomasa. Actualmente se puede obtener metano a partir de la bioconversión de estiércol u otros materiales de desecho ricos en materia orgánica. Así mismo se están obteniendo grandes cantidades de etanol a partir del maíz por un proceso de bioconversión microbiana. Este etanol mezclado con la gasolina se utiliza como combustible en los automóviles.

En la mayoría de los casos los microorganismos empleados en la industria se obtienen de la naturaleza, utilizándose los más adecuados para cada proceso. Sin embargo, seleccionando mutantes se pueden obtener variantes que efectúen las funciones deseadas con mayor rendimiento que las cepas salvajes originales de las que proceden.

La biotecnología se ocupa de la modificación genética de los microorganismos mediante técnicas de biología molecular, como la tecnología del DNA recombinante. Estas técnicas permiten cortar, mediante enzimas de restricción, un fragmento del DNA que contiene un determinado gen, incorporarlo a un vector, por ejemplo un plásmido o un virus que posteriormente se inserta en el genoma natural de un microorganismo que se puede propagar fácilmente y en abundancia *in vitro* –generalmente una levadura o una bacteria–, el cual, ahora, produce la proteína codificada por el gen que le ha sido introducido.

Así, el microbiólogo, además de seleccionar mutantes espontáneas que mejoran las actividades naturales de los microorganismos, puede inducirles a sintetizar un producto nuevo, como una hormona, una enzima degradante de petróleo o a realizar otras funciones insertándoles los genes adecuados. Naturalmente, estos productos se elaboran de este modo cuando su obtención es más sencilla, más económica y sobre todo poseen más calidad (pureza) que el producto obtenido por otros métodos.

Por ingeniería genética también pueden obtenerse proteínas antigénicas que se utilizan como vacunas o como reactivos biológicos.

Sin duda en el futuro la biotecnología microbiana deparará nuevos productos y aplicaciones sumamente útiles para la humanidad.

Prof.ª Marina Luquin
Departamento de Genética y Microbiología,
Universidad Autónoma de Barcelona

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 10

Diagnóstico microbiológico de las enfermedades infecciosas

Guía teórica de clases prácticas

- Introducción
- Muestras clínicas
- Técnicas de diagnóstico directo
- Sensibilidad a los antimicrobianos
- Diagnóstico indirecto: pruebas serológicas

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico etiológico de una enfermedad infecciosa consiste en la detección e identificación del microorganismo que la produce, lo que es esencial para su correcto tratamiento y para el control de su difusión.

El diagnóstico puede hacerse por métodos directos que son los que permiten detectar el microorganismo en las diferentes muestras clínicas obtenidas del lugar de la infección. Los métodos directos incluyen el examen microscópico, el cultivo, la detección de antígeno y la detección de ácidos nucleicos.

La gran ventaja de aislar al microorganismo por cultivo es que permite estudiar su sensibilidad a los antimicrobianos y efectuar estudios epidemiológicos.

El diagnóstico etiológico también puede hacerse por métodos indirectos o serológicos, que permiten detectar en el suero del paciente la presencia de anticuerpos específicos para el agente causante de la infección.

MUESTRAS CLÍNICAS

Para efectuar los estudios microbiológicos hay que tomar una muestra de material del lugar de la infección y trasladarla al laboratorio para poder determinar la presencia del agente causal. Este material se denomina «muestra clínica» o «producto patológico».

La muestra clínica es una secreción normal obtenida del lugar donde se está produciendo la infección. En las infecciones urinarias se recoge una muestra de orina; en las intestinales, heces; en las meningoencefalitis, líquido cefalorraquídeo y en las infecciones del aparato circulatorio se toma una muestra de sangre. Cuando la infección tiene lugar en un órgano o tejido puede obtenerse una muestra del mismo por biopsia.

El término de producto patológico hace referencia a un material anormal, formado como consecuencia de la infección, como puede ser el exudado que se produce en las mucosas infectadas (p. ej., exudado faríngeo, uretral, conjuntival, etc.) que cuando por su riqueza en leucocitos y células tisulares muertas es espeso se denomina pus. El pus puede hallarse en el interior de un órgano, formando una colección cerrada denominada absceso. También constituye un producto patológico un tejido necrótico o esfacelado, un secuestro óseo y otros.

En la práctica suelen usarse indistintamente los términos de «muestra clínica» o «producto patológico», para hacer referencia al material obtenido del foco de infección que se remite al laboratorio para su estudio microbiológico.

Recogida de las muestras clínicas

Con respecto a la toma de las muestras clínicas, cabe destacar dos aspectos importantes: el primero es que siempre que sea posible se recogerán antes de iniciar el tratamiento antibiótico y el segundo que una vez recogida la muestra debe trasladarse al laboratorio y procesarse rápidamente.

Las muestras remitidas al laboratorio más frecuentemente son la orina, las heces, los esputos, los exudados y el pus de diversas procedencias (faríngeo, uretral, vaginal, de heridas y otros), el líquido cefalorraquídeo, articular y pleural, la sangre para hemocultivo y las muestras obtenidas por biopsia. Para realizar las pruebas serológicas la muestra que se toma es la sangre, que se deja coagular para obtener el suero.

La orina se recoge en un frasco estéril de boca ancha provisto de una tapa de rosca hermética. Las heces para la investigación de bacterias y virus también se introducen en un frasco de cierre hermético y se recogen con una cucharilla o espátula que suele estar incorporada a la tapa del frasco. Las heces para estudio parasitológico se han de recoger en un frasco como el anterior, pero con un fijador (formol, mertiolato u otro) que evita la destrucción de los elementos parasitarios, lo que es muy importante porque el diagnóstico se efectúa basándose en su morfología.

El esputo es la muestra que se recoge para el estudio de las infecciones respiratorias. Su recogida es difícil y no siempre posee la cualidad adecuada ya que fácilmente se contamina con saliva. En cualquier caso, hay que introducirlo en un recipiente de boca ancha con tapón hermético. En otros casos la secreción respiratoria se recoge mediante un fibroscopio. El lavado nasofaríngeo o, alternativamente, el exudado faríngeo son muestras fáciles de obtener y adecuadas para el estudio de las infecciones víricas de las vías respiratorias y del pulmón.

Las muestras de exudado o de pus de las infecciones en las que habitualmente no participan bacterias anaerobias, como el exudado faríngeo, ótico, conjuntival, uretral o cutáneo, se recogen con un escobillón que se introduce en un medio de transporte.

Las muestras de pus y exudado que puedan contener bacterias anaerobias, como las procedentes de infecciones causadas por la flora faríngea o intestinal, deben recogerse mediante una jeringa. Si la muestra puede tomarse con la jeringa sin aguja, esta debe desecharse antes de tomar la muestra. Si es inevitable usar la jeringa con la aguja, después de la toma, debe quitarse la aguja con extremo cuidado y desecharla a un recipiente de seguridad específico para instrumentos punzantes (v. **Recuadro 54-2**). A continuación se pone el capuchón de plástico y se remite al laboratorio.

El material fluido de cavidades cerradas como el líquido cefalorraquídeo, el líquido articular, pleural y otros se obtienen por punción con una aguja o jeringa adecuadas y se introduce en un tubo con tapón hermético.

La sangre para cultivo debe extraerse de una vena con las máximas precauciones de asepsia, e introducirla directamente en los frascos de hemocultivo.

La sangre para PCR se introduce en un tubo con el anticoagulante EDTA.

Cuando la muestra es una biopsia, que ha de repartirse entre Microbiología y Anatomía Patológica, el fragmento que ha de remitirse a Microbiología no debe ponerse jamás en un recipiente con un fijador (formol u otro). Sin embargo para que la muestra de tejido no se seque se puede añadir al frasco unas gotas de agua destilada estéril.

La sangre para serología se pone en un tubo sin aditivos y se deja coagular. Algunos tubos incorporan una gelatina que facilita la retracción del coagulo y por tanto la separación del suero con el que se realizan las pruebas.

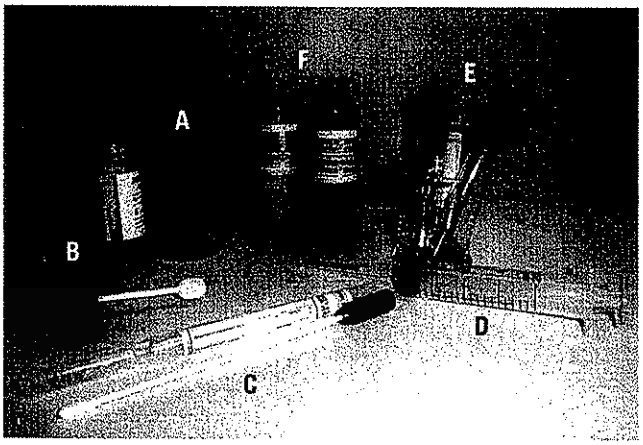


FIGURA 10-1 Material utilizado para la recogida de las muestras clínicas.
A. Recipiente para recoger orina y esputo. **B.** Recipiente con una cucharilla en la tapa para recoger las heces. **C.** Escobillón (torunda) para recoger pus. Puede observarse el medio de transporte en el fondo del tubo en el que se introduce el escobillón. **D.** Jeringa para recoger el pus. **E.** Tubos para la recogida de líquidos orgánicos y sangre. **F.** Frascos para hemocultivo.

En la **figura 10-1** se representan los diferentes elementos utilizados para la recogida de las muestras.

La muestra ha de acompañarse de una solicitud efectuada en papel o electrónicamente en la que debe registrarse los datos imprescindibles para la realización de los análisis, como son: los datos de filiación del paciente, la prueba que se solicita, las características del proceso actual que motiva la solicitud y los datos clinico-epidemiológicos relativos a las enfermedades pasadas o presentes. Así mismo se precisará claramente el tipo de muestra que se ha remitido (orina, LCR, líquido articular, etc.) y el método de recogida (**Recuadro 10-1**).

TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO DIRECTO

Tradicionalmente las técnicas de diagnóstico se han clasificado en dos grupos: técnicas directas, que detectan el microorganismo en la muestra clínica y técnicas indirectas o serológicas que detectan la presencia de anticuerpos frente al microorganismo.

- Técnicas de diagnóstico directo:
  - Examen microscópico.
  - Cultivo.
  - Detección de antígeno.
  - Detección de ácidos nucleicos.
- Técnicas de diagnóstico indirecto:
  - Pruebas serológicas.

Para el diagnóstico no se aplican simultáneamente todas estas pruebas, sino que según el microorganismo sospechado y el lugar de la infección se emplean solo las más adecuadas, priorizando las más rápidas, sencillas y económicas (**Tabla 10-1**).

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 10-1
Recogida de las muestras clínicas

Algunas muestras clínicas se obtienen por punción aséptica de territorios que normalmente son estériles, como el líquido articular o pleural, el líquido cefalorraquídeo o la sangre. En esos casos cualquier microorganismo que se aísle a partir de esas muestras posee significación clínica salvo que se haya producido una contaminación accidental durante el proceso de obtención de la muestra. En general las muestras de líquido cefalorraquídeo, articular o pleural no se contaminan durante su extracción; pero las muestras de sangre que se toman para cultivo (hemocultivo) se contaminan con relativa frecuencia (3-7% de las extracciones) con la flora de la piel, por utilizar una técnica de extracción poco rigurosa con las normas de asepsia.

Sin embargo, otras muestras clínicas se obtienen después de atravesar territorios en los que existe una flora comensal abundante; por ejemplo la orina al ser emitida se contamina con la flora normal existente en la uretra distal y en la mujer, además, con la del introito vaginal. Por ello no puede saberse si las bacterias que se aíslan por cultivo de la orina provienen de la vejiga urinaria o del riñón, donde están causando una infección, o corresponden a la flora normal de la uretra distal o de ambos lugares, ya que *Escherichia coli* que es la bacteria que causa infección urinaria con más frecuencia, puede hallarse formando parte de la flora normal de la uretra distal y del introito vaginal.

En el caso de la muestra urinaria no es difícil instruir al paciente para que recoja una orina carente de contaminación, indicándole que se lave los genitales externos y recoja en un frasco la segunda parte de la micción despreciando el primer chorro que «limpia» de gérmenes la uretra distal (la mujer, además, debe mantener separados los labios vaginales al inicio y durante toda la micción).

En la neumonía el esputo, procedente del pulmón, debe atravesar la faringe y la boca donde puede contaminarse con la flora existente en esa región e incluso contaminarse masivamente con saliva.

A diferencia de la orina no existen recomendaciones o procedimientos sencillos para que el paciente emita y recoja un esputo de buena calidad, es decir, no contaminado.

Para evitar la contaminación en casos en que es absolutamente imprescindible conocer la etiología de la infección pulmonar se introduce por la vía respiratoria un fibrobroncoscopio en cuyo interior hay un tubo, por el que pasa un filamento al final del cual hay un pequeño cepillito que al llegar al lugar más próximo posible al foco de infección se hace salir del interior del tubo y se contacta la zona afectada recogiéndose así la muestra (catéter telescopado). Después se reintroduce en el tubo y se extrae con el fibroscopio, evitando así la contaminación de la muestra. Este procedimiento es traumático, por lo que solo se utiliza cuando está absolutamente indicado.

TABLA 10-1

Técnicas de diagnóstico microbiológico

Microorganismo	Examen microscópico	Cultivo	Detección de antígeno	Detección de ácidos nucleicos
Helmintos	++	neg	neg	neg
Protozoos	++	±	±	±
Hongos	+	++	±	+
Bacterias	+	++	±	+
Virus	±	±	++	++

Se destacan las técnicas más utilizadas para el diagnóstico directo de las infecciones causadas por los diferentes grupos de organismos patógenos. A modo de nemotecnia, y de manera muy aproximada, puede decirse que cuanto más complejo es un patógeno (↑ helminto, protozoo, hongo, bacteria, virus ↓) más sencilla es la técnica utilizada para su diagnóstico (↓ microscopia, cultivo, detección de antígeno, pruebas moleculares ↑). Las técnicas para el diagnóstico progresan con gran rapidez por lo que en poco tiempo estas priorizaciones pueden cambiar.
++: muy utilizada. +: utilizada. ±: poco utilizada. –: no utilizada.

En ocasiones la sospecha etiológica recae de forma muy fundamentada sobre un microorganismo concreto, por ejemplo si en una infección pulmonar se piensa en la tuberculosis se deberá confirmar esa sospecha por examen microscópico del esputo mediante la tinción de Ziehl-Neelsen y por cultivo en medios específicos (Lowenstein-Jensen o Middlebrook 7H11) para la detección de *Mycobacterium tuberculosis*.

Otras veces se carece de sospecha etiológica precisa, por ejemplo, en una neumonía del anciano no se tienen elementos para sospechar si esta causada por el neumococo, por *Klebsiella pneumoniae* o por legionela, por lo que se tienen que realizar simultáneamente diversas pruebas de examen microscópico, cultivo y detección de antígeno adecuadas para cada uno de esos microorganismos (**Recuadro 10-2**).

A continuación se describen las técnicas de diagnóstico directo y más adelante las pruebas serológicas.

Diagnóstico de las infecciones bacterianas

Examen microscópico. La muestra clínica (pus, exudado, orina, heces, etc.) depositada sobre un portaobjetos puede someterse a examen microscópico en fresco o después de teñida.

Las tinciones más empleadas en bacteriología son la de Gram y la de Ziehl-Neelsen.

En la tinción de Gram al teñir las bacterias depositadas sobre un portaobjetos con violeta de genciana adquieren un color violeta intenso. Si después se tratan con una mezcla de alcohol y acetona, algunas, denominadas grampositivas, no se decoloran manteniendo el color violeta intenso, en tanto que otras, a las que se denomina gramnegativas, se decoloran, por lo que para visualizarlas se tiñen con fucsina diluida adquiriendo un color rosa pálido: este comportamiento depende de las diferencias en la estructura de su pared. La tinción de Gram al facilitar la visualización de las bacterias también permite clasificarlas en cocos y bacilos según que su forma sea redondeada o alargada (**Figura 10-2**).

A pesar del desarrollo de métodos sofisticados para el diagnóstico de las enfermedades infecciosas basados en técnicas moleculares, no debe subestimarse la utilidad de la tinción de Gram. Pocas técnicas asocian su sencillez, rapidez y riqueza de información para el diagnóstico de algunas infecciones bacterianas.

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 10-2
Selección de pruebas diagnósticas

El diagnóstico etiológico directo de una infección, es decir la detección del microorganismo que la causa, puede hacerse por diferentes métodos: examen microscópico, cultivo, detección de antígeno o técnicas genéticas.

Con frecuencia, frente a un proceso cuya etiología puede ser diversa como una neumonía, una enteritis o un exantema se solicitan simultáneamente diferentes pruebas para cada uno de los posibles agentes causales. Sin embargo, este proceder encarece el diagnóstico y no mejora los resultados.

En estos casos es muy importante establecer un orden de probabilidades referente a los posibles agentes etiológicos basándose en los datos clínicos y epidemiológicos del paciente. Una vez priorizados los agentes a estudiar en función de la probabilidad de su participación en el proceso se tendrá en consideración la urgencia del resultado que generalmente está relacionada con la gravedad o con la necesidad de aislar a un paciente cuando se sospecha que tiene una infección altamente transmisible. En estos casos deben emplearse técnicas rápidas como el examen microscópico, la detección de antígeno o las técnicas genéticas rápidas (PCR en tiempo real) adecuadas al microorganismo sospechado.

En los casos no urgentes que son la mayoría debe escogerse aquellas pruebas que tengan buena sensibilidad y especificidad para detectar el microorganismo sospechado, que sean sencillas de realizar y baratas, aunque todas esas condiciones son difíciles de encontrar en una sola prueba. Si el resultado es negativo se investigará el microorganismo siguiente en el orden de probabilidad etiológica.

Las pruebas serológicas (diagnóstico indirecto) poseen gran valor diagnóstico en algunas infecciones concretas como el sida, las hepatitis, la mononucleosis y la sífilis. Asimismo, son útiles para conocer el estado inmunitario de una persona.

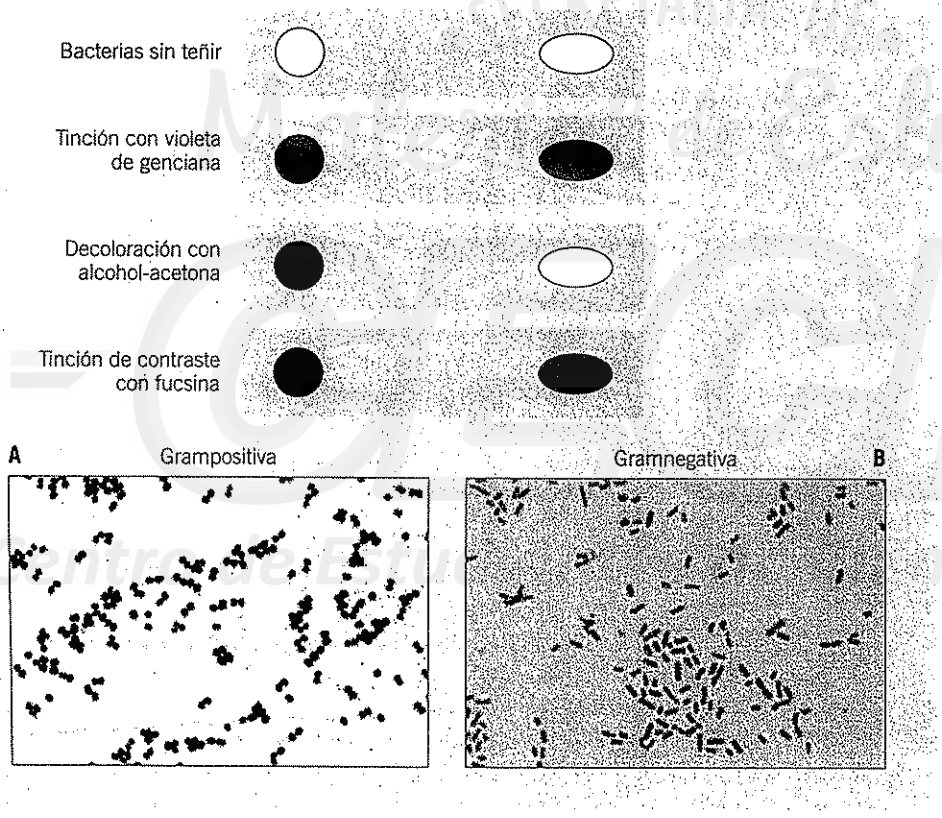


FIGURA 10-2 Tinción de Gram.
Se muestran las etapas de la tinción de Gram de una muestra clínica depositada sobre un portaobjetos.
A. Las bacterias grampositivas se tiñen con violeta de genciana y no se decoloran con una mezcla de alcohol y acetona.
B. Las bacterias gramnegativas se tiñen con violeta, pero se decoloran con alcohol-acetona, por lo que para visualizarlas se contrastan con fucsina diluida o con safranina que las tiñe de color rosa.

La tinción de Ziehl-Neelsen, o su equivalente efectuada con auramina, aprovechan el alto contenido lipídico de la pared de las micobacterias para su tinción específica. Permite dividir las bacterias en dos grupos, las que son ácido-alcohol resistentes como las micobacterias, que se tiñen en rojo por la fucsina, y las que no son ácido-alcohol resistentes que se tiñen de azul por el azul de metileno e incluye al resto de las bacterias (**Figura 10-3**).

Algunas bacterias como *Treponema pallidum* deben visualizarse mediante microscopia de campo oscuro puesto que no se observan con las técnicas habituales. Otras, como las rickettsias, las clamidias o los micoplasmas tampoco se observan por microscopia óptica convencional debido a su pequeño tamaño o por requerir tinciones especiales.

Cultivo. Consiste en la siembra directa de las bacterias, o de una muestra clínica que las contenga, en un medio de cultivo que posee los nutrientes que permiten la multiplicación bacteriana. Una de las ventajas del cultivo es que permite recuperar (aislar) las bacterias presentes en la

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

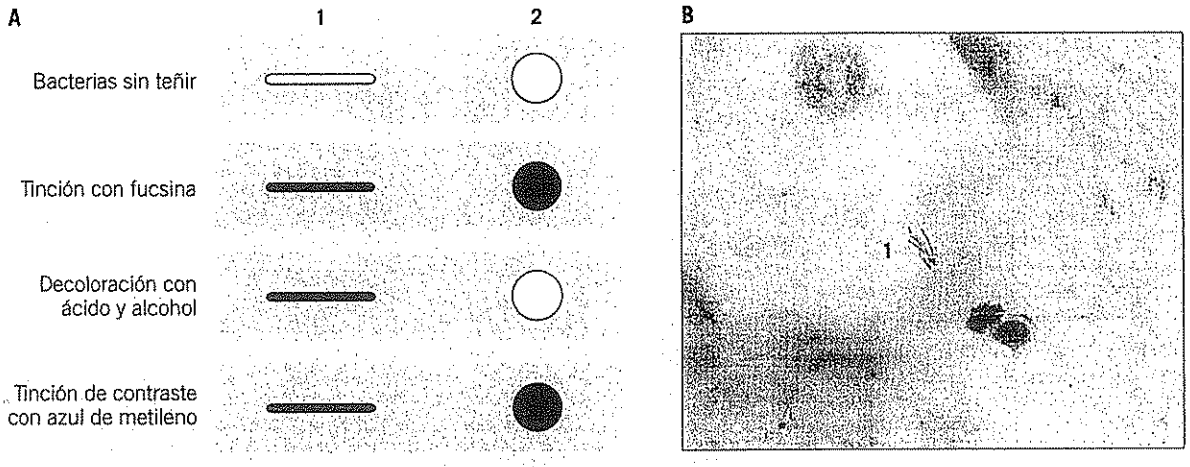


FIGURA 10-3 Tinción de Ziehl-Neelsen.

A. Se muestran las etapas de la tinción de Ziehl-Neelsen. 1) Las bacterias ácido-alcohol resistentes se tiñen de rojo con la fucsina y no se decoloran al tratarlas con una mezcla de ácido y alcohol. 2) Las bacterias que tras la tinción con fucsina se decoloran al tratarlas con una mezcla de ácido y alcohol para visualizarlas se contrastan con azul de metileno.

B. En la preparación pueden verse bacterias ácido-alcohol resistentes teñidas de rojo (1).

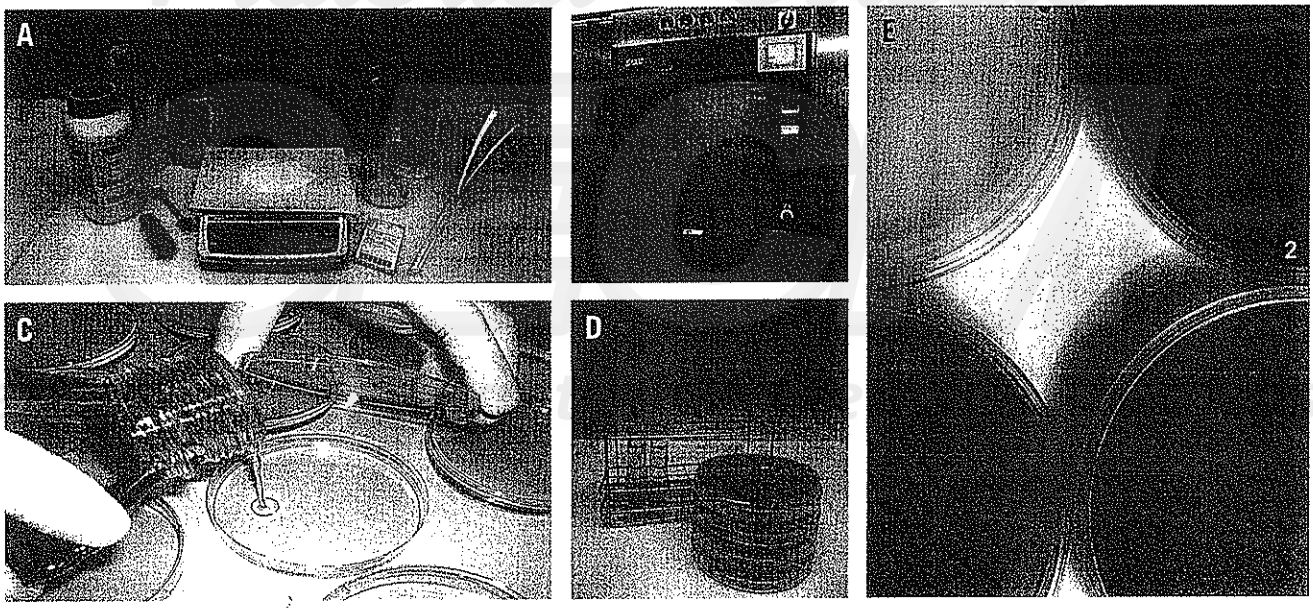


FIGURA 10-4 Medios de cultivo.

A. Los medios de cultivo líquidos para bacterias y hongos se preparan disolviendo en un recipiente con agua los nutrientes necesarios para su multiplicación (aminoácidos, glucosa y cloruro sódico). B. El medio de cultivo líquido una vez repartido en tubos o frascos se esteriliza en un autoclave. C. Si al preparar el medio líquido se disuelve en él polvo de agar, este polisacárido lo solidifica. Si el medio sólido se calienta, funde y se licua, lo que permite repartirlo en placas de Petri en las que al enfriarse solidifica de nuevo. D. Tubos con medio de cultivo líquido y placas de Petri con medio de cultivo sólido. E. Se muestran placas de Petri con diferentes medios de cultivo: 1) agar usual; 2) agar chocolate; 3) agar MacConkey, y 4) agar sangre.

muestra clínica, incluso cuando por su escasez no pueden observarse por microscopia. Otra ventaja es que permite identificar las bacterias aisladas, ya que aunque se hayan visualizado por examen microscópico no pueden identificarse basándose únicamente en su morfología. Por último, un cultivo positivo permite determinar la sensibilidad de las bacterias aisladas a los antimicrobianos, mediante el antibiograma y efectuar estudios de epidemiología.

La gran mayoría de bacterias crece en medios de cultivo artificiales elaborados con agua, extracto de carne, glucosa y sal común. Un medio líquido de estas características (caldo de cultivo) puede transformarse en sólido añadiendo agar. El agar es un polisacárido en polvo que se disuelve en el caldo por ebullición y al enfriarse confiere al medio una consistencia sólida, semejante a la gelatina de membrillo (Figura 10-4).

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 10-3

Medios de cultivo usuales, enriquecidos, selectivos y diferenciales

El interés de sembrar las muestras clínicas en los medios sólidos, radica en que permite aislar individualizadamente las bacterias y los hongos de productos que contienen varias especies diferentes. El cultivo puro es el requisito indispensable para proceder a la identificación de una bacteria u hongo y para efectuar las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos y los estudios de epidemiología, si son necesarios. En la figura 10-5 se muestra la «técnica de agotamiento» que permite obtener individualizadamente las diferentes bacterias de una mezcla, al formar colonias aisladas, cada una de las cuales se origina de una única célula bacteriana o fúngica.

Medios usuales. Son medios de formulación sencilla, preparados como una simple infusión de carne o bien disolviendo unos gramos de extracto de carne en agua y añadiendo un poco de sal común. Un medio líquido de estas características puede solidificarse añadiendo un polisacárido como el agar-agar, obtenido de algas rodofíceas. Los medios usuales permiten el crecimiento de bacterias y hongos que no son nutritivamente exigentes.

Medios enriquecidos. El empleo de medios enriquecidos con sangre, hemina, L-cisteína u otros factores nutritivos específicos facilita el crecimiento de las bacterias nutritivamente exigentes como los estreptococos betahemolíticos, el neumococo, el gonococo, los hemófilos, la legionela y muchas otras.

Medios selectivos. Son medios de cultivo utilizados para aislar exclusivamente (selectivamente) una determinada bacteria. Para ello se les añade alguna sustancia que inhibe la mayoría de las bacterias excepto la que se desea aislar. Las sustancias inhibidoras utilizadas pueden ser sales biliares, cloruro sódico, telurito potásico, antibióticos u otras, dependiendo del microorganismo a aislar. Entre los medios selectivos cabe destacar el medio hipersalino de Chapman que permite el aislamiento de los estafilococos. El medio selectivo de Thayer-Martin permite el crecimiento del meningococo y el gonococo a partir de muestras contaminadas (exudados faríngeo y vaginal) inhibiendo la flora comensal.

El medio de MacConkey permite el aislamiento selectivo de las enterobacterias como *Escherichia coli* y otras; el medio de Hektoen, permite el aislamiento de las salmonelas a partir de una muestra de heces e inhibe a las enterobacterias comensales (*E. coli, Proteus, Klebsiella*, etc.).

El medio de BCYE *(Buffered charcoal yeast extract medium)* con antibióticos es un medio rico, selectivo para las legionelas.

El medio TCBS *(Thiosulfate, Citrate, Bile salt, Sucrose)* es un medio muy selectivo para las especies del género *Vibrio*.

El medio de Sabouraud con antibacterianos es selectivo para los hongos, ya que facilita su crecimiento e inhibe a las bacterias.

Medios selectivos-diferenciales. La mayoría de los medios de cultivo selectivos incorporan sustancias que dan un color diferente a las colonias según la especie bacteriana que crece, lo que facilita su identificación, por lo que se denominan «medios selectivos-diferenciales».

Los «medios cromogénicos» constituyen una nueva saga de medios selectivos-diferenciales que se preparan utilizando sustratos cromogénicos para la detección de determinadas enzimas como la β-glucuronidasa o β-glucosidasa entre otras, que permiten una identificación muy específica de las colonias que crecen en ellos. Son ejemplos destacados los medios utilizados para el cultivo de orina, que permiten la identificación presuntiva de *E. coli*, enterococo y otras bacterias causantes de infección urinaria y los utilizados para el aislamiento de levaduras del género *Candida* (Figura 25-3).

Medios de enriquecimiento. En algún caso puede ser útil sembrar la muestra previamente en un medio de enriquecimiento. Son medios selectivos líquidos que permiten la multiplicación de la bacteria investigada e inhiben las otras. Tras su incubación debe resembrarse en un medio selectivo solido para obtener colonias aisladas. Las salmonelas pueden enriquecerse sembrando las heces en el caldo selenito F y las yersinias y listerias, sembrando la muestra en un caldo usual incubado a 4-6 °C durante dos a tres semanas.

En los parágrafos precedentes se ha hecho referencia a modo de ejemplo a diversos medios de cultivo; pero, existen muchos otros que se utilizan habitualmente. De ello se deduce la importancia de que el microbiólogo conozca la presunción etiológica del proceso infeccioso para seleccionar los medios adecuados para el aislamiento de las bacterias u hongos sospechados.

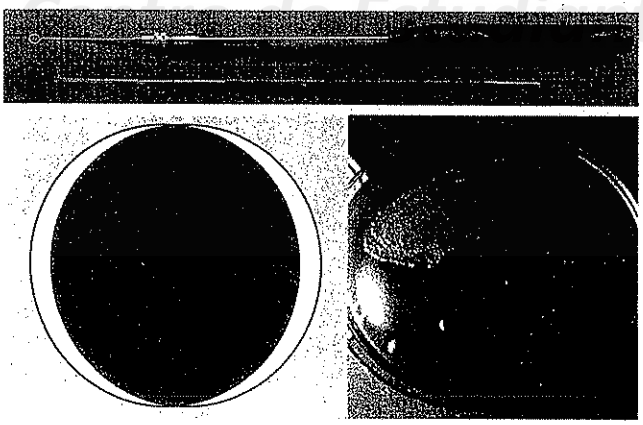


FIGURA 10-5 Siembra por agotamiento.

El material clínico (orina, pus, etc.) se siembra con la ayuda de un asa bacteriológica en la superficie de un medio de cultivo sólido recorriéndola en zig zag (agotamiento). Las bacterias se depositan en la superficie del medio y tras la incubación en la estufa durante 18-24 h cada célula bacteriana da lugar a una colonia, que en la zona terminal del recorrido están aisladas.

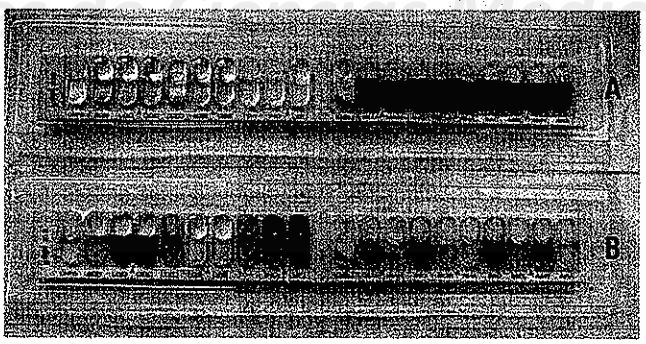


FIGURA 10-6 Medios de identificación.

Las baterías (galerías o kits) de identificación están formadas por pequeños «tubos» conteniendo un sustrato químico (azúcar, aminoácido, etc.). Si la bacteria hidroliza o modifica el sustrato, los catabolitos producidos inducen un cambio de color en el medio. Las especies bacterianas se identifican por el perfil de su actividad sobre los diferentes sustratos.

A. Batería de identificación acabada de sembrar. **B.** Perfil típico de *Escherichia coli* tras 18 h de incubación.

Para el aislamiento individualizado de las distintas bacterias existentes en una muestra clínica se siembra la superficie de un medio sólido por técnica de agotamiento mediante un asa de platino (o nicrom) (**Figura 10-5**). Una vez sembrada la muestra (pus, orina, etc.), los medios de cultivo se incuban durante un tiempo de-

SECRETARÍA DE Material de Estudio GECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

terminado a la temperatura y atmósferas adecuadas. La mayoría de las bacterias de interés en medicina creen a 35-37 °C en atmósfera aerobia, dando lugar a colonias visibles tras 24-48 h de incubación. *Mycobacterium tuberculosis* crece muy lentamente requiriendo semanas para su detección.

Las bacterias anaerobias estrictas deben incubarse en ausencia de aire (atmósfera anaerobia) y la mayoría crece lentamente.

La identificación de las bacterias se hace basándose en sus caracteres metabólicos (capacidad de hidrolizar diferentes azúcares, de producir un determinado catabolito a partir de un sustrato, etc.). El estudio de estos caracteres se efectúa mediante medios de identificación (**Figura 10-6**).

En la actualidad, para identificar microorganismos, también se utilizan técnicas genómicas, que se basan en la detección de secuencias del DNA específicas de especie o técnicas de proteómica que permite detectar por espectrometría de masas perfiles de proteínas característicos de cada especie como las que se obtienen por la técnica de MALDI-TOF (**Figura 10-7**).

La sensibilidad de las bacterias a los antimicrobianos se estudia mediante diferentes técnicas de antibiograma (v. más adelante).

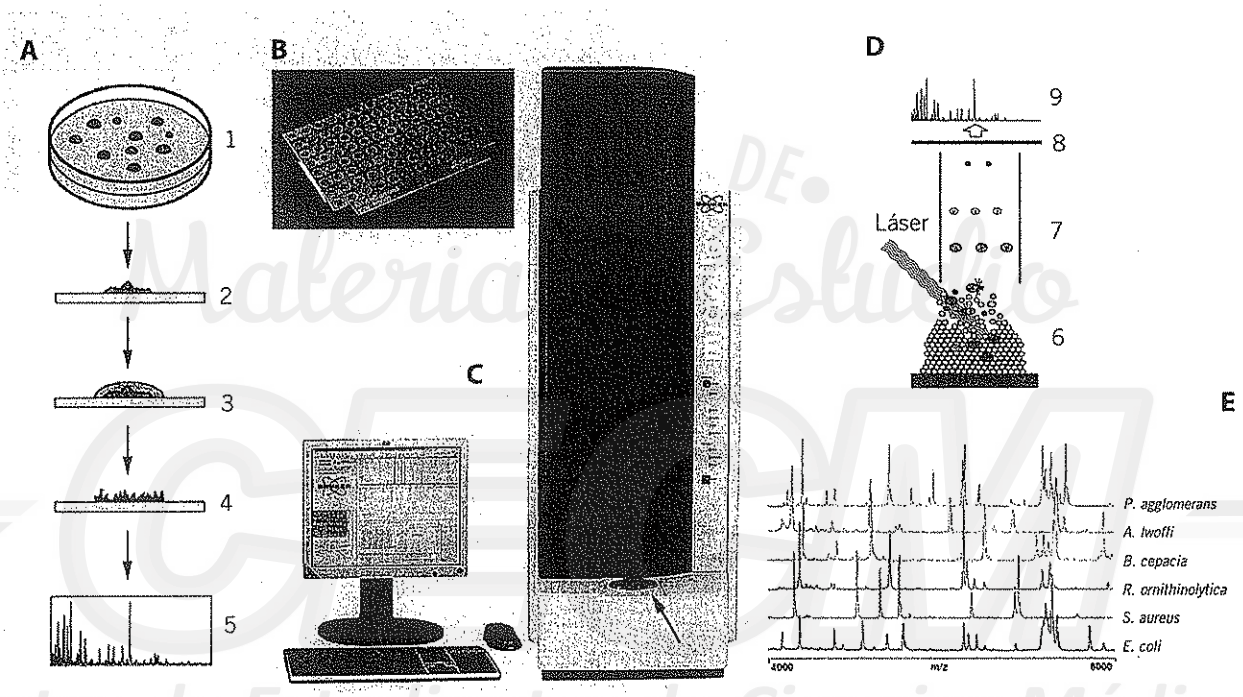


FIGURA 10-7 Técnicas de proteómica para la identificación de los microorganismos.

Hasta ahora, la identificación bacteriana en los laboratorios de Microbiología clínica se ha basado en técnicas fenotípicas, estudiando principalmente las características metabólicas de las cepas. Ocasionalmente, aunque cada vez con mayor frecuencia, se utilizan técnicas genéticas como las de hibridación o secuenciación. Con la mayoría de estas técnicas se requiere un tiempo superior a 24 h para disponer del resultado.

Recientemente se ha introducido un nuevo método de identificación basado en el perfil proteico de los microorganismos. Este método se basa en que cada especie bacteriana y fúngica tiene un conjunto de proteínas estructurales que permiten definir un perfil propio de la especie. El análisis de la composición proteica de una cepa se efectúa por una técnica de espectrometría de masas denominada MALDI-TOF *(matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight)*.

El resultado del análisis viene representado por un espectro de masas, principalmente de estructuras proteicas, que se compara con una base de datos, lo que permite identificar ese perfil como correspondiente a una determinada especie.

Una de las grandes ventajas de este método, es la posibilidad de identificar un determinado microorganismo en pocos minutos (3-5 min) de forma precisa. Actualmente se utiliza para la identificación de bacterias y de hongos levaduriformes.

A. Procesamiento. Se toma de una placa de Petri una colonia del microorganismo que se pretende identificar (1), se deposita en una placa metálica conductiva (2) y a continuación se recubre con una gota de una sustancia matriz (3) que permite la cristalización inmediata de la muestra (4). En el espectrómetro se somete a la acción de un láser que dará lugar a las moléculas que serán analizadas (5).

B. Placa. Puede observarse la placa metálica de 5 por 10 cm, con los círculos en los que se depositan las muestras. Permite estudiar hasta noventa colonias simultáneamente.

C. Espectrómetro. La pequeña placa se introduce en el espectrómetro de masas en el lugar del señalado por la flecha, donde la muestra es bombardeada con un láser y los resultados registrados en la computadora.

D. Proceso físico. El láser produce una desorción e ionización de las moléculas cristalizadas (6). Estas moléculas son aceleradas por un campo electromagnético (7) que las impulsa a través del tubo de vuelo hasta llegar al detector (8). Mediante este método, los iones son separados por su tiempo de vuelo (*time-of-flight*, TOF) y registrados según su tamaño, carga y cantidad (9).

E. Resultado. El espectro esta formado por diversos picos cada uno de los cuales representa una masa (molécula ionizada). El espectro de masas creado se compara con una base de datos que contiene cientos de espectros de distintas especies bacterianas. Finalmente se establece un índice de similitud del espectro del microorganismo estudiado con los espectros de los diferentes microorganismos de la base de datos, siendo aquel que presente una mayor similitud con la cepa investigada el que aporta la identificación más probable del microorganismo que se está evaluando.

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

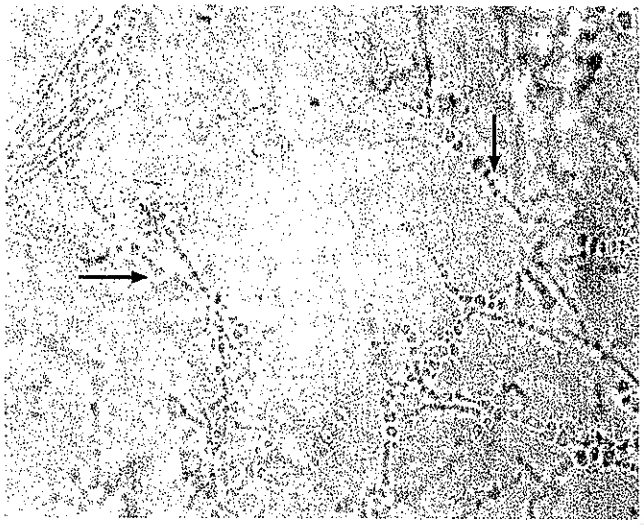


FIGURA 10-8 Examen en fresco con KOH.
Se ha depositado una gota de potasa sobre un portaobjetos y en ella se han suspendido escamas cutáneas. La potasa clarifica la preparación y facilita la observación los hongos. Se muestran los filamentos de un hongo dermatofito, algunos de los cuales, señalados por las flechas, se observan fragmentados.

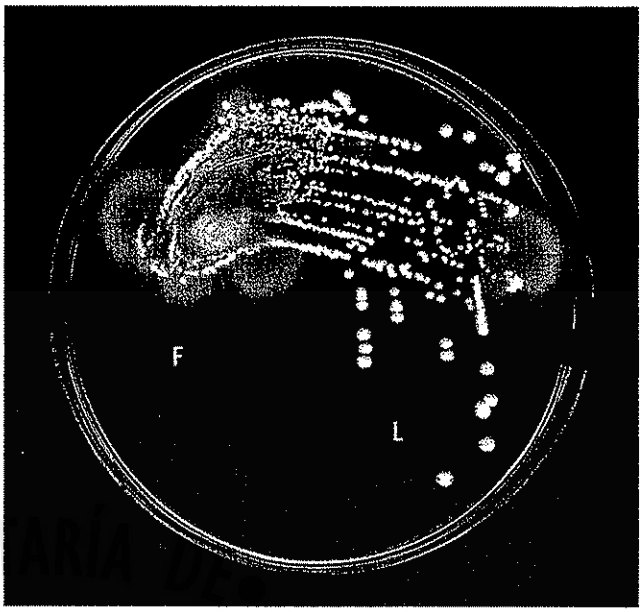


FIGURA 10-9 Cultivo de los hongos.
Se observan las colonias de un hongo levaduriforme (L), semejantes a las de las bacterias, y las de un hongo filamentoso (F).

Diagnóstico de las infecciones fúngicas

Examen microscópico. El examen en fresco es útil para la visualización de micelios fúngicos en muestras de piel, pelo o muestras respiratorias. La adición a la preparación de una gota de KOH al 10% consigue la disociación de las células y las fibras, facilitando la visualización de los hongos (**Figura 10-8**). En el contexto del examen en fresco, cabe señalar que la mezcla de una pequeña cantidad de líquido cefalorraquídeo con tinta china permite observar la cápsula del criptococo (v. **Figura 51-4**).

La tinción de Gram permite observar las levaduras, pero no es una tinción adecuada para la visualización de los hongos filamentosos. Las tinciones con azul algodón o fluorocromos, como el blanco de calcoflúor, son las más utilizadas para la observación de los hongos; en este último caso debe utilizarse un microscopio de fluorescencia.

Para la detección de los hongos en una biopsia se utilizan tinciones que colorean los polisacáridos de la pared fúngica, como la tinción de PAS (ácido peryódico de Schiff) o las de plata como la metenamina argéntica (v. **Figura 23-8**).

Cultivo. Los medios de cultivo utilizados en micología son semejantes a los utilizados en bacteriología. El medio estándar para los hongos es el medio de Sabouraud, que es rico en glucosa. En el cultivo micológico debe tenerse en cuenta la importancia de incubar los medios a la temperatura adecuada y durante un tiempo suficiente, ya que la temperatura óptima de crecimiento de muchos hongos se sitúa alrededor de 28 °C y algunos pueden requerir varios días o incluso semanas para formar colonias visibles macroscópicamente. Los hongos crecen en los medios sólidos formando colonias que son muy diferentes según se trate de levaduras u hongos filamentosos (**Figura 10-9**).

Existen medios selectivos que inhiben a las bacterias permitiendo el crecimiento de los hongos, como el medio de Sabouraud con antibacterianos. También se dispone de medios diferenciales cromogénicos muy útiles ya que permiten la identificación de algunas especies de levaduras en función del color de las colonias (v. **Figura 25-3**).

La identificación de los hongos levaduriformes se efectúa mediante el estudio de sus caracteres metabólicos, de modo semejante a como se hace en las bacterias. La identificación de los hongos filamentosos se lleva a cabo basándose en las características macroscópicas de las colonias y en la morfología microscópica del micelio y las esporas.

Las técnicas de proteómica, como las que utilizan el MALDI-TOF, también se emplean para la identificación de algunos hongos.

La sensibilidad a los antifúngicos se estudia mediante diferentes técnicas de antifungigrama.

Diagnóstico de las infecciones víricas

Examen microscópico. Los virus, por su tamaño, no pueden observarse por microscopia convencional. La microscopia electrónica no se utiliza para el diagnóstico clínico por su complejidad.

Las técnicas de inmunofluorescencia permiten observar los antígenos víricos en las células de una muestra clínica cuando se tiñen con anticuerpos marcados con sustancias fluorescentes y se observan con un microscopio de fluorescencia De hecho constituyen una técnica de detección de antígeno (**Figura 10-10**).

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

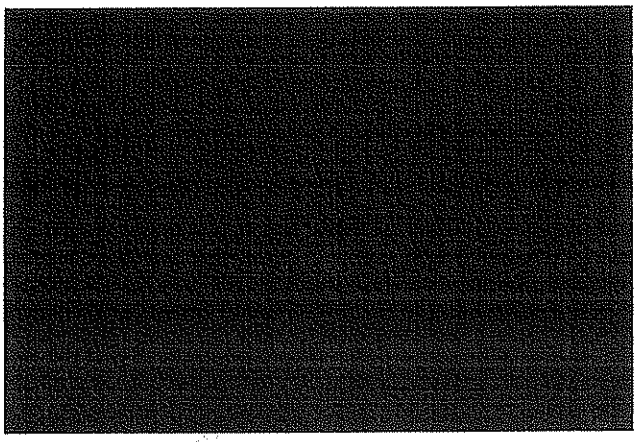


FIGURA 10-10 Visualización de los virus.

Los virus no se pueden observar mediante el microscopio óptico debido a su pequeño tamaño. No obstante, al replicarse en las células las estructuras que se están sintetizando como los capsómeros y las glucoproteínas, al ser antigénicas pueden detectarse mediante anticuerpos dirigidos contra ellas marcados con una sustancia fluorescente. Para su observación ha de utilizarse un microscopio de fluorescencia.

En esta figura se observan algunas células de un cultivo celular fluorescentes al estar infectadas por un virus cuyas proteínas se han detectado mediante anticuerpos dirigidos contra ellas marcados con fluoresceína.

Cultivo. El diagnóstico etiológico de las virosis se ha centrado tradicionalmente en el aislamiento de los virus en cultivos celulares; que constituyen la referencia para evaluar las nuevas tecnologías. Los cultivos celulares están formados por células de origen animal: de riñón de mono, de pulmón embrionario humano, células de diversos tumores humanos, etc., que se han hecho crecer en la superficie plana de un frasco formando capa o tapiz bañadas por un líquido nutriente. La multiplicación de un virus en un cultivo celular se pone de manifiesto observando con el microscopio las alteraciones que causa el virus sobre las células en las que se replica (efecto citopático). El efecto citopático puede aparecer al cabo de horas o días según el virus (**Figura 10-11**).

En la actualidad, para identificar los virus aislados en un cultivo celular se utilizan anticuerpos marcados con sustancias fluorescentes que detectan en las células los antígenos víricos, aun en ausencia de lesiones citopáticas. Esta técnica es idéntica a la señalada anteriormente que permite visualizar e identificar los virus de modo directo en las muestras clínicas.

La técnica del *shell vial* permite obtener resultados precoces en los cultivos. Combina: la centrifugación de la muestra clínica sobre la monocapa celular, para facilitar la adsorción del virus a las células, con la detección a las 24 h de antígenos precoces –que se expresan antes de que aparezca el efecto citopático– detectados mediante anticuerpos marcados con fluoresceína. Esta técnica muy utilizada para la detección de citomegalovirus y adenovirus permite reconocer la presencia de los virus en 24 h en lugar de varios días que requiere la técnica tradicional.

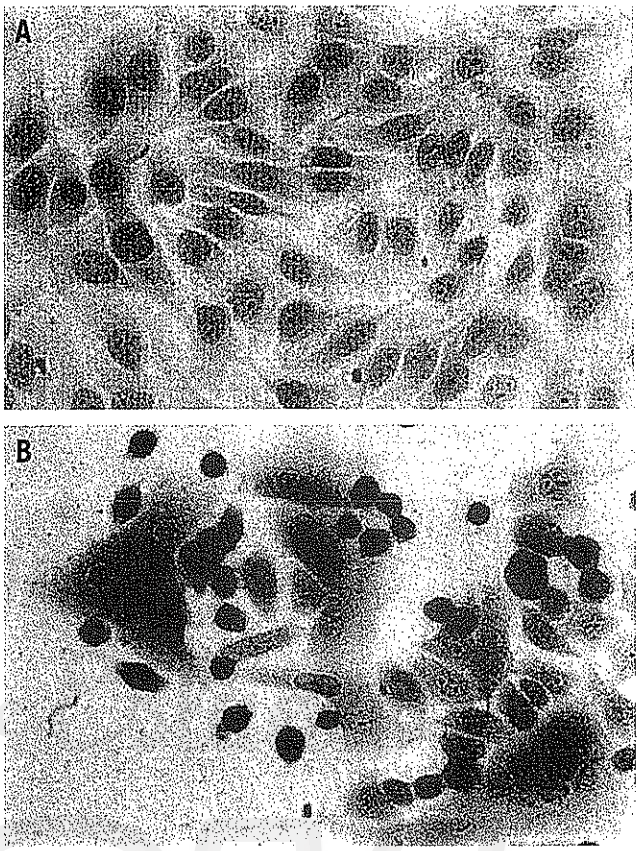


FIGURA 10-11 Cultivos celulares.

Los virus pueden propagarse en cultivos celulares. Las células se hacen crecer sobre la pared de un frasco, bañadas por un medio líquido nutritivo. Los virus al replicarse lesionan y alteran las células (efecto citopático).

A. Observación mediante microscopio de un frasco con un cultivo celular. Las células crecen adosadas a la cara inferior del frasco bañadas por el medio nutritivo.

B. Acción citopática del virus sobre las células. Obsérvese las alteraciones causadas por el virus, que comportan en este caso la formación de sincitios (células fusionadas) y la picnosis del núcleo. Cada virus produce una acción citopática característica.

Diagnóstico de las infecciones por parásitos: protozoos y helmintos

La observación microscópica directa es la base fundamental del diagnóstico de la mayoría de enfermedades parasitarias tanto las causadas por protozoos como por helmintos, ya que el tamaño y las características morfológicas de los agentes causales permiten su visualización e identificación.

Protozoos. Los protozoos, desde el punto de vista de su acción patógena, se dividen en dos grupos, los que infectan cavidades abiertas como la vagina y el tubo digestivo y los que causan infecciones sistémicas en la sangre y los tejidos. En el primer grupo de infecciones el simple examen microscópico en fresco del exudado vaginal permite el diagnóstico de la tricomoniasis y el examen directo de una muestra fecal permite visualizar algunos protozoos intestinales (giardia, amebas). Algu-

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

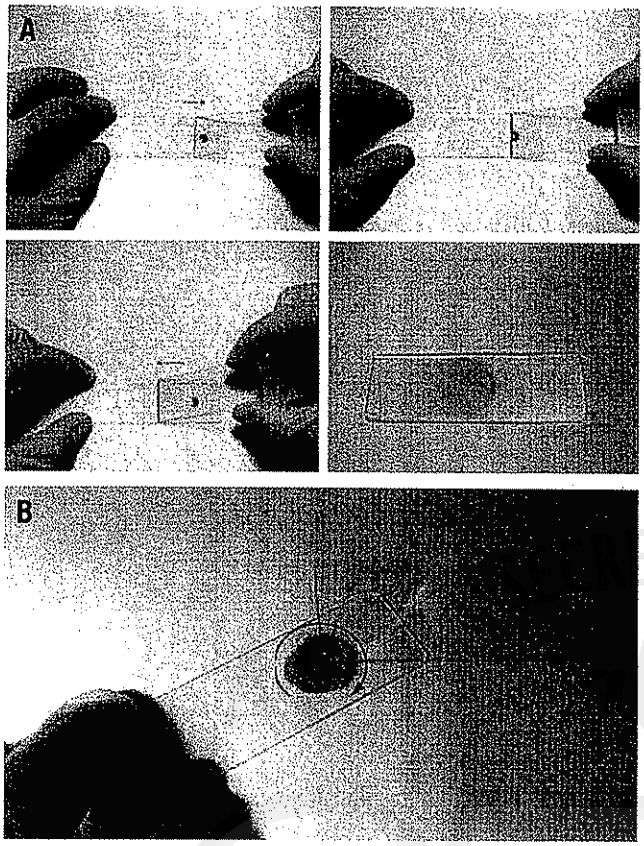


FIGURA 10-12 Estudio parasitológico de la sangre.

Preparación de una extensión y de una gota gruesa de sangre para estudio parasitológico. Las preparaciones se tiñen por el método de Giemsa que permite observar los parásitos.

A. Extensión. 1. Se deposita una gota de sangre sobre un portaobjetos y se apoya en él otro portaobjetos, desplazándolo hacia atrás hasta contactar con la gota (2). 3. Se desliza el portaobjetos hacia adelante para efectuar la extensión, que se deja secar y se tiñe (4).

B. Gota gruesa. Se deposita sobre un portaobjetos un par de gotas de sangre que se desfibrinan rotando con el canto de otro portaobjetos durante 5 a 10 min, al final de los cuales se arrastra la fibrina con lo que la sangre no coagula. Se deja secar y se tiñe.

nos protozoos como los criptosporidios se visualizan mejor después de teñir las heces con auramina.

Para el diagnóstico de las leishmaniasis sistémicas (kala-azar) se toma una muestra de la médula ósea donde se halla acantonado el parásito. En otras protozoosis que tienen una fase hemática sostenida, como el paludismo y las tripanosomiasis, se hace una extracción de sangre con una jeringa, se efectúa una extensión fina de la misma sobre un portaobjetos y se tiñe por la técnica de Giemsa. La técnica de la «gota gruesa» consiste en depositar y teñir gran cantidad de sangre en un portaobjetos para incrementar la posibilidad de ver el parásito cuando la parasitemia es baja. En la **figura 10-12** se muestran y describen estas técnicas (**Recuadro 10-4**).

Helmintos. Los helmintos que parasitan el tubo digestivo –como las tenias, los oxiuros y los áscaris– se eliminan por las heces y pueden observarse macroscópicamente. No obstante, dado que su eliminación puede ser irregular, ha de investigarse la presencia de sus huevos en las heces mediante el microscopio, tras aplicar técnicas de concentración o bien de clarificación como la técnica de Kato (**Figura 10-13**). La técnica de la cinta adhesiva (técnica de Graham) es específica para el diagnóstico de la oxiurosis (**Recuadro 10-5**).

Para el diagnóstico de las helmintiasis sistémicas que tienen una fase hemática, como las filariasis, se hace una extracción de sangre con una jeringa en el momento adecuado, según se sospeche una filaria diurna o nocturna. Se efectúa una extensión y una gota gruesa de la sangre en sendos portaobjetos que se tiñen por la técnica de Giemsa. En las filariasis subcutáneas se analiza una muestra de biopsia cutánea superficial.

RECUADRO 10-4
Los cultivos en parasitología

En el diagnóstico parasitológico los cultivos son muy poco utilizados. No obstante, merece la pena señalar su interés en el diagnóstico de algunas parasitosis específicas como la tricomoniasis, algunas amebiasis, la leishmaniasis y la toxoplasmosis.

Aunque las tricomonas se observan bien en el exudado vaginal en fresco, el cultivo en medios selectivos –como el de Roiron o el de Diamond– permite su aislamiento aun cuando estén en pequeñas cantidades. El cultivo realizado junto al enfermo, también es útil cuando no se puede practicar la observación microscópica poco después de la extracción. Además, estos medios permiten el crecimiento de las cándidas que son otro agente frecuente de vaginitis.

El cultivo también es útil en la leishmaniasis sistémica cuando mediante examen microscópico de las muestras obtenidas de la médula ósea no se ha observado la leishmania. La muestra a cultivar es el aspirado medular y el medio de cultivo el NNN (Novy-McNeal-Nicolle).

Las amebas de vida libre que causan queratitis pueden diagnosticarse por cultivo en medios específicos.

El diagnóstico de la toxoplasmosis es esencialmente serológico, pero en algún caso en que la serología es poco concluyente, puede ser útil el cultivo a partir de líquidos orgánicos o de biopsias. El toxoplasma requiere cultivos celulares para su aislamiento (fibroblastos humanos como los MRC5).

En la actualidad las técnicas de biología molecular como la PCR, en algunos casos han sustituido al cultivo para el diagnóstico de las infecciones por leishmania y toxoplasma.

Pruebas de detección de antígeno

Las pruebas de detección de antígeno permiten demostrar la presencia de un microorganismo en una muestra clínica a través de la detección de sus antígenos específicos (exclusivos de ese microbio). Pueden realizarse a partir de:

- Muestras del lugar de la infección, como el líquido cefalorraquídeo en las meningitis, el exudado faríngeo en las faringitis, etc.
- La orina, cuando por ella se eliminan los antígenos microbianos aunque la infección este localizada a distancia, por ejemplo en el pulmón o en el LCR.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

La detección de antígenos microbianos se basa en técnicas rápidas (de minutos a horas) y específicas, lo que permite la instauración de una terapéutica adecuada sin tener que esperar los resultados del cultivo. A parte de su rapidez, estas técnicas tienen la ventaja de facilitar la detección de microorganismos de cultivo difícil, como por ejemplo las clamidias o los virus, y de diagnosticar infecciones bacterianas cuando el paciente ya ha recibido tratamiento antibiótico, que al matar o inhibir los microorganismos negativiza el cultivo.

En algunas aplicaciones, como en la diarrea causada por *Clostridium difficile*, por *Escherichia coli* enterohemorrágica o por *Staphylococcus aureus* no se detecta el microorganismo, sino sus toxinas que son proteínas antigénicas.

Técnicas utilizadas para la detección de antígenos

Las más utilizadas son las de aglutinación, las de inmunofluorescencia, las de enzimoinmunoanálisis e inmunocromatografía.

Estas pruebas requieren la disposición de anticuerpos dirigidos contra los diferentes antígenos microbianos que hay que detectar.

Aglutinación facilitada. En las «técnicas de aglutinación» en porta (látex y otras) los anticuerpos están fijados a la superficie de partículas esféricas microscópicas de látex u otro material. Estas partículas forman una suspensión lechosa homogénea de la que se deposita una gota sobre un portaobjetos. Se añade una gota de la muestra clínica (LCR, exudado u otra) y si el antígeno buscado está presente se produce una aglutinación visible de las partículas. Esta técnica es poco sensible y solo es positiva cuando hay un gran número de microorganismos en la muestra; por ello se ha utilizado más para identificación de microorganismos después de su aislamiento que para su detección directa en las muestras clínicas.

Inmunofluorescencia (IF). La IF directa permite detectar diversos microorganismos en las extensiones de los productos patológicos. Es particularmente interesante la detección de las células infectadas por virus, ya que estos no pueden visualizarse por microscopia convencional. En esta técnica la muestra se deposita y fija sobre un portaobjetos y a continuación se añaden los anticuerpos marcados con una sustancia fluorescente, observándose la preparación con el microscopio de fluorescencia. Estas técnicas al constituir una forma de examen directo microscópico permiten conocer la calidad de producto analizado, lo que resulta fundamental cuando se investigan virus, ya que para que la muestra sea adecuada se requiere la presencia en ella de abundantes células donde se hallan los virus.

Las técnicas de inmunofluorescencia directa requieren que los anticuerpos específicos frente a cada antígeno diferente se marquen con una sustancia fluorescente, lo que es laborioso y caro. En las técnicas de IF indirecta se pre-

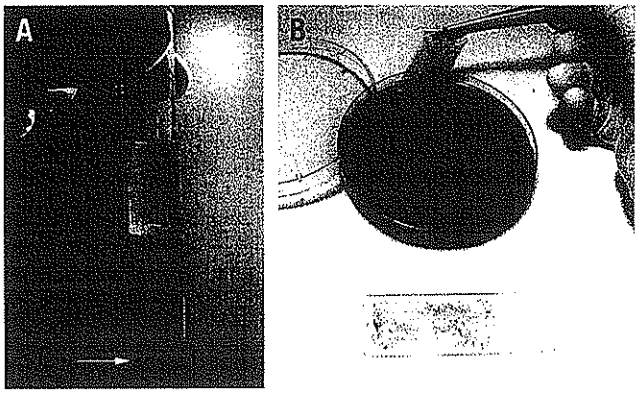


FIGURA 10-13 Técnicas de concentración de parásitos.

A. Técnica de concentración de Ritchie. Se toma una pequeña cantidad de heces que se introducen en un tubo con formol para fijarlas. Se homogeneizan con una espátula y se filtran a través de unas gasas para transferirlas a otro tubo con éter y alcohol, como el representado en la figura. Tras centrifugar se toma una gota del sedimento (flecha) para observarla al microscopio. Permite concentrar quistes de protozoos y huevos de helminto.

B. Técnica de Kato. Se ponen láminas de papel de celofán en una placa de Petri que contiene una solución de glicerina y verde malaquita. Una vez que las láminas están bien embebidas (mínimo de 24 h) se depositan durante 30-60 min sobre una extensión gruesa de heces puesta en un portaobjetos. Las heces tratadas de esta manera se clarifican, permitiendo observar los elementos parasitarios, en particular los huevos de helmintos.

RECUADRO 10-5
Detección de los huevos de helminto

Las helmintiasis intestinales pueden diagnosticarse al visualizar los helmintos de tamaño macroscópico eliminados con las heces, como los áscaris, los oxiuros o las tenias. Cuando en las heces no se observan los helmintos, para efectuar el diagnóstico debe investigarse en ellas la presencia de sus huevos que suelen estar en relativa abundancia.

Los huevos de los helmintos intestinales, aunque microscópicos son de gran tamaño (30-150 µm) y en general de morfología muy característica, por lo que pueden identificarse por observación microscópica después de aplicar a las heces, técnicas de concentración o clarificación (Figura 10-13).

Técnicas de concentración. Se introduce la muestra de heces en un tubo que contiene una solución acuosa de sales a una concentración determinada, que permite separar los huevos de los helmintos del resto de materias fecales, bien sedimentándolos en el fondo del tubo o bien haciéndolos flotar en la superficie según la solución utilizada.

Técnica de clarificación de Kato. Cuando se intenta observar mediante el microscopio una muestra gruesa de heces en fresco, los restos fecales impiden observar la presencia de elementos parasitarios. Para superar esta dificultad se utiliza la técnica de Kato, que consiste en poner las heces en un portaobjetos y cubrirlas con un papel de celofán embebido en glicerol y verde de malaquita, que hace transparentes (clarifica) las heces facilitando la visualización de los huevos.

Técnica de Graham. Las hembras de oxiuro salen desde el intestino al ano para deponer allí sus huevos. Si se aplica una cinta adhesiva a las márgenes del ano y después se adhiere a un portaobjetos, puede observarse mediante el microscopio los huevos del helminto.

SECRETARÍA DE Material de Estudio
-CECM-
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

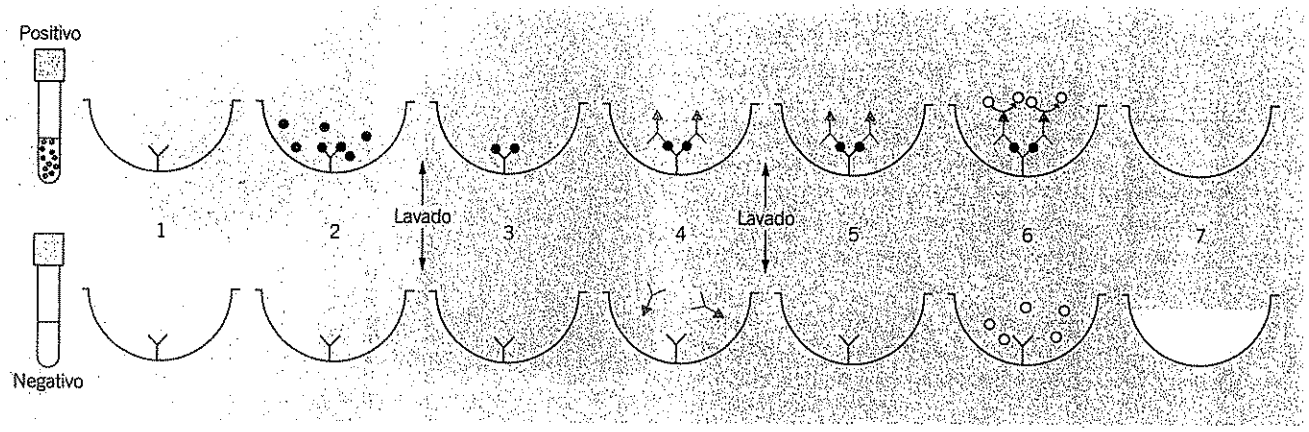


FIGURA 10-14 Detección de antígeno. Técnica de enzimoinmunoanálisis (EIA).

En la figura se presenta la técnica de EIA para la detección de antígeno. La muestra para el estudio es la orina, que en la fila superior es positiva, ya que contiene el microorganismo buscado, por ejemplo la legionela (●) y en la fila inferior es negativa, puesto que el microorganismo no está presente. 1. En las placas se ha fijado un anticuerpo (Y) dirigido contra un antígeno específico del microorganismo buscado (en este caso la legionela). 2. Se introducen las muestras respectivas (positiva y negativa), en la fila superior el antígeno es captado por los anticuerpos en tanto que en la inferior no hay antígeno. 3. Al lavar, el antígeno permanece en el pocillo e la fila superior ya que está unido a los anticuerpos. 4. Se añade un anticuerpo marcado con una enzima (Y) dirigido contra el antígeno; en la fila superior se une al antígeno capturado. 5. Después de lavar, en la fila de abajo se ha eliminado el anticuerpo marcado, que estaba libre, en tanto que persiste en la de arriba. 6. Al añadir un sustrato para la enzima, en la fila superior esta actúa sobre el sustrato cambiando su color, en tanto que en la fila inferior no se produce cambio de color ya que el anticuerpo con la enzima ha sido eliminado en el lavado. 7. Un colorímetro permite leer la intensidad del color y por tanto la cantidad de anticuerpos.

En otras técnicas la acción enzimática se efectúa sobre un sustrato que produce fluorescencia o luz.

paran los anticuerpos de la clase IgG contra los diferentes antígenos sin marcar y se utiliza un anticuerpo anti-IgG marcado con la sustancia fluorescente que sirve para detectar a los diferentes anticuerpos específicos.

Técnicas de enzimoinmunoanálisis (EIA). Detectan la presencia de un antígeno en una muestra clínica mediante un anticuerpo marcado con una enzima que transforma un sustrato incoloro en coloreado.

En una prueba típica de EIA para detección de antígeno, los anticuerpos se fijan en el fondo de un pocillo de plástico y al añadir la muestra clínica, si contiene el antígeno, éste es capturado por los anticuerpos. Posteriormente se añade otro anticuerpo marcado con una enzima dirigido también contra el antígeno. Este segundo anticuerpo es eliminado por lavado en ausencia de antígeno; pero si el antígeno está presente, el anticuerpo marcado con la enzima se une a él y al añadir un sustrato incoloro por acción de la enzima se produce un catabolito de color (**Figura 10-14**).

La acción enzimática también puede dar lugar a un catabolito fluorescente (fluorescencia) o lumínico (quimioluminiscencia). Las ventajas atribuidas a estas técnicas son la rapidez y la sencillez, junto a una buena sensibilidad y especificidad.

Inmunocromatografía. Recientemente se ha introducido esta técnica para la detección de antígeno. Esta prueba puede efectuase en minutos y además de su rapidez aporta una gran sensibilidad y especificidad.

La técnica se realiza en una pequeña tira de nitrocelulosa (0,5 por 5 cm) con tres zonas clave: una, en un extremo de la tira, en la que se pone la muestra; otra en la mitad de la tira donde se lee la reacción y otra en la parte superior que es el control. En la **figura 10-15** se describe esta prueba con detalle.

En la **tabla 10-2** se indican algunas de las pruebas de detección de antígeno más utilizadas.

Técnicas genéticas

Las técnicas genéticas como las de hibridación, amplificación y secuenciación descritas en el capítulo anterior tienen cada día mayor importancia en el diagnóstico microbiológico.

Técnicas de hibridación. Estas pruebas permiten el reconocimiento en la muestra clínica de una secuencia genómica específica de un determinado microorganismo. La técnica se realiza lisando los microorganismos de la muestra para liberar su DNA, calentando para separar ambas cadenas del ácido nucleico (desnaturalización) y añadiendo la sonda complementaria de la secuencia buscada, marcada con una sustancia fluorescente.

Al enfriarse, una parte del DNA del microorganismo vuelve a juntarse con su cadena complementaria, pero la mayoría se une a la sonda debido a que esta se ha añadido en gran exceso. Al quedar fijada la sonda a su diana se detecta a través de su marcador fluorescente (v. **Figura 9-3**).

Cuando el número de microbios en la muestra clínica es escaso, esta técnica no permite detectarlos dada su baja sensibilidad. Sin embargo, estas pruebas son muy útiles para la identificación de los microorganismos aislados por cultivo de los que se puede extraer gran cantidad de DNA.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

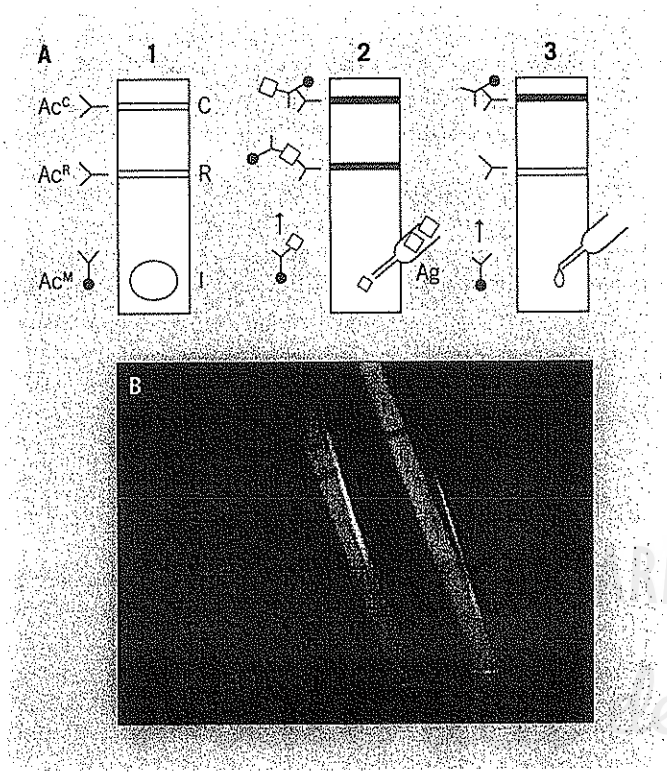


FIGURA 10-15 Inmunocromatografía.

A. La prueba se realiza en una tira de nitrocelulosa a la que se han fijado diferentes anticuerpos.

1. Tira reactiva. En la parte inferior de la tira (I) hay anticuerpos de conejo dirigidos contra el antígeno buscado, a los que se ha fijado oro coloidal (Ac^M). En la zona R se han adherido a la tira anticuerpos de conejo (sin marcar) contra el mismo antígeno (Ac^R). Más arriba, en la zona C se hallan fijados a la tira anticuerpos de cabra dirigidos contra los de conejo (Ac^C). Para desarrollar la prueba se sumerge la tira en la muestra clínica (orina, LCR, sangre, etc.), en la que se desea detectar la presencia de un antígeno, como se observa en la figura (**B**) o, alternativamente, se deposita con una pipeta unas gotas de la muestra en la parte inferior (I) de la tira.

2. Reacción positiva. En caso de positividad, el anticuerpo marcado (Ac^M) que está en el lugar I, reacciona con el antígeno y migra hacia arriba por capilaridad hasta que llega a la zona de reacción (R), en la que los anticuerpos fijados en esa zona (Ac^R) reaccionan con el antígeno y retienen al complejo migrante. Éste queda muy concentrado, pudiéndose observar por acción del oro coloidal una banda coloreada. Siempre existe un exceso de anticuerpos marcados Ac^M que sobrepasan la zona R para alcanzan la zona de control (C), en la que los anticuerpos fijados (Ac^C) captan y retienen a los anticuerpos migrantes, observándose una banda de control de migración; tanto si había antígeno específico, es decir, si la reacción es positiva como si no, por lo tanto, siempre debe aparecer la banda de control como índice de una migración correcta.

3. Reacción negativa. Se muestra la dinámica de una prueba negativa: no hay banda en R (reacción) porque los anticuerpos Ac^M migran sin antígeno, por lo que no pueden ser retenidos por los Ac^R, pero sí son retenidos en C por los Ac^C (control).

B. Se muestra una detección de antígeno de rotavirus positiva *(izquierda)* y negativa *(derecha)*. Para ello se han sumergido las tiras en una solución de heces en un tampón leyendo la reacción a los pocos minutos.

TABLA 10-2

Pruebas de detección de antígeno

Microorganismos			Enfermedad	Muestra	Técnica
Bacterias	*Streptococcus pneumoniae*		Neumonía	Orina	IC, EIA
	Legionella pneumophila		Neumonía	Orina	IC, EIA
	Streptococcus pyogenes		Faringitis	Exudado faríngeo	IC, AG
	Clostridium difficile (toxina)		Enteritis	Heces	IC, EIA
	Staphylococcus aureus (toxina)		Enteritis	Alimentos	EIA
	Clostridium perfringens (toxina)		Enteritis	Alimentos	EIA
	Bacillus cereus (toxina)		Enteritis	Alimentos	EIA
Hongos	*Aspergillus* spp.		Infección pulmonar	Suero	EIA
			Infección sistémica	Suero	EIA
Virus	Virus respiratorios		Infección respiratoria	Aspirado nasofaríngeo	IF
	Virus varicela-zóster		Varicela, zóster	Líquido vesicular	IF
	Rotavirus		Enteritis	Heces	IC, EIA
	Adenovirus 40,41		Enteritis	Heces	IC, EIA
	Hepatitis B	HBsAg	Hepatitis	Suero	EIA
		HBeAg	Hepatitis	Suero	EIA
	HIV (p24)		Sida	Suero	EIA
Protozoos	*Plasmodium* spp.		Paludismo	Sangre	IC
	Entamoeba histolytica		Enteritis	Heces	EIA

Se muestran algunas de las pruebas de detección de antígeno más utilizadas actualmente, los microorganismos que detectan y las situaciones clínicas en que se emplean.
Entre los virus respiratorios detectables se incluyen el virus de la gripe, virus respiratorio sincitial, virus parainfluenza, adenovirus y metaneumovirus. AG: aglutinación. EIA: enzimoinmunoanálisis. HBeAg: antígeno e de la hepatitis B. HBsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B. IC: inmunocromatografía. IF: inmunofluorescencia. p24: antígeno de la cápside del HIV.

-CECM-
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Técnicas de amplificación. Las técnicas genéticas más utilizadas para la detección de los microorganismos en las muestras clínicas son las de amplificación (v. cap. 9).

Esencialmente, las pruebas de amplificación permiten constatar la presencia de un determinado fragmento de DNA o RNA de un microorganismo, aunque sea escaso, porque previamente lo amplifican y después, o simultáneamente, emplean una sonda marcada para detectarlo.

Existen varias técnicas de amplificación, pero las de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son las más utilizadas.

Esquemáticamente, la prueba consiste en abrir la doble cadena de DNA mediante calor, unir a cada cadena un cebador cuya secuencia es específica del microorganismo buscado y a partir del cebador hacer una copia de cada cadena mediante la Taq polimerasa, por lo que se forman dos dobles cadenas. Al repetir la operación una treintena de veces se obtienen millones de copias del fragmento amplificado. Estas copias se denominan «amplicones» (v. **Figuras 9-4** y **9-5**). En el interior del fragmento amplificado también hay secuencias específicas del microorganismo, lo que se aprovecha para diseñar sondas marcadas que confirmen la especificidad del fragmento amplificado.

Si el fragmento investigado corresponde a un gen que codifica un factor de virulencia, como una toxina o una proteína de invasión, su detección permite conocer la patogenicidad del microorganismo.

La detección de genes de resistencia a los antimicrobianos como betalactamasas y otros, es un complemento fundamental del antibiograma convencional.

Se denomina PCR múltiple aquella en la que se incorporan diferentes pares de cebadores, por lo que amplifica simultáneamente diferentes fragmentos de DNA, cada uno de los cuales es específico de los microorganismos más característicos de un determinado síndrome. Así por ejemplo, existen PCR múltiples con siete pares de cebadores que detectan los siete virus respiratorios más frecuentes.

La PCR en tiempo real. La técnica de PCR más utilizada es la PCR en tiempo real, que realiza el revelado de la reacción en cada ciclo. Esta técnica es más rápida, más precisa y más segura en cuanto a contaminaciones (v. cap. 9).

Una ventaja adicional de la PCR en tiempo real es la capacidad de expresar los resultados de forma cuantitativa ya que se cuantifican los amplicones que se van formando durante la fase exponencial de la amplificación (v. **Figura 9-8**). La cuantificación se emplea sobre todo en las infecciones producidas por virus y ha dado lugar a un concepto que se ha popularizado con el nombre de «carga vírica». Una carga vírica elevada se correlaciona con un estadio de replicación intensa del virus y posee por tanto un pronóstico desfavorable.

Amplificación del RNA. Para la amplificación de RNA, que se emplea para la detección de virus RNA, primero es necesario transcribir el fragmento que quiere amplificarse a DNA mediante una transcriptasa inversa y después amplificar el DNA complementario obtenido («PCR tras retrotranscripción»). Algunas técnicas como el NASBA permiten la amplificación isotérmica del RNA (v. cap. 9).

Técnicas de secuenciación. La amplificación de un gen es previa y necesaria para su secuenciación.

La secuenciación de algunos genes como el del 16S rRNA o los de algunas proteínas como la RpoB, la Hsp65 o GyrB, entre otros, permite identificar bacterias u otros microorganismos al comparar las secuencias obtenidas del microorganismo estudiado con las secuencias propias de cada especie existentes en diferentes bases de datos accesibles directamente a través de internet.

Además, la comparación de las secuencias de varios genes, en diversos microorganismos permite establecer las relaciones filogenéticas (evolutivas) entre ellos.

La secuenciación también permite conocer las mutaciones de genes que codifican proteínas u otras estructuras que son diana de los antibióticos. Alguna de esas mutaciones comporta la resistencia al antimicrobiano que actúa sobre ellas. La secuenciación es el método empleado para conocer la resistencia de los virus a los medicamentos antivíricos.

Estudios epidemiológicos. Como se ha señalado previamente, ante la acumulación de casos de infecciones producidas por microorganismos de una misma especie, tanto en un hospital como en la comunidad, hay que efectuar estudios para determinar si todas las cepas aisladas son iguales entre sí, es decir si forman un clon, o son diferentes, para saber si se está frente a un brote epidémico.

Aunque durante muchos años se han comparado diferentes caracteres fenotípicos de las bacterias que permitían subdividir la especie en tipos o variedades, como el biotipo, el serotipo, el fagotipo, en la actualidad se utilizan pruebas genéticas, que pueden aplicarse a las bacterias y a la mayoría de los otros organismos patógenos.

Las pruebas genéticas más adecuadas para este propósito, en particular para las bacterias, son las de amplificación de los espacios entre secuencias repetidas del genoma bacteriano (ERIC y otras) o las pruebas de macrorrestricción y separación en capo pulsante (PFGE) (v. cap. 9, «Tipificación microbiana» y **Recuadro 9-2**).

SENSIBILIDAD A LOS ANTIMICROBIANOS

Los antimicrobianos son medicamentos que inhiben la multiplicación de los microorganismos, por lo que se utilizan para el tratamiento de las infecciones. En este texto los términos antimicrobiano y antibiótico se emplean como sinónimos (v. cap. 43).

Los microorganismos son naturalmente sensibles a algunos antimicrobianos que inhiben su multiplicación y resistentes a otros (resistencia natural). Sin embargo, en muchos microorganismos han aparecido cepas re-

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

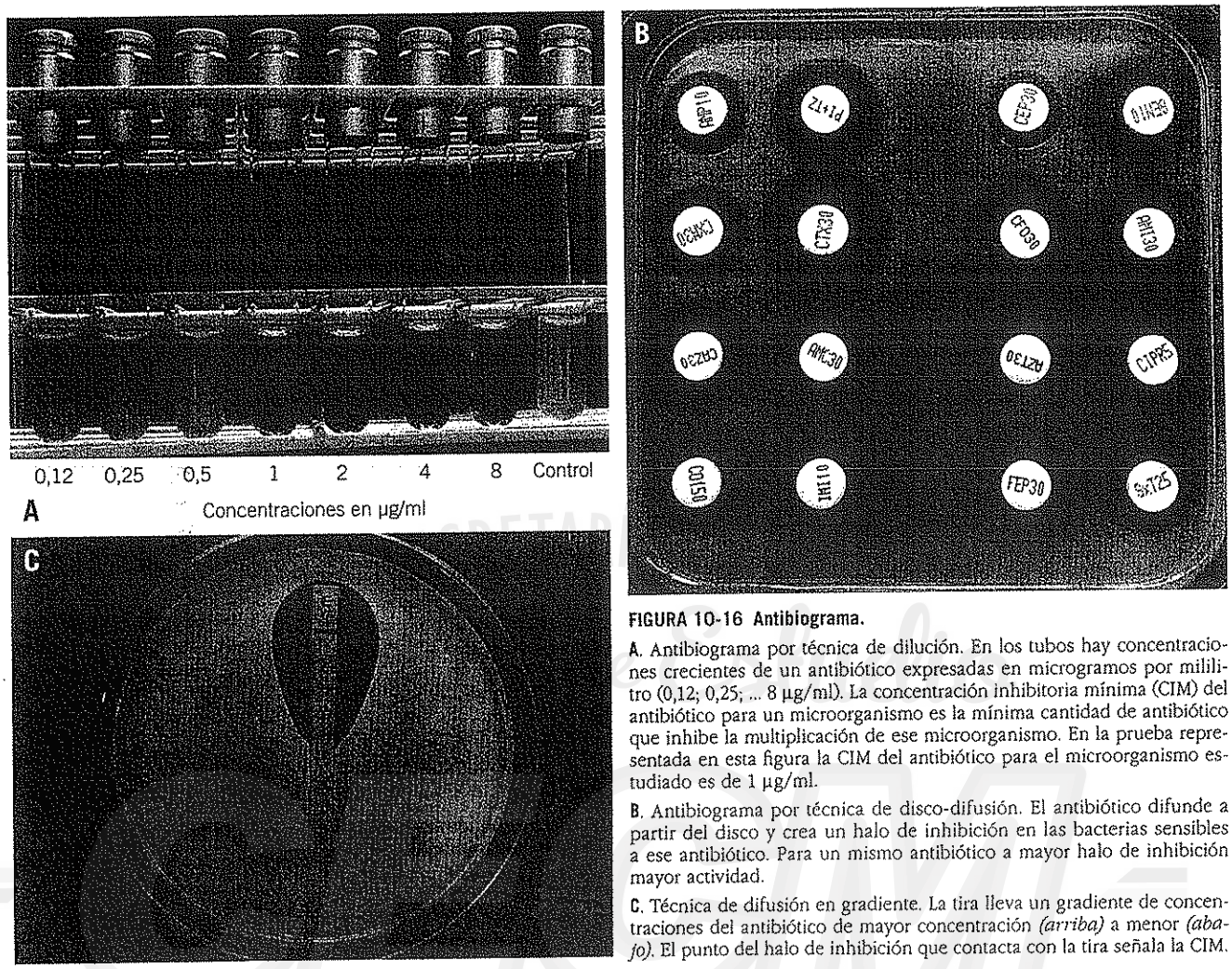


FIGURA 10-16 Antibiograma.

A. Antibiograma por técnica de dilución. En los tubos hay concentraciones crecientes de un antibiótico expresadas en microgramos por mililitro (0,12; 0,25; ... 8 µg/ml). La concentración inhibitoria mínima (CIM) del antibiótico para un microorganismo es la mínima cantidad de antibiótico que inhibe la multiplicación de ese microorganismo. En la prueba representada en esta figura la CIM del antibiótico para el microorganismo estudiado es de 1 µg/ml.

B. Antibiograma por técnica de disco-difusión. El antibiótico difunde a partir del disco y crea un halo de inhibición en las bacterias sensibles a ese antibiótico. Para un mismo antibiótico a mayor halo de inhibición mayor actividad.

C. Técnica de difusión en gradiente. La tira lleva un gradiente de concentraciones del antibiótico de mayor concentración *(arriba)* a menor *(abajo)*. El punto del halo de inhibición que contacta con la tira señala la CIM.

sistentes a antibióticos a los que inicialmente eran sensibles; este tipo de resistencia se denomina resistencia adquirida.

Uno de los aspectos más importantes de estudio en el laboratorio de microbiología clínica es la determinación de la sensibilidad o resistencia de un microorganismo a los antimicrobianos.

Los estudios de sensibilidad se realizan habitualmente para las bacterias y muchos hongos por pruebas denominadas antibiograma y antifungigrama, respectivamente.

El parámetro que cuantifica la sensibilidad es la «concentración inhibitoria mínima» (CIM). La CIM es la mínima concentración de antimicrobiano que inhibe la multiplicación de un microorganismo, y se expresa en microgramos de antibiótico por mililitro de medio de cultivo (µg/ml) (**Figura 10-16**).

Las concentraciones que alcanzan los antibióticos, administrados a dosis estándar, en la sangre y en los diferentes órganos y tejidos son conocidas. Por tanto, para saber si un microorganismo causante de una infección responderá a la administración de un antibiótico se ha de conocer, a través del antibiograma, la CIM del antibiótico para ese microorganismo. Si la CIM es inferior a la concentración máxima alcanzada por el antibiótico en la sangre y los tejidos el microorganismo será inhibido y la infección podrá ser curada.

Supóngase que a un paciente con una infección sistémica (bacteriemia) por *Escherichia coli* se le administra el antibiótico «A» a una dosis estándar de 50 mg/kg de peso/día, repartida en tres dosis. Con ella se alcanza una concentración máxima en el plasma (pico) de 30 µg/ml. Como la mínima cantidad de antibiótico necesaria para inhibir la bacteria –es decir, la concentración inhibitoria mínima– es de 1 µg/ml, tal como se observa en la **figura 10-16A**, ha de considerarse que el microorganismo es sensible a ese antibiótico. Por el contrario, una cepa de *Enterobacter cloacae* para la que el antibiótico «A» tiene una CIM de 256 µg/ml es resistente.

Antibiograma y antifungigrama. Estudios de sensibilidad. Existen diferentes métodos para conocer la CIM de un antibiótico para una bacteria u hongo y saber, por tanto, si el microorganismo es sensible o resistente. Las técnicas utilizadas para cuantificar la CIM son las de dilución y la más utilizada en la práctica es la de microdilución en medio líquido.

CECIM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Junto a estos métodos que determinan la CIM también existen métodos cualitativos como el de disco-difusión que es muy sencillo y útil, como se muestra en la **figura 10-16B**. Este método solo permite categorizar al microorganismo como sensible o resistente pero no determina la CIM.

La difusión en gradiente es una prueba que combina la sencillez de las pruebas de disco-difusión con las de dilución ya que permite determinar la concentración inhibitoria mínima (**Figura 10-16B**).

Estas pruebas pueden complementarse con otras que detectan mecanismos específicos de resistencia como la producción de betalactamasas y otras.

Las técnicas para el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos se describen con detalle en el capítulo 43.

En los virus, el estudio de la concentración inhibitoria mínima de los antivíricos es muy complejo. Por ello para detectar la resistencia tiende a sustituirse las técnicas de dilución que determinan la CIM por la detección de las mutaciones en el genoma del virus que condicionan su resistencia. Estas determinaciones comportan pruebas de hibridación o secuenciación.

El estudio de la sensibilidad de los protozoos y helmintos a los antiparasitarios es muy complejo y no se efectúa en los laboratorios de microbiología clínica.

DIAGNÓSTICO INDIRECTO: PRUEBAS SEROLÓGICAS

Las pruebas serológicas se basan en que en las personas con una infección, el sistema inmunológico produce anticuerpos frente al microorganismo infectante. El microbiólogo al detectar esos anticuerpos puede efectuar el diagnóstico etiológico de la infección.

Las pruebas serológicas consisten en enfrentar el suero de una persona a un antígeno microbiano y ver si se produce una reacción entre los anticuerpos del suero y el antígeno.

Existen diferentes técnicas para revelar esa reacción antígeno-anticuerpo como son las de inmunoanálisis con marcadores enzimáticos, las de inmunofluorescencia, las de inmunocromatografía, las de aglutinación, y otras. De hecho, son las mismas técnicas que las empleadas para la detección de antígeno que ahora se emplean para la detección de anticuerpos.

Durante mucho tiempo, en los laboratorios de microbiología clínica convencionales las pruebas serológicas eran la única posibilidad de diagnosticar las infecciones causadas por microorganismos de difícil visualización o cultivo como las clamidias o los virus; pero en la actualidad las técnicas de detección de antígeno y genéticas han relegado las pruebas serológicas al diagnóstico de un grupo restringido, pero muy importante, de infecciones como el sida, las hepatitis, la mononucleosis y la toxoplasmosis entre otras.

Además, las pruebas serológicas son un instrumento muy útil y práctico para conocer la prevalencia de un determinado agente infeccioso en una población. Al enfrentar el suero de un número representativo de personas a un antígeno de un determinado microorganismo se puede conocer cuantas de esas personas han sido infectadas por ese microorganismo y si la muestra de sueros estudiada ha sido bien seleccionada el resultado puede extrapolarse a toda la población.

Las pruebas serológicas también permiten conocer el grado de protección que han conferido las vacunas o las enfermedades naturales, tanto a una persona como a una población.

Detección de anticuerpos específicos circulantes

La única muestra clínica que se utiliza para las pruebas serológicas –salvo excepciones muy precisas– es el suero. Para obtenerlo se extrae una muestra de sangre y se deja coagular, al retraerse el coágulo el líquido sobrenadante que se forma es el suero.

Existen diversas técnicas que permiten detectar los anticuerpos. Las más utilizadas son las de inmunoanálisis con marcadores enzimáticos que dan lugar a la transformación de un sustrato que cambia de color (enzimoinmunoanálisis, EIA), que se transforma en fluorescente (ELFA), o lumínico (ELQA); y las de inmunofluorescencia en porta (IF). Todas ellas permiten detectar la presencia de anticuerpos frente a un antígeno determinado.

Esquemáticamente estas pruebas EIA, ELFA, ELQA, se realizan en un pocillo de plástico o un soporte de nitrocelulosa al que se ha fijado un antígeno. Se añade el suero del paciente y si lleva anticuerpos frente a ese antígeno se fijan a él. Para revelar la existencia de esos anticuerpos (Ig) fijados, se añade otro anticuerpo anti-Ig (que puede estar dirigido frente a las IgM, las IgA o las IgG) el cual se ha marcado con una enzima que actúa sobre un sustrato químico transformándolo en coloreado, fluorescente o lumínico. De esta manera no solo se detecta la presencia de inmunoglobulinas frente al microorganismo sino también su clase (v. **Figura 10-17**).

En las pruebas de inmunofluorescencia en porta se deposita sobre él el antígeno, a continuación se pone el suero del enfermo y después se añade una inmunoglobulina anti-IgM o anti-IgG, marcada con un fluorocromo que emite fluorescencia.

La aglutinación es una prueba que se basa en la adsorción de antígenos de un microorganismo a la superficie de microesferas de plástico o de hematíes. Estas esférulas están en suspensión homogénea en un tampón. Al añadir el suero del paciente, si este posee anticuerpos aglutina las partículas formando grumos visibles macroscópicamente Es la reacción inversa a la prueba de aglutinación diseñada para la detección de antígeno.

Las pruebas de inmunocromatografía son sencillas de realizar, sensibles y rápidas obteniéndose los resul-

Material de Estudio
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
CECM

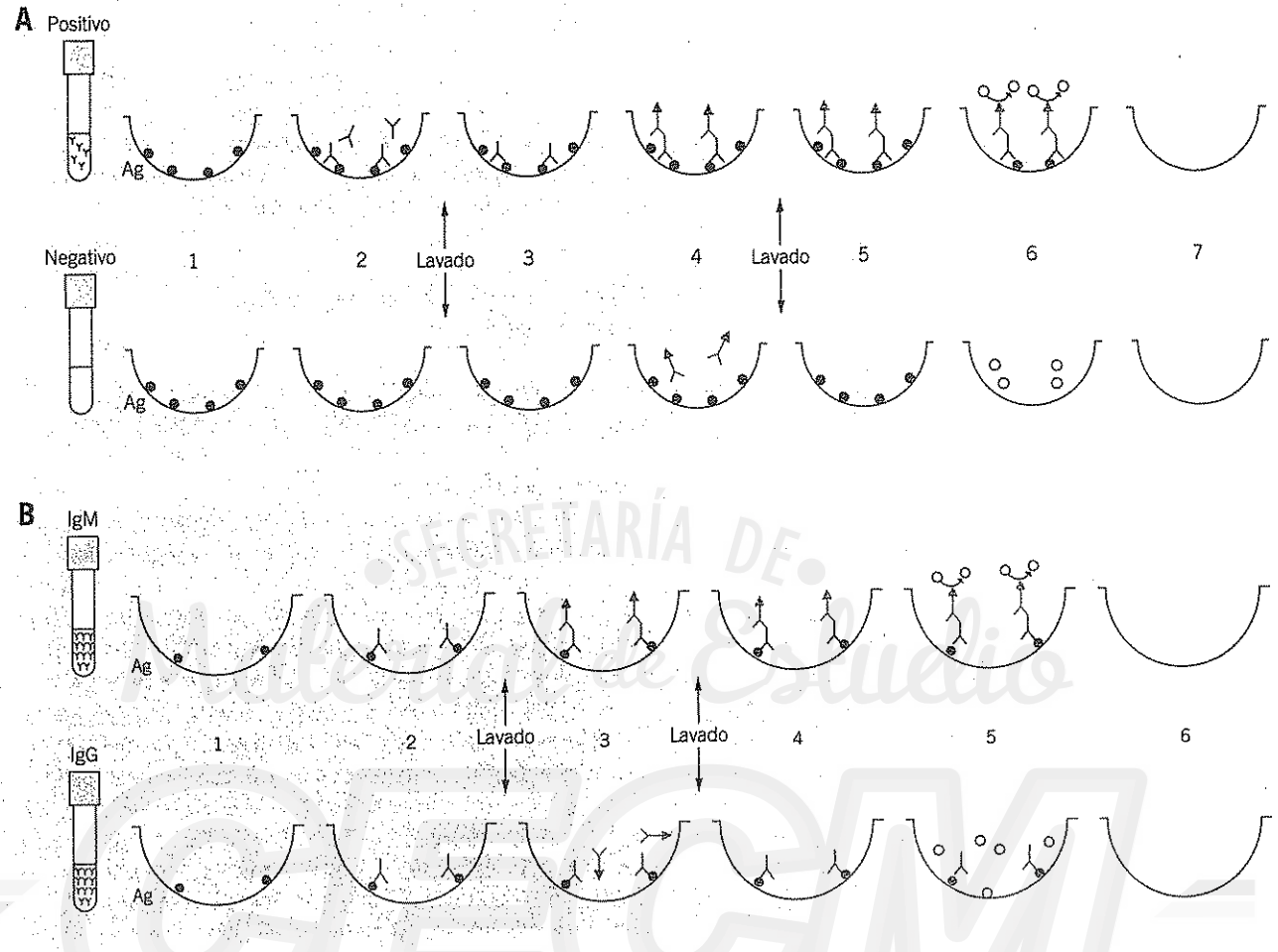


FIGURA 10-17 Serología. Técnicas de enzimoinmunoanálisis.

En la figura A se muestra la detección de anticuerpos totales frente a un microorganismo (citomegalovirus, CMV) y en la B la detección de los anticuerpos de la clase IgM frente a ese microorganismo.

A. En la fila de arriba, el suero es de un paciente con una infección por CMV (suero positivo), en la fila de abajo el suero del paciente es negativo ya que jamás estuvo infectado por ese microorganismo.

1. El antígeno (en este caso de CMV) se ha fijado a los pocillos. 2. Se añaden los sueros de los pacientes a estudiar. Los anticuerpos del suero de la fila superior se unen a su antígeno, el suero de la fila inferior no tiene anticuerpos frente a ese antígeno. 3. Al lavar, en la fila de arriba los anticuerpos anti-CMV quedan fijados a su antígeno. 4. Se añade un anticuerpo anti-Ig humana, obtenido en un conejo, que está marcado con una enzima. 5. Al lavar, el anticuerpo marcado se elimina en la fila inferior y permanece unido a las Ig humanas anti-CMV en la superior. 6. Al añadir un sustrato de la enzima, ésta lo hidroliza, 7 apareciendo el color que puede medirse con un colorímetro. También puede utilizarse sustratos de la enzima que emitan luz o fluorescencia.

B. Se muestra una reacción semejante a la mostrada en A. El suero de la fila superior contiene IgM anticitomegalovirus y el suero de la fila inferior solo contiene IgG anticitomegalovirus. 1. Pocillos con el antígeno. 2. En los dos casos hay anticuerpos contra el antígeno, por tanto, en ambos casos los anticuerpos se fijan a él. 3. Se añade un anticuerpo de conejo dirigido específicamente contra las IgM humanas (no contra las IgG), marcado con una enzima. 4. Al lavar, en la fila de abajo, el anticuerpo marcado se elimina, en tanto que en la de arriba permanece porque está unido a las IgM. 5. Al añadir el sustrato, en la fila de arriba la reacción es positiva, produciéndose el cambio de color (6) en tanto que en la de abajo es negativa. Estas reacciones permiten determinar la clase de anticuerpos existentes en el suero del paciente.

tados en 15-30 min por lo que son muy útiles para el diagnóstico urgente. Su fundamento es semejante al de la prueba para detección de antígeno.

Hay técnicas serológicas que detectan conjuntamente todas las clases de anticuerpos formados frente a un antígeno (IgA, IgM e IgG), por ejemplo las de aglutinación, otras están diseñadas para detectar una sola clase de anticuerpos (IgA, IgM o IgG) como las inmunoenzimáticas y las de inmunofluorescencia. Otras técnicas permiten detectar el grado de afinidad de la IgG por su antígeno.

Diagnóstico serológico

La respuesta inmunitaria frente a una enfermedad infecciosa adquirida por primera vez se caracteriza por la producción de inmunoglobulinas de las clases IgM, IgA, así como de IgG de baja afinidad para el antígeno. Posteriormente se produce un incremento de la afinidad de las IgG. Algunos meses después de la curación de la enfermedad desaparecen de manera progresiva las IgM y las IgA.

Es muy importante señalar que las IgG maternas atraviesan la barrera placentaria, pero no las IgM; por

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

lo que la detección en la sangre de cordón fetal de IgM específicas para un microorganismo significa que ha habido una infección del feto (transplacentaria) por ese microorganismo.

Aunque la determinación de la IgM y de la IgA permiten efectuar un diagnóstico de enfermedad actual, estas determinaciones poseen la limitación de que en algunas infecciones estas inmunoglobulinas pueden persistir mucho tiempo después de la infección y pierden su carácter de marcadores de infección actual. Otra de las limitaciones de las pruebas serológicas para el diagnóstico de un proceso agudo, es que algunas infecciones dan lugar a la persistencia de por vida de una cantidad estable aunque relativamente baja de anticuerpos de la clase G y, por tanto, el resultado de una muestra de suero puede ser positivo a pesar de que la enfermedad haya tenido lugar años atrás y esté curada. Para superar esta limitación se estudian en paralelo dos sueros, uno obtenido al inicio de la enfermedad y otro, tres semanas después, es decir, durante el período de convalecencia. En efecto, al inicio de la enfermedad no hay anticuerpos o su título es muy bajo y al final de la misma la cantidad de anticuerpos producidos es muy alta. Por ello, puede considerarse que existe enfermedad actual, cuando el título de la segunda muestra se incrementa como mínimo el cuádruplo con respecto a la primera (seroconversión). Si por el contrario, la cantidad de anticuerpos detectada en la segunda muestra es igual al de la primera es porque la infección se ha producido hace tiempo, los anticuerpos son residuales, y el cuadro clínico que se esta estudiando esta causado por otro microorganismo (v. **Figura 8-4**). La constatación de una seroconversión es el procedimiento más fiable para el diagnóstico de una infección, pero los resultados de las pruebas basadas en la comparación de dos muestras de suero son tardíos, por lo que generalmente solo tienen valor retrospectivo.

La detección de anticuerpos dirigidos contra una fracción antigénica del microorganismo mediante la técnica de Western-blot puede mejorar la especificidad de la prueba serológica e informar sobre la gravedad y el estadio de la enfermedad (**Recuadro 10-6**).

Detección de la inmunidad celular: pruebas cutáneas

La inoculación intradérmica de algunos antígenos ocasiona, si el paciente está sensibilizado (infectado), una respuesta inmune de tipo celular que se expresa como una pápula indurada.

Este tipo de reacción esta mediada esencialmente por macrófagos activados por el interferón γ producido por los linfocitos T CD4 y se da frente a microorganismos cuya defensa se basa en la acción de macrófagos (micobacterias, brucela, histoplasma, leishmania). La reacción suele iniciarse a las 24 h y alcanzar un máximo a las 48-72 h, disminuyendo progresivamente hasta desaparecer al cabo de unos días. Las reacciones precoces (minutos u horas) no corresponden a una respuesta celular.

Basándose en este principio, en clínica se utiliza la prueba de la tuberculina (Prueba de Mantoux) y en determinados ambientes epidemiológicos pruebas que utilizan antígenos fúngicos como los de histoplasma o parasitarios como los de leishmania (Prueba de Montenegro). La existencia de una reacción positiva indica simplemente que ha habido un contacto previo, próximo o lejano en el tiempo, pero no se correlaciona con

RECUADRO 10-6
Western-blot

Cuando en una prueba serológica se enfrenta una mezcla de antígenos extraídos de un microbio al suero de un paciente mediante una técnica convencional de aglutinación, enzimoinmunoanálisis, inmunofluorescencia, inmunocromatografía, etc., y la reacción es positiva, estas técnicas no permiten conocer contra qué antígeno o antígenos de la mezcla se ha producido la reacción (se han formado anticuerpos).

El Western-blot (W-B) es una técnica inmunológica mediante la que se puede determinar contra qué antígenos de un microbio causante de una infección se han producido anticuerpos. En algunas ocasiones esta información es muy importante ya que algunos antígenos poseen mayor especificidad que otros, o los anticuerpos frente a determinados antígenos pueden indicar el grado de actividad de la infección o correlacionarse con una determinada fase de la enfermedad.

Para realizar una prueba de W-B se separan los diferentes antígenos de un extracto microbiano mediante electroforesis en un gel de poliacrilamida. Este gel permite separar los antígenos, pero no es adecuado para realizar pruebas serológicas directamente sobre él, por ello los antígenos después de separarlos se transfieren a una membrana de nitrocelulosa que se ha puesto encima del gel en íntimo contacto con él (como un papel secante sobre una hoja escrita). Una vez transferidos los antígenos desde el gel a la membrana ésta se baña con el suero del paciente. Cada anticuerpo reaccionará con su antígeno que se halla separado de los demás. La reacción antígeno-anticuerpo se visualizará revelándola con anticuerpos antiglobulina humana obtenidos en un animal (conejo o cabra) marcados con una enzima, una sustancia fluorescente u otro marcador, lo que, como se ha indicado, permitirá conocer frente a qué fracción o fracciones antigénicas del microorganismo se han formado anticuerpos.

En la actualidad se utiliza una técnica mixta, los antígenos se obtienen individualizadamente por una técnica recombinante (introduciendo el gen que codifica cada antígeno en una bacteria o levadura diferente la cual producirá el antígeno puro) o por síntesis química. Se deposita cada uno de los antígenos en puntos separados de una tira de nitrocelulosa que se baña con el suero del paciente y después se revela como en el W-B. Cuando se utilizan antígenos recombinantes la prueba se denomina RIBA *(Recombinant immunoblot assay)* y cuando se utilizan antígenos sintéticos, LIA *(Line immunoassay)*.

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

la actividad actual de la infección. En caso de negatividad de la prueba puede excluirse la infección, salvo en pacientes inmunodeficientes (v. **Figura 47-5**).

La prueba cutánea de la tuberculina (Mantoux) está siendo sustituida por pruebas *in vitro* para la detección de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. En ellas se enfrenta en el tubo de ensayo el antígeno de *M. tuberculosis* a la sangre del paciente y se detecta la producción de IFN-γ por los linfocitos T CD4, inducida por los macrófagos que les presentan el antígeno. Estas pruebas son más útiles que la de Mantoux en las personas vacunadas con la BCG y en los pacientes inmunodeprimidos. Se conocen como *Interferon-gamma release assays* (IGRA)

ASPECTOS DE INTERÉS

- Las técnicas utilizadas para el diagnóstico de las enfermedades infecciosas están en continuo cambio y progreso. En unos años, nuevas técnicas pueden desplazar a las actuales. No obstante hay que tener en cuenta que no todas las técnicas nuevas son necesariamente mejores que las existentes y en general son mucho más caras.
- Si el tamaño y la complejidad estructural de los organismos patógenos pasa, de mayor a menor, desde los helmintos a los protozoos, los hongos, las bacterias y finalmente los virus, ello puede ayudarnos a recordar, en términos muy generales y de manera aproximada, que técnicas se utilizan para su diagnóstico. En efecto, cuanto más complejo y mayor tamaño posee el microorganismo, más sencillas son las técnicas a utilizar: los helmintos y protozoos se diagnostican por observación microscópica; los hongos y las bacterias por observación microscópica y cultivo y los virus por detección de antígeno, PCR y otras complejas técnicas de biología molecular (Sin duda, hay excepciones).
- ¿Qué es un medio de cultivo cromogénico y cuál es su principal propiedad: su acción selectiva o su acción deferencial?
- ¿La detección de un adenovirus en las células del exudado faríngeo mediante anticuerpos marcados con fluoresceína (IF directa) es un examen directo o una detección de antígeno? (¡Cuidado con las trampas semánticas!)
- Para la detección de antígeno de un virus respiratorio ¿por qué es preferible la inmunofluorescencia a un enzimoinmunoanálisis?
- ¿Cómo explicas que una infección pulmonar pueda diagnosticarse mediante una detección de antígeno en la orina?
- Al hablar del antibiograma se ha dicho que cuando la CIM de un antibiótico para un microorganismo es inferior a la concentración máxima de ese antibiótico en el plasma (sangre), cabe esperar una respuesta positiva (curación) ¿No te parece un poco esquemática y reduccionista esta afirmación? ¿Podrías criticarla? Te damos una pista: ¿dónde está el microbio causando la infección?
- Hay una cierta subjetividad en el empleo del término «técnicas moleculares», porque aunque mayoritariamente se aplica a las técnicas genéticas, como la hibridación, la PCR y otras, no hay duda de que las técnicas de proteómica y de inmunología son también moleculares. Las primeras hacen referencia a los ácidos nucleicos y las segundas a las proteínas.
- La gran amenaza en un laboratorio de PCR es la contaminación ambiental por los amplicones obtenidos en una prueba determinada, ya que después todas las pruebas de PCR que utilizan esos cebadores pueden ser positivas por la existencia de esos amplicones.
- ¿Por qué la PCR a tiempo real comporta menor riesgo de contaminar el laboratorio con amplicones que la PCR convencional?
- ¿Por qué las IgM no siempre sirven para diagnosticar una infección actual? ¿Qué se entiende en serología por seroconversión?

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

PARTE II

Microbiología descriptiva

BACTERIOLOGÍA
MICOLOGÍA
VIROLOGÍA
PARASITOLOGÍA

SECRETARÍA DE
Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO **11**

Bacteriología general

- Morfología y estructura de la célula bacteriana
- Formas de resistencia: esporas
- Metabolismo. Cultivo e identificación de las bacterias

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

MORFOLOGÍA Y ESTRUCTURA DE LA CÉLULA BACTERIANA

Las bacterias son células procariotas de un tamaño medio entre 0,5 y 5 µm, por lo que pueden observarse mediante el microscopio óptico. El citoplasma esta limitado por la membrana celular, por fuera de la cual se halla la pared; su interior se encuentra repleto de ribosomas y posee un nucleoide formado por DNA. Algunas bacterias tienen cápsula, flagelos y fimbrias (**Figura 11-1**).

Membrana celular. La célula bacteriana se halla envuelta por una membrana celular o citoplasmática formada por una doble capa de fosfolípidos característica de las membranas biológicas, en la que se encuentran incluidas proteínas de gran importancia funcional relacionadas con la permeabilidad y el metabolismo energético y biosintético.

Citoplasma. El citoplasma de las células procariotas está repleto de ribosomas en los que se realiza la síntesis proteica. Tienen una estructura y función semejante a los de las células eucariotas, pero presentan algunas diferencias como son su menor tamaño y su afinidad por algunos antibióticos que bloquean su actividad, en tanto que estos no afectan a los ribosomas de las células eucariotas humanas. Los ribosomas bacterianos poseen una masa de 70S (las dos subunidades que los forman tienen 30S y 50S), mientras que los de las células eucariotas tienen una masa de 80S (40S y 60S), («S» son unidades Svedberg indirectamente relacionadas con la masa).

Genoma bacteriano. Está formado por una sola molécula de DNA bicatenario circular, cerrada y de gran tamaño («cromosoma»). Excepcionalmente, algunas bacterias como *Borrelia burgdorferi* y *Streptomyces* spp. tienen el DNA lineal, no cerrado, y otras como *Vibrio cholerae* poseen dos cromosomas de tamaño desigual.

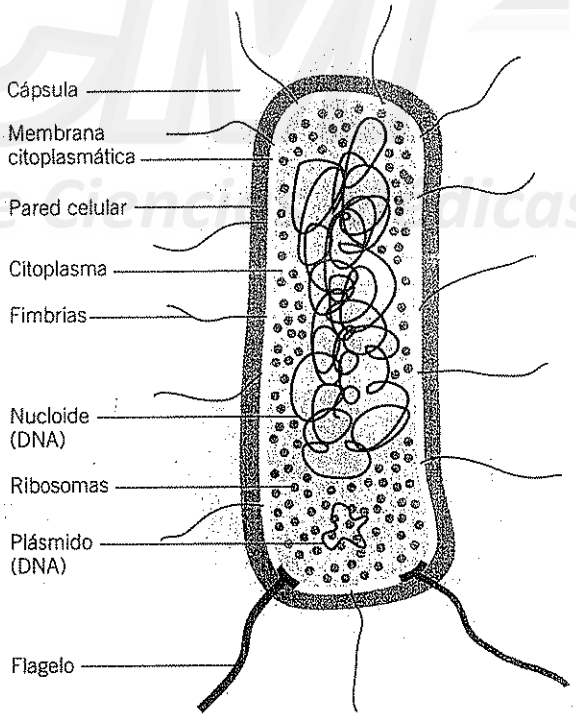


FIGURA 11-1 Estructura de las bacterias.
Se representan los principales componentes estructurales de las bacterias. Los plásmidos, la cápsula, los flagelos y las fimbrias (pili) son elementos facultativos de los que carecen algunas bacterias.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

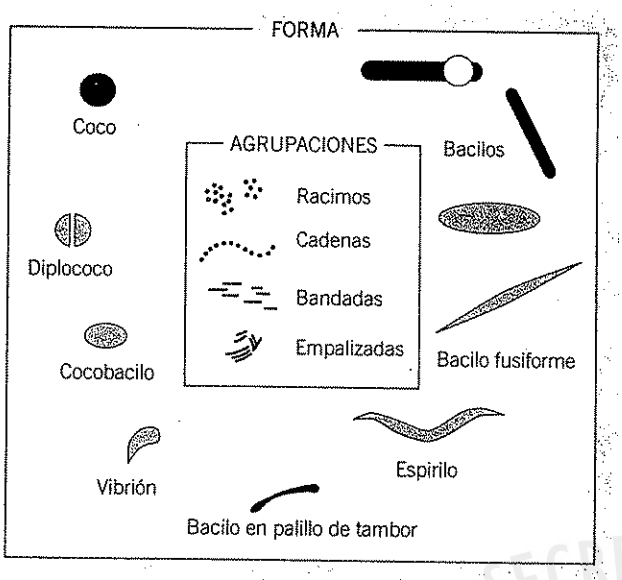


FIGURA 11-2 Morfología de las bacterias.
Se representan esquemáticamente algunos de los tipos morfológicos característicos de las bacterias; así como algunas agrupaciones bacterianas típicas.

El DNA de *Escherichia coli* mide 1-2 mm lo que supone unas mil veces la longitud de la bacteria. Este gran tamaño en relación al volumen de la bacteria hace que se encuentre compactado en el citoplasma, formando el nucleoide, que a diferencia del núcleo de las células eucariotas, no esta limitado por una membrana. En el nucleoide hay histonas y otras proteínas asociadas al DNA con función de soporte y por tanto la disposición del DNA es muy organizada, con las zonas que se están transcribiendo en la periferia.

Las bacterias pueden albergar material genético independiente del cromosoma en forma de pequeñas moléculas circulares de DNA bicatenario, denominadas plásmidos, que son, por tanto, un material genético extracromosómico autónomo. Muchos de ellos son portadores de genes que codifican diversas funciones destacando los genes de resistencia a diversos antimicrobianos (v. **Tabla 9-1**). Los plásmidos pueden transferirse de unas bacterias a otras, incluso de especies diferentes, por el mecanismo de conjugación, transfiriendo la resistencia a la bacteria receptora (v. cap. 9).

Tinción de Gram. La tinción de Gram facilita la visualización de las bacterias, permitiendo clasificarlas en cocos, cuando tienen forma redondeada, y bacilos, cuando poseen una forma alargada (**Figura 11-2**). Esta tinción también permite clasificarlas en dos grupos, las bacterias grampositivas que adquieren color violeta intenso y las gramnegativas que adquieren color rosado (**Figura 11-3**). Tanto la forma como la tinción dependen de la estructura de la pared, estructura que condiciona además otras características, como la diferente sensibilidad a los antibióticos.

Pared bacteriana. La pared bacteriana es una estructura que se encuentra situada por fuera de la membrana citoplasmática constituyendo un exoesqueleto protector. Está constituida por fibras polisacáridas formadas por moléculas de N-acetilglucosamina y N-acetilmurámico. Las fibras se hallan unidas entre sí por pequeños péptidos de 4 a 5 aminoácidos; por tanto, en conjunto, su composición es la de un glucopéptido, también denominado peptidoglucano o mureína, que solo se encuentra en el mundo bacteriano.

La biosíntesis de los péptidos del peptidoglucano se efectúa por un conjunto de 4 a 6 proteínas con actividad enzimática (transpeptidasas y carboxipeptidasas), denominadas proteínas fijadoras de penicilina (en inglés *penicillin binding proteins,* PBP), situadas en la membrana citoplasmática, que solo poseen las células procariotas. Ese nombre se debe a que la penicilina y otros betalactámicos se unen a esas enzimas y ejercen su acción antibiótica bloqueando su función.

Pared de las bacterias grampositivas. En este grupo de bacterias el peptidoglucano forma una gruesa malla tridimensional a través de la cual emergen radialmente al exterior estructuras fibrilares polisacáridas, como los ácidos teicoicos (**Figura 11-4**).

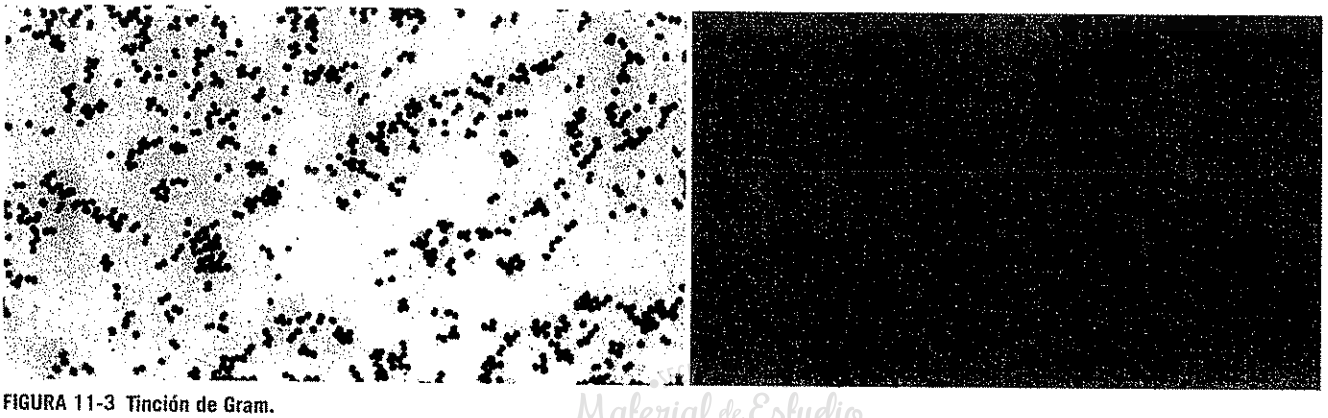


FIGURA 11-3 Tinción de Gram.
A la izquierda se representa una bacteria grampositiva (violeta) y a la derecha una gramnegativa (rosa). En la **figura 10-2** se representa el desarrollo de la tinción de Gram.

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

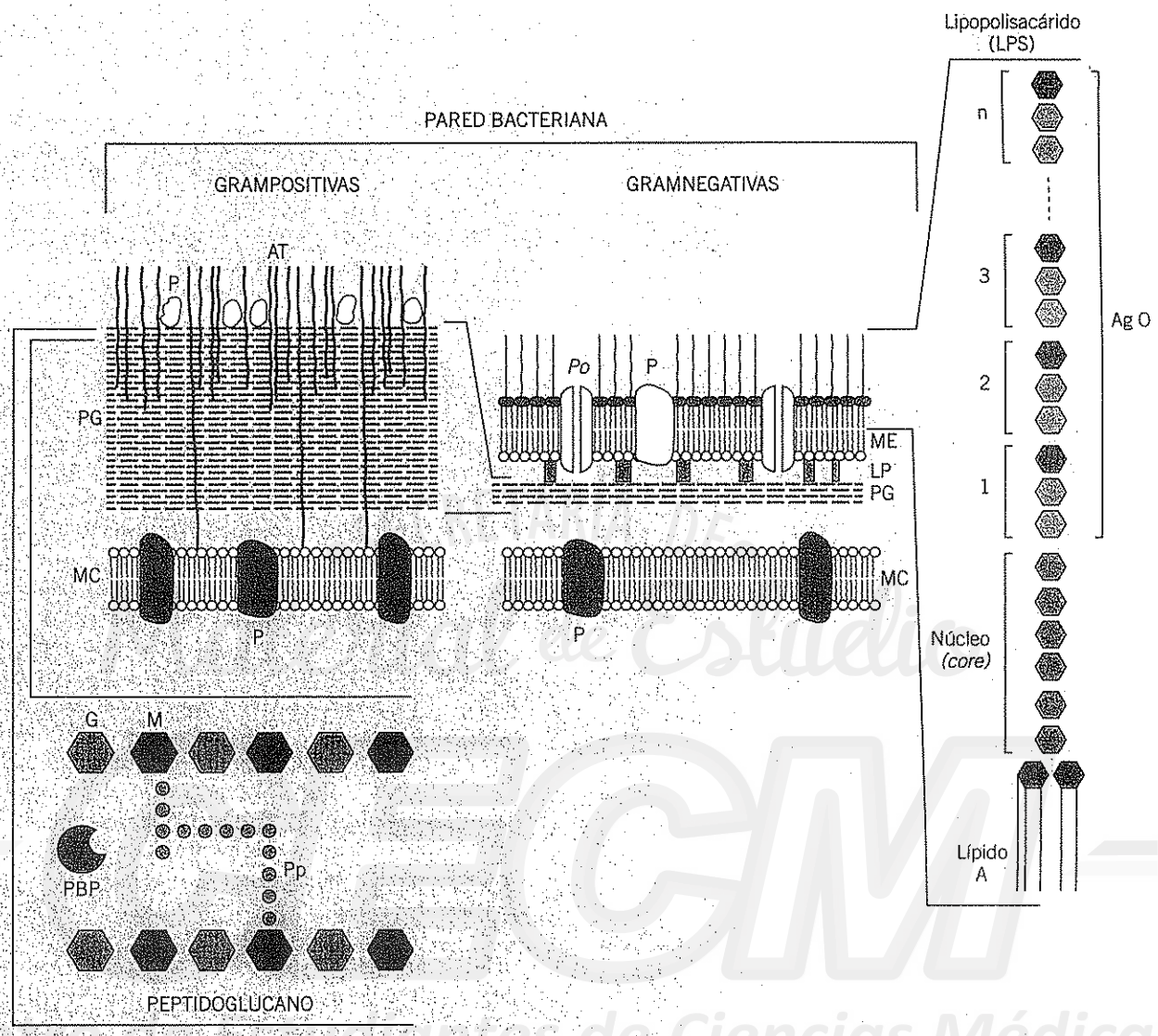


FIGURA 11-4 Estructura de la pared bacteriana.

La pared bacteriana se sitúa por fuera de la membrana celular o citoplasmática (MC).

El peptidoglucano (PG) está formado por un polímero de N-acetilglucosamina (G) y N-acetilmurámico (M) que forman largas fibras unidas entre ellas por puentes peptídicos (Pp), lo que confiere solidez a la pared. Estos puentes están sintetizados por las enzimas denominadas proteínas fijadoras de penicilina (PBP).

Las bacterias grampositivas tienen la pared formada por una capa de peptidoglucano gruesa (PG), atravesada por ácidos teicóicos (AT) y carente de membrana externa.

Las bacterias gramnegativas poseen una pared formada una capa de peptidoglucano más fina y una membrana externa (ME). Entre la membrana celular y la externa se forma el espacio periplásmico. La membrana externa está unida al peptidoglucano por lipoproteínas (LP).

El lipopolisacárido (LPS) forma la capa exterior de la membrana externa de las bacterias gramnegativas y está formado de dentro a fuera por el lípido A, un oligosacárido que forma la región nuclear *(core)* y un polisacárido formado por varios azúcares repetidos que forman el antígeno O (Ag O).

Tanto en la membrana citoplasmática como en la externa hay numerosas y diversas proteínas (P) con funciones biosintéticas, catabólicas, de permeabilidad (porinas, Po) y de expulsión de catabolitos y tóxicos (sistemas de secreción).

Pared de las bacterias gramnegativas. En este grupo el peptidoglucano forma una malla fina, existiendo por fuera del mismo una membrana externa, que no se encuentra en las bacterias grampositivas.

Entre la membrana externa y la membrana citoplasmática se delimita un espacio denominado periplasmático. La membrana externa, recuerda la estructura lipídica común de todas las membranas biológicas, pero presenta algunas particularidades: *a)* su capa externa no está formada por fosfolípidos sino por lipopolisacáridos (LPS), y *b)* posee gran cantidad de proteínas, denominadas porinas, inmersas en ella que forman canales y regulan la permeabilidad. La actividad de muchos antibióticos frente a las bacterias gramnegativas depende

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

de su capacidad para atravesar la membrana externa a través de las porinas o de la capa lipídica y alcanzar sus dianas en el interior de la bacteria.

El lipopolisacárido es una molécula alargada que posee dos fragmentos, uno interno de naturaleza lipídica, anclado en la membrana, que se conoce como lípido A, y otro polisacárido, que sobresale al exterior, formado a su vez por dos partes: una interna («core») y otra externa que constituye el antígeno de superficie más importante de las bacterias gramnegativas denominado antígeno O (**Figura 11-4**). En algunas bacterias, como las neisserias o los hemófilos, el polisacárido distal no existe, constituyendo un lipooligosacárido (LOS) formado únicamente por el lípido A y el fragmento proximal.

El LPS posee gran actividad biológica. Su inoculación endovenosa a animales de experimentación da lugar a una compleja y grave reacción que puede abocar al shock (shock séptico), por lo que al LPS se le denomina endotoxina. Su acción tóxica depende fundamentalmente de la fracción lipídica (lípido A). La intensidad de la respuesta frente a la endotoxina varía según la susceptibilidad de la especie animal, siendo elevada en el hombre (v. **Apéndice 7-1**).

Algunas bacterias, tanto grampositivas como gramnegativas, poseen por fuera de la pared una capa proteica cristalina, muy resistente, denominada capa S, cuya función precisa no se conoce, aunque se ha relacionado con funciones de protección, soporte y adherencia.

Bacterias con pared diferenciada

Las micobacterias, poseen una pared con la estructura básica de las bacterias grampositivas, pero es muy rica en ácidos grasos de cadena larga, como los ácidos micólicos (ceras). Estos ácidos grasos confieren a esas bacterias propiedades particulares; entre ellas una mayor resistencia a los agentes químicos como los ácidos y álcalis. Las micobacterias se tiñen mal por el método de Gram por lo que para visualizarlas se utiliza la tinción de Ziehl-Neelsen (**Figura 11-5**).

FIGURA 11-5 Tinción de Ziehl-Neelsen.

Se muestran bacterias ácido-alcohol resistentes con su color rojo característico sobre un fondo azul. En la **figura 10-3** se representa el desarrollo de la tinción de Ziehl.

Las espiroquetas tienen una estructura de la pared semejante a la de las bacterias gramnegativas, pero con los flagelos situados en el espacio periplasmático, lo que les confiere una forma espirilar característica y un tipo de movimiento en sacacorchos, especialmente adaptado a fluidos muy densos (v. **Figura 21-1**).

Los micoplasmas carecen de pared bacteriana. Poseen esteroles en la membrana, lo que es sorprendente ya que es un carácter específico de las células eucariotas. Estas bacterias sin pared presentan una forma y tamaño variables, pero en su medio natural son muy resistentes, en algunos casos por la presencia de la capa proteica S.

Las clamidias y las rickettsias tienen un tamaño pequeño (0,2-0,5 µm), posen una estructura que recuerda la de las bacterias gramnegativas. Son metabólicamente deficientes por lo que solo se multiplican en el interior de células eucariotas. Por su pequeño tamaño y su localización intracelular fueron confundidas con virus.

Las micobacterias, las espiroquetas, los micoplasmas, las clamidias y las rickettsias no pueden observarse teñidas por el método de Gram, requiriendo tinciones o técnicas específicas para su visualización.

Estructuras facultativas de las bacterias

Hay diversas estructuras bacterianas que no son imprescindibles para su supervivencia; entre ellas destacan la cápsula, los flagelos y las fimbrias (pili) (**Figura 11-1**).

Cápsula. La cápsula es un polisacárido que envuelve a la bacteria. Impide o dificulta la fagocitosis por lo que constituye un importante factor de virulencia para las bacterias que la poseen y en algunas es un factor de adherencia. Tiene una notable capacidad antigénica (antígeno K). El limo *(slime)* también es una estructura formada por polímeros polisacáridos, que recubren la pared bacteriana, su diferencia con las cápsulas radica únicamente en la textura, siendo más compactas las cápsulas y más laxos los limos.

Flagelos. Son estructuras fibrilares de naturaleza proteica, antigénicas (antígeno H) que constituyen órganos de movilidad de las bacterias.

Como se acaba de señalar, el lipopolisacárido (O), la cápsula (K) y los flagelos (H) son estructuras antigénicas de gran interés para la serotipificación de las bacterias, pero no son las únicas, ya que en algunas bacterias como el meningococo se utilizan las proteínas de la membrana externa para el serotipado.

Fimbrias. Son filamentos proteicos cuya principal función es la fijación de las bacterias a receptores de las células

Material de Estudio CECIM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

epiteliales. Constituyen, por tanto, un importante factor de adaptación a un territorio orgánico, por ejemplo, las bacterias comensales del tubo digestivo se unen a través de las fimbrias a la mucosa intestinal.

FORMAS DE RESISTENCIA: ESPORAS

Algunas bacterias en situaciones ambientales adversas, son capaces de generar formas de resistencia, denominadas esporas, mediante un proceso complejo de esporulación.

Las esporas son producidas únicamente por algunas bacterias grampositivas y entre ellas solo existen dos géneros de interés en medicina *Bacillus* y *Clostridium*.

Están formadas por varias envolturas concéntricas de diferente composición química, que son muy resistentes. En su interior se hallan todos los elementos propios de la forma metabólicamente activa (forma vegetativa), como el DNA, los ribosomas y diversas enzimas, que están en un estado muy deshidratado. Debido a sus envolturas, al estado deshidratado de sus componentes internos así como a la abundancia de ácido dipicolínico y de proteínas específicas las esporas son altamente resistentes a los agentes físicos y químicos como el calor, los ácidos, los álcalis y muchos desinfectantes. Para su destrucción se requiere calor húmedo (autoclave) a 121 °C durante 20 min, calor seco (horno o pupinel) a 180 °C durante 2 h o desinfectantes esporicidas en forma y tiempo adecuados.

Las esporas al encontrar condiciones favorables revierten al estado metabólico activo y recobran la morfología de la forma vegetativa de la bacteria a través de un proceso de germinación.

Las esporas, por su forma pueden ser circulares u ovales y según su localización en la bacteria antes de desprenderse pueden clasificarse en centrales, subterminales y terminales. Estas características ayudan a la identificación de las especies de las bacterias esporuladas (**Figuras 11-6** y **11-7**).

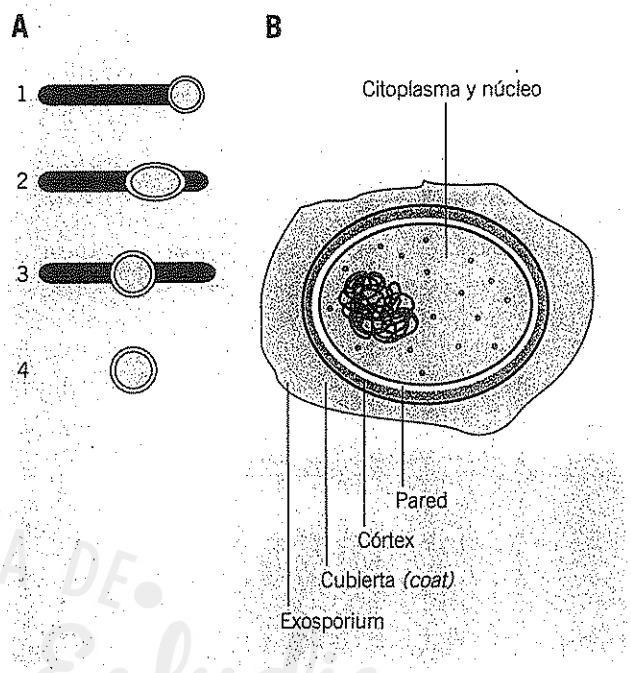


FIGURA 11-6 Esporas bacterianas.

A. Puede observarse (1-3) la forma de las esporas (redondas u ovales) y su disposición antes de desprenderse de la célula madre (terminal, subterminal y central). 4) La célula madre bacteriana se lisa y libera la espora.

B. Se muestran las diferentes capas que forman las esporas. En la zona interior está el citoplasma, con el DNA y los ribosomas, rodeado por la membrana celular muy impermeable; es una región muy deshidratada. Por fuera esta la pared de peptidoglucano. Rodeando esta capa está el córtex que tiene una estructura de peptidoglucano modificada muy resistente a los agentes físicos. Externamente al córtex está la membrana externa que es una reminiscencia del proceso de formación de la espora. La cubierta o capa proteica situada por fuera de la membrana externa está formada por más de 50 proteínas y constituye una capa muy resistente. Finalmente en algunas bacterias la espora se rodea externamente por una capa membranosa denominada exosporium.

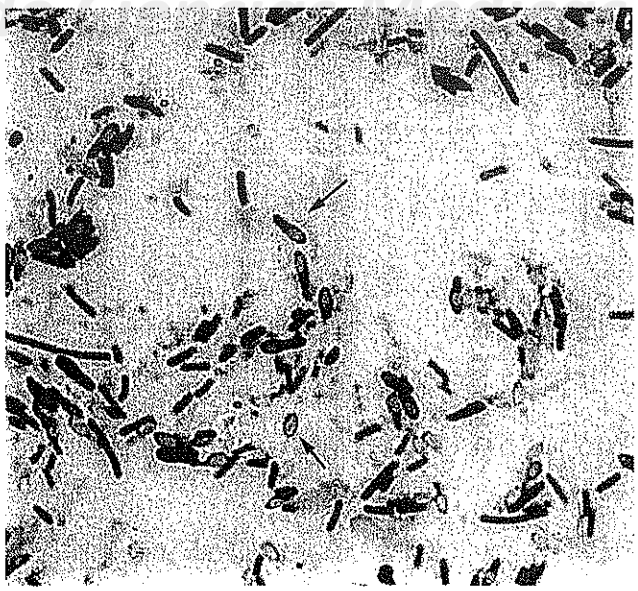


FIGURA 11-7 Esporas de *Clostridium botulinum*.

Puede observarse el aspecto real de las esporas de *C. botulinum* teñidas con verde de malaquita.

METABOLISMO. CULTIVO E IDENTIFICACIÓN DE LAS BACTERIAS

El metabolismo es el conjunto de todas las reacciones bioquímicas de una célula. Las bacterias de interés en medicina son organoheterótrofas, es decir, utilizan compuestos orgánicos tanto para la obtención de energía como para la obtención del carbono utilizado para la biosíntesis.

Muchas bacterias heterótrofas pueden obtener energía tanto por vía fermentativa (anaerobia) como a través de las cadenas respiratorias (aerobia), por lo que pueden cultivarse y crecer tanto en presencia como en ausencia de oxígeno, denominándose «aerobias y anaerobias facultativas». Algunas bacterias, denominadas «aerobias estrictas», solo pueden crecer en presencia de oxígeno porque las vías fermentativas no producen su-

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

ficiente energía para su crecimiento. Otras, solo poseen la vía fermentativa anaerobia y además la presencia de oxígeno es letal para ellas; estas bacterias denominadas «anaerobias estrictas» deben mantenerse y cultivarse en una atmósfera carente de oxígeno. Por último algunas bacterias denominadas «microaerófilas» activan su metabolismo a concentraciones bajas de oxígeno, pero no crecen a la concentración atmosférica y lo hacen muy lentamente en anaerobiosis estricta. Esta característica referente a la necesidad de oxígeno de una bacteria para desarrollar su catabolismo se denomina «tipo respiratorio». Por lo tanto, según lo señalado, las bacterias según su tipo respiratorio pueden ser: *1)* aerobias y anaerobias facultativas; *2)* aerobias estrictas; *3)* anaerobias estrictas, y *4)* microaerófilas.

FIGURA 11-8 Medios de cultivo líquidos.
Puede verse un tubo conteniendo un medio de cultivo líquido (caldo). En el tubo de la derecha puede observarse el enturbiamiento del caldo como consecuencia del crecimiento bacteriano. Este tubo fue sembrado con una bacteria e incubado en la estufa a 37 °C durante 18 h.

FIGURA 11-9 Medios de cultivo sólidos.
Puede observarse las colonias aisladas en un medio de cultivo sólido, sembrado por técnica de agotamiento, tras 18 h de incubación a 37 °C (v. Figura 10-5).

División bacteriana. La división bacteriana se hace por fisión binaria. Se denomina tiempo de generación al tiempo necesario para que una población bacteriana doble su número, es decir representa aproximadamente el tiempo que tarda una bacteria en dividirse. El tiempo de generación puede variar de minutos a horas según las especies.

Medios de cultivo. Las bacterias para su multiplicación en el laboratorio deben sembrarse en medios de cultivo que posean las sustancias nutritivas suficientes para obtener la energía y los sustratos que les permitan realizar la biosíntesis de las moléculas necesarias para su crecimiento y multiplicación.

Algunas bacterias crecen en medios de formulación sencilla, como una simple infusión de carne, o una solución de peptona en agua, estos medios se denominan «medios usuales». Otros medios se enriquecen con suero, sangre u otros factores nutritivos para constituir los «medios enriquecidos». Las bacterias que crecen en medios usuales se denominan bacterias «no exigentes» en tanto que las que requieren medios ricos o factores específicos para crecer se denominan «exigentes».

Los medios de cultivo pueden ser líquidos o sólidos. Los medios líquidos son caldos obtenidos mediante infusiones de carne o peptona (**Figura 11-8**). Si en ellos se disuelve en caliente polvo de agar, que es un polisacárido obtenido de algas marinas, al enfriarse adquieren una consistencia sólida, gelatinosa, constituyendo los medios sólidos. Los medios sólidos permiten el aislamiento de las bacterias cuando se siembran por técnica de agotamiento (**Figura 11-9**). Por otra parte, los medios de aislamiento sólidos pueden ser usuales, enriquecidos, diferenciales, selectivos y de enriquecimiento, cuyas características e indicaciones para su uso se han descrito en el **recuadro 10-3**.

Los medios de cultivo una vez sembrados se incuban en una atmósfera que posea la concentración de oxígeno adecuada al tipo respiratorio de la bacteria y a la temperatura óptima, que para la mayoría de las bacterias comensales y patógenas para el hombre es de 35-37 °C, que corresponde a la del cuerpo humano.

En los cultivos se detecta el crecimiento bacteriano a simple vista por la aparición de turbidez en los medios líquidos y por la formación de colonias en los sólidos (**Figuras 11-8** y **11-9**).

El crecimiento de la mayoría de las bacterias (turbidez o colonias) se observa entre las 18 y 48 h de incubación; pero algunas bacterias como *Mycobacterium tuberculosis*, causante de la tuberculosis, requieren semanas para dar lugar a turbidez en los medios líquidos o para formar colonias macroscópicamente visibles en los medios sólidos. La visualización macroscópica del crecimiento depende del tiempo de generación que en *E. coli* es de alrededor de 20 min, por lo que a las 18-24 h ya se observan sus colonias, mientras que el de *M. tuberculosis*

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 11-1

Clasificación e identificación de las bacterias

En el capítulo 1 se han expuesto sintéticamente los conceptos de clasificación e identificación de los seres vivos (v. Figura 1-6). De aquella información puede deducirse que los seres vivos, incluyendo las bacterias, para su clasificación se agrupan en conjuntos semejantes, basándose en sus características anatómicas y fisiológicas (clasificaciones fenotípicas) y genéticas (clasificaciones genéticas).

El «grupo natural» de los seres vivos es la especie, cada una de las cuales incluye a los seres capaces de reproducirse sexualmente entre sí. Sin embargo, algunos seres vivos como las bacterias no tienen reproducción sexual. Por ello, la clasificación de las bacterias y otros seres carentes de este tipo de reproducción tiene que efectuarse en función de su semejanza genética, definida como el tanto por ciento de similitud de la secuencia de su genoma.

La semejanza genética entre dos bacterias se determina por técnicas de hibridación DNA/DNA; es decir, enfrentando el DNA extraído de una bacteria al de otra y determinando el porcentaje de reasociación (hibridación) que se produce entre ellos. Mediante esta técnica se considera que forman parte de una misma especie aquellas bacterias que presentan una hibridación (similitud) entre sus respectivos DNA superior al 70%.

Como las técnicas de hibridación DNA/DNA son espectacularmente complejas, solo se utilizan para clasificar las bacterias, pero no para identificarlas. En la práctica para identificar genéticamente una bacteria aislada en el laboratorio no se compara por hibridación DNA/DNA todo su genoma con el de las diferentes cepas tipo (cada una de las cuales representa una especie), sino que solo se compara la secuencia de algunos genes como los que codifican el RNA ribosomal u otros.

La subunidad mayor de los ribosomas bacterianos esta compuesta por dos moléculas de RNA, de 23S y de 5S así como por 34 proteínas. La subunidad menor esta compuesta por una molécula de RNA de 16S y 21 proteínas. (Las unidades Svedberg [S] dependen, entre otros factores, de la masa y la forma de la partícula evaluada).

En las bacterias, la secuencia nucleotídica del DNA que codifica la subunidad 16S RNA ribosomal tiene algunas zonas que se han conservado a lo largo de la evolución. Este hecho ha sido utilizado para la detección de cualquier bacteria en una determinada muestra. Para ello se emplean cebadores *(primers)* complementarios de esas secuencias conservadas, lo que permite amplificar por PCR ese gen de cualquier bacteria, incluso las que no pueden cultivarse.

Por otra parte, en el interior del fragmento amplificado hay diferencias en la secuencia, propias de cada especie bacteriana. Este hecho permite identificar la bacteria secuenciando los amplicones del 16S rDNA obtenidos.

La secuencia resultante es comparada con las existentes en las bases de datos genéticos que están disponibles *on line* (GenBank, EMBL-Bank, etc.) para la identificación de la bacteria.

Cuando la homología de la secuencia del 16S rDNA de la cepa problema comparada con la de una cepa tipo es superior al 99%, se asume que pertenecen a la misma especie.

La identificación por métodos genéticos también puede efectuarse comparando las secuencias de genes diferentes de los ribosomales, como los de algunas proteínas conservadas a lo largo de la evolución (*hsp* 60, 70, 90, *rpoB*, *gyrB* y otras).

Actualmente, para la identificación de la mayoría de las bacterias, en los laboratorios de microbiología clínica aún se utilizan pruebas metabólicas. Sin embargo, para la identificación de las bacterias y de los hongos, se está introduciendo con gran fuerza la determinación de los perfiles proteicos mediante espectrometría de masas (MALDI-TOF), ya que es una técnica específica, sencilla y económica. Si las expectativas se consolidan, en un futuro próximo puede ser el método estándar de identificación (v. Figura 10-7). Ello no obsta para que en algunos casos se utilicen técnicas genéticas (micobacterias, cepas de difícil identificación y bacterias no cultivables).

Dr. Juan José González López y Dra. Alicia Coelho
REIPI, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona

Especie A
ACGTAGGTAGACTGTAGACCT.....GATGGGAATTAGACCGACTAGACTTGAA

Especie B
ACGTAGGTAGGCTGGCGACCT.....GATGGGACTTAGTTCGACTAGACTTGAA

Especie C
ACGTAGGTAGACTGGCGAGCT.....GATGGGACTTTGACCGACTAGACTTGAA

Especie D
ACGTAGGTAGACTGGCGACCT.....GATAAGACTTAGACCGACTAGACTTGAA

Secuencias de 16S rDNA de diferentes especies de bacterias.

Por razones prácticas solo se representa una cadena del DNA. Las zonas con las secuencias conservadas donde hibridan los cebadores se representan en azul. La zona variable donde se han producido los cambios a lo largo de la evolución se representa en negro y los cambios nucleotídicos propios de cada especie bacteriana se representan en rojo.

es de alrededor de 24 h requiriéndose hasta tres semanas para que las colonias puedan visualizarse a simple vista.

Identificación de las bacterias. Para identificar las bacterias aisladas por cultivo lo primero que debe hacerse es clasificarlas por su morfología (cocos o bacilos), por sus características tintóreas (grampositivas o gramnegativas), por el tipo respiratorio (aerobias o anaerobias), por sus necesidades nutritivas (exigentes y no exigentes) y por la esporulación (esporuladas o no esporuladas). Ello permitiría, por ejemplo, clasificar inicialmente a una bacteria como bacilo gramnegativo aerobio y anaerobio facultativo no exigente y no esporulado.

A partir de esta clasificación inicial las bacterias se identifican a nivel de especie estudiando sus caracteres metabólicos en medios de identificación (v. **Figura 10-6**).

Sin embargo, para la identificación de las bacterias y de los hongos, se está introduciendo con gran fuerza la determinación de los perfiles proteicos mediante espectrometría de masas.

La identificación por métodos genéticos se efectúa secuenciando el gen que codifica el 16S RNA (**Recuadro 11-1**).

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 11-2

Antígenos bacterianos

En las bacterias, las estructuras antigénicas son muy numerosas. Las que poseen mayor interés son las de localización más externa como la cápsula (antígeno K); el lipopolisacárido (LPS; antígeno O) y las proteínas de la membrana externa en las bacterias gramnegativas y los ácidos teicoicos y otros exopolímeros de la pared en las grampositivas. Los flagelos (antígeno H), las fimbrias y las proteínas de la membrana citoplasmática también poseen carácter antigénico.

Las diferencias antigénicas de esas estructuras (cápsula, LPS, flagelos) se han utilizado para la división de las especies bacterianas en serovariedades (serogrupos o serotipos). Así, por ejemplo, el antígeno capsular se emplea para dividir al meningococo en diversos serogrupos (A, B, C, etc.) y las proteínas de membrana externa permiten subdividir los meningococos de un mismo serogrupo en diversos serotipos representados por números (p. ej., serogrupo B, serotipo 15; serogrupo B, serotipo 4; serogrupo B, serotipo 2, etc.).

En otras bacterias, las estructuras antigénicas para definir las serovariedades son diferentes, por ejemplo, en *E. coli* y otras enterobacterias se utilizan los antígenos O para definir el serogrupo y los H para el serotipo; cuando las enterobacterias poseen antígeno K, éste se incluye en la definición del serotipo (*E. coli* 0157:H7; *E. coli* 015:K52:H1).

Estas divisiones pueden ser muy importantes desde el punto de vista epidemiológico, pero también patogénico, porque dentro de una misma especie bacteriana diferentes serotipos pueden presentar diferencias notables en la patogenicidad; por ejemplo el meningococo del serotipo B es patógeno, en tanto que el serotipo L no lo es, y dentro de la especie *Vibrio cholerae* solo los serogrupos O1 y O139, entre los más de 200 existentes, producen el cólera. Estas diferencias en la virulencia de las diferentes serovariedades de una especie se dan también en otras bacterias (yersinias, salmonelas, colibacilos, leptospiras, clamidias, etc.).

Algunos anticuerpos protectores producidos tras la infección, van dirigidos contra los antígenos capsulares. Existe evidencia de este hecho ya que se han utilizado antígenos capsulares purificados como vacunas eficaces en el caso del meningococo, neumococo, *Haemophilus influenzae* y del agente causal de la fiebre tifoidea (antígeno capsular Vi de *Salmonella enterica* serotipo Typhi). Pero también es probable que posean carácter protector anticuerpos dirigidos frente a otras estructuras bacterianas de superficie como el LPS o las proteínas de la membrana externa.

El conocimiento de los antígenos es básico para la preparación de las vacunas. Los antígenos polisacáridos capsulares son poco inmunógenos, particularmente en niños menores de 2 años, por lo que se administran conjugados a proteínas de membrana externa u otras proteínas, como toxoides, para incrementar su inmunogenicidad.

Por otra parte, los miembros de una especie bacteriana pueden subdividirse en grupos para estudios de epidemiología o patogenicidad. Estos grupos infraespecíficos pueden establecerse en función de variantes metabólicas (biotipos), antigénicas (serovariedades: serogrupos o serotipos), en función de su diferente susceptibilidad a los bacteriófagos (fagotipos), y por diferencias en su genoma (genotipos) siendo los grupos diferenciados por el serotipo y el genotipo los más utilizados actualmente (**Recuadro 11-2**).

ASPECTOS DE INTERÉS

- ¿Cuáles son los elementos estructurales básicos de las células bacterianas? ¿Cuáles son esenciales y cuáles facultativos? ¿Qué confiere rigidez a las bacterias de modo que pueden mantener una forma determinada?
- ¿Cómo se clasifica una bacteria en función de su morfología y de la estructura de su pared? ¿Y en función de su tipo respiratorio y sus características nutritivas?
- Señala algunas bacterias que poseen una estructura de la pared atípica y las consecuencias que comporta.
- ¿Qué son las esporas bacterianas? ¿Qué géneros de bacterias de interés en medicina forman esporas? ¿A qué temperatura y durante qué tiempo se destruyen?
- Señala las características metabólicas de las clamidias y de las rickettsias y las consecuencias que implican para su cultivo.
- ¿Recuerdas las características y utilidad de los siguientes medios de cultivo: medios usuales, enriquecidos, selectivo-diferenciales y de enriquecimiento?
- ¿Podrías explicar que es un medio para la identificación metabólica?
- ¿Por qué se hace tanto énfasis en bacteriología en la importancia de la siembra por agotamiento como la que se representa en la **figura 11-9**?
- Actualmente, por diversas razones prácticas, en los laboratorios de microbiología clínica, la mayoría de las bacterias se identifican mediante kits (series) que tienen pequeños pocillos con medios de identificación para realizar pruebas metabólicas. Son kits comercializados de fácil empleo (**Figura 10-6**). Es posible que pronto se generalice la identificación bacteriana basándose en la detección de las diferentes proteínas que componen una bacteria (perfiles proteicos).

  ¿Podrías señalar cuándo se utilizan las técnicas de secuenciación del 16S rDNA, o de otros genes, para la detección o identificación bacteriana?

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 12

Principales antibacterianos

- Introducción
- Antibacterianos que actúan a nivel de la pared
- Antibacterianos que actúan sobre la membrana citoplasmática
- Antibacterianos que actúan en los ribosomas
- Antibacterianos que actúan a nivel del núcleo
- Concepto de asepsia y antisepsia

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

Existen varias familias de antimicrobianos que actúan sobre diferentes estructuras y vías metabólicas de las bacterias inhibiendo su multiplicación.

En este capítulo se revisan los antibacterianos más utilizados en clínica, que se han clasificado en función de su mecanismo de acción. Dentro de cada familia hay miembros que debido a las diferencias en su espectro de acción o en sus propiedades farmacocinéticas, tienen indicaciones diferentes (**Recuadro 12-1**).

En **tabla 12-1** se presentan los principales antibacterianos utilizados en clínica.

Los antimicrobianos empleados para el tratamiento de la tuberculosis se describen en el capítulo 15.

ANTIBACTERIANOS QUE ACTÚAN A NIVEL DE LA PARED

Los principales antibacterianos que actúan a este nivel son: los betalactámicos y los glucopéptidos.

Antibióticos betalactámicos

Constituyen una amplia familia de antibióticos bactericidas que tienen en común, en su estructura química, un anillo betalactámico al que se une otro anillo que varía según los grupos de la familia. Entre los grupos de esta familia se incluyen las penicilinas, las cefalosporinas, los monobactámicos y los carbapenémicos. Las familias de los betalactámicos de interés médico se recogen en la **tabla 12-2** y su estructura química en la **figura 12-1**.

RECUADRO 12-1

Medicamentos antimicrobianos

Los antimicrobianos son medicamentos que actúan inhibiendo la replicación de los microorganismos, por lo que se utilizan para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Estos medicamentos se clasifican en antibacterianos, antifúngicos, antivíricos y antiparasitarios, según el grupo de organismos sobre los que actúan.

El término «antibiótico» se utiliza para denominar a aquellos antimicrobianos que son producidos de manera natural por algunos microorganismos, esencialmente por bacterias y hongos. Así, la vancomicina está producida por *Streptomyces orientalis*, que es una bacteria y la penicilina por *Penicillium notatum* que es un hongo, por lo que ambos son antibióticos.

Algunos antimicrobianos se obtienen a partir de antibióticos que son modificados por métodos químicos para obtener derivados con mejores propiedades, a estos productos se les conoce como «antibióticos semisintéticos».

El resto de antimicrobianos, desde las sulfamidas hasta los últimos antivíricos, se obtienen por síntesis química y se denominan «quimioterápicos».

En ocasiones, y en un contexto coloquial, los términos antibacteriano y antibiótico se utilizan como sinónimos.

Algunos antimicrobianos actúan inhibiendo la multiplicación de los microorganismos (bacteriostáticos, fungistáticos, etc.) y otros los matan (bactericidas, fungicidas, etc.). Sin embargo, para un mismo antimicrobiano, el efecto resultante –inhibidor o letal– puede depender de la dosis y del microorganismo sobre el que actúa. Cuando un antibiótico bactericida actúa frente a una bacteria como bacteriostático, se debe a que la bacteria se ha vuelto «tolerante»

Se denomina «efecto posantibiótico» al estado de bacteriostasis que persiste durante un tiempo después que el antibiótico ha sido eliminado. Este fenómeno, en gran parte, es dependiente del antibiótico. Las pautas de dosificación de los antibióticos con notable efecto posantibiótico pueden distanciarse en el tiempo.

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 12-1

Antibacterianos de interés clínico

Betalactámicos	Penicilinas, cefalosporinas monobactámicos, carbapenémicos
Glucopéptidos	Vancomicina, teicoplanina
Fosfomicina	Fosfomicina
Lipopéptidos	Daptomicina
Polimixinas	Colistina
Aminoglucósidos	Estreptomicina, gentamicina, tobramicina, amikacina
Macrólidos	Eritromicina, claritromicina, azitromicina
Lincosamidas	Clindamicina
Tetraciclinas	Tetraciclina, doxiciclina, minociclina
Glicilciclinas	Tigeciclina
Anfenicoles	Cloranfenicol
Oxazolidinonas	Linezolid
Rifamicinas	Rifampicina
Quinolonas	Ácido nalidíxico Ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina
Sulfamidas	Sulfadiacina, sulfametoxazol
Diaminopirimidinas	Trimetoprim
Nitrofuranos	Nitrofurantoina
Nitroimidazólicos	Metronidazol

Se muestran las familias de los antibacterianos más utilizados en clínica y sus principales representantes.

TABLA 12-2

Principales antibióticos betalactámicos

Penicilinas	Naturales	Penicilina G
	Resistentes a penicilinasas estafilocócicas	Meticilina Cloxacilina
	Aminopenicilinas	Ampicilina Amoxicilina
	Carboxipenicilinas	Ticarcilina
	Acilureidopenicilinas	Piperacilina
	Inhibidores de betalactamasas[a]	Ácido clavulánico (amoxicilina-ácido clavulánico)
		Tazobactam (piperacilina-tazobactam)
Cefalosporinas	Primera generación	Cefalotina
	Segunda generación	Cefuroxima
	Tercera generación	Cefotaxima Ceftriaxona Ceftazidima
	Cuarta generación	Cefepima Ceftarolina
Cefamicinas[b]	Cefoxitina	
Monobactámicos	Aztreonam	
Carbapenémicos	Imipenem Meropenem Doripenem Ertapenem	

[a]Se usan en combinación con otros betalactámicos. Las asociaciones más utilizadas se señalan en la tabla.
[b]Las cefamicinas se clasifican frecuentemente entre las cefalosporinas de segunda generación.

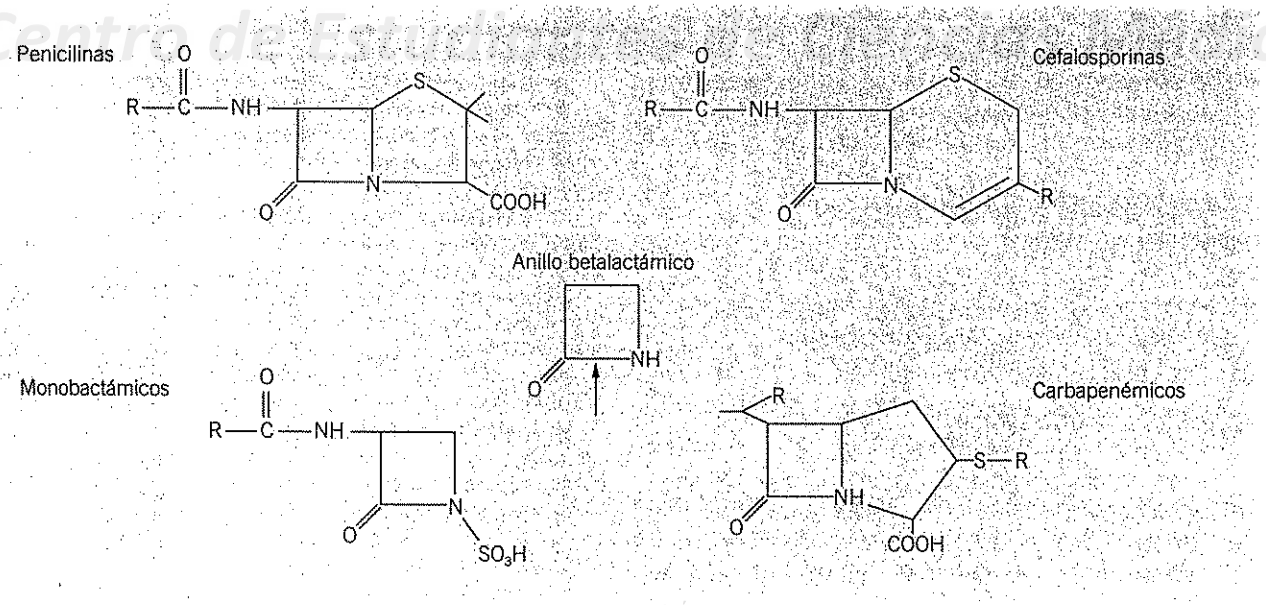


FIGURA 12-1 Estructura de los betalactámicos.

Estructura del anillo betalactámico común a todos los compuestos de la familia de los betalactámicos. Se muestra en la imagen mediante una flecha el lugar de acción de las betalactamasas, enzimas que inactivan a los betalactámicos. La naturaleza del anillo adicional que se asocia al betalactámico define las diferentes clases de antibióticos de esta familia: Penicilinas: anillo tiazolidínico. Cefalosporinas: anillo dihidrotiacina. Carbapenémicos: ácido pirrolínico. Monobactámicos: agentes monocíclicos. Modificaciones en las cadenas laterales R dan lugar a los diferentes componentes de la familia.

SECRETARÍA DE Material de Estudio GECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Los betalactámicos actúan interfiriendo la síntesis de la pared bacteriana. El sustrato o diana de los betalactámicos son las proteínas fijadoras de penicilina o PBP que tienen una función enzimática esencial en la síntesis del peptidoglucano (v. **Figura 11-4**). Los betalactámicos se unen a las PBP y bloquean su actividad de biosíntesis de la pared. Como consecuencia de las alteraciones funcionales provocadas por la unión del betalactámico con las PBP, el microorganismo pondrá en marcha un sistema de autolisinas, normalmente reprimido, que da lugar a la lisis de la bacteria.

La eficacia de los distintos antibióticos betalactámicos varía según la facilidad de penetración al interior de la bacteria, la afinidad por las PBP y la resistencia a las betalactamasas bacterianas. Las betalactamasas son enzimas que hidrolizan a los antibióticos betalactámicos inactivándolos y constituyen el principal mecanismo de resistencia de las bacterias frente a estos antibióticos.

Los antibióticos betalactámicos no presentan toxicidad para las células humanas por actuar sobre una estructura exclusiva de las células procariotas, por lo que se pueden administrar a dosis elevadas durante períodos de tiempo prolongados.

Penicilinas

Son betalactámicos derivado del ácido 6-aminopenicilánico. Se pueden distinguir varios grupos según su actividad y espectro (**Tabla 12-2**).

Penicilina G o bencilpenicilina

Fue la primera penicilina natural descubierta que se utilizó en clínica y aún constituye el antibiótico de elección en la mayoría de las infecciones graves producidas por microorganismos sensibles a ella. Tiene acción bactericida. Su uso está indicado en las infecciones causadas por estreptococos betahemolíticos *(Streptococcus pyogenes y Streptococcus agalactiae)*, neumococo, meningococo, bacterias anaerobias y *Treponema pallidum*.

Se administra por vía parenteral y es uno de los medicamentos menos tóxicos de los utilizados en terapéutica.

Penicilinas resistentes a las betalactamasas estafilocócicas

Cloxacilina. *Staphylococcus aureus* y otras especies de estafilococos causan infecciones frecuentes y potencialmente graves cuyo tratamiento con la penicilina G significó un cambio radical en el pronóstico de las mismas. Sin embargo, desde el inicio de su uso aparecieron cepas resistentes a la penicilina debido a la producción de una betalactamasa que hidroliza al antibiótico. En la actualidad alrededor del 95% de las cepas de estafilococo son resistentes a la penicilina por producción de betalactamasas. La industria ha desarrollado antibióticos betalactámicos semisintéticos resistentes a la acción de esas enzimas. Entre los primeros estuvo la meticilina, pero actualmente la cloxacilina es el más utilizado.

Pueden administrarse por vía oral y parenteral y su indicación terapéutica en la práctica se limita a las infecciones causadas por cepas de estafilococos productoras de betalactamasa.

Desde finales de la década de 1970, han aparecido con frecuencia creciente cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SARM; en inglés, *methicillin resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) y simultáneamente a la cloxacilina. Estas cepas plantean un gran problema terapéutico ya que son resistentes a todos los antibióticos betalactámicos.

Penicilinas de amplio espectro

Ampicilina y amoxicilina. La ampicilina y la amoxicilina amplían el espectro de acción de la penicilina G al enterococo, hemófilos y algunas enterobacterias incluyendo *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, las salmonelas y las shigelas. Sin embargo, son inestables frente a las betalactamasas estafilocócicas y las producidas por la mayor parte de los bacilos gramnegativos.

Presentan mayor estabilidad en medio ácido que la penicilina G por lo que pueden administrarse por vía oral además de la vía parenteral.

Piperacilina. El espectro de acción de la piperacilina es semejante al de la ampicilina, pero ampliado a *Pseudomonas aeruginosa*, lo que es muy importante dada la resistencia natural de esta bacteria a los betalactámicos y otros antimicrobianos.

La piperacilina también actúa frente a otros bacilos gramnegativos incluyendo las bacterias anaerobias. Se administra por vía parenteral.

Combinaciones de penicilinas e inhibidores de las betalactamasas

El ácido clavulánico y el tazobactam son dos compuestos betalactámicos que carecen de acción antibacteriana, pero que tienen gran afinidad por las betalactamasas, fijándose a ellas de forma irreversible e inhibiéndolas.

La combinación de dichos inhibidores con un betalactámico como la amoxicilina o la piperacilina, que son susceptibles a las betalactamasas, hace que estas queden inhibidas por lo que la amoxicilina y la piperacilina recuperan su actividad frente a los estafilococos, los hemófilos, el gonococo y las enterobacterias que frecuentemente producen betalactamasas plasmídicas.

Las más utilizadas en clínica son las combinaciones de amoxicilina con ácido clavulánico y piperacilina con tazobactam, que pueden administrarse por vía oral y parenteral.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Cefalosporinas

Derivan del ácido 7-amino-cefalosporánico y son intrínsecamente más resistentes a las betalactamasas (**Figura 12-1**).

La mayor parte de las cefalosporinas son de administración parenteral, aunque existen fórmulas para administración oral.

Tradicionalmente las cefalosporinas se han agrupado en generaciones basándose en el incremento de su espectro de actividad.

Cefalosporinas de 1ª generación

Cefalotina, cefazolina. Son activas frente a cocos grampositivos, incluyendo los estafilococos productores de betalactamasa, los estreptococos y algunos bacilos gramnegativos (enterobacterias).

Cefalosporinas de 2ª generación

En este grupo existen varios representantes con algunas diferencias en su espectro antibacteriano. La más utilizada en clínica es la cefuroxima.

Cefuroxima. El principal representante de este grupo es la cefuroxima que mejora discretamente el espectro de acción de las cefalosporinas de primera generación y es muy utilizada en su formulación oral.

Cefoxitina. En realidad no es una cefalosporina sino una cefamicina. Conserva el perfil de actividad de las de 2ª generación, pero además tiene una buena actividad frente a las bacterias anaerobias.

Cefalosporinas de 3ª generación

Cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima. La aparición de las cefalosporinas de 3ª generación ha significado un notable avance en el campo de la terapéutica antimicrobiana por la amplitud de su espectro, por su gran actividad frente a la mayoría de los bacilos gramnegativos y por sus mejores propiedades farmacocinéticas, en particular la capacidad de difusión al sistema nervioso central.

La cefotaxima y la ceftriaxona son muy activas frente a los estreptococos incluyendo el neumococo, así como frente a las neisserias (gonococo y meningococo), los hemófilos y las enterobacterias.

La ceftazidima tiene menor actividad frente a las bacterias grampositivas, pero por el contrario incrementa el espectro frente a las gramnegativas como *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos aerobios. Todas son de administración parenteral.

En la bibliografía se hace referencia a una 4ª generación de cefalosporinas cuyo representante es la cefepima, que tiene un espectro similar a la ceftazidima, no presentando ventajas a destacar, a no ser la mayor resistencia a algunas betalactamasas.

Últimamente se ha introducido la ceftarolina, que amplía su espectro frente a bacterias grampositivas incluyendo *S. aureus* meticilina resistente y neumococo multirresistente.

Monobactámicos

Aztreonam. Los monobactámicos son betalactámicos monocíclicos, cuyo principal representante es el aztreonam (**Figura 12-1**). Su espectro de actividad se limita a las bacterias gramnegativas aerobias y facultativas. Es estable frente a la mayoría de betalactamasas de los bacilos gramnegativos. Se administra por vía parenteral.

Carbapenémicos

Imipenem, meropenem y doripenem. Los antimicrobianos de esta familia presentan el más amplio espectro de actividad conocido abarcando estreptococos, enterococos y estafilococos, incluyendo las cepas productoras de betalactamasa, neisserias, enterobacterias, pseudomonas, actinomicetales y bacterias anaerobias. Son de administración parenteral (**Figura 12-1**).

Presentan una gran resistencia a la gran mayoría de las betalactamasas tanto cromosómicas como plasmídicas. El más utilizado es el imipenem. El meropenem es de elección en las meningitis debido a que causa convulsiones.

Glucopéptidos

Los glucopéptidos son antibióticos bactericidas de actividad estrictamente reducida a las bacterias grampositivas como son los estafilococos, estreptococos, enterococos y clostridios. Actúan inhibiendo la síntesis de la pared y a pesar de ello son relativamente tóxicos.

Vancomicina. Es el principal representante de este grupo. Los glucopéptidos se administran por vía parenteral y su aplicación clínica se limita fundamentalmente al tratamiento de las infecciones graves por estafilococos y enterococos resistentes a los antimicrobianos de primera elección como los betalactámicos y de las infecciones causadas por *Clostridium difficile* (colitis seudomembranosa). Puede producir efectos secundarios, en particular nefro y ototoxicidad.

Fosfomicina

Es un antibiótico natural de acción bactericida que actúa interfiriendo en la síntesis del peptidoglucano. Es activo frente a bacterias grampositivas, sobre todo estafilococos y gramnegativas incluyendo enterobacterias y pseudomonas. La sal de trometamol es de gran utilidad para el tratamiento en dosis única de la infección urinaria no complicada.

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

ANTIBACTERIANOS QUE ACTÚAN SOBRE LA MEMBRANA CITOPLASMÁTICA

Hay dos familias relevantes de antibióticos que actúan a nivel de la membrana citoplasmática de las bacterias que son los lipopéptidos y las polimixinas. Curiosamente, los lipopéptidos actúan exclusivamente frente a bacterias grampositivas en tanto que las polimixinas actúan únicamente frente a bacterias gramnegativas.

Lipopéptidos

La daptomicina es un lipopéptido cíclico de acción bactericida. Presenta un espectro de acción limitado a bacterias grampositivas. Actúa penetrando en la pared bacteriana, y ante la presencia de iones calcio del medio, permite la formación de poros con la pérdida del potencial eléctrico de la membrana y una rápida muerte celular. Se utiliza en infecciones producidas por estafilococos o enterococos multirresistentes, como alternativa a los glucopéptidos.

Polimixinas

Actúan uniéndose al radical fosfato de los fosfolípidos de la membrana alterando así la barrera osmótica selectiva, incrementando la permeabilidad y produciendo lisis celular.

Su espectro de acción se limita a las bacilos gramnegativos. La colistina es su principal representante, pero es muy poco utilizada en clínica por su elevada toxicidad. Se emplea para el tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes en ausencia de otras opciones terapéuticas.

ANTIBACTERIANOS QUE ACTÚAN EN LOS RIBOSOMAS

Macrólidos

Son agentes bacteriostáticos que actúan interfiriendo en la síntesis proteica al unirse a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano.

Entre los macrólidos, la eritromicina ha sido el antibiótico más utilizado, su espectro de acción abarca a las bacterias grampositivas aerobias así como a las campilobacterias, legionela, micoplasmas y clamidias (**Figura 12-2**). Actualmente se utilizan otros compuestos de esta familia como la claritromicina y la azitromicina con espectro de acción similar, pero con mejor farmacocinética. Son de administración oral y parenteral. Constituyen el tratamiento de elección de las infecciones causadas por legionela, micoplasmas, clamidia y campilobacterias y como alternativa a los betalactámicos en los pacientes alérgicos.

Las lincosamidas son una familia químicamente diferente a los macrólidos, pero con un espectro de acción semejante a ellos y la posibilidad de administrarlas por vía oral. La clindamicina es el principal representante y es muy activa frente a bacterias anaerobias, siendo su principal indicación el tratamiento de las infecciones en que están involucradas estas bacterias.

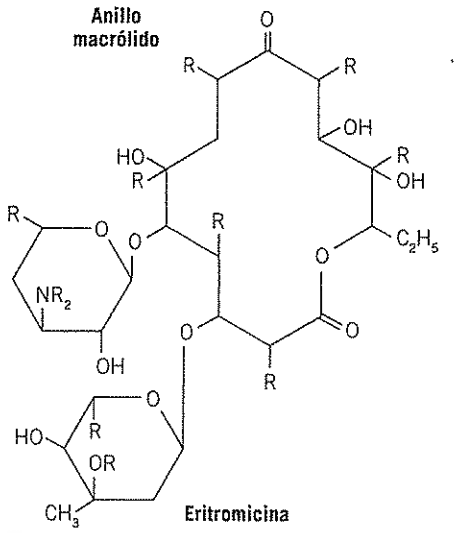


FIGURA 12-2 Estructura de los macrólidos (eritromicina).
Esta formada por un anillo lactónico macrocíclico común a todos los componentes de la familia al que se unen uno o varios azúcares.

Aminoglucósidos

Constituyen un amplio grupo de antimicrobianos bactericidas de administración parenteral con un espectro de actividad similar y características farmacocinéticas parecidas.

Actúan inhibiendo la síntesis proteica al unirse irreversiblemente a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano.

Los más utilizados en clínica son la gentamicina, la tobramicina y la amikacina (**Figura 12-3**). Son activos frente a los estafilococos y los bacilos gramnegativos incluyendo las enterobacterias y las pseudomonas.

En ocasiones se asocian a otros antibacterianos para potenciar su acción bactericida como en el caso de las

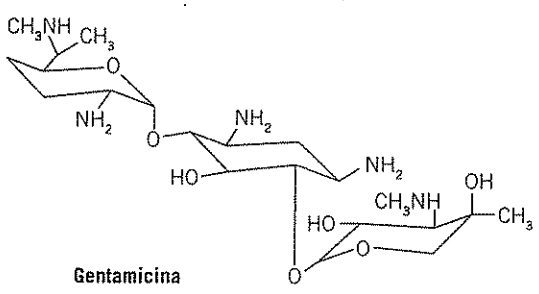


FIGURA 12-3 Estructura de los aminoglucósidos (gentamicina).
Los aminoglucósidos están formados por dos o más aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un núcleo aminociclitol.

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

endocarditis, que pueden estar causadas por bacterias tolerantes a los betalactámicos, sobre las que estos antibióticos han perdido su acción bactericida y solo actúan como bacteriostáticos o cuando las bacterias están protegidas bajo una capa de fibrina o forman una biopelícula en las prótesis, por lo que el antibiótico difunde poco y las bacterias se hallan al abrigo de la fagocitosis, circunstancias en las que la acción bactericida del antibiótico es fundamental. También se asocian a otros antibacterianos para evitar la aparición de resistencias.

La estreptomicina es un aminoglucósido particular por su actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*.

Difunden bien a los tejidos, pero no al sistema nervioso central. Presentan ototoxicidad y nefrotoxicidad.

Tetraciclinas

Forman un grupo de antimicrobianos de estructura química y de espectro de actividad similar. Los más utilizados son la tetraciclina y la doxiciclina, diferenciándose principalmente en sus propiedades farmacocinéticas. Son agentes bacteriostáticos, que actúan en los ribosomas. Se utilizan específicamente para el tratamiento de la brucelosis, la uretritis por clamidia, el cólera y las infecciones causadas por micoplasma.

Son de administración oral, son poco tóxicos, pero no pueden administrarse a los niños ni a las mujeres embarazadas, ya que se depositan en los dientes tiñéndolos irreversiblemente de color marrón.

Glicilciclinas

Son análogos de las tetraciclinas. El primer compuesto de uso clínico es la tigeciclina, antibiótico bacteriostático que presenta un amplio espectro de actividad que incluye a las bacterias grampositivas, gramnegativas aerobias y anaerobias.

Anfenicoles

Cloranfenicol. Es un antibacteriano de amplio espectro de acción bacteriostática, activo frente a las bacterias grampositivas y gramnegativas aerobias y anaerobias, destacando su actividad frente a las salmonelas y el meningococo y su excelente actividad anaerobicida. Difunde muy bien a los tejidos y en particular al sistema nervioso central.

Apenas se utiliza debido a sus efectos secundarios graves, aunque son muy poco frecuentes.

Oxazolidinonas

Las oxazolidinonas son una nueva familia de antibióticos que actúan en los ribosomas bloqueando la síntesis proteica. Su principal representante es el linezolid. Presenta actividad sobre las bacterias grampositivas incluyendo bacterias multirresistentes como *S. aureus* resistente a la meticilina y los enterococos multirresistentes. Sus indicaciones son semejantes a las de la daptomicina.

ANTIBACTERIANOS QUE ACTÚAN A NIVEL DEL NÚCLEO

Rifamicinas

La rifampicina es un antibiótico bactericida activo frente a los estafilococos, las neisserias y las micobacterias entre otros. Actúa impidiendo la transcripción del DNA a RNA al unirse a la RNA-polimerasa, bloqueando su acción.

Su indicación más importante es el tratamiento de la tuberculosis y la profilaxis de la infección meningocócica. Se administra por vía oral.

Quinolonas

Son quimioterápicos que actúan a nivel de núcleo bacteriano interfiriendo en la replicación del DNA al inhibir las topoisomerasas que son las enzimas que participan en el proceso de eliminación de la tensión por el superenrollamiento que se produce en las dos cadenas de DNA cuando se abren para su replicación y transcripción.

El primer elemento de esta familia es el ácido nalidíxico, activo solo sobre bacilos gramnegativos y con un valor clínico limitado al tratamiento de las infecciones urinarias, ya que solo alcanza niveles terapéuticos en la orina.

Posteriormente se sintetizaron nuevos compuestos relacionados estructuralmente con el ácido nalidíxico que incorporan un átomo de flúor, inaugurando un nuevo grupo de quinolonas, las «fluoroquinolonas», que presentan un amplio espectro de actividad frente a las bacterias gramnegativas (**Figura 12-4**).

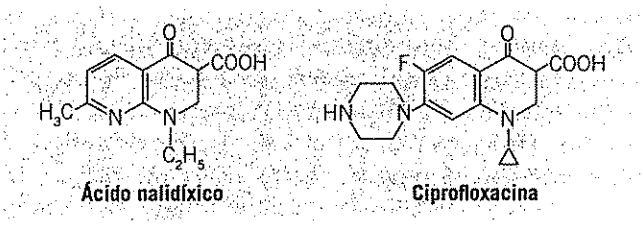


FIGURA 12-4 Quinolonas y fluoroquinolonas.

Las quinolonas presentan en general una estructura bicíclica. El ácido nalidíxico, que pertenece a las quinolonas de primera generación, tiene la estructura de una 1,8-naftiridina. Las quinolonas de segunda generación, como la ciprofloxacina, se diferencian de las de primera por dos sustituciones esenciales, la incorporación de un átomo de flúor en el carbono 6 y de un núcleo piperacina en el carbono 7.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

La ciprofloxacina y la levofloxacina son activas frente a enterobacterias, incluyendo las enteropatógenas (salmonelas y shigelas), pseudomonas, neisserias, hemófilos, vibriones y campilobacterias y presentan cierta actividad frente a algunas micobacterias.

Además de su amplio espectro de acción las fluoroquinolonas tienen una serie de propiedades farmacocinéticas que las hace útiles para el tratamiento de infecciones sistémicas. Recientemente se han sintetizado nuevos compuestos como la moxifloxacina que incrementa su espectro, a los cocos grampositivos y bacterias anaerobias manteniendo su actividad frente a bacterias gramnegativas, constituyendo uno de los antibacterianos de mayor espectro conocido. Pueden administrarse por ví oral y parenteral.

Sulfamidas

Son un grupo de quimioterápicos bacteriostáticos, que actúan inhibiendo la síntesis de los ácidos nucleicos. Son inhibidores competitivos del ácido *para*-aminobenzoico (PABA) en la biosíntesis de los folatos, necesarios para la síntesis de los ácidos nucleicos (**Figuras 12-5** y **12-6**). Tienen un amplio espectro de actividad pero actualmente las sulfamidas son poco utilizadas en clínica, excepto en su asociación con el trimetoprim.

Diaminopirimidinas

El trimetoprim es un agente quimioterápico que actúa como antagonista del ácido fólico; bloquea el paso de ácido fólico a ácido folínico por inhibición de la dihidrofolato reductasa que lo cataliza, bloqueando por tanto la síntesis de las bases púricas y pirimidínicas, precursoras de los ácidos nucleicos. Su espectro de acción es similar al de las sulfamidas (**Figura 12-7**).

En clínica se utiliza el cotrimoxazol que es una combinación del trimetoprim con una sulfamida, el sulfametoxazol, en proporción 1/20 para obtener efecto sinérgico.

Presenta un espectro de actividad amplio que incluye a los cocos grampositivos y a los bacilos gramnegativos aerobios y facultativos. Aunque su indicación inicial fue el tratamiento de las infecciones urinarias, otitis y algunas enteritis, hoy su uso se ve limitado por la aparición de resistencias. Sigue utilizándose como antiprotozoario en el tratamiento y profilaxis de las infecciones por *Pneumocystis jirovecii*.

Nitrofuranos

La nitrofurantoina es su principal representante, es un quimioterápico derivado del nitrofurano con un amplio espectro de actividad, incluyendo a los estafilococos y

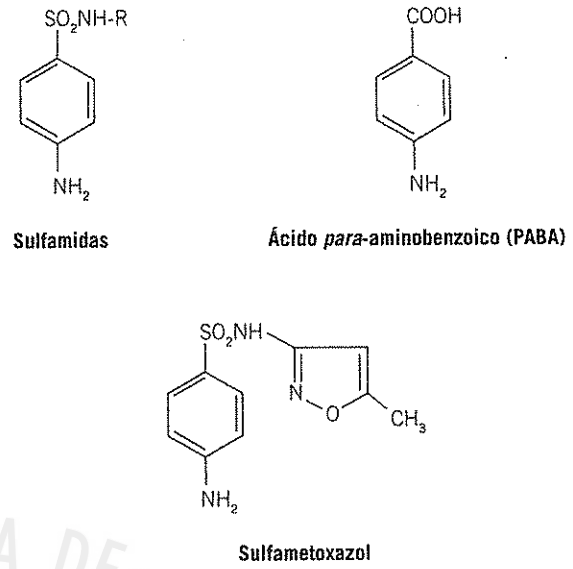


FIGURA 12-5 Núcleo de las sulfamidas.
Se representa el núcleo de las sulfamidas y del ácido *para*-aminobenzoico (PABA) con el que ejercen su acción competitiva y la estructura del sulfametoxazol (v. **Figura 12-6**).

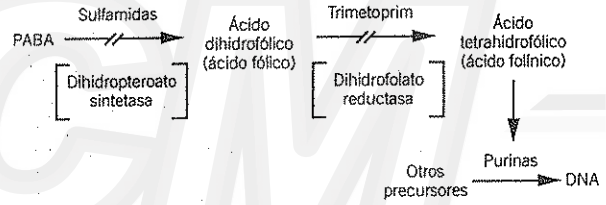


FIGURA 12-6 Mecanismo de acción de las sulfamidas y el trimetoprim.
Las sulfamidas y el trimetoprim actúan secuencialmente, en diferentes niveles de la vía metabólica del ácido fólico, presentando una acción sinérgica frente a gran número de microorganismos. Las sulfamidas son análogos del PABA, por lo que compiten con él en la ruta biosintética del acido fólico. Cuando la dihidropteroato sintetasa bacteriana utiliza las sulfamidas en lugar del PABA se bloquea la síntesis del ácido dihidrofólico y se detiene la multiplicación bacteriana. El trimetoprim al unirse competitivamente a la dihidrofolato reductasa bloquea la síntesis del ácido tetrahidrofólico y detiene la multiplicación microbiana.

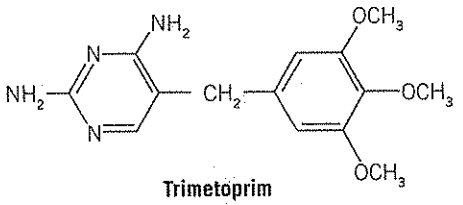


FIGURA 12-7 Estructura del trimetoprim.
El trimetoprim es una diaminopirimidina que se utiliza en clínica en combinación con el sulfametoxazol con el que realiza una acción sinérgica como se muestra en la **figura 12-6**.

SECRETARÍA DE ... Universidad de ... -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

a los bacilos gramnegativos aerobios y facultativos. Su mecanismo de acción no es bien conocido y su uso se limita al tratamiento de las infecciones urinarias.

Nitroimidazólicos

El metronidazol es el nitroimidazólico de referencia. Utilizado inicialmente como antiprotozoario, sigue usándose como tal, sin embargo su extraordinaria actividad frente a la mayoría de bacterias anaerobias ha hecho de este quimioterápico uno de los medicamentos de elección para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias anaerobias incluyendo la colitis seudomembranosa que está causada por *Clostridium difficile*. Es un quimioterápico muy útil que se puede administrar por vía tópica, oral o parenteral.

En el citoplasma de los microorganismos anaerobios el metronidazol, por acción de una nitrato reductasa, forma compuestos intermedios citotóxicos y radicales libres que dan lugar a la disrupción del DNA.

CONCEPTO DE ASEPSIA Y ANTISEPSIA

Bajo el concepto de asepsia se incluyen el conjunto de procedimientos que permiten mantener libres de microorganismos, y en algún caso estériles, los espacios y los instrumentos que están en contacto con los pacientes para evitar las infecciones. La antisepsia es el conjunto se procedimientos que evitan la infección de las personas mediante la aplicación de sustancias químicas (antisépticos) sobre la piel y las mucosas.

Asepsia

La correcta aplicación de las técnicas de asepsia destinadas a la prevención o reducción de la transmisión de microorganismos es esencial en el cuidado de los enfermos. Se basa en la limpieza la desinfección y la esterilización.

La **limpieza** es el primer paso e imprescindible para tener éxito en la lucha contra la infección nosocomial. Este proceso consistente en la eliminación de la materia orgánica e inorgánica de los objetos y superficies mediante la utilización de agua y detergente; es imprescindible antes de la desinfección y la esterilización, ya que la presencia de materia orgánica e inorgánica interfiere con la efectividad de este proceso.

La **desinfección** es un proceso por el cual se disminuye el número de microorganismos en materiales inertes, para suprimir su infectividad potencial. Se realiza mediante los desinfectantes que son sustancias químicas que inhiben el crecimiento o destruyen los microorganismos sin alterar de forma apreciable el material tratado.

Entre los más utilizados están el formol, los fenoles y sus derivados, los derivados del cloro o hipocloritos, los alcoholes y los compuestos de amonio cuaternario, debiendo prolongarse su acción durante un tiempo variable según el desinfectante.

La **esterilización** se aplica cuando es necesaria la total supresión de los microorganismos. Es un proceso por el cual se destruyen todos los microorganismos de un material, incluyendo las esporas bacterianas haciéndolos inviables. Se efectúa mediante agentes físicos o químicos como el vapor de agua a presión, el calor seco y las radiaciones o agentes químicos como el óxido de etileno, el peróxido de hidrógeno gas plasma y el ácido peracético y la filtración.

Antisepsia

La antisepsia consiste en la disminución del número de microorganismos en la superficie del cuerpo o cavidades mucosas humanas para evitar su multiplicación y penetración. Se utilizan sustancias químicas denominadas antisépticos que pueden aplicarse tópicamente sobre los tejidos vivos.

Los antisépticos son desinfectantes que se pueden utilizar sobre las superficies corporales, como la piel o las mucosas, con la finalidad de reducir la flora normal o los microorganismos patógenos. Son menos tóxicos que los desinfectantes utilizados en el medio ambiente, pero habitualmente solo tienen actividad sobre las formas vegetativas. Han de ser poco irritantes y poco tóxicos. Entre los más utilizados están: el alcohol, el yodo y sus derivados, los detergentes de amonio cuaternario, oxidantes como el agua oxigenada y permanganato potásico y biguanadinas como la clorhexidina.

Estas sustancias químicas pueden actuar como bacteriostáticos (inhiben el crecimiento) o bactericidas (destruyen el microorganismo) y actúan de modo inespecífico en general disolviendo los lípidos de las membranas, alterando las proteínas o ácidos nucleicos de los microorganismos. Todos ellos se unen a proteínas y se inactivan en diferentes grados (por estas proteínas y la suciedad), lo que hace perder gran parte de su actividad cuando se aplican a superficies que no se han lavado previamente. Por esta razón es muy importante la limpieza antes de la desinfección.

Los agentes causales de infección pueden clasificarse según la resistencia que presentan a los desinfectantes químicos. Los agentes más resistentes son los priones, seguidos de las esporas bacterianas, las micobacterias, los virus sin envoltura, los trofozoítos, las bacterias gramnegativas, los hongos, las bacterias grampositivas y los virus con envoltura.

Los desinfectantes se clasifican en tres categorías según su potencia y efectividad de acción frente a los microorganismos: *1)* los de bajo nivel pueden destruir la mayor parte de formas vegetativas bacterianas, algunos virus y hongos, pero no *Mycobacterium tuberculosis* ni las esporas bacterianas; *2)* los de nivel intermedio consiguen inactivar todas las formas bacterianas vege-

Material de Estudio
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
CECM

tativas, incluyendo *M. tuberculosis*, así como también la mayor parte de virus y hongos, pero no aseguran la destrucción de las esporas bacterianas, y *3)* los de alto nivel que pueden destruir todos los microorganismos, excepto algunas esporas bacterianas.

Todos los materiales e instrumentos de uso hospitalario que entran en contacto con el enfermo son vehículos potenciales de infección. Se han clasificado en tres categorías, según el riesgo de infección que comporta su utilización. Así se considera «material crítico» aquel que entra en contacto con tejidos estériles o con el sistema vascular, como son los instrumentos quirúrgicos, los catéteres, las sondas urinarias, etc. y que constituyen un riesgo para el paciente. Han de ser estériles por lo que la esterilización es el método adecuado para su procesamiento.

El autoclavado (calor húmedo) es el método de elección si es factible. En aquellos casos en que son sensibles al calor, el método alternativo es la esterilización por óxido de etileno. Los «materiales semicríticos» son los objetos que entran en contacto con las mucosas o la piel no intacta y han de estar libres de microorganismos con la excepción de las esporas. Un ejemplo de ellos son los equipos de anestesia, los respiradores, endoscopios, etc. El proceso apropiado es el la desinfección de alto nivel con desinfectantes químicos como el glutaraldehido.

Los «materiales no críticos» son los objetos que entran en contacto con la piel intacta pero no con las membranas mucosas y las superficies. La piel intacta es una barrera efectiva para los microorganismos y por tanto no es necesaria la esterilización de los objetos e instrumentos que contactan con ella, como termómetros, manguitos de tensión, etc. Aunque estos materiales poseen un bajo riesgo para la transmisión directa de microorganismos patógenos, pueden contribuir a su transmisión indirecta, por ejemplo mediante las manos del personal que toca las superficies contaminadas se pueden transmitir patógenos a los pacientes. Es pues importante la desinfección de nivel intermedio o bajo de los instrumentos no críticos.

En la elección de un método de descontaminación (asepsia) hay que tener en cuenta en primer lugar la resistencia del material a desinfectar en relación al agente a emplear, así como las características del proceso (lavado previo, concentración del desinfectante y tiempo de exposición entre otros).

ASPECTOS DE INTERÉS

- ¿Recuerdas los grupos principales de antibióticos betalactámicos?
- Los antibióticos betalactámicos, que actúan bloqueando la síntesis de la pared de las bacterias, son poco tóxicos. ¿Por qué?
- ¿Se administran betalactámicos que apenas tienen acción antibacteriana? Si la respuesta es afirmativa ¿por qué se utilizan?
- La penicilina G se utiliza como medicamento de primera elección en la faringitis estreptocócica (vía parenteral). Si el cuadro clínico no es muy grave y está en un estadio inicial puede utilizarse amoxicilina por vía oral, lo que resulta más cómodo. A pesar de que el estreptococo del grupo A no produce betalactamasas, en las faringitis recidivantes se ha recomendado amoxicilina con ácido clavulánico ¿puedes imaginar qué fundamento teórico tiene esta indicación?
- Hay que tener presente que las cefalosporinas de tercera generación, además de su interesante espectro de actividad difunden muy bien a los tejidos y en particular al LCR.
- Los carbapenémicos y las fluoroquinolonas de última generación son los antibacterianos de mayor espectro de actividad. ¿Recuerdas frente a qué grupos de microorganismos son activos?
- Estos antibacterianos de tan amplio espectro no deben usarse excepto cuando no son estrictamente necesarios para evitar la selección de cepas resistentes. Siempre debe priorizarse el uso de antimicrobianos de espectro restringido.
- ¿Sobre qué estructura bacteriana actúan las quinolonas?
- Las fluoroquinolonas tienen mejor difusión tisular y mayor espectro de acción que las quinolonas no fluoradas.
- ¿Dónde actúan las tetraciclinas? ¿Cuáles son sus principales indicaciones clínicas?
- Las tetraciclinas no pueden darse en niños ni embarazadas. ¿Por qué?
- ¿Sobre qué estructura bacteriana actúan las aminoglucósidos?
- ¿Con qué objetivo se asocian los aminoglucósidos a otros antimicrobianos, en particular a los betalactámicos?
- Las dos mejores propiedades del cloranfenicol son su actividad frente a las bacterias anaerobias y su excelente difusión al sistema nervioso central, pero su principal limitación es su toxicidad (muy infrecuente, pero ocasionalmente grave). Indica qué otros antibacterianos tienen acción anaerobicida.

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO **13**

Cocos grampositivos

- Introducción
- Género *Staphylococcus*
- Género *Streptococcus*
- Estreptococos betahemolíticos
- Estreptococos viridans
- *Streptococcus pneumoniae* (neumococo)
- Género *Enterococcus*

SECRETARÍA DE Material de Estudio
-CECM-
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

INTRODUCCIÓN

Entre los cocos grampositivos se incluyen tres géneros de interés en medicina: *Staphylococcus, Streptococcus* y *Enterococcus*. En estos géneros hay especies muy importantes como *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes y Streptococcus pneumoniae* por la frecuencia con que causan infecciones graves en el hombre. Aunque estos tres géneros pueden identificarse presuntivamente por el aspecto de sus colonias en agar sangre y por su morfología microscópica (Gram), siempre hay que confirmar su identificación así como la de sus especies mediante las pruebas metabólicas adecuadas (**Tabla 13-1**).

TABLA 13-1

Diferenciación de los cocos grampositivos

Género	Agrupación celular	Crecimiento en			Catalasa	Pruebas					
		Agar sangre	Agar usual	Agar con NaCl (6,5 %)		Especie	Coagulasa	Hemólisis	Grupo de Lancefield	Optoquina	Piruvato
Staphylococcus	Racimos	Colonias 3-5 mm	+	+[a]	+	*S. aureus*	+				
						S. epidermidis	–				
Streptococcus	Cadenas	Colonias 1-3 mm	–	–[b]	–	*S. pyogenes*		β	A		
						S. agalactiae		β	B		
						Grupo viridans		α		R	
						S. pneumoniae		α		S	
Enterococcus	Diplococos	Colonias 2-3 mm	+	+	–	*E. faecalis*					+
						E. faecium					–

[a]El medio de Chapman es un medio selectivo-diferencial para los estafilococos. Es hipersalino y lleva manitol por lo que crecen los estafilococos, pero solo *S. aureus* vira el medio a amarillo al fermentar el manitol.
[b]Entre los estreptococos solo *S. agalactiae* crece en presencia de 6,5% de NaCl.
+: positivo. –: negativo. S: sensibilidad a la optoquina. R: resistencia a la optoquina.

Material de Estudio
-CECM-
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

GÉNERO *STAPHYLOCOCCUS*

Los estafilococos son cocos grampositivos de 0,5 a 2 µm de diámetro que se agrupan característicamente en racimos. Producen la enzima catalasa lo que les diferencia de los estreptococos y enterococos. El género incluye diversas especies, entre ellas destaca *Staphylococcus aureus* que posee una gran capacidad patógena, por lo que es importante su diferenciación de las otras especies del género.

La producción de la plasmocoagulasa (coagulasa) que es una enzima que coagula el plasma humano y de conejo, permite diferenciar *S. aureus* del resto de especies de estafilococos de interés en medicina, como *S. epidermidis, S. lugdunensis, S. saprophyticus* y otras, que no la producen, por lo que se les denomina colectivamente «estafilococos coagulasa negativa». El hábitat natural de los estafilococos es la piel en la que predomina *S. epidermidis*.

Staphylococcus aureus

S. aureus es un microorganismo que forma parte predominante de la flora de la mucosa nasal, aunque también puede hallarse en la piel. Tiene la morfología propia de los estafilococos, es hemolítico, produce la enzima coagulasa y un pigmento carotenoide, amarillento, por lo que coloquialmente se le denomina estafilococo coagulasa positiva o estafilococo dorado (**Figuras 13-1** y **13-2**).

Causa procesos patológicos por mecanismo invasivo, toxigénico e inmunitario (**Tabla 13-2**).

Procesos invasivos. *Staphylococcus aureus* posee gran capacidad invasora por producir numerosas enzimas exocelulares que lesionan los tejidos facilitando su invasión, entre las que destacan las hemolisinas, las lipasas, proteinasas, DNasas, hialurodinasa, fibrinolisina y la propia coagulasa (**Recuadro 13-1**).

TABLA 13-2

Procesos patológicos causados por *Staphylococcus aureus*

Mecanismo	Enfermedad	Factores de virulencia
Invasivo	• Infecciones de la piel • Osteomielitis • Neumonía • Bacteriemia	Enzimas: • Hemolisinas • Lipasas • Proteasas • DNasas • Hialuronidasa • Fibrinolisina • Coagulasa
Toxigénico	• Enteritis • Síndrome de la piel escaldada	• Enterotoxinas (A, B, C y otras)[a] • Exfoliatinas (ETA, ETB)
Inmunitario	• Shock tóxico	• Toxina del shock tóxico (TSST-1)[b] • Enterotoxinas B y C[b]

[a]Se han descrito más de 15 enterotoxinas.
[b]Actúan como superantígenos.

S. aureus causa una infección de los folículos pilosebáceos denominada foliculitis o forunculosis (**Figura 13-3**). La afectación de varios folículos contiguos produce el ántrax que constituye una lesión más extensa que puede necrotizarse.

Las heridas, incluyendo las de las incisiones quirúrgicas, pueden infectarse por *S. aureus* dando lugar a supuración.

Estas infecciones de la piel cuando profundizan a la dermis y al tejido celular subcutáneo, causan celulitis y/o abscesos, desde los que el estafilococo puede pasar a la sangre dando lugar a bacteriemia que puede localizarse secundariamente en los huesos, el pulmón o el riñón.

En personas que se inoculan por vía endovenosa drogas contaminadas con esta bacteria puede producirse endocarditis derecha (tricuspídea).

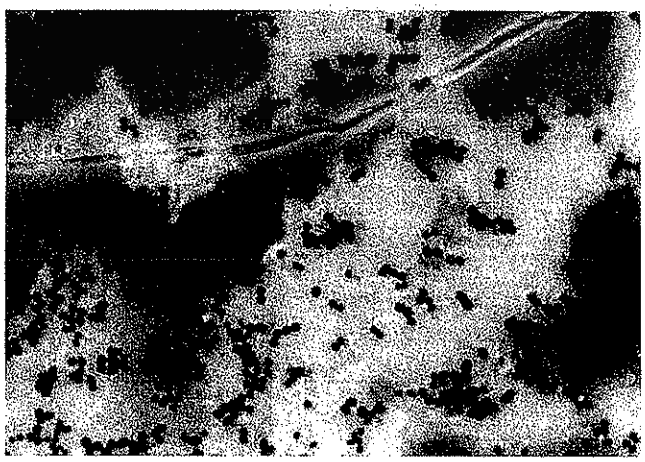


FIGURA 13-1 *Staphylococcus aureus.*
Puede observarse a *S. aureus* teñido por el método de Gram. Se trata de un coco grampositivo, con un diámetro aproximado de 1 µm, que se agrupa en racimos.

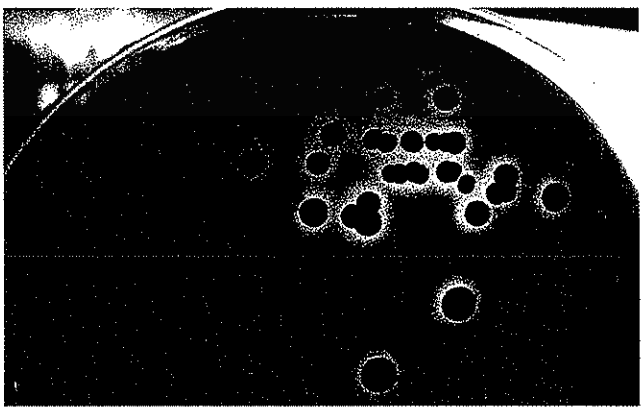


FIGURA 13-2 Cultivo de *Staphylococcus aureus.*
Aspecto característico de un cultivo de *S. aureus* en agar sangre. Puede observarse un halo de hemólisis alrededor de las colonias ya que la cepa es productora de hemolisina. Esta enzima, junto a las proteasas, lipasas, hialurodinasa y otras producidas por el microorganismo facilitan la invasión de los tejidos.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

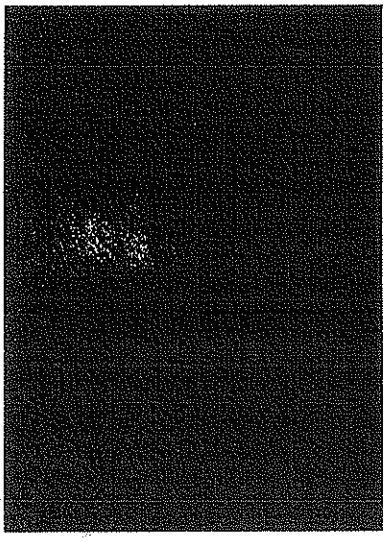


FIGURA 13-3 Forunculosis. Las lesiones cutáneas más frecuentes causadas por *S. aureus* son la foliculitis y la forunculosis. Son lesiones supuradas de los folículos pilosos y del tejido que los rodea.

Procesos toxigénicos. Están producidos por toxinas de actividad específica, diferentes de las enzimas que ocasionan la necrosis tisular en los procesos invasivos. Los procesos toxigénicos más importantes son las gastroenteritis y el síndrome de la piel escaldada.

Gastroenteritis. Del 30 al 50% de las cepas de *S. aureus* producen enterotoxinas de las que se han descrito más de 15 variantes inmunológicamente diferentes, denominadas por letras. Cuando una de estas cepas contamina alimentos que están mal conservados (no refrigerados), se multiplica en ellos y libera una enterotoxina, generalmente la enterotoxina A seguida en frecuencia por la B y la C. Estas toxinas se denominan «preformadas» ya que se liberan en los alimentos, y son termoestables, por lo que persisten activas incluso después de una cocción suave de los mismos (100 °C durante 30 min).

Tras un período de incubación corto, de 2 a 6 h después de ingerir los alimentos con la enterotoxina, se produce un cuadro de náuseas, vómitos y ocasionalmente diarrea, sin fiebre, que cura rápidamente. Se desconoce si las toxinas actúan a nivel del intestino o del sistema nervioso central (centro del vómito).

Síndrome de la piel escaldada. Entre el 5 y el 15% de las cepas de *S. aureus,* producen una de las dos toxinas denominadas exfoliatinas A y B (ETA y ETB) codificadas en un bacteriófago y un plásmido, respectivamente. Los estafilococos productores de estas toxinas cuando están causando una infección local, incluso benigna, pueden liberar la toxina que difunde por la sangre para afectar áreas muy extensas de la piel o incluso a toda la superficie corporal dando lugar a un eritema con vesiculación intradérmica (ampollas que semejan la lesión de una quemadura por agua hirviendo). Este proceso suele afectar fundamentalmente a los niños pequeños.

Estas toxinas pueden producir lesiones bullosas (ampollas) localizadas en el lugar de la infección causando el impétigo bulloso.

Procesos inmunopatológicos. *Síndrome del shock tóxico.* Se trata de un shock producido por la toxina del shock tóxico (TSST-1, del inglés: *Toxic shock syndrome toxin-1*) que es estructuralmente semejante a las enterotoxinas (se ha considerado como la enterotoxina F).

La mayoría de los casos se producen tras la colonización por cepas de *S. aureus* productoras de esta toxina de tampones vaginales cuyas características fa-

RECUADRO 13-1
Patogenia de las infecciones invasivas causadas por *Staphylococcus aureus*

Aunque *S. aureus* puede causar procesos por mecanismo toxigénico como las enteritis y el síndrome de la piel escaldada y procesos de base inmunopatológica como el síndrome del shock tóxico, los procesos invasivos son indiscutiblemente los más frecuentes.

Estos procesos como la foliculitis, el ántrax, la celulitis y la bacteriemia están facilitados por la penetración de esta bacteria por los conductos naturales de los folículos pilosos y las glándulas sebáceas o a través de microheridas o heridas de la piel.

La superficie de *S. aureus* es muy compleja, los ácidos teicoicos y diversas proteínas superficiales, entre otros factores, tras la penetración de la bacteria actúan como adhesinas para el colágeno, la fibronectina, la elastina y otros elementos estructurales de los tejidos. La proteína A del estafilococo se fija a las IgG1, IgG2 y IgG4 por el Fc, secuestrándolas y bloqueando su actividad. La cápsula polisacárida es antifagocitaria.

La destrucción de las células de los tejidos y de los fagocitos se produce por la acción de diferentes enzimas como las toxinas α, β, δ y γ que actúan como hemolisinas y citotoxinas, entre ellas la citotoxina de Panton-Valentine que actúa como leucocidina, lisando las membranas celulares de los hematíes, los leucocitos y los macrófagos. La lisis de los leucocitos y macrófagos promueve la salida de las enzimas y otros reactivos químicos que contienen sus lisosomas, que cooperan a la destrucción tisular. Otras enzimas que participan en la necrosis de los tejidos son las DNasas, lipasas, estafilocinasa, la hialurodinasa que hidroliza el ácido hialurónico de la matriz acelular del tejido conjuntivo, la plasmocoagulasa, que promueve la coagulación del plasma y fibrinolisinas que disuelven la fibrina. Todo este proceso da lugar a la necrosis del tejido y la formación de pus.

Las bacterias que promueven necrosis de los tejidos y atracción de los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos dan lugar a un exudado espeso que constituye el pus que está formado por material necrótico procedente del tejido, los leucocitos y las bacterias. Estas bacterias se denominan piógenas y entre ellas, además de los estafilococos, se incluyen los estreptococos, el neumococo, el meningococo, el gonococo y los hemófilos, que poseen muchos de los factores de virulencia señalados o su equivalente.

La defensa frente a estos microorganismos se basa en la acción del complemento, los anticuerpos y fundamentalmente de los neutrófilos.

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

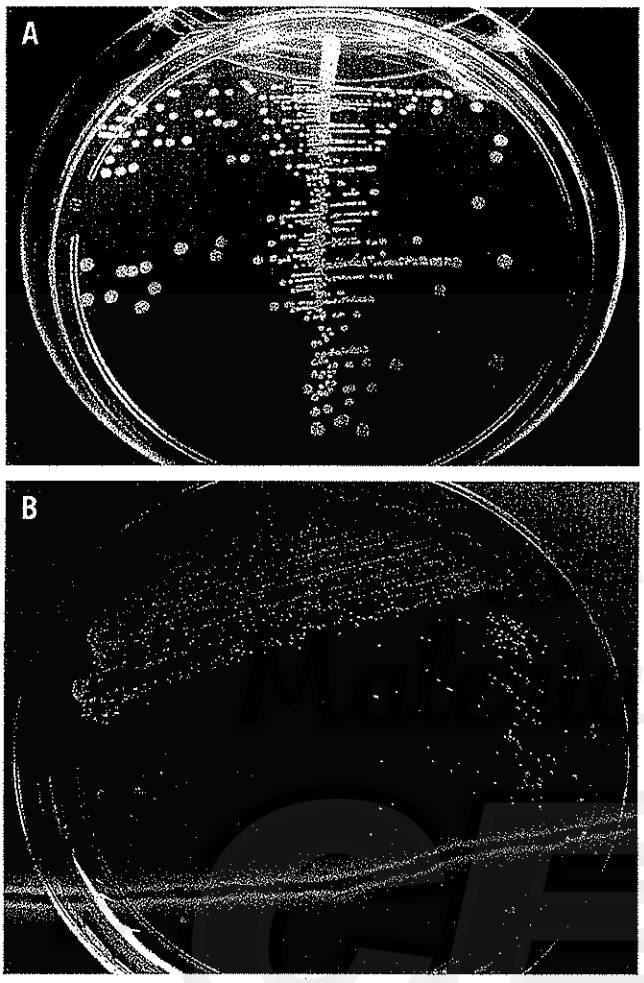


FIGURA 13-4 Medio de Chapman.

El medio de Chapman, es selectivo para los estafilococos debido a la elevada concentración de cloruro sódico que contiene.

A. La especie *Staphylococcus aureus* da lugar a la formación de colonias amarillas al producir ácido como consecuencia de la fermentación del manitol contenido en el medio.

B. El resto de especies de estafilococo no fermentan el manitol por lo que forman colonias de color blanquecino y no viran el color del medio, que originalmente es rojo.

cilitan la multiplicación de la bacteria y la producción de la toxina.

La toxina difunde desde el lugar de la infección por todo el organismo y actuando como superantígeno activa inespecíficamente a los linfocitos T CD4, lo que comporta la liberación generalizada por parte de estos y de los macrófagos activados por ellos, de gran cantidad de interleucinas proinflamatorias (v. **Figura 8-9**). Estas interleucinas (TNF-α, IL-1, IL-6) actúan de modo sistémico causando fiebre, vómitos, mialgias, exantema e hipotensión. En los casos graves, como consecuencia de la hipotensión y la mala perfusión tisular, se produce un shock que puede acompañarse de fracaso multiorgánico (renal, cardíaco, pulmonar).

Diagnóstico. El diagnóstico de las infecciones invasivas por estafilococo (forúnculos, infecciones de las heridas, celulitis, bacteriemia y otras) se efectúa mediante tinción de Gram y cultivo de la muestra clínica (exudado, pus) recogida del foco de infección mediante un escobillón. Cuando se sospecha una bacteriemia debe practicarse un hemocultivo.

En el examen microscópico de una muestra de pus o exudado teñida por el método de Gram, *Staphylococcus aureus* se observa como un coco grampositivo, pequeño, agrupado en racimos. Existen medios selectivos-diferenciales para su aislamiento, como el medio hipersalino de Chapman en el que crecen exclusivamente los estafilococos (**Figura 13-4**).

Las especies de *Staphylococcus* se identifican por ser cocos grampositivos aerobios y anaerobios facultativos que producen catalasa, a diferencia de los estreptococos y los enterococos que no la producen. *S. aureus* puede diferenciarse del resto de las especies de *Staphylococcus* por su carácter manitol positivo, por la producción de coagulasa, de una nucleasa termoestable (DNasa) y por la expresión de la proteína A unida al peptidoglucano, características de las que carecen las otras especies de estafilococo (**Figura 13-5** y **Tabla 13-1**).

Las enteritis toxigénicas pueden diagnosticarse detectando la enterotoxina en los alimentos y en las heces de los pacientes mediante pruebas inmunológicas (EIA).

En presencia del síndrome de la piel escaldada o el síndrome del shock tóxico, debe buscarse el foco de infección y practicarse un cultivo para aislar el estafilococo comprobando que produce la toxina correspondiente. Sin embargo, el diagnóstico de estos procesos es esencialmente clínico y el tratamiento debe iniciarse precozmente.

Tratamiento. Desde la década de 1940, poco después de la introducción de la penicilina G, los estafilococos adquirieron resistencia a ese antibiótico por producción de una betalactamasa. El descubrimiento en el 1960, de la meticilina y la cloxacilina, que son penicilinas resistentes a las betalactamasas estafilocócicas, permitió resolver el problema. Posteriormente aparecieron cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina (MRSA). Las cepas resistentes a la meticilina lo son simultáneamente a la cloxacilina, y aunque la meticilina actualmente no se usa, ha dado su nombre a estas cepas.

Las cepas resistentes a la cloxacilina presentan resistencia a todos los antibióticos betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos) y a muchos otros antibióticos disponibles, ya que suelen portar asociados otros genes de resistencia, por lo que suman a su gran virulencia una gran resistencia (multirresistencia), que hace difícil el tratamiento antibiótico, utilizándose para este propósito glucopéptidos entre otros (v. cap. 44).

Las cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina han sido muy estudiadas desde el punto de vista de su clonalidad. La mayoría de los grupos (clones) detectados como prevalentes en los últimos años presentan el perfil típico de la multirresistencia y un conjunto determinado

Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

de factores de virulencia. Recientemente han aparecido grupos clonales de MRSA con perfiles de resistencia y factores de virulencia diferentes de los que hasta ahora eran mayoritarios. Estas cepas se han detectado en la comunidad causando infecciones de la piel y de las partes blandas en personas sanas a diferencia de las cepas de los grupos clonales tradicionales que afectan preferentemente a pacientes hospitalizados y con factores predisponentes de infección. Es posible que en un futuro se detecten grupos clonales con otras características y que todos ellos con el tiempo puedan encontrarse tanto en el medio extrahospitalario como en los hospitales.

Estafilococos coagulasa negativa

Dentro del género *Staphylococcus* hay numerosas especies diferentes de *S. aureus* que se caracterizan por ser menos virulentas que ésta y no producir la enzima coagulasa por lo que se agrupan bajo el nombre de estafilococos coagulasa negativa.

Sin embargo, estos estafilococos son los agentes causales más frecuentes de infecciones oportunistas asociadas a los catéteres endovasculares, ya que penetran desde la piel hasta la sangre a través de ellos causando una bacteriemia. También pueden contaminar las prótesis valvulares cardíacas y las prótesis articulares durante la intervención quirúrgica para su colocación, o posteriormente, como consecuencia de una bacteriemia, produciendo una infección de sintomatología y agresividad variable. *Staphylococcus epidermidis* es el agente causal más frecuente de las infecciones de catéteres y prótesis, aunque también pueden producirlas otras especies de estafilococos coagulasa negativa, que son frecuentemente multirresistentes, incluyendo la resistencia a la cloxacilina.

Staphylococcus saprophyticus causa, típica y exclusivamente, infecciones urinarias en la mujer joven. La frecuencia con la que se aísla este microorganismo produciendo infección urinaria varía entre el 4 y el 25% según diferentes estudios publicados (**Recuadro 13-2**).

Diagnóstico. El diagnóstico de las infecciones por estafilococos coagulasa negativa se hace por cultivo de las muestras clínicas obtenidas del foco de infección (exudados de la piel en el punto de inserción del catéter, fragmento distal de los catéteres, exudado de las prótesis,

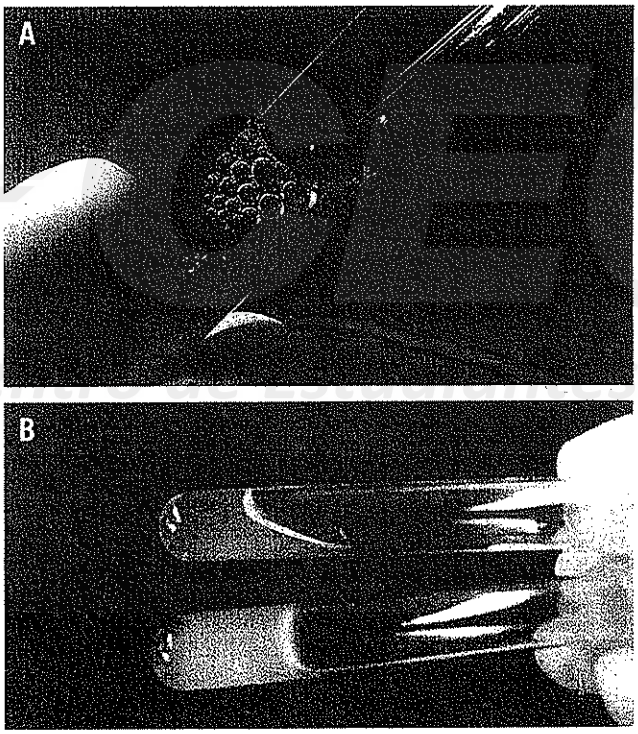


FIGURA 13-5 Pruebas de la catalasa y de la coagulasa.

A. Las bacterias que producen catalasa desdoblan el agua oxigenada y producen burbujas de oxígeno. En esta imagen se observa como se introduce en un tubo con agua oxigenada una colonia de estafilococo tomada con una pipeta. Todas las especies de estafilococo producen catalasa en tanto que los estreptococos y los enterococos no la producen.

B. *S. aureus* se diferencia de las demás especies del género *Staphylococcus* porque produce una enzima denominada coagulasa, que coagula el plasma de conejo. En la figura puede verse la diferencia entre el tubo de arriba conteniendo plasma de conejo que fue sembrado con *S. epidermidis* (coagulasa negativa) y el de abajo, que se sembró con *S. aureus* en el que el plasma esta coagulado.

RECUADRO 13-2
Infecciones causadas por estafilococos coagulasa negativa

El grupo de los estafilococos coagulasa negativa está formado por varias especies, siendo *Staphylococcus epidermidis* la que causa infecciones con mayor frecuencia, de modo que en el contexto hospitalario esta especie produce infecciones con mayor frecuencia que *S. aureus*.

Son infecciones localizadas en los tejidos de alrededor de los catéteres endovasculares y colonizan su luz. Desde ese lugar pueden ocasionar bacteriemias y colonizar las válvulas cardíacas protésicas produciendo endocarditis. También causan infecciones en prótesis articulares que se contaminan durante su colocación o más tardíamente por vía hematógena. Estas infecciones también pueden causarlas, con mucha menor frecuencia, otras especies de estafilococos coagulasa negativa como *S. capitis, S. haemolyticus, S. hominis, S. warneri y S. lugdunensis.*

S. lugdunensis es una especie poco frecuente, pero es la que posee mayor virulencia entre los estafilococos coagulasa negativa. Cuando produce una bacteriemia puede infectar las válvulas cardíacas naturales (es decir no protésicas) a diferencia de *S. epidermidis* y otros estafilococos coagulasa negativa que solo infectan válvulas protésicas. Las endocarditis causadas por este microorganismo son muy agresivas y deben tratarse precoz e intensamente. Afortunadamente *S. lugdunensis* es muy sensible a los antibióticos.

S. saprophyticus, es una especie de estafilococo coagulasa negativa que únicamente produce infecciones urinarias en mujeres sanas, estando estas infecciones relacionadas con el coito. *S. saprophyticus,* a diferencia de las otras especies coagulasa negativa, es considerado como una bacteria uropatógena primaria (no oportunista).

S. epidermidis junto a *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii* y *Candida albicans* se hallan entre los agentes causales más frecuentes de infecciones oportunistas, muchas de las cuales son de pronóstico grave.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

orina, sangre, etc.). Posteriormente debe identificarse la cepa aislada y estudiar su sensibilidad a los antibióticos.

Las técnicas microbiológicas para confirmar la infección de los catéteres y determinar su responsabilidad patogénica en la bacteriemia se detallan en el capítulo 56.

Tratamiento. En el género *Staphylococcus* el perfil de sensibilidad a los antimicrobianos depende de la especie. La mayoría de ellas, como *S. epidermidis*, son multirresistentes. *S. saprophyticus* y *S. lugdunensis* son más sensibles, en particular esta última.

GÉNERO *STREPTOCOCCUS*

Los estreptococos son cocos grampositivos que se disponen en cadenas (**Figura 13-6**). Son catalasa negativa, lo que les diferencia de los estafilococos. Son aerobios y anaerobios facultativos y para su crecimiento requieren medios enriquecidos con suero o sangre. La mayoría producen hemolisinas y al cultivarlos en agar-sangre dan lugar a diversos tipos de hemólisis de la sangre que se observan alrededor de las colonias, lo que permite diferenciar a los estreptococos que producen hemólisis total que se denominan betahemolíticos; de los que producen hemólisis parcial, denominados alfahemolíticos o «viridans». Algunos estreptococos no producen hemólisis (**Figura 13-7**).

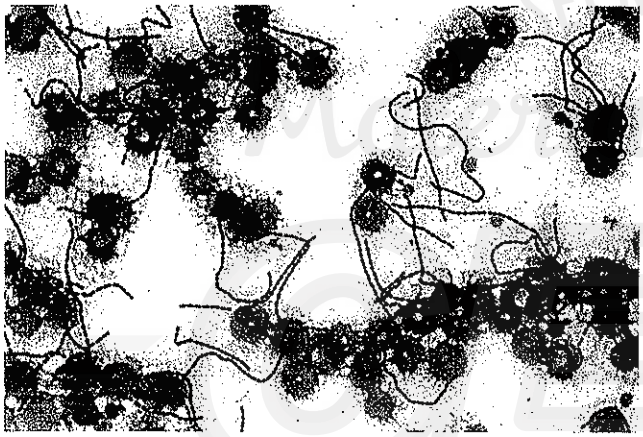


FIGURA 13-6 Morfología de los estreptococos.
Puede verse un estreptococo teñido por el método de Gram. Son cocos grampositivos que se agrupan formando cadenas.

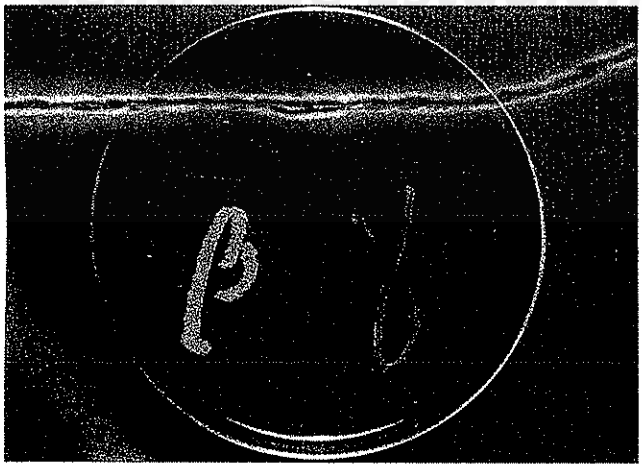


FIGURA 13-7 Tipos de hemólisis.
Las bacterias pueden causar una hemólisis total de la sangre, por la que se forma un halo transparente alrededor de la colonia (hemólisis β) o pueden causar una hemólisis parcial (hemólisis α o viridans porque el halo hemolítico es verdoso), dependiendo del tipo de hemolisina que produce cada bacteria. Muchas bacterias no producen hemolisinas por lo que no son hemolíticas. A la ausencia de hemólisis se le ha llamado incorrectamente hemólisis γ.

La clasificación basada en la hemólisis permite establecer los tres grandes grupos de estreptococos señalados (β, α, y no hemolíticos), sin embargo solo dentro de los estreptococos betahemolíticos es fácil delinear las especies que componen el grupo. Por el contrario en el grupo viridans resulta muy difícil precisar las especies que lo componen, incluso utilizando refinadas técnicas genéticas, excepto en el caso del neumococo (**Recuadro 13-3**).

En la **Tabla 13-1** se muestran las características diferenciales de *Streptococcus* y en la **Tabla 13-3** la acción patógena de sus principales especies.

RECUADRO 13-3
Taxonomía y nomenclatura de los estreptococos

El género *Streptococcus* incluye en la actualidad más de 50 especies con reservorio eminentemente humano y animal. Algunas forman parte de la flora normal humana y pueden comportarse como oportunistas, mientras que otras actúan como patógenos primarios.

La taxonomía del género ha sufrido modificaciones considerables en las dos últimas décadas derivadas de la aplicación de técnicas genéticas; sin embargo, aún no existe en la actualidad una clasificación totalmente satisfactoria.

Basándose en el análisis comparativo de las secuencias del gen que codifica el RNA ribosómico 16S, la mayor parte de las especies del género *Streptococcus* se pueden distribuir en seis grupos filogenéticos. Un grupo esta constituido por las especies de estreptococos betahemolíticos patógenos humanos como *S. pyogenes*, *S. agalactiae* y *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, así como especies patógenas para los animales. El resto de grupos denominados anginosus, mitis, salivarius, mutans y bovis, conocidos colectivamente como «estreptococos viridans», incluyen organismos principalmente alfahemolíticos que se encuentran formando parte de la flora normal de la cavidad oral, de la vía respiratoria superior, del intestino y del aparato genitourinario; pudiendo actuar como patógenos oportunistas.

Algunas especies de estreptococo viridans están relacionadas con algunos procesos patológicos, así *S. mutans* se considera causante de la caries dental y el grupo bovis incluye organismos comensales del tubo digestivo que se aíslan en pacientes con neoplasia de colon, aunque no existe evidencia de una correlación causal.

Streptococcus pneumoniae (neumococo), a pesar de producir una hemólisis α (viridans) en agar sangre y estar filogenéticamente relacionado con miembros del grupo «mitis», tradicionalmente se excluye del grupo viridans ya que difiere notablemente en su virulencia y significación clínica.

La identificación de esta especie por pruebas convencionales o genéticas no es difícil.

Material de Estudio
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
CECM

TABLA 13-3

Estreptococos de interés médico

Taxón	Hábitat	Patología
Estreptococos betahemolíticos		
S. pyogenes (estreptococo del grupo A)	Faringe	Faringitis, erisipela, impétigo, celulitis Fiebre reumática, glomerulonefritis
S. dysgalactiae subsp. *equisimilis* (grupos A, C, G, L)	Faringe	Faringitis, erisipela, impétigo, celulitis Fiebre reumática, glomerulonefritis
S. agalactiae (estreptococo del grupo B)	Tracto genital femenino	Sepsis y meningitis neonatal. Sepsis posparto
Estreptococos viridans		
S. pneumoniae	Nasofaringe	Neumonía, meningitis
Grupo anginosus *(S. anginosus, S. constellatus, S. intermedius)*	Flora oral y genitourinaria	Abscesos cerebrales, hepáticos y otros procesos supurados
Grupo mitis *(S. mitis, S. oralis)*	Placa dental	Endocarditis y sepsis en pacientes neutropénicos
Grupo mutans *(S. mutans, S. sobrinus)*	Placa dental. Cavidad oral	Caries. Endocarditis
Grupo salivarius *(S. salivarius)*	Cavidad oral	Bacteriemia en pacientes neutropénicos
Grupo bovis (*S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus*)	Tubo digestivo	Endocarditis Bacteriemia en pacientes con cáncer colorrectal

ESTREPTOCOCOS BETAHEMOLÍTICOS

Los estreptococos betahemolíticos se dividen en 13 serogrupos por las diferencias antigénicas del carbohidrato C de su pared (grupos A-H, K-O de Lancefield). Los que se aíslan en el hombre con más frecuencia pertenecen a los serogrupos A, B, C y G.

Streptococcus pyogenes

S. pyogenes es el prototipo de estreptococo betahemolítico; siendo el principal representante del serogrupo A de Lancefield. Se halla en la faringe, pasando de persona a persona por vía aérea (gotitas de saliva). Causa diversos procesos patológicos por mecanismo invasor, toxigénico e inmunitario (**Tabla 13-4**).

TABLA 13-4

Procesos patológicos causados por *Streptococcus pyogenes*

Mecanismo	Enfermedad	Factores de virulencia/ Patogenia
Invasivo	◦ Faringitis ◦ Erisipela ◦ Impétigo ◦ Celulitis	Enzimas: ◦ Estreptolisinas (hemolisinas) ◦ Estreptocinasa, DNasas ◦ Hialuronidasa
Toxigénico	◦ Escarlatina	◦ Toxina eritrogénica (Spe)[a]
Inmunitario	◦ Fiebre reumática ◦ Glomerulonefritis aguda	◦ Reacción cruzada ◦ Complejos inmunes

[a]Hay 4 tipos inmunológicos A, B, C y F.

Procesos invasivos y toxigénicos. *Streptococcus pyogenes* produce faringitis y amigdalitis, así como infecciones clínicamente características en la piel como la erisipela, el impétigo, la celulitis y otras (v. **Figuras 46-1** y **52-6**). Estos procesos se deben a que la bacteria produce numerosas toxinas y exoenzimas involucradas en la invasividad como son las estreptolisinas O y S (AST O y AST S), las estreptocinasas, y la DNasa entre otras. Es interesante destacar que tras la infección se producen anticuerpos frente a estas enzimas.

Algunas cepas lisogénicas producen exotoxinas eritrogénicas (*Streptococcal pyrogenic exotoxins*; Spe) que hacen que la infección local invasora –faringoamigdalitis– se acompañe de un exantema cutáneo, denominado escarlatina.

Procesos inmunopatológicos. En algunas personas, semanas después de la curación de una infección estreptocócica, pueden aparecer procesos patológicos como consecuencia de una reacción inmunitaria. Uno de estos procesos es la «fiebre reumática», desencadenada después de una faringitis y caracterizada por la presencia de fiebre que se acompaña de lesiones cutáneas, inflamación aséptica de las grandes articulaciones así como del miocardio y del endocardio, afectándose irreversiblemente la estructura de las válvulas cardíacas (endocarditis reumática).

El otro proceso –que se puede producir tanto después de una infección faríngea como cutánea– es la glomerulonefritis posestreptocócica, causada por algunas cepas de estreptococos del grupo A denominadas

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

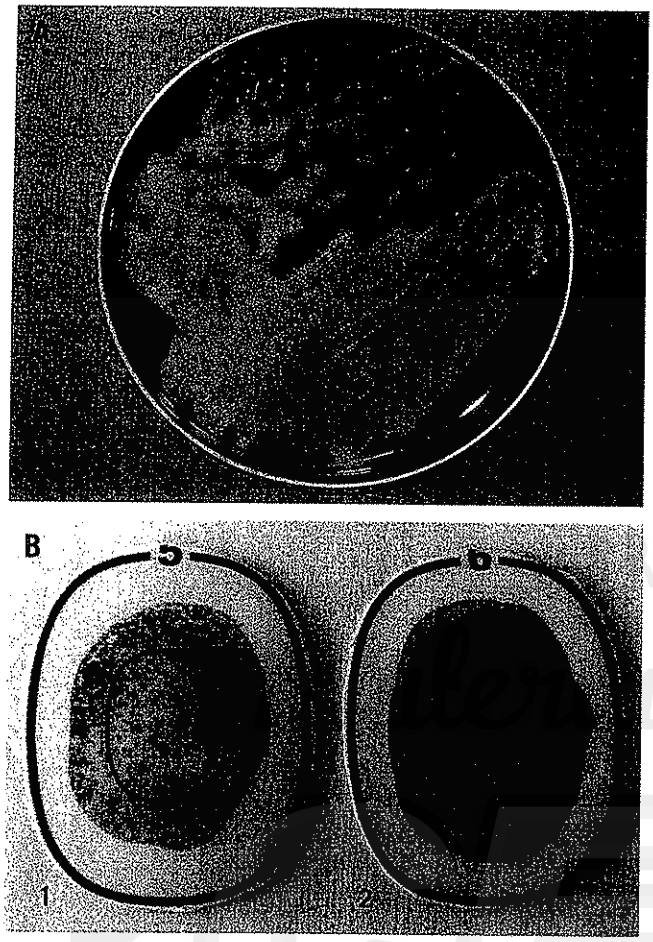


FIGURA 13-8 Cultivo de *Streptococcus pyogenes*.

A. Puede observarse las colonias de *S. pyogenes* (estreptococo betahemolítico del grupo A de Lancefield) con la hemólisis de tipo β característica, alrededor de las colonias.

B. La identificación de *S. pyogenes* se hace por pruebas metabólicas y se confirma mediante la determinación del grupo A de Lancefield por aglutinación facilitada (látex). 1. Aglutinación positiva para *S. pyogenes*. 2. Control negativo.

nefritógenas. La afectación de los glomérulos renales se manifiesta por fiebre, proteinuria, hematuria y edemas (v. **Tabla 8-2**).

Streptococcus pyogenes posee algunas estructuras que se han correlacionado con la virulencia, en particular la proteína M (**Apéndice 13-1**).

Diagnóstico. La tinción de Gram de las secreciones orofaríngeas no aporta información evaluable ya que no permite identificar al microorganismo. El diagnóstico se efectúa por cultivo o por detección de antígeno. Sin embargo, hay que tener en cuenta que *S. pyogenes* se halla formando parte de la flora faríngea de modo asintomático en un 15 a 20% de la población.

En caso de infección cutánea se efectúa un Gram y un cultivo en un medio enriquecido como el agar sangre.

Tras el aislamiento por cultivo, *S. pyogenes* puede identificarse por la hemólisis β y mediante pruebas bioquímicas así como por la determinación del grupo antigénico A mediante pruebas de aglutinación (**Tabla 13-1** y **Figura 13-8**).

La detección en el suero de un título alto de anticuerpos dirigidos contra la estreptolisina O (antiestreptolisina O; AST O) ayuda al diagnóstico, en particular en el caso de la fiebre reumática. Los anticuerpos frente a la DNasa son útiles para el diagnóstico de las infecciones cutáneas en las que no se producen anticuerpos frente a la estreptolisina O.

Tratamiento. Se hace con penicilinas o macrólidos. Cuando el antibiótico se administra de forma precoz y adecuada (10 días) previene la fiebre reumática. El tratamiento además de la curación de la enfermedad debe conseguir la erradicación del microorganismo de la faringe.

Otros estreptococos betahemolíticos

Streptococcus agalactiae es un estreptococo betahemolítico del grupo B de Lancefield. Se halla formando parte de la flora del tubo digestivo y puede colonizar la vagina. Por transmisión perinatal causa infecciones graves en el recién nacido, incluyendo bacteriemia, neumonía y meningitis y sepsis posparto en la madre.

Es recomendable controlar la presencia de este estreptococo en la vagina de las mujeres en la última etapa del embarazo, para adoptar medidas profilácticas ante el parto dirigidas a erradicar el microorganismo con objeto de evitar la infección de la madre y del recién nacido.

El control para descartar el estado de portadora de la embarazada se puede hacer mediante el cultivo de una muestra vaginal en el medio de Granada, que es un medio selectivo diferencial en el que se forman colonias de color calabaza intenso muy características (**Figura 13-9**).

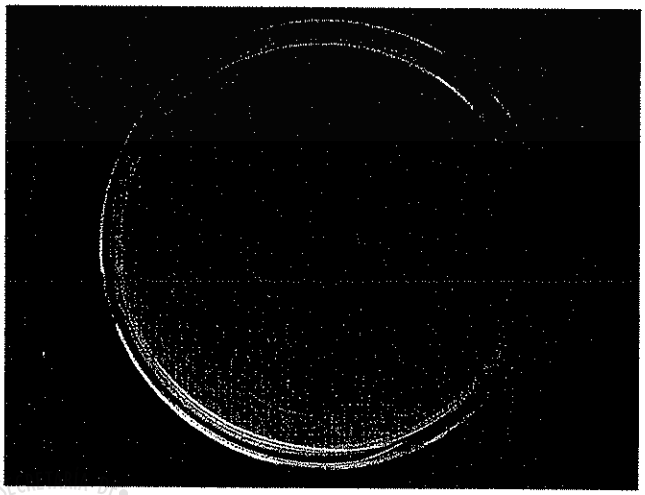


FIGURA 13-9 Cultivo de *Streptococcus agalactiae*.

Se observan las colonias de *S. agalactiae* (estreptococo betahemolítico del grupo B de Lancefield) característicamente pigmentadas de color calabaza en el medio de Granada.

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

El diagnóstico de la infección neonatal se hace por cultivo de la sangre, del líquido cefalorraquídeo o de muestras de otros territorios afectados. Tras el aislamiento por cultivo, *S. agalactiae* puede identificarse por su carácter betahemolítico y por pruebas bioquímicas, confirmándose mediante la detección del antígeno B por aglutinación.

ESTREPTOCOCOS VIRIDANS

Los estreptococos viridans constituyen un grupo heterogéneo cuya característica común es que las colonias al crecer en agar sangre dan lugar a una hemólisis de tipo α, es decir incompleta, por lo que la sangre alrededor de las colonias forma un halo verdoso (del latín *viridans*, que da nombre al grupo) (**Figura 13-10**).

Aunque *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) es un estreptococo viridans no se considera un componente de este grupo debido a su elevada virulencia.

Estos estreptococos poseen las características comunes del género: son grampositivos, forman cadenas, son catalasa negativa y requieren medios enriquecidos con sangre para crecer.

Su clasificación es muy compleja, por lo que la nomenclatura ha variado mucho con el tiempo y su identificación es difícil. Las especies de estreptococos viridans se han estructurado en varios grupos en función de su semejanza (**Tabla 13-3**).

Los estreptococos viridans forman parte de la flora normal de la boca y algunos del tubo digestivo. Bajo determinadas condiciones pueden producir enfermedades graves como consecuencia de la presencia de factores predisponentes locales o generales.

Varias especies, en particular las del grupo «mitis» tras una bacteriemia, incluso transitoria, como la que se produce durante una extracción dental, pueden implantarse sobre válvulas cardíacas protésicas, válvulas naturales lesionadas por la fiebre reumática o por arteriosclerosis causando endocarditis. También pueden causar bacteriemia en pacientes granulopénicos desde la orofaringe o el intestino sin lesiones aparentes en esos territorios, atravesando las mucosas respectivas por un proceso denominado «translocación».

Streptococcus mutans es un estreptococo viridans que forma parte de la placa dental y es un agente importante en la producción de caries.

La bacteriemia por *S. bovis* debe hacer sospechar la presencia de una neoplasia de colon (v. **Tabla 13-3**).

Diagnóstico e identificación. El diagnóstico de la bacteriemia y de la endocarditis se hace por hemocultivo.

En la práctica la identificación se hace a nivel del grupo (estreptococo viridans).

Tratamiento. Se efectúa con una penicilina, asociada a un aminoglucósido en caso de endocarditis.

Cuando el dentista ha de efectuar manipulaciones dentales es recomendable efectuar profilaxis con antibióticos para evitar la endocarditis, en particular en pacientes con prótesis valvulares, cardiopatías congénitas o episodios previos de endocarditis, aunque no hay evidencia incontrovertible de su eficacia.

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE (NEUMOCOCO)

Streptococcus pneumoniae es una especie particular de estreptococo viridans con gran capacidad patógena. Es un diplococo de forma lanceolada, capsulado, de aspecto muy característico (**Figura 13-11**).

La cápsula está formada por un polisacárido antigénico que ha permitido dividir la especie en más de 90 serotipos, y está involucrada en la patogenicidad por ser un factor de resistencia a la fagocitosis.

La neumolisina es una hemolisina que también actúa como un factor de virulencia.

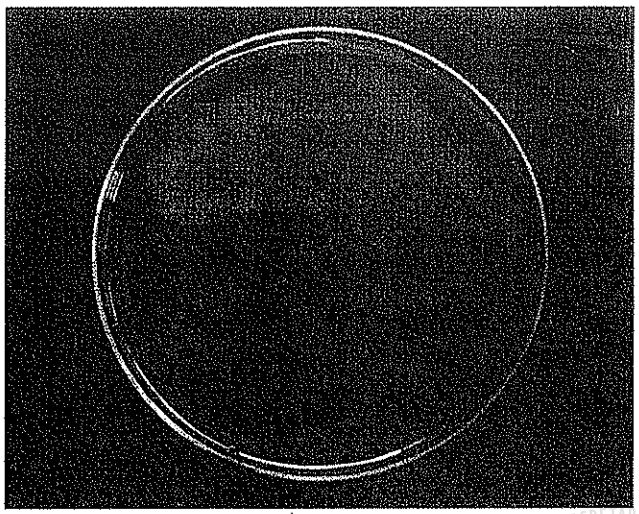


FIGURA 13-10 Cultivo de estreptococos viridans.
Puede verse en un cultivo en agar sangre, la hemólisis verdosa (viridans) característica de este grupo de estreptococos.

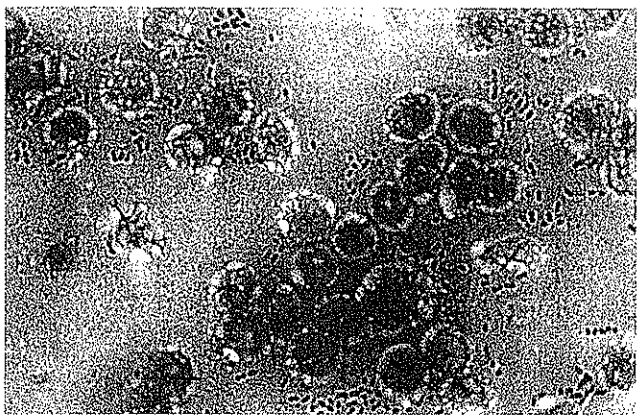


FIGURA 13-11 *Streptococcus pneumoniae*.
Puede observarse a *S. pneumoniae* (neumococo) teñido por el método de Gram con su aspecto característico de diplococo lanceolado, capsulado.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 13-4
Polisacárido C y proteína C reactiva

En los neumococos el ácido teicoico de la pared queda expuesto en la superficie de la bacteria y se conoce como polisacárido C aunque no tiene nada que ver con el carbohidrato C de los estreptococos betahemolíticos que permite su clasificación en grupos antigénicos (Grupos de Lancefield). El polisacárido C neumocócico precipita una proteína del suero: la proteína C reactiva, que como se ha señalado en el capítulo 7 es una proteína de fase aguda.

La determinación cuantitativa de la proteína C reactiva es muy útil como marcador de procesos orgánicos (infecciosos, neoplásicos, reumáticos u otros) en los que se encuentran valores elevados. Su significado es semejante al de la aceleración de la velocidad de sedimentación globular que es consecuencia del incremento del fibrinógeno, que es otra proteína de fase aguda.

FIGURA 13-12 Prueba de la optoquina.
El neumococo se diferencia del resto de estreptococos viridans por ser sensible a la optoquina. Obsérvese el halo de inhibición formado alrededor de un disco cargado con optoquina.

El polisacárido C forma parte de la pared (complejos de ácidos teicoicos), interviene en la patogenicidad y posee gran interés biológico (**Recuadro 13-4**). Para el cultivo requiere medios enriquecidos con sangre.

El neumococo se halla en la faringe de la población sana en proporciones muy variables que oscilan entre el 5-40% dependiendo de la edad y de otros factores. Se transmite de persona a persona por vía aérea (gotitas de saliva).

Patología. El neumococo, probablemente a través de microaspiraciones, causa neumonía potencialmente asociada a empiema, seguida con frecuencia de bacteriemia.

La neumonía neumocócica es muy frecuente y puede ser muy grave, sobre todo en niños y ancianos. Sus síntomas son característicos: fiebre alta, afectación del estado general, tos poco productiva, dolor en punta de costado que se exacerba al respirar, herpes labial e imagen radiológica que dibuja el territorio afectado. Se conoce como «neumonía típica», en oposición a otras como la causada por micoplasma, generalmente muy benigna, a la que se denomina «neumonía atípica».

La faringe comunica con los senos paranasales y el oído medio a través de sus conductos naturales y las infecciones bacterianas en esas localizaciones (sinusitis y otitis media) están causadas por los patógenos que residen en la rino y orofaringe como el neumococo, *Haemophilus influenzae*, el estreptococo del grupo A y con menor frecuencia el estafilococo dorado.

El neumococo causa meningitis al alcanzar las meninges por vía hemática, generalmente a partir de un foco neumónico, de una otitis, una mastoiditis o una sinusitis. La meningitis neumocócica tiene un pronóstico muy grave.

Diagnóstico. El diagnóstico se hace mediante la tinción de Gram y el cultivo de las muestras clínicas (esputo, LCR, sangre para hemocultivo, así como pus sinusal u ótico).

El neumococo es un estreptococo viridans que se diferencia de los demás estreptococos alfahemolíticos por su sensibilidad a la optoquina (etil-hidrocupreina) y solubilidad en sales biliares (**Figura 13-12**).

Además, la infección pulmonar puede diagnosticarse mediante detección del antígeno neumocócico (polisacárido C) eliminado por la orina y la infección meníngea por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La detección de antígeno en las neumonías en los niños no es recomendable dado que se dan con frecuencia falsos positivos. Por otra parte la PCR es poco sensible en las meningitis de esta etiología.

Tratamiento. El neumococo es naturalmente sensible a los antibióticos betalactámicos (penicilina, cefalosporinas); pero desde hace treinta años ha ido disminuyendo progresivamente su sensibilidad a la penicilina. Esta disminución de la sensibilidad se ha asociado a la resistencia a otros antibióticos como los macrólidos.

El tratamiento varía según la sensibilidad de la cepa y la localización de la infección (otitis, neumonía, meningitis).

En el año 1983 se introdujo una vacuna antineumocócica polisacárida (polisacárido capsular) que incluía 23 serotipos que está indicada únicamente para los adultos. En el año 2000 se introdujo para la utilización en niños la vacuna heptavalente conjugada (PCV7) que incluye los serotipos resistentes a la penicilina. Desde su introducción se ha observado en muchos países la disminución de la tasa de resistencia a penicilina y el incremento de la incidencia de infección por otros serotipos no presentes en la vacuna. En la actualidad se están desarrollando nuevas vacunas conjugadas que incluyen nuevos serotipos.

GÉNERO *ENTEROCOCCUS*

Los enterococos son cocos grampositivos que se disponen en parejas o cadenas cortas. Carecen de catalasa, como los estreptococos, pero crecen en medios usuales y en presencia de concentraciones elevadas de cloruro

SECRETARÍA DE SALUD
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

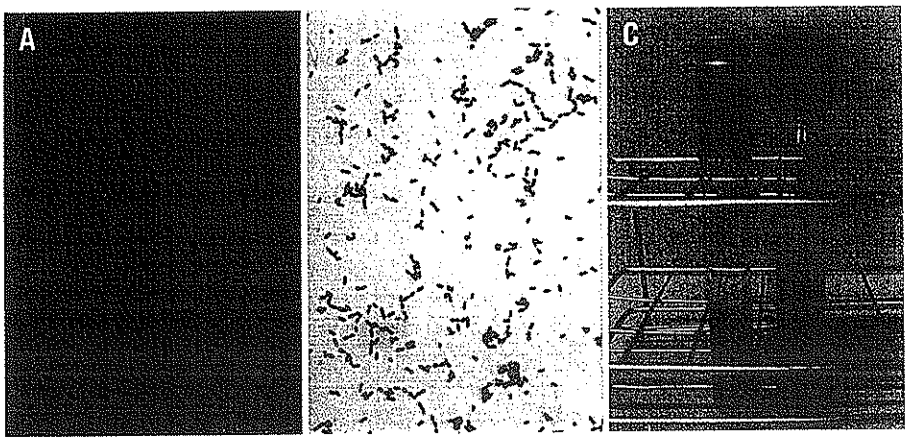


FIGURA 13-13 Enterococos.

A. Puede verse el aspecto de las colonias en agar sangre.

B. Enterococos teñidos por el método de Gram.

C. Las pruebas convencionales que identifican el género *Enterococcus*: el crecimiento en un caldo con NaCl al 6,5% y la hidrólisis de la esculina.

sódico y sales biliares e hidrolizan la esculina, lo que les diferencia de los estreptococos (**Figura 13-13**).

Su hábitat natural es el tubo digestivo, donde se hallan en abundancia formando parte de la variada flora aerobia y anaerobia facultativa intestinal.

Enterococcus faecalis es la especie de este género que produce infecciones con más frecuencia, entre las que destacan las infecciones urinarias, las infecciones intraabdominales y de las incisiones quirúrgicas del abdomen; las dos últimas suelen ser infecciones polimicrobianas en las que frecuentemente participan los enterococos. La endocarditis, a diferencia de estas infecciones es poco frecuente, pero posee una extraordinaria gravedad. Otra especie que produce infección, aunque con mucha menor frecuencia, es *E. faecium*. Se caracteriza por ser mucho más resistente a los antimicrobianos que *E. faecalis* (v. cap. 44).

El diagnóstico de estas infecciones se hace por examen microscópico y cultivo de la muestra clínica. En caso de sospechar una endocarditis deben practicarse hemocultivos. La identificación se hace mediante pruebas metabólicas (**Tabla 13-1**).

ASPECTOS DE INTERÉS

- Señala cómo diferenciarías mediante pruebas sencillas el género *Staphylococcus* (estafilococos) de *Streptococcus* (estreptococos) y *Enterococcus* (enterococos).
- Las pruebas de coagulasa, DNasa y fermentación del manitol dividen a los estafilococos en dos grandes grupos claramente diferenciados por su patogenicidad. ¿Cuáles son?
- *Staphylococcus aureus* produce principalmente dos tipos de toxinas que dan lugar a procesos patológicos de interés. ¿Recuerdas cuáles son?

  Por otra parte una toxina (TSST-1) puede producir un proceso patológico muy grave (shock tóxico). Este proceso tiene una base fisiopatológica inmunitaria al actuar la TSST-1 como superantígeno. ¿Hay otras toxinas que puedan producir este síndrome?
- ¿Qué métodos se utilizan para el diagnóstico de las infecciones estafilocócicas invasivas?
- ¿Cómo describirías a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA)? ¿Qué antibióticos están indicados para el tratamiento de las infecciones causadas por estas cepas?
- A qué grupo pertenecen *Staphylococcus epidermidis*, *S. saprophyticus* y *S. lugdunensis* en función de la prueba de la coagulasa. ¿Qué patología causan?
- Recuerdas la importancia, las pruebas diagnósticas y la actitud profiláctica ante las enfermedades de base inmunopatológica causadas por *Streptococcus pyogenes*.
- ¿Recuerdas por qué característica se definen los estreptococos viridans? Identificar con precisión sus especies mediante los métodos convencionales no es fácil, por ello se han creado cinco grupos: anginosus, mitis, mutans, salivarius y bovis que pueden correlacionarse hasta cierto punto con diferentes procesos patológicos (si no los puedes correlacionar, por lo menos intenta citar los procesos patológicos).
- El neumococo produce diversas infecciones. Indica cuáles son las más importantes.
- El neumococo es un estreptococo viridans con una gran personalidad patogénica. ¿Cómo se diferencia en el laboratorio del resto de los estreptococos viridans?
- *Enterococcus faecalis* es la especie del género que causa infecciones con más frecuencia. ¿Cuál es la infección más frecuente y cuál la más grave causada por ella?

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

APÉNDICE 13-1
Patogenia de las infecciones causadas por *Streptococcus pyogenes*

Streptococcus pyogenes puede causar enfermedad por mecanismo invasivo, toxigénico e inmunitario. Para ello dispone de múltiples factores de virulencia que contribuyen a su capacidad de colonizar, evadir la respuesta inmunitaria y diseminarse causando destrucción tisular y toxicidad sistémica.

Procesos invasivos. El ciclo infeccioso se inicia con la adherencia del microorganismo a los tejidos. En este proceso intervienen diversas estructuras de superficie, incluyendo el ácido lipoteicoico, la proteína M, la cápsula y una serie de proteínas conocidas en conjunto con el nombre de proteínas de unión a la fibronectina (glucoproteínas) de las células faríngeas. La proteína M y las proteínas de unión a la fibronectina PrtF1 y PrtF2 también facilitan la penetración de *S. pyogenes* en las células epiteliales. Se ha propuesto que esta internalización puede favorecer tanto la persistencia del microorganismo, dando lugar a un estado de portador intracelular y producción de faringitis recurrente, como la invasión de los tejidos profundos.

La proteína M representada en la figura se considera uno de los principales factores de virulencia de *S. pyogenes* debido a su papel central en la resistencia de la bacteria a la fagocitosis. La capacidad antifagocítica de la proteína M se atribuye a su unión a las proteínas reguladoras del complemento C4BP *(C4 binding protein)*, factor H, factor H-like (FHL-1) o al fibrinógeno, que originan la inhibición o disminución de la deposición de C3b en la superficie bacteriana y su reconocimiento por los leucocitos polinucleares neutrófilos. El efecto antifagocítico de la proteína M queda anulado en presencia de anticuerpos M específicos, los cuales se producen en respuesta a la infección y confieren inmunidad protectora, pero solo contra cepas del mismo serotipo. La variación antigénica de la porción aminoterminal de la proteína M confiere la seroespecificidad. En la actualidad la determinación de los serotipos se realiza mediante un método genotípico basado en la secuenciación del gen que codifica la proteína M (gen *emm*), habiéndose descrito más de 150 tipos *emm*.

La producción de cápsula de ácido hialurónico es otra de las estrategias utilizadas por *S. pyogenes* para resistir la fagocitosis y aunque no impide la deposición de C3b en la membrana celular, bloquea su acción como opsonina. La evasión de la respuesta inmune se ve favorecida además con la producción de diversas proteasas como IdeS *(immunoglobulin G degrading enzyme of S. pyogenes)* y la endoglucosidasa EndoS que degradan inmunoglobulinas. La C5a peptidasa hidroliza el factor quimiotáctico del complemento C5a en su lugar de unión a los leucocitos polinucleares neutrófilos inhibiendo así la quimiotaxis de estas células fagocíticas al lugar de la infección.

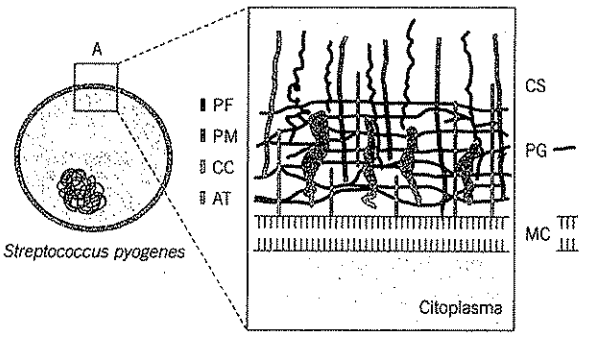
La diseminación del microorganismo a través de los tejidos se halla facilitada por la producción de otros factores de virulencia como las hemolisinas (estreptolisinas) O y S, la estreptocinasa, las DNasas A, B, C y D, y las hialuronidasas que contribuyen a la lisis de las células y de las estructuras del tejido conjuntivo intersticial.

Patología toxigénica. *S. pyogenes* produce una familia de exotoxinas que abarca las exotoxinas pirogénicas estreptocócicas SpeA, SpeC SpeG-M, el superantígeno estreptocócico SSA y la exotoxina mitogénica estreptocócica SmeZ, algunas de las cuales se hallan codificadas en bacteriófagos lisogénicos. Históricamente se conocieron como «toxinas de la escarlatina» debido a su asociación con este proceso consistente en la aparición de un exantema papuloeritematoso característico que se asocia generalmente a una faringitis. Estas exotoxinas se consideran también mediadoras de otros procesos tanto invasivos (fascitis necrotizante) como inmunopatológicos, ya que pueden actuar como superantígenos y causar shock tóxico al igual que la exotoxina TSST-1 estafilocócica (toxina del síndrome del shock tóxico-1) (v. cap. 8, «Superantígenos»).

Procesos de etiología inmunitaria. Como consecuencia de la infección por *S. pyogenes* se pueden producir procesos patológicos de naturaleza inmunitaria, que incluyen la fiebre reumática y la glomerulonefritis aguda.

El mecanismo de la patogénesis de la fiebre reumática más ampliamente aceptado es el de mimetismo molecular, de modo que los anticuerpos dirigidos contra el microorganismo reaccionarían con los tejidos humanos, si bien las evidencias son indirectas. La proteína M se considera uno de los principales componentes involucrados en el mimetismo molecular debido a su similitud estructural y antigénica con diversas proteínas humanas como la miosina, tropomiosina, vimentina, queratina y laminina, y a la demostración de su reactividad inmunológica cruzada con diversos tejidos humanos.

El mecanismo preciso por el cual se origina la glomerulonefritis aguda posestreptocócica tampoco se ha logrado establecer claramente. Uno de los modelos propuestos es el de mimetismo molecular entre antígenos estreptocócicos y antígenos glomerulares. La proteína M también se ha considerado como candidata en la patogénesis de la glomerulonefritis aguda debido a la asociación de la enfermedad con determinados serotipos M y a la demostración en modelos animales de neftritis de la presencia de anticuerpos antiglomerulares que reaccionan de forma cruzada con esta proteína. También se ha propuesto que intervendría la activación directa del complemento por componentes estreptocócicos depositados en los glomérulos (vía alternativa). Sin embargo, el mecanismo más aceptado para explicar la patogenia de la glomerulonefritis es el que considera que las lesiones se producen por la deposición de inmunocomplejos en el glomérulo renal. Estos inmunocomplejos son de pequeño tamaño y a diferencia de los de mayor tamaño no pueden ser fagocitados y eliminados de la circulación depositándose en los glomérulos. Esta deposición se sigue de activación del complemento y atracción de los neutrófilos que abocan su contenido lisosomal en ese lugar lesionando el tejido renal.



Estructura de *Streptococcus pyogenes*.

Pueden verse los principales componentes estructurales de superficie de *S. pyogenes* como la cápsula de ácido hialurónico (CS), el carbohidrato C de Lancefield (CC), los ácidos teicoicos y lipoteicoicos (AT), la proteína M (PM) y las proteínas F (PF). MC: membrana celular. PG: peptidoglucano.

Dra. Alba Rivera y Prof.ª Beatriz Mirelis
Servicio de Microbiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI), Universidad Autónoma de Barcelona

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 14

Bacilos grampositivos

- Introducción
- *Corynebacterium diphtheriae*
- Bacterias corineformes
- Género *Listeria*
- Género *Lactobacillus*
- Bacilos grampositivos esporulados: género *Bacillus*

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

Los bacilos grampositivos no esporulados aerobios o anaerobios facultativos, constituyen un grupo heterogéneo tanto desde el punto de vista biológico como de hábitat natural y patogénico. Este grupo incluye especies virulentas como *Corynebacterium diphtheriae,* o *Listeria monocytogenes,* junto a bacterias comensales de la piel y las mucosas, como las que forman el grupo de los «corineformes».

En la **tabla 14-1** se indican las principales especies de interés médico de este grupo, su hábitat natural y su acción patógena.

CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE

Corynebacterium diphtheriae, causa la difteria que es una enfermedad toxigénica grave. Esta bacteria se tiñe irregularmente por el método de Gram y posee una

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 14-1

Bacilos grampositivos de morfología corineforme

Género	Especie	Observaciones
Corynebacterium	*C. diphtheriae*	Causa la difteria por producción de la toxina diftérica codificada en el fago β Tiene al hombre como único reservorio
	C. pseudotuberculosis, C. ulcerans	Son patógenos animales. Pueden estar lisogenizados por el fago β y causar al hombre una enfermedad idéntica a la difteria, aunque es extremadamente infrecuente
	C. jeikeium, C. urealyticum, C. amycolatum y otros	Forman un conjunto de especies comensales de la piel y mucosas conocidas bajo el nombre de bacterias corineformes (o difteromorfas). Muchas de ellas son multirresistentes. Pueden causar infecciones oportunistas[a]
Arcanobacterium	*A. haemolyticum*	Se considera que posee capacidad patógena primaria para producir faringitis con exantema
	A. pyogenes	Patógeno animal que puede producir infección de partes blandas e intraabdominal en humanos
Rothia	*R. dentocariosa*	Se halla en la placa dental y la orofaringe. Se asocia a enfermedad periodontal y endocarditis
Brevibacterium	*B. casei, B. sanguinis* y otros	Coloniza la piel. Puede presentar aspecto cocoide. Causa sepsis, endocarditis y otras infecciones oportunistas

[a]Causan infecciones oportunistas en pacientes con sonda urinaria, con catéteres endovasculares o portadores de prótesis, así como bacteriemia y endocarditis, semejantes a las causadas por los estafilococos coagulasa negativa, pero menos frecuentes.

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

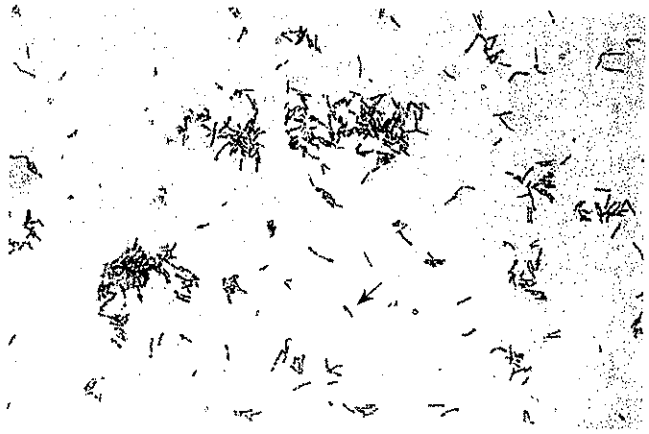


FIGURA 14-1 ***Corynebacterium diphtheriae.***
Puede observarse la morfología en palillo de tambor (flecha) y la agrupación en empalizadas características de *Corynebacterium diphtheriae.* Tinción con azul de metileno.

morfología característica en forma de palillo de tambor (**Figura 14-1**).

El hombre es el único reservorio de *C. diphtheriae.* Se halla en la faringe de los pacientes y de los portadores asintomáticos y se transmite a las personas sanas por vía aérea. Cuando alcanza a una persona susceptible causa la difteria y en el contexto de una población mayoritariamente susceptible puede dar lugar a brotes epidémicos.

La difteria es una faringolaringitis muy inflamatoria y exudativa, acompañada de adenomegalias cervicales y edema en el cuello (**Figura 14-2**). En la faringe se forman unas placas grisáceas (seudomembranas) constituidas por bacterias, leucocitos, fibrina y las células del epitelio, que al intentar arrancarlas sangran. Las seudomembranas pueden llegar a obstruir la vía respiratoria y requerir traqueotomía para evitar la muerte por asfixia. Más raramente la infección puede localizarse en la piel en lugar de la faringe.

Las lesiones faríngeas y la importante afectación sistémica, en particular del miocardio y del sistema nervioso que se produce en las formas graves, están causadas por la exotoxina diftérica que está codificada en el gen *tox* del bacteriófago lisogénico β (**Recuadro 14-1**).

FIGURA 14-2 Difteria.
En los estadios avanzados de la difteria faríngea se produce un edema doloroso en el cuello (cuello de toro, *bull neck*).

RECUADRO 14-1
Toxina diftérica

La toxina diftérica, producida por *Corynebacterium diphtheriae,* en las infecciones faríngeas actúa localmente, causando intensa necrosis celular que induce la formación de un exudado muy abundante y de las seudomembranas que ocluyen la vía respiratoria. Además la toxina pasa al torrente circulatorio afectando fundamentalmente al miocardio y al sistema nervioso. Causa miocarditis y arritmias que abocan a la insuficiencia cardíaca. También ocasiona parálisis neurológicas y circunstancialmente afectación del tronco cerebral (alteraciones de la visión, la deglución y el habla).

El gen de la toxina *(tox)* está localizado en un bacteriófago lisogénico (fago β); pero la producción de la toxina esta regulada por un gen denominado «represor de la toxina diftérica» (DTxR) que se halla codificado en el cromosoma bacteriano; la producción de toxina incrementa en medios pobres en hierro.

La toxina tiene la típica estructura A + B, característica de las toxinas binarias (1A + 1B). La fracción B se adhiere a los receptores del factor de crecimiento epidérmico que controla la proliferación y la diferenciación celular, receptores que son abundantes en la superficie de las células del tejido cardíaco y nervioso. Después de esa unión la fracción A penetra al interior de la célula inactivando el factor de elongación 2 (EF-2), que forma parte del sistema de síntesis proteica en el ribosoma, y por tanto boqueando la producción de proteínas (v. **Figuras 6-4** y **6-5**).

Corynebacterium ulcerans y C. pseudotuberculosis pueden hallarse lisogenizados por el fago β y causar una enfermedad idéntica a la difteria.

Diagnóstico. El examen del exudado faríngeo teñido por el método de Gram no aporta información útil para el diagnóstico.

El diagnóstico se hace por cultivo. *C. diphtheriae* crece en medios enriquecidos con suero, pero existen medios selectivos-diferenciales para su aislamiento; en todo caso se requiere experiencia para detectar su crecimiento. Una vez aislada la cepa es importante determinar si es productora de toxina.

Se han diseñado pruebas para la detección de antígeno (toxina) por inmunocromatografía y del gen *tox* por técnicas de amplificación genética en las muestras clínicas.

Tratamiento y profilaxis. El tratamiento debe atender en primer lugar a la obstrucción respiratoria, la insuficiencia cardíaca y la parálisis neurológica, si existen. Asimismo debe administrarse antitoxina diftérica y tratamiento antibiótico.

El bacilo diftérico es sensible a la penicilina y a los macrólidos (eritromicina).

La vacuna antidiftérica no solo evita la enfermedad sino que disminuye el número de portadores; gracias a ello no existe la difteria en nuestro país.

CECGM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

FIGURA 14-3 Bacterias corineformes.
Un amplio número de especies del género *Corynebacterium* posee una morfología semejante a la del bacilo diftérico por lo que se denominan colectivamente bacterias corineformes o difteromorfas. Estas bacterias son comensales de la piel y de las mucosas.

BACTERIAS CORINEFORMES

Bajo los términos de «bacterias corineformes», «difteroides» o «difteromorfos» se incluye un conjunto amplio de bacterias grampositivas cuya morfología recuerda a la de *Corynebacterium diphtheriae.* Son bacilos grampositivos muy desiguales en tamaño, con tinción irregular y dispuestos en empalizadas; la mayoría crece bien en medios usuales (**Figura 14-3**).

Estas bacterias forman parte de la flora normal de la piel y de las mucosa oral y uretral y pueden causar infecciones oportunistas sobre catéteres, sondas, prótesis y otros cuerpos extraños, es decir, una patología semejante a la que causan los estafilococos coagulasa negativa (**Tabla 14-1** y **Recuadro 14-2**).

GÉNERO *LISTERIA*

El género *Listeria* esta formado por bacilos grampositivos que tienen una forma muy regular y su tinción es muy homogénea (**Figura 14-4** y **Tabla 14-2**). Las listerias son bacterias aerobias y anaerobias facultativas que crecen bien en medios usuales.

Dentro del género *Listeria* solo la especie *L. monocytogenes* posee interés médico debido a su capacidad

RECUADRO 14-2

Bacterias corineformes

En el género *Corynebacterium,* además de *C. diphtheriae* hay más de treinta especies que se han descrito como causantes de infección oportunista en el hombre. Estas bacterias corineformes o difteromorfas, al hallarse como comensales en la piel, en la boca y la uretra causan una patología semejante a la de los estafilococos coagulasa negativa como *Staphylococcus epidermidis* y otros, aunque son infecciones poco frecuentes. Las más habituales son las infecciones de catéteres endovasculares, de drenajes del LCR, de sistemas de diálisis peritoneal, de prótesis articulares y cardíacas (endocarditis), así como infecciones urinarias en pacientes sondados y excepcionalmente infecciones de la piel y partes blandas; desde cualquiera de estos focos se puede producir bacteriemia.

Cuando se aísla una bacteria corineforme de una muestra clínica es muy importante descartar, como en el caso de los estafilococos coagulasa negativa, que no se trata de un contaminante accidental de la muestra clínica.

En este grupo, *C. jeikeium, C. urealyticum, C. amycolatum, A. haemolyticum* y *R. dentocariosa* aunque causan infecciones con poca frecuencia, merecen ser destacadas por diferentes razones.

Corynebacterium jeikeium es un difteromorfo poco abundante en la población sana, pero se encuentra en personas que han recibido tratamiento antibiótico debido a su extraordinaria resistencia natural a la mayoría de los antibacterianos. Puede causar infecciones a partir de catéteres endovasculares, infecciones urinarias y bacteriemia de muy difícil tratamiento.

Corynebacterium urealyticum, también es multirresistente, y cuando causa infecciones urinarias, alcaliniza la orina debido a su potente ureasa, facilitando la formación de cálculos urinarios.

Corynebacterium amycolatum causa infecciones oportunistas como muchos otros difteromorfos, pero al igual que las dos especies que se acaba de señalar es muy resistente a los antimicrobianos.

Arcanobacterium haemolyticum es una bacteria corineforme que posee capacidad patógena primaria para producir faringitis, a la que se asocia un exantema en el 50% de los casos. No se ha detectado como comensal en el hombre, pero se aísla en 0,5 a 2% de los pacientes con faringitis.

Rothia dentocariosa es un difteromorfo que forma parte de la placa dental y se ha asociado a enfermedad periodontal y endocarditis. Muchos otros géneros de bacterias corineformes causan infecciones oportunistas como las señaladas más arriba con una frecuencia extraordinariamente baja (Tabla 14-1).

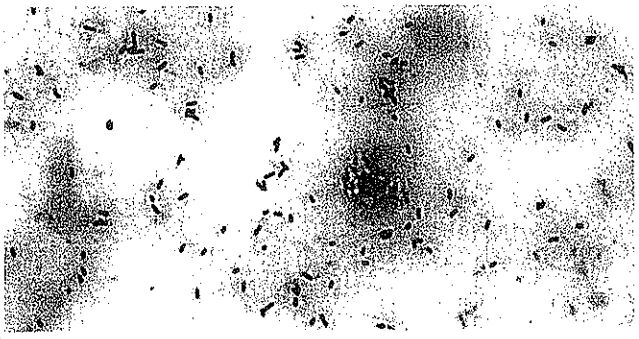


FIGURA 14-4 *Listeria monocytogenes.*
Es una bacteria grampositiva de forma regular, potencialmente patógena para los humanos.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 14-2

Bacilos grampositivos de morfología regular

Género	Especie	Observaciones
Listeria	*L. monocytogenes*	Bacilos grampositivos no esporulados, ampliamente distribuidos en la naturaleza. Pueden causar bacteriemia, meningitis e infección neonatal
Lactobacillus[a]	*L. acidophilus*	Se hallan en la boca, el tubo digestivo, la uretra y la vagina Pueden causar bacteriemia en pacientes inmunodeprimidos Algunas especies se han utilizado como probióticos
Erysipelothrix	*E. rhusiopathiae*	Desde su amplio reservorio animal alcanza al hombre por inoculación directa en la piel produciendo el erisipeloide que es una celulitis superficial con un color violáceo característico. Ocasionalmente puede dar lugar a infección sistémica y endocarditis[b]

[a]Es extraordinariamente difícil identificar *Lactobacillus* a nivel de especie por técnicas convencionales. Incluye especies anaerobias.
[b]Es una enfermedad profesional de pescaderos, carniceros y veterinarios.

patógena. Esta especie se halla ampliamente distribuida en la naturaleza, en la tierra, aguas y en la vegetación, en el forraje de los animales y en su tubo digestivo, así como en el tubo digestivo de alrededor del 1% de las personas sanas (portadores asintomáticos). Un clon de esta bacteria puede difundir por todo un país e incluso por todo el mundo, probablemente vehiculada a través de alimentos, como quesos y otros que son objeto de comercio internacional, afectando a las personas susceptibles.

De acuerdo con su extensa distribución ambiental se caracteriza por crecer en un amplio abanico de temperaturas (4 a 45 °C).

La especie se ha dividido en 13 serotipos en función de las diferencias de sus antígenos somáticos y flagelares. Las cepas asociadas a infección humana producen hemolisina y pertenecen a los serotipos 1/2a; 1/2b y 4b.

L. monocytogenes causa bacteriemia y meningitis a personas en las edades extremas de la vida como neonatos y ancianos, en pacientes cirróticos, granulopénicos e inmunodeprimidos así como en mujeres embarazadas, en las que puede atravesar la placenta y causar infecciones congénitas que pueden producir aborto o infecciones sistémicas muy graves (granulomatosis infantiséptica). *L. monocytogenes* también causa infección neonatal que cursa como bacteriemia o meningitis. Esta bacteria raramente produce infecciones en adultos sanos (**Recuadro 14-3**).

Diagnóstico. El diagnóstico de las meningitis se hace mediante Gram y cultivo del líquido cefalorraquídeo (LCR). Cabe destacar que a pesar de ser una bacteria, las células predominantes en el LCR no son leucocitos polinucleares, como sucede en las meningitis causadas por meningococo o neumococo, sino linfocitos (meningitis linfocitarias). Actualmente el diagnóstico puede hacerse mediante PCR del LCR.
La bacteriemia se diagnostica mediante hemocultivo.

Tratamiento. El tratamiento de elección para las infecciones por *L. monocytogenes* es la asociación de ampicilina con un aminoglucósido.

LACTOBACILLUS

El género *Lactobacillus* esta formado por bacilos grampositivos de tinción y forma regular, aerobios y anaerobios facultativos o estrictos, que requieren medios específicos para su cultivo.

RECUADRO 14-3
Listeria monocytogenes

Las infecciones por *Listeria monocytogenes* son poco frecuentes. En los ancianos e inmunodeprimidos causa meningitis y bacteriemia, estos dos procesos también se producen en los recién nacidos como consecuencia de una infección perinatal. *L. monocytogenes* posee capacidad para atravesar la barrera placentaria y producir infecciones congénitas graves, que en los meses iniciales del embarazo producen aborto.

Este microorganismo también ha sido objeto de interés porque es una bacteria que persiste en los macrófagos tras su fagocitosis –como *Mycobacterium tuberculosis*, los hongos dimórficos o leishmania– y en la década de 1960 fue tomada por D. A. Rowley, G. B. Mackaness y otros investigadores como modelo para el estudio de los mecanismos de defensa antimicrobiana. Estos estudios fueron pioneros de los que permitieron desvelar el mecanismo de defensa celular, basado en la activación de los macrófagos, por acción de los linfocitos T CD4. Este mecanismo defensivo se pone en marcha frente a las infecciones por bacterias, hongos y protozoos capaces de resistir inicialmente la fagocitosis por los macrófagos. Los linfocitos T CD4 al reconocer a través de sus receptores específicos (T *cell receptors*) los antígenos bacterianos procesados expuestos por los macrófagos en el CMH II, producen IFN-γ que activa a estos fagocitos facilitando la destrucción del microorganismo endocitado (v. cap. 8).

En los pacientes con sida la listeria causa infecciones con poca frecuencia, lo que no deja de ser sorprendente teniendo en cuenta que en esta enfermedad el mecanismo de defensa que fracasa es el basado en la acción de los linfocitos T CD4 que se ha considerado el mecanismo defensivo frente a listeria. Por el contrario otros microorganismos como el bacilo de Koch, el histoplasma o las leishmanias, cuya defensa también descansa en la acción de los CD4, causan infecciones en estos pacientes con frecuencia. Es posible que en la defensa frente a la listeria intervengan otros factores aparte del señalado.

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Estas bacterias constituyen parte de la flora normal de la boca, el tubo digestivo, la uretra y la vagina. Las especies de *Lactobacillus* de hábitat vaginal como *L. acidophilus* y otras son conocidas colectivamente bajo el nombre de «bacilos de Döderlein» (**Figura 14-5**). La capacidad de estas bacterias para fermentar el glucógeno existente en la vagina y producir catabolitos ácidos, como el ácido láctico, hace que se cree en ella un pH bajo que dificulta la colonización por otras bacterias.

Los lactobacilos de la boca se han relacionado con la caries dental. Por otra parte, se han descrito bacteriemias e incluso endocarditis por lactobacilos tras manipulaciones ginecológicas y dentales; así como en pacientes con granulocitopenia e inmunodeficiencia; aunque las infecciones por estas bacterias son realmente excepcionales.

El tratamiento de elección es la ampicilina asociada o no a un aminoglucósido.

Algunas cepas de diversas especies de *Lactobacillus* administradas por vía oral o intravaginal se han utilizado con el fin de reforzar algunas funciones fisiológicas y en particular evitar la colonización intestinal y vaginal por bacterias potencialmente patógenas. Los microorganismos utilizados para estos fines constituyen los probióticos (v. **Recuadro 3-2**).

En la industria alimentaria se utilizan cepas de determinadas especies de *Lactobacillus* para la producción de productos fermentados como el yogur, los embutidos, los encurtidos y otros.

Además de *Listeria* y *Lactobacillus*, también posee interés patogénico *Erysipelothrix rhusiopathiae* que es un bacilo grampositivo no esporulado que causa lesiones cutáneas (**Tabla 14-2**).

BACILOS GRAMPOSITIVOS ESPORULADOS: GÉNERO *BACILLUS*

El género *Bacillus* esta formado por bacilos grampositivos, esporulados. Algunas de las más de 200 especies de este género son aerobias y otras anaerobias facultativas.

Las especies de mayor interés en medicina son: *Bacillus anthracis* y *Bacillus cereus* (**Tabla 14-3**).

Bacillus anthracis

Bacillus anthracis produce el carbunco, que es una infección cutánea de los animales herbívoros que causa sepsis y como consecuencia la muerte del animal. Actualmente es una enfermedad limitada a países subdesarrollados y zonas ganaderas o con animales salvajes en las que no puede practicarse la vacunación.

El hombre se infecta accidentalmente por inoculación de las esporas a través de heridas o microheridas cutáneas ocasionándole un cuadro local característico y puede producirse bacteriemia. La lesión cutánea es una pápula indolora que incrementa de tamaño, rodeada de vesículas y edema, que se ulcera y posteriormente forma una escara. Pronto se acompaña de una adenopatía satélite que puede ser dolorosa y de graves síntomas sistémicos (**Figura 14-6**).

FIGURA 14-5 Bacilos de Döderlein.

Diversas especies de *Lactobacillus* forman parte de la flora vaginal normal y se denominan conjuntamente bacilos de Döderlein. En esta extensión teñida por el método de Gram pueden verse células vaginales y lactobacilos.

Otra forma clínica es la digestiva, por invasión de la boca o del esófago y en otros casos del ciego. Esta forma clínica es muy grave con una mortalidad próxima al 100%.

La forma pulmonar puede ser consecuencia de la bacteriemia o bien por inhalación de las esporas existentes en el suelo o en los restos de animales infectados, o bien a partir de cultivos en el laboratorio. Es una forma clínica peculiar ya que se inicia semanas después de la inhalación con síntomas inespecíficos, grandes adenomegalias mediastínicas, bacteriemia y meningitis, su pronóstico es muy grave (**Recuadro 14-4**).

TABLA 14-3

Bacilos grampositivos aerobios esporulados

Género	Especie	Patogenia
Bacillus	*B. anthracis*	Produce el carbunco mediante la acción conjunta de tres toxinas. El carbunco es una enfermedad grave propia de los herbívoros que puede afectar al hombre en la piel o en el pulmón por inhalación y que finalmente puede causar bacteriemia (sepsis) La vacunación animal permite el control de la enfermedad
	B. cereus	Produce dos toxinas, una emetizante liberada en los alimentos (preformada)[a], que da lugar a náuseas y vómitos y otra causante de diarrea que se libera tras la ingestión del microorganismo. Ambos procesos son benignos y autolimitados

[a] *S. aureus* también produce enterotoxinas preformadas.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

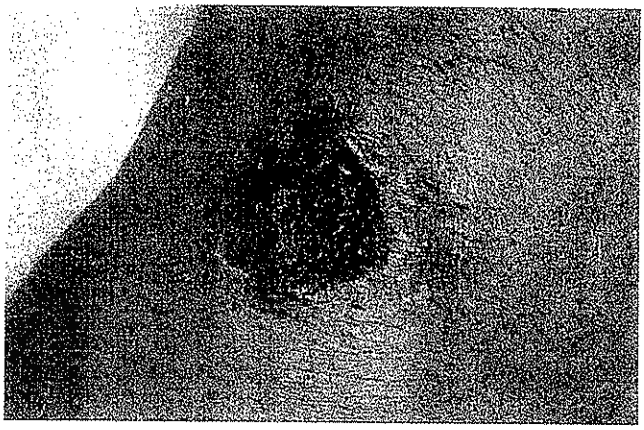


FIGURA 14-6 Carbunco.

Escara cutánea producida en el lugar de la inoculación de *Bacillus anthracis*. La lesión inicial es una pápula edematosa con vesículas que acaba ulcerándose y formando una escara.

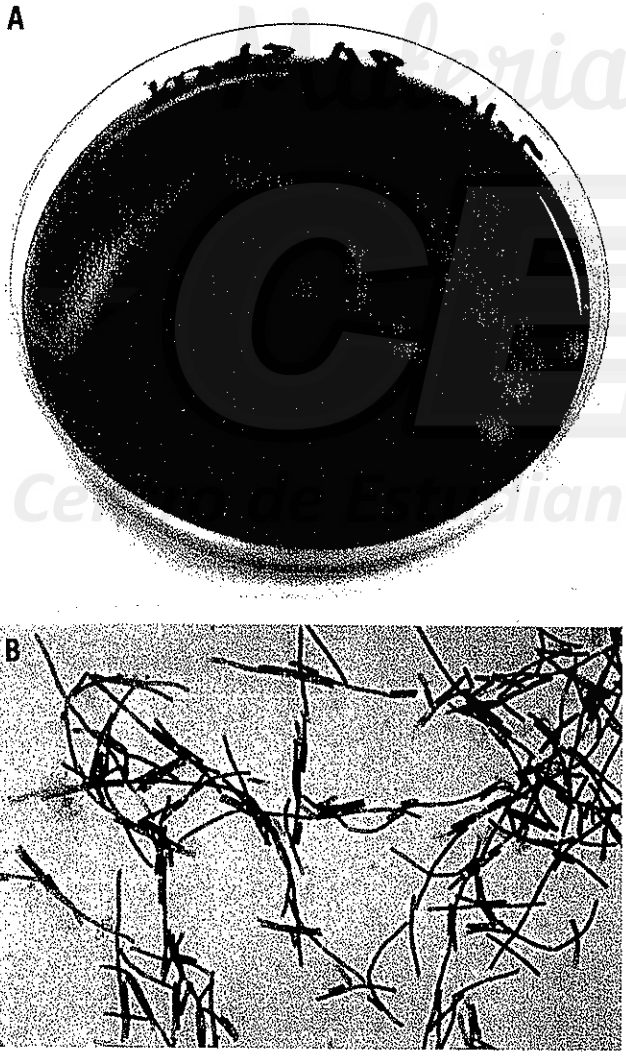


FIGURA 14-7 *Bacillus anthracis*.

A. Colonias características de *B. anthracis* en agar sangre. Obsérvese que estas colonias a diferencia de las de muchas otras especies de *Bacillus* no son hemolíticas.

B. Bacilos de una colonia teñidos por el método de Gram.

RECUADRO 14-4
Bacillus anthracis

Bacillus anthracis, posee interés por la trascendencia económica de las infecciones que causa, en particular en los países subdesarrollados y por su uso potencial como arma biológica. Las epidemias del ganado en las zonas donde se producen se deben a la amplia dispersión de sus esporas en los campos donde pastan animales enfermos o se abandonan animales muertos («campos malditos»).

Desde el punto de vista histórico los estudios efectuados sobre este microorganismo a mediados del siglo XIX ayudaron a consolidar la teoría microbiana de las enfermedades transmisibles y a proseguir el desarrollo de las vacunas.

El carbunco fue la primera enfermedad bacteriana que se demostró que estaba vinculada a un germen específico: *Bacillus anthracis*, y la primera que se pudo reproducir experimentalmente.

En 1848 F. A. Pollander observó los bacilos en los animales fallecidos de la enfermedad. En 1965 C. Davaine y sus colaboradores P. F. Rayer y J. Bortet comprobaron la presencia del bacilo en diferentes tipos de lesiones de los animales enfermos (cutáneas, pulmonares y en la sangre) y demostraron la infectividad de la sangre de corderos enfermos. Koch describe en 1876 las esporas del bacilo, las cultivó y demostró su resistencia. En 1877 Pasterur en sus memorables trabajos realizados en los «campos malditos de Beauce» probó exhaustivamente la transmisión de la enfermedad y ensayó una vacuna que era capaz de proteger a los rebaños.

Su mecanismo patogénico ha sido también objeto de muchos estudios. En el elevado nivel de virulencia del microorganismo participa la cápsula que a diferencia de la mayoría de las cápsulas bacterianas que son polisacáridas, es un polipéptido de D-ácido glutámico que hace a la bacteria resistente a la fagocitosis. Los genes responsables de la síntesis de la cápsula se hallan en un plásmido (pX02).

También participan en la virulencia tres factores, el antígeno protector (PA), el factor productor de edema (EF) y el factor letal (LF) que individualmente son inactivos. Experimentalmente se ha observado que estos dos últimos factores (EF y LF) deben actuar conjuntamente con el primero (PA) para penetrar al interior de la célula y ejercer su acción tóxica.

El factor PA se une a sus receptores específicos en las células que los poseen (cardíacas, musculares, cerebrales, intestinales y otras) y experimenta algunas transformaciones tras las cuales se unen a él los factores EF y LF. El conjunto es endocitado por la célula en una vacuola y el factor PA actúa como un canal (poro) en la membrana de la vacuola a través del cual pasan los factores EF y LF al citoplasma donde ejercen su acción lesiva (EF induce edema y LF muerte celular).

Estos tres factores también se hallan codificados en un plásmido (pX01). Sin embargo, no se sabe si todo el proceso patogénico observado experimentalmente se corresponde con los procesos *in vivo*.

Los humanos son menos susceptibles al ántrax que los herbívoros y la transmisión entre personas es excepcional.

Las esporas de este microorganismo pueden ser utilizadas en el contexto de la guerra biológica.

Diagnóstico. Se efectúa por cultivo de una muestra de la zona afectada (exudado cutáneo, esputo, LCR) y por hemocultivo. *B. anthracis* forma colonias relativamente

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECGM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

características con proyecciones radiales (en cabeza de medusa), no hemolíticas, y pegajosas.

Las bacterias son capsuladas e inmóviles y sus esporas son ovales de localización subterminal (**Figura 14-7**). Su identificación definitiva se hace por pruebas metabólicas, por detección de antígeno o de fragmentos genómicos específicos por técnicas de biología molecular.

La manipulación de las muestras y de los cultivos debe hacerse con medidas correspondientes a un nivel de seguridad de tipo 3, por el riesgo de producirse infecciones por contacto y por inhalación.

Tratamiento. Se realiza con penicilina G sódica asociada o no a un aminoglucósido, junto a las medidas sintomáticas necesarias.

Bacillus cereus

Bacillus cereus es una bacteria ubicua cuyas esporas están ampliamente distribuidas en la naturaleza contaminando los alimentos. Produce dos toxinas una emetizante y otra diarreagénica.

La toxina emetizante es producida en los alimentos (preformada) y persiste activa aunque se calienten porque es termoestable. Causa principalmente náuseas y vómitos alrededor de 6 h después de la ingestión de los alimentos. La toxina diarreagénica es producida por la bacteria en el tubo digestivo donde germinan las esporas, dando lugar a un cuadro de diarrea con un período de incubación de alrededor de 9 a 12 h. Ambos procesos son benignos y autolimitados.

Se han descrito infecciones oftálmicas muy graves tras traumatismos oculares con material contaminado con esporas de esta bacteria y excepcionalmente puede causar otras infecciones invasoras (heridas con cuerpos extraños, infecciones pulmonares, etc.).

Diagnóstico. El diagnóstico de las formas gastrointestinales se realiza por detección de las toxinas en las heces (detección de antígeno) o cultivo para aislar el microorganismo. Las infecciones invasivas por *B. cereus* se diagnostican mediante cultivo.

Tratamiento. Las enteritis no requieren tratamiento. Las infecciones invasivas por *B. cereus* se tratan con vancomicina asociada o no a un aminoglucósido.

ASPECTOS DE INTERÉS

- La difteria es una enfermedad que ha sido erradicada de los países en los que se practica la vacunación frente a ella. En España la vacunación es obligatoria. Recientemente en algunos países de Europa Oriental se han producido pequeñas epidemias. Cabe estar atentos a la vacunación, siguiendo pautas de revacunación adecuadas, y controlando el estado inmunitario de la población para evitar la aparición de bolsas de población susceptible, lo que facilitaría la aparición de casos o epidemias tras la llegada de un paciente o un portador sano.
- Las bacterias corineformes que forman parte de la flora normal de la piel y de las mucosas causan infecciones semejantes a las que ocasionan los estafilococos coagulasa negativa. En relación a estas infecciones ¿cuál es la principal especie de estafilococo coagulasa negativa que las causa? ¿Por qué las infecciones que producen las corinebacterias comensales y por qué son semejantes a las causadas por estafilococos coagulasa negativa?
- *Erysipelothrix rhusiopathiae* es un bacilo grampositivo, no esporulado, que se encuentra en la faringe y el tubo digestivo de muchos animales. En las personas puede causar una infección cutánea, semejante a una erisipela (erisipeloide) y si pasa a la sangre una endocarditis. Siempre es brillante hacer un diagnóstico clínico y/o microbiológico de una infección causada por *E. rhusiopathiae* dada su rareza. ¿Sabes si hay personas que posean mayor riesgo de padecer una infección por este microorganismo?
- Puedes señalar tres actividades beneficiosas de algunas especies de *Lactobacillus* (una natural, otra «terapéutica» y otra industrial) y una nociva.
- ¿Qué formas clínicas tiene el carbunco humano? ¿Cómo y en qué condiciones efectuarías el diagnóstico etiológico de esta enfermedad en cada una de sus formas clínicas?
- ¿Qué bacterias grampositivas aerobias y anaerobias facultativas causan enteritis por mecanismo toxigénico? ¿Qué es una toxina preformada? ¿Qué característica clínica tienen las intoxicaciones por toxinas preformadas?

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO

15 Bacilos ácido-alcohol resistentes

- Género *Mycobacterium*
- *Mycobacterium tuberculosis* complex
- *Mycobacterium leprae*
- Micobacterias ambientales
- Género *Nocardia*
- *Tropheryma whipplei*

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

GÉNERO *MYCOBACTERIUM*

El género *Mycobacterium* está formado por bacilos cuya pared posee una estructura semejante a la de las bacterias grampositivas, pero contiene gran cantidad de lípidos, en particular ácidos micólicos.

Este alto contenido lipídico de la pared hace que las micobacterias sean muy resistentes a los agentes físicos y químicos y asimismo hace que una vez teñidas de rojo con la fucsina en la tinción de Ziehl-Neelsen no se decoloren con una mezcla de ácido y alcohol, como sucede en la mayoría de las bacterias, persistiendo el color rojo intenso. A esta propiedad se la conoce como ácido-alcohol resistencia y a las bacterias que la poseen como ácido-alcohol resistentes (**Figuras 15-1** y **15-2**).

Las micobacterias son aerobias estrictas y sus requerimientos nutricionales son variados en función de la especie. En la actualidad se han descrito más de 100 especies. Algunas que son muy parecidas entre sí se agrupan formando grupos o complejos (complex) como el «*Mycobacterium tuberculosis* complex» que incluye a *M. tuberculosis, M. bovis* y otras especies afines.

Entre las micobacterias destacan por su interés clínico *M. tuberculosis* causante de la tuberculosis humana y *M. leprae*, causante de la lepra. El resto de especies del género poseen un hábitat ambiental por lo que se han denominado micobacterias ambientales o no tuberculosas. Entre ellas existe un gradiente en su capacidad de producir enfermedad oportunista que va desde *M. kansasii* o *M. avium*, que frecuentemente se aíslan causando enfermedad, hasta *M. gordonae* que no produce enfermedad y cuando se aísla representa una contaminación de los cultivos (**Tabla 15-1**).

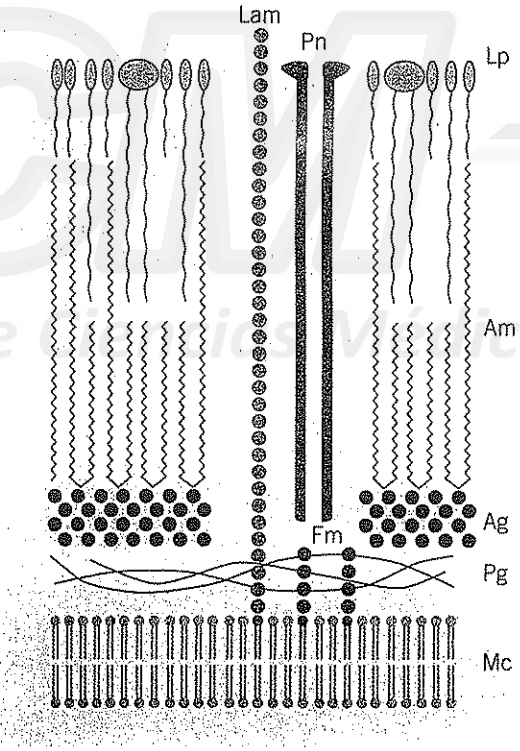


FIGURA 15-1 Pared de las micobacterias.

Puede observarse que se trata de una pared que posee el peptidoglucano (Pg) y largas cadenas de lipoarabinomanano (Lam) que emergen al exterior. Por fuera del Pg hay una capa de arabinogalactano (Ag) de la que se originan largas cadenas de ácidos micólicos (Am) a cuyo extremo se unen diversos lípidos como glucolípidos, sulfolípidos, dimicolatos y otros (Lp). Así mismo, la pared está atravesada por porinas (Pn). En la membrana celular (Mc) se hallan fosfatidilmanósidos (Fm). Los abundantes lípidos, en particular los ácidos micólicos, confieren las propiedades de resistencia y tintoriales propias de las micobacterias.

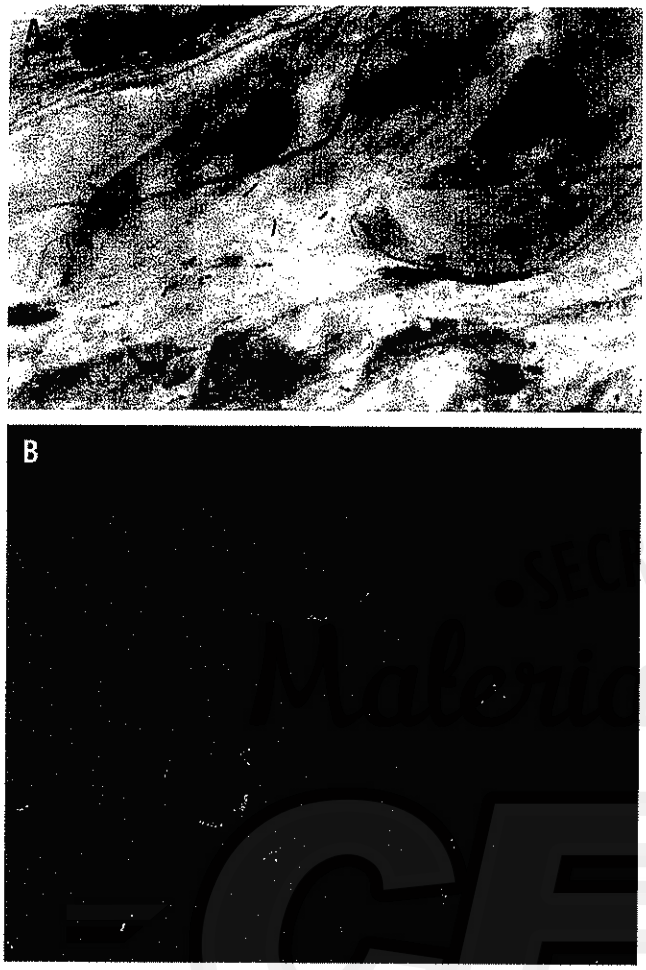


FIGURA 15-2 Tinciones para micobacterias.
La tinción de Ziehl-Neelsen (**A**) y la tinción con auramina (**B**) permiten diferenciar las micobacterias de la gran mayoría de bacterias por su carácter ácido-alcohol resistente.

Características generales de las micobacterias: crecimiento y pigmentación. Para el cultivo de las micobacterias se utilizan tanto medios sólidos –que pueden tener una base de huevo coagulado, como el de Löwenstein-Jensen, o de agar, como el Middlebrook 7H11–, así como medios líquidos como el Middlebrook 7H9.

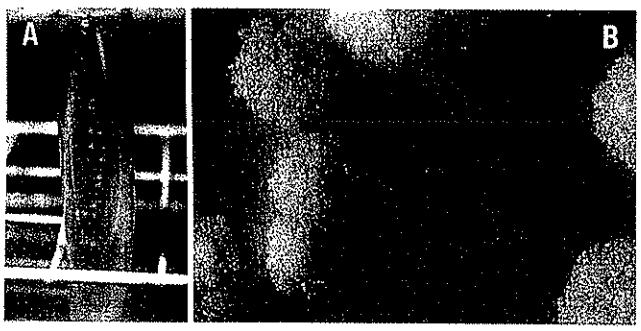


FIGURA 15-3 Cultivo de *Mycobacterium tuberculosis*.
A. Obsérvese en el medio de Löwenstein-Jensen las colonias rugosas, no pigmentadas (no cromógenas) características de *M. tuberculosis*. **B.** Detalle de las colonias ampliadas.

El tiempo de generación de las micobacterias es variable oscilando entre 2 y 18 h según las especies y de él depende su velocidad de crecimiento en los medios de cultivo. En cualquier caso, es mucho más prolongado que el de la mayoría de bacterias de interés en medicina (en *Escherichia coli* es de 20 min). En función de la velocidad de crecimiento en los medios de cultivo, las micobacterias se dividen en dos grupos, aquellas que forman colonias visibles en menos de 7 días (crecedoras rápidas) y las que tardan más de 7 días (crecedoras lentas).

Las micobacterias de crecimiento lento se detectan de modo relativamente más rápido en los medios líquidos. Por ello se han comercializado medios de cultivo líquidos con lectura en instrumentos automatizados que permiten una detección más precoz del crecimiento cuando se compara con los medios sólidos tradicionales. En los cultivos en medios sólidos se requiere entre 4 a 6 semanas para observar la formación de colonias, en tanto que los medios líquidos con lectura automatizada suelen detectarse como positivos entre 2 a 3 semanas tras su incubación a 37 °C. *M. genavense* puede tardar hasta 6 meses en crecer. Para el crecimiento de algunas especies oportunistas como *M. haemophilum* se requiere enriquecer el medio de cultivo con hemina. Por último, algunas especies como *M. marinum* tienen un crecimiento óptimo a 30 °C y *M. leprae* no crece en medios de cultivo artificiales.

Las especies de micobacterias que no producen pigmentos (colonias no pigmentadas) se denominan «no cromógenas», las que producen regularmente pigmentos carotenoides (color naranja) se denominan «escotocromógenas», por último las que producen pigmentos, pero solo los producen después de ser expuestas a la luz se denominan «fotocromógenas» (**Figura 15-3**).

El tiempo de crecimiento y la pigmentación se han utilizado para la clasificación inicial de las numerosas especies de micobacterias conocidas en la actualidad (**Tabla 15-1**).

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS COMPLEX

El complejo *M. tuberculosis* está formado por especies con una gran similitud fenotípica, pero que se diferencian por su reservorio y patogenicidad. Así, *M. tuberculosis*, *M. africanum* y *M. canettii* tienen su reservorio natural en los humanos, *M. microti* en roedores, *M. caprae* en los bóvidos (aunque se han descrito excepcionalmente infecciones en humanos), *M. pinnipedii* en los pinnípedos (p. ej., la foca) y finalmente, *M. bovis* tiene un espectro más amplio que va de los bóvidos a los humanos.

La mayor parte de los casos de tuberculosis en el hombre están producidos por *M. tuberculosis* (bacilo de Koch), que es una micobacteria de crecimiento lento, no cromógena, que se transmite de persona a persona por vía aérea.

Material de uso exclusivo
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 15-1

Principales micobacterias

	Patología	Observaciones	
Crecedoras lentas (>7 días)			
M. tuberculosis complex (*M. tuberculosis* y otras)[a,b]	Tuberculosis	Hay cepas resistentes, multirresistentes y con resistencia extendida	N
M. kansasii	Infecciones pulmonares en ancianos, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y hepatópatas	Relativamente frecuentes[c]	F
M. avium complex (*M. avium, M. intracellulare*)	Infecciones pulmonares en ancianos, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y hepatópatas. Linfadenitis cervical En pacientes con sida ocasiona infección diseminada	Relativamente frecuentes[c]	N/E
M. scrofulaceum	Linfadenitis cervical fundamentalmente en niños y enfermedad diseminada en inmunodeprimidos	Relativamente frecuentes[c]	E
M. marinum	Infecciones cutáneas	Crece a 30 °C	F
M. ulcerans	Infecciones en la piel y tejido subcutáneo. En África se conoce como úlcera de Buruli	Crece a 30 °C	N
M. xenopi	Infección pulmonar en pacientes con enfermedad de base (enfermedad pulmonar crónica o bronquiectasias). En pacientes inmunodeprimidos: enfermedad diseminada Artritis séptica y espondilodiscitis por inoculación	Crece a 42 °C	N/E
M. genavense	Linfadenitis y enfermedad diseminada en inmunodeprimidos. Enteritis, infecciones genitales y de tejidos blandos	Crece en agar Middlebrook 7H11 suplementado con micobactina J (MJ)	N
M. haemophilum	Múltiples nódulos en las extremidades y a veces se asocia a abscesos, fístulas, celulitis y osteomielitis. Linfadenitis en niños	Crece a 30 °C y requiere citrato férrico de amonio o hemina	N
M. malmoense	Linfadenitis cervical en niños pequeños y enfermedad pulmonar en adultos con infección pulmonar crónica	Crece a 30 °C	N
Crecedoras rápidas (<7 días)			
M. fortuitum	Infecciones cutáneas y un elevado porcentaje de éstas son infecciones de las incisiones quirúrgicas, de catéteres endovasculares o de heridas traumáticas	Crece en 5% de NaCl	N
M. chelonae	Infecciones cutáneas, celulitis, osteomielitis. Infecciones por catéter	Utiliza citrato sódico	N
M. abscessus	Enfermedad pulmonar (más común): factores de riesgo bronquiectasias, fibrosis quística. Infecciones cutáneas postraumáticas (infecciones de las heridas quirúrgicas)	Crece en 5% de NaCl	N
M. mucogenicum	Infecciones postraumáticas de la piel, bacteriemia por catéter y colonización respiratoria sin significado clínico, excepto en pacientes inmunodeprimidos	Utiliza citrato sódico y manitol	N
No crece en medios artificiales			
M. leprae[b]	Lepra	No crece *in vitro*	

[a] *M. tuberculosis* complex está formado por *M. tuberculosis, M. africanum, M. canettii, M. microti, M. pinnipedii* y *M. bovis*. Las infecciones humanas más frecuentes están causadas por *M. tuberculosis* y *M. bovis*.
[b] *M. tuberculosis* complex y *M. leprae* tienen como reservorio el hombre. *M. marinum* se encuentra en las peceras y otros reservorios acuáticos. *M. ulcerans* tiene su reservorio en el barro de las aguas estancadas. El resto de las micobacterias no tuberculosas se encuentran en diferentes localizaciones ambientales (aguas, suelo, tierras, vegetación, etc.).
[c] Las infecciones por micobacterias ambientales –es decir, todas excepto *M. tuberculosis* complex y *M. leprae*– son infrecuentes. Sin embargo, entre ellas las causadas por *M. kansasii*, *M. avium* complex y *M. scrofulaceum* son más frecuentes.
N: no cromógeno. F: fotocromógeno. E: escotocromógeno.

En referencia a las otras micobacterias del «complejo tuberculosis» cabe destacar que el papel de *M. bovis* en la tuberculosis humana se ha visto muy reducido desde la implantación de la pasteurización de la leche. *M. africanum* y *M. canettii* son responsables de una pequeña proporción de casos de tuberculosis en África Tropical. Existe una cepa de *M. bovis*, modificada en el laboratorio por cultivos repetidos en medios glicerinados, con lo

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

que se consiguió la atenuación de su capacidad patógena, que se denomina *M. bovis*-BCG (bacilo de Calmette y Guérin) y se utiliza como vacuna.

La tuberculosis

Los enfermos de tuberculosis pulmonar al toser, hablar o estornudar eliminan los bacilos en aerosoles que al ser inhalados por una persona susceptible le producen la infección primaria.

La multiplicación de las micobacterias en el interior de los macrófagos de los alvéolos pulmonares da lugar a una alveolitis, desde donde las bacterias son drenadas a los ganglios linfáticos regionales (adenitis hiliar) formando ambas lesiones –pulmonar y ganglionar– el complejo de Gohn. La imagen radiológica de estas lesiones es característica, observándose el infiltrado pulmonar y en ocasiones la adenopatía satélite (**Figura 15-4**).

Las manifestaciones generales más frecuentes son la tos, la fiebre o febrícula, la anorexia y la astenia, acompañadas de adelgazamiento.

Ocasionalmente, la lesión pulmonar inicial puede aumentar de tamaño, presentar necrosis en su parte central y formar una cavidad (tuberculosis primaria progresiva).

Desde el foco pulmonar el microorganismo se puede diseminar a través de los vasos linfáticos y el torrente sanguíneo, anidando en diversos órganos como los ganglios linfáticos, el riñón, el peritoneo, las meninges, el epidídimo, los ovarios, los huesos, las articulaciones y otros.

En estos focos los bacilos pueden permanecer latentes pero viables en el interior de los macrófagos siendo fuente potencial de una reactivación posterior. En algunos casos esta diseminación hematógena primaria puede dar lugar a un proceso inmediatamente activo siendo en estos casos característica la tuberculosis pulmonar miliar (**Figura 15-5**).

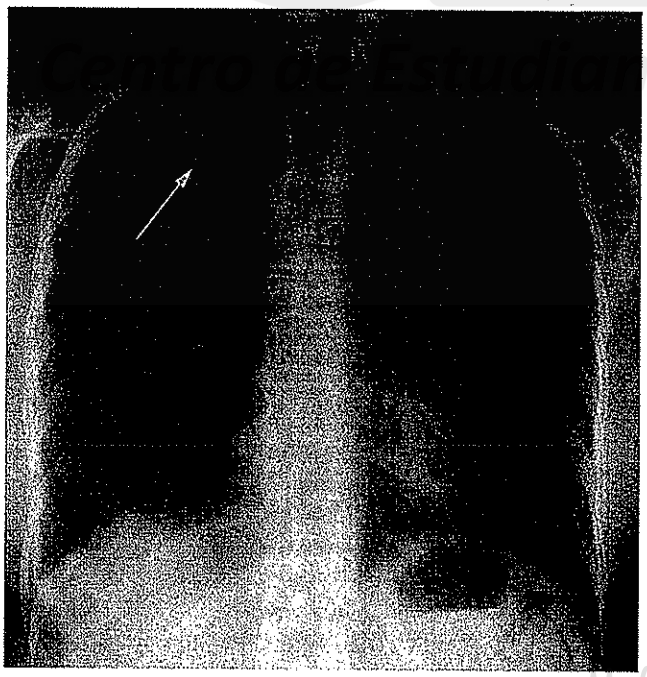


FIGURA 15-4 Tuberculosis pulmonar.
Se observa un infiltrado infraclavicular en el lóbulo superior derecho de etiología tuberculosa.

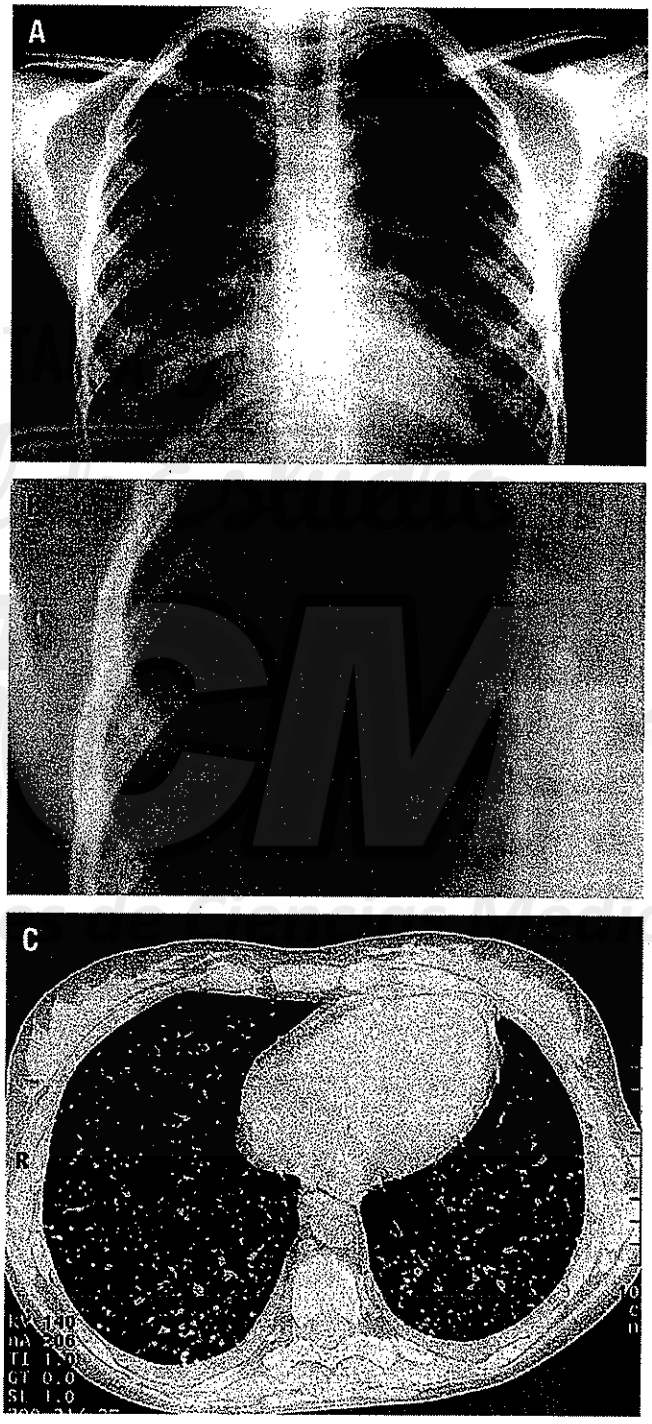


FIGURA 15-5 Tuberculosis miliar.
A. Imagen radiológica pulmonar de un paciente con tuberculosis miliar. La tuberculosis miliar produce lesiones puntiformes generalizadas por diseminación hematógena.
B. Detalle de las lesiones puntiformes de la imagen anterior. Se observa la imagen característica en «granos de mijo».
C. Imagen tomográfica pulmonar del mismo paciente.

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

En alrededor del 20% de los casos la primoinfección tuberculosa es subclínica (asintomática), pero en estas personas la prueba de la tuberculina (intradermorreacción de Mantoux) es positiva.

La tuberculosis secundaria se debe a la reactivación endógena, meses o años después de la primoinfección, de los bacilos con persistencia intracelular de alguno de los focos de diseminación de la tuberculosis primaria que se acaban de referir. La forma más frecuente de tuberculosis secundaria también es la pulmonar por reactivación del antiguo foco. Las lesiones pulmonares, además de la forma infiltrativa, pueden adquirir formas muy variadas como la bronconeumónica (**Figura 15-6**). Ocasionalmente se ulceran dando lugar a hemoptisis, pudiendo observarse radiológicamente imágenes cavitadas. Las lesiones muy evolucionadas cicatrizan dando lugar a fibrosis. La sintomatología general también varía según el grado de afectación pulmonar y su evolución. En las reactivaciones que afectan a otros territorios –como los ganglios linfáticos, el aparato genitourinario, los huesos, las articulaciones y las meninges, entre otros– las manifestaciones clínicas dependen del órgano afectado.

El riesgo de reactivación de la tuberculosis se cifra en un 5-15% de los infectados (el 3-5% durante el primer año después de la primoinfección). Si bien en algunos casos la reactivación es atribuible a un estado de inmunodepresión (infección por HIV, tratamiento con inmunomoduladores, etc.) en otros casos las causas precisas se desconocen.

En los pacientes inmunodeprimidos la tuberculosis tiene características clínicas particulares. En ellos, después de la infección la progresión a la enfermedad tuberculosa suele ser más frecuente y rápida (4-6 meses) y las formas extrapulmonares y diseminadas de la enfermedad se dan con mayor frecuencia.

A pesar de que la mayoría de las reactivaciones de la tuberculosis son de origen endógeno, también se ha demostrado la existencia de reinfecciones exógenas con nuevas cepas.

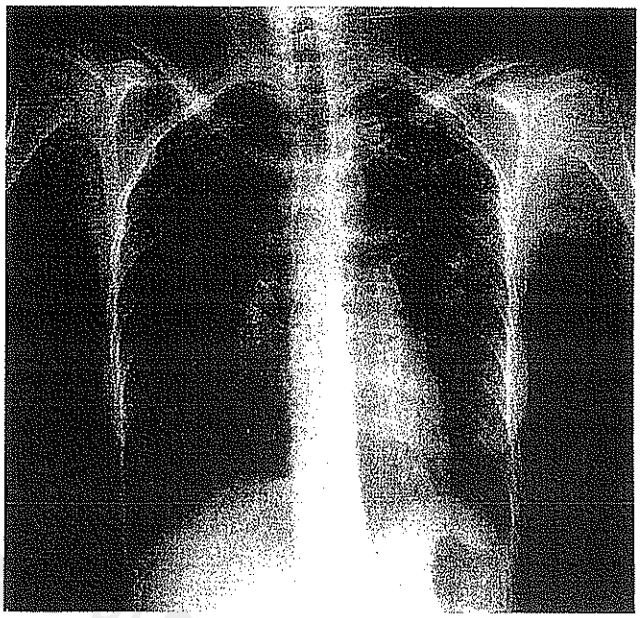


FIGURA 15-6 Bronconeumonía tuberculosa.
Afectación parenquimatosa generalizada por diseminación broncógena con nódulos mal definidos bilaterales. En ápex izquierdo se observa una cavidad con pared engrosada.

Diagnóstico. *Examen directo.* El examen directo de las muestras clínicas mediante la tinción de Ziehl-Neelsen observando la preparación a 1.000 aumentos, tiene una sensibilidad global del 50% siendo algo más alto en las muestras respiratorias (60-70%). Dado que el número de bacilos ácido-alcohol resistente puede ser escaso, debe observarse toda o una gran parte de la preparación lo que requiere bastante tiempo. La tinción con auramina, que es un colorante fluorescente, permite observar la preparación a menor aumento (400×) y por tanto se puede observar la misma superficie de la preparación en mucho menos tiempo; pero en los casos en que la auramina es positiva debe confirmarse mediante la tinción de Ziehl (**Figura 15-2**).

El examen directo de las muestras respiratorias tiene gran importancia epidemiológica porque permite detectar aquellos enfermos bacilíferos que actúan como fuente de contagio y proceder a las medidas de aislamiento oportunas.

Cultivo. Las muestras clínicas en las que hay flora comensal, como por ejemplo las muestras respiratorias o de orina, deben descontaminarse con agentes químicos de manera que se elimine la flora acompañante manteniendo la viabilidad de las micobacterias en función de su mayor resistencia. Si las muestras no se descontaminan, el rápido sobrecrecimiento de la flora comensal impediría el aislamiento de las micobacterias.

El diagnóstico tradicional de la tuberculosis viene marcado por la lentitud de los cultivos, tanto para su aislamiento como para identificar la micobacteria y estudiar su sensibilidad a los antimicrobianos. A pesar de la indudable ventaja que ha supuesto la introducción de medios líquidos con detección automatizada del crecimiento, aún son necesarias de 2 a 3 semanas de promedio para aislar *M. tuberculosis*.

La introducción de las técnicas basadas en la amplificación de ácidos nucleicos directamente a partir de la muestra clínica permite el diagnóstico etiológico rápido de la tuberculosis en alrededor de 2 h. Estas pruebas son muy específicas. Su sensibilidad es muy buena en las muestras que se observan micobacterias por examen directo (muestras bacilíferas) permitiendo hacer el diagnóstico de tuberculosis, pero desciende notablemente en las muestras con examen directo negativo siendo, en estos casos, la sensibilidad de alrededor del 60% en la tuberculosis pulmonar. Su indicación debe restringirse a casos precisos con una elevada sospecha clínica de la enfermedad.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

La identificación de las especies de *Mycobacterium*, inicialmente caracterizadas por su ácido-alcohol resistencia, se hace estudiando el tiempo de crecimiento, la pigmentación y mediante diversas pruebas bioquímicas como la catalasa y la niacina, entre otras.

La identificación de los aislados por técnicas genéticas de hibridación en medio líquido o hibridación inversa sobre membrana ha supuesto un ahorro de tiempo considerable en relación a la identificación bioquímica convencional.

Actualmente se dispone de técnicas de amplificación que permiten la detección de *M. tuberculosis* en la muestra clínica y simultáneamente detectan la resistencia a rifampicina que se utiliza como marcador de multirresistencia (v. más adelante).

Prueba de la tuberculina. La prueba de la tuberculina o prueba de Mantoux consiste en la inoculación intradérmica, en la cara anterior del antebrazo, de un extracto proteico purificado de *M. tuberculosis* (PPD, *Protein purified derivative*). Cuando una persona ha estado infectada por esta bacteria, independientemente de que esté asintomática (sana) o tenga manifestaciones clínicas de enfermedad, a las 48 h de la inoculación del PPD aparece en el lugar de la inoculación una reacción infiltrativa, indurada, generalmente rodeada de un halo eritematoso, que desaparece al cabo de 5 a 7 días. Se trata de una reacción inmune de tipo celular inducida por los linfocitos T CD4 (v. **Figura 47-5**).

Cuando una persona no ha sufrido una infección por *M. tuberculosis* la prueba es negativa, Algunas personas infectadas puede dar un resultado falso negativo por anergia como sucede en pacientes con sida o bajo tratamiento con corticoides, entre otros.

Existe una prueba *in vitro* equivalente al Mantoux, consistente en enfrentar en *in vitro* los linfocitos T CD4 de una persona a péptidos derivados de proteínas de *M. tuberculosis* (ESAT-6; CFP-10 y TB7.7) que no se hallan en la vacuna BCG ni en muchas otras micobacterias y detectar la producción de interferón γ como índice de reacción positiva (*Interferon-gamma release assay;* IGRA). Esta prueba parece más específica por las razones señaladas, por lo que se recomienda en pacientes con sida y en personas vacunadas con BCG. La positividad de estas pruebas (cutánea o *in vitro*) significa que la persona ha sido infectada en algún momento de su vida por *M. tuberculosis*, el cual puede permanecer latente, pero no significa necesariamente que en el momento de la prueba la micobacteria esté causando enfermedad.

Tratamiento. Los medicamentos antituberculosos se han clasificado en dos grupos: antituberculosos de primera y de segunda línea.

Entre los de primera línea están la rifampicina (y rifabutina), la isoniacida, la pirazinamida, el etambutol y la estreptomicina.

Entre los de segunda línea están las fluoroquinolonas, los antituberculosos inyectables, (amikacina, kanamicina, capreomicina), la etionamida, la cicloserina y el ácido *para*-aminosalicílico (PAS). Existen fármacos en desarrollo entre los que destacan las diarilquinolinas (TMC207) y los nitroimidazólicos (PA-824, OPC-67683) (**Tabla 15-2**).

El tratamiento de la tuberculosis se basa en dos puntos esenciales:

1. En la administración simultánea de varios antituberculosos para evitar la selección de resistencias durante el tratamiento.
2. En su administración regular durante un período de tiempo nunca inferior a 6 meses para evitar las recidivas de la enfermedad.

La resistencia de *M. tuberculosis* se debe a mutaciones cromosómicas, espontáneas e irreversibles que afectan a la diana del fármaco o a enzimas implicados en su activación. La monoterapia conduce indefectiblemente a la selección de las mutantes resistentes de la población bacteriana y, consecuentemente, inhabilita al fármaco para el tratamiento de esta cepa.

En la tuberculosis coexisten diversas poblaciones con actividades metabólicas diferenciadas: una población extracelular en replicación activa que es rápidamente eliminada, especialmente por la isoniacida; otra población intramacrofágica que crece lentamente en un ambiente ácido y con poca oxigenación, sobre la que es particularmente activa la pirazinamida y una población en el interior del cáseum, con largos períodos de latencia sobre la que actúa preferentemente la rifampicina. El tratamiento debe ser prolongado para evitar recidivas tanto por la población intramacrofágica como por la población latente.

El tratamiento de la tuberculosis no complicada se basa en la asociación de isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida durante dos meses, seguidos de isoniacida y rifampicina hasta completar los 6 meses de tratamiento. En la población infantil suele substituirse el etambutol por estreptomicina dado que uno de los efectos secundarios del etambutol, la neuritis óptica, es de difícil exploración en los niños.

Para conseguir la curación es absolutamente imprescindible que el paciente mantenga el tratamiento. Dada la dificultad para conseguir este objetivo en muchas personas se ha introducido el «tratamiento directamente observado», en el que un agente sanitario administra y observa como el paciente toma correctamente la medicación.

Algunas cepas han adquirido resistencia a uno o más de los medicamentos antituberculosos de primera línea. Esta resistencia puede verse en pacientes sin tratamiento previo como consecuencia de haber sido infectados por una cepa resistente (resistencia primaria) o en pacientes con tratamientos previos incorrectos en los que se han seleccionado resistencias durante el tratamiento (resistencia adquirida). Cuando la cepa es resistente como mínimo a la rifampicina y a la isoniacida se habla de *Mycobacterium tuberculosis* «multirresistente» (MDR-TB).

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 15-2

Características de los agentes antituberculosos

Fármaco	Actividad	Mecanismo de acción	Genes involucrados en la resistencia	Vía	Efectos adversos
Primera línea					
Isoniacida (1952)	Bactericida, bacilos metabólicamente activos. Bacteriostático en las demás poblaciones	Inhibición de la síntesis de los ácidos micólicos	*KatG* Promotor *mabA-InhA*	Oral	◦ Hepatitis clínica (0,15 en <30 años, 4% en >65 años) ◦ Polineuritis periférica
Rifampicina (1965)	Bactericida, bacilos metabólicamente activos. Actividad en los latentes y con crecimiento intermitente	Inhibición de la transcripción	*rpoB*	Oral	◦ Molestias gastrointestinales ◦ Afectación hepática
Pirazinamida (1970)	Bactericida, bacilos en estado de latencia en el interior de macrófagos	No se conoce	*pnA*	Oral	◦ Hepatotoxicidad ◦ Hiperuricemia
Estreptomicina (1944)	Bactericida, bacilos metabólicamente activos	Inhibición de la síntesis proteica	*rpsL* *rrs*	i.m.	◦ Ototoxicidad
Etambutol (1968)	Bacteriostático, bacilos metabólicamente activos	Inhibición de la síntesis de arabinogalactano y lipoarabinogalactano	*embCAB*	Oral	◦ Neuritis óptica
Segunda línea					
Etionamida (1956)	Bacteriostático, bacilos metabólicamente activos	Inhibición de la síntesis de los ácidos micólicos	Promotor *mabA-InhA, ethA*	Oral	◦ Intolerancia digestiva ◦ Hepatotoxicidad ◦ Neurotoxicidad
Kanamicina/ Amikacina (1957)	Bactericida, bacilos metabólicamente activos	Inhibición de la síntesis proteica	*rrs, rpsL*	i.m.	◦ Ototoxicidad (vestibular y coclear) ◦ Nefrotoxicidad
Capreomicina (1967)	Bactericida	Inhibición de la síntesis proteica	No se conocen	i.m.	
Cicloserina (1946)	Bacteriostático, bacilos metabólicamente activos	Inhibición de la síntesis de la pared celular	No se conocen	Oral	◦ Neuropatía periférica ◦ Alteraciones del SNC ◦ Reacciones psicóticas
PAS (1946)	Bacteriostático, bacilos metabólicamente activos	Antifólico	No se conocen	Oral	◦ Intolerancia gastrointestinal
Fluoroquinolonas	Bactericidas	Inhibición de la DNA-girasa	*gyrA, gyrB, lfrA*	Oral	

Cuando a la resistencia a esos dos antimicrobianos se asocia resistencia a la ciprofloxacina y a los antituberculosos inyectables de segunda línea, se habla de «resistencia extendida» (XDR-TB).

MYCOBACTERIUM LEPRAE

La lepra está causada por *Mycobacterium leprae* al que también se denomina bacilo de Hansen en honor a su descubridor (A. Hansen, 1868). Es un bacilo ácido-alcohol resistente que no crece en los medios de cultivo. Su reservorio es humano y la transmisión tiene lugar por contacto directo con las lesiones o a través de aerosoles. La infectividad es baja por lo que es necesario un contacto íntimo y prolongado para el contagio. Los órganos afectados son fundamentalmente la piel y los nervios periféricos.

El espectro de la enfermedad viene condicionado por la respuesta inmune celular, oscilando entre la forma tuberculoide en los pacientes que presentan una respuesta granulomatosa, con escasos bacilos en las lesiones y la lepromatosa en la que hay lesiones muy destructivas o tuberosas con abundantes bacilos. La lepra tuberculoide se caracteriza por la existencia de placas cutáneas con zonas de anestesia y la lepromatosa por una extensa afectación cutaneomucosa con nódulos cutáneos, placas elevadas (facies leonina) o infiltración dérmica difusa.

Diagnóstico. El diagnóstico microbiológico se realiza mediante la observación de bacilos ácido-alcohol resistentes en un raspado de la mucosa nasal o en la biop-

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

sia de las lesiones. Los bacilos están en abundancia en las formas lepromatosas mientras que son escasos o inexistentes en las formas tuberculoides en las que se observa, fundamentalmente, la respuesta inflamatoria granulomatosa.

MICOBACTERIAS AMBIENTALES

A parte del complejo *M. tuberculosis* y de *M. leprae* existe un conjunto de especies de micobacterias capaces de causar enfermedades en el hombre como *M. scrofulaceum, M. kansasii,* el complejo *M. avium-intracellulare, M. marinum, M. ulcerans, M. genavense, M. haemophilum* y *M. fortuitum,* entre otras. Todas ellas tienen en común un hábitat ambiental conocido o supuesto a partir del cual infectan al hombre. Las infecciones por micobacterias no tuberculosas se dan generalmente en pacientes inmunodeprimidos o con un factor predisponente local (p. ej., enfermedad broncopulmonar crónica), pero existen diferencias entre las especies, tanto por la virulencia intrínseca como por la localización de la enfermedad que causan. No se ha descrito la transmisión de estas micobacterias de persona a persona. En la **tabla 15-1** se muestran las especies más frecuentes y la patología que causan.

El significado del aislamiento de una micobacteria no tuberculosa debe valorarse en relación a la clínica y a los factores de susceptibilidad del paciente, ya que podría tratarse de una colonización sin significación patológica. Así, en el aparato respiratorio para considerar a una micobacteria no tuberculosa como significativa de infección se exige el aislamiento de la misma en muestras repetidas, en un paciente con una clínica compatible y sin otra causa que la justifique.

Tratamiento. El tratamiento antibiótico se efectúa con medicamentos diferentes de los utilizados en la tuberculosis y es distinto según la especie de la que se trate.

Otras bacterias ácido-alcohol resistentes

Además de las micobacterias hay un conjunto de bacterias que son débilmente ácido-alcohol resistentes, que pertenecen a los géneros *Nocardia, Rhodococcus, Gordonia* y *Tsukamurella.* Las principales características de las tres últimas se describen en el **recuadro 15-1**.

GÉNERO *NOCARDIA*

Nocardia es un género bacteriano formado por más de 30 especies de taxonomía cambiante. Se caracterizan por ser bacilos grampositivos, finos, alargados y ramificados que se tiñen mal e irregularmente por el método de Gram y son débilmente ácido-alcohol resistentes.

Las nocardias tienen como hábitat natural el medio ambiente y la vegetación.

Existen dos especies con mayor importancia clínica, *Nocardia asteroides* (que constituye de hecho un complejo de especies) y *N. brasiliensis,* cada una de las cuales son, respectivamente, la representante más frecuente de los dos cuadros clínicos típicos de estos microorganismos: la infección pulmonar y el micetoma.

Nocardia asteroides causa infección pulmonar en pacientes inmunodeprimidos y puede producir bacteriemia con localizaciones en diversos territorios incluyendo el sistema nervioso central y la piel. Este microorganismo es de distribución universal.

A medida que se han identificado mejor los aislados de este género basándose en técnicas genéticas se ha visto que otras especies, aparte de *N. asteroides*, como *N. farcinica, N. otitidiscaviarum, N. nova* y *N. transvalensis* pueden causar la patología clásicamente atribuida a esta especie.

N. brasiliensis es uno de los agentes causales de micetoma, que es una infección generalmente localizada en los pies. Es una lesión granulomatosa y supurativa del tejido celular subcutáneo, de evolución crónica que acaba formando lesiones tumorales, deformantes y polifistulizadas que se extienden a los tejidos contiguos, incluyendo el hueso (**Figura 15-7**). A través de las fístulas drenan gránulos que son microcolonias bacterianas. Este proceso, que se produce en personas inmunocompetentes es propio de países tropicales. Los micetomas también pueden estar causados por hongos (v. cap. 26).

Diagnóstico. La tinción de Gram es útil para el diagnóstico dado que la morfología del microorganismo es muy

RECUADRO 15-1

Otras bacterias débilmente ácido-alcohol resistentes

Rhodococcus equi es una bacteria grampositiva, con ácidos micólicos en su pared que en los cultivos jóvenes tiene forma de bacilo por lo que puede confundirse con un corineforme, pero a medida que se prolonga la incubación de los cultivos va adquiriendo forma cocoide. Es parcialmente ácido-alcohol resistente. Da lugar a unas colonias mucoides que a los 3-5 días adquieren un color rosado característico.

Esta bacteria se halla ampliamente difundida en la naturaleza y entre los animales. Causa infección a los herbívoros y excepcionalmente a personas que contactan con estos animales. En los últimos años su frecuencia incrementó ya que produce infecciones oportunistas pulmonares a pacientes con sida; sin embargo desde la introducción de tratamientos del sida de gran actividad, la infección por rodococo ha disminuido, como también ha sucedido con otras enfermedades oportunistas de estos pacientes (criptosporidiosis, neumocistosis, criptococosis y otras).

Diversas especies de los géneros *Gordonia* y *Tsukamurella* se asemejan a *Rhodococcus,* poseen ácidos micólicos en su pared, siendo débilmente ácido-alcohol resistentes, y se han correlacionado con diferentes infecciones de carácter oportunista en los humanos.

Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

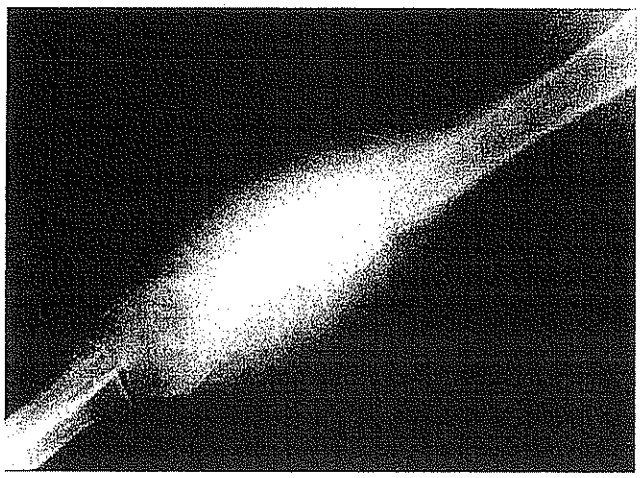


FIGURA 15-7 Micetoma por nocardia.

Imagen radiológica de una lesión granulomatosa del tejido celular subcutáneo del brazo que afecta al hueso, causado por *Nocardia asteroides* (micetoma).

típica. El carácter débilmente ácido-alcohol resistente, evidenciado mediante la tinción de Kinyoun, que es una modificación de la de Ziehl-Neelsen, posee gran valor diagnóstico.

El cultivo puede hacerse en diversos medios, pero el de BCYE, que es un medio selectivo para legionela es también altamente selectivo para este microorganismo y por ello útil para el aislamiento de nocardia. Las nocardias dan lugar a unas colonias características, en ocasiones con micelio aéreo (**Figura 15-8**).

La identificación de las especies del género *Nocardia* por pruebas metabólicas, no es fácil. La secuenciación del 16S rDNA es un método útil para la identificación, que ha contribuido a la descripción de más de 30 especies, 13 de las cuales han sido relacionadas con infecciones humanas.

Tratamiento. Las nocardias son sensibles al cotrimoxazol, que constituye el tratamiento de elección, a los carbapenémicos, a las cefalosporinas de 3ª generación y a los aminoglucósidos.

TROPHERYMA WHIPPLEI

La enfermedad de Whipple tiene un perfil clínico bastante variable e impreciso, con fiebre, diarrea, dolor abdominal, linfadenomegalias, artralgias y pigmentación cutánea. Su evolución sin tratamiento suele ser mortal.

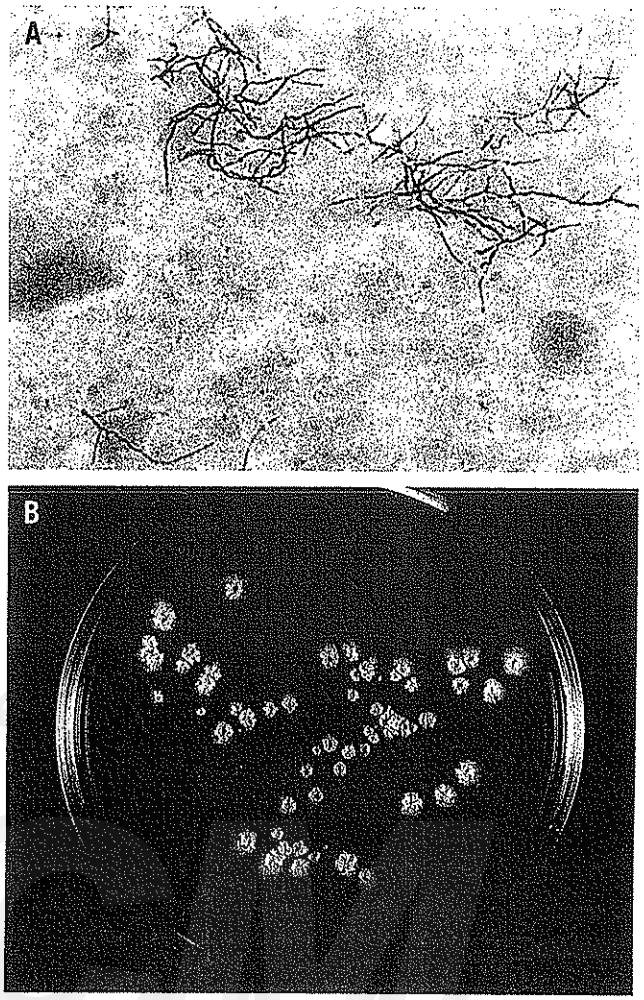


FIGURA 15-8 Examen microscópico y cultivo de nocardia.

A. Gram del exudado de una lesión en el que puede verse la morfología típica de las nocardias. Son bacilos grampositivos finos, alargados, ramificados y con tinción irregular.

B. Puede observarse las colonias características en forma de molar y aspecto pulverulento. La morfología y estructura de las colonias depende en gran parte del medio de cultivo en que crecen.

Entre 1991 y 1992 en los tejidos de varios pacientes se detectaron en el 16S rDNA unas secuencias relacionadas con actinobacterias y bacterias nocardiformes. Actualmente se ha secuenciado el genoma de esta bacteria que se denominó *Tropheryma whipplei*. Es una bacteria grampositiva, no cultivable en medios bacteriológicos, aunque sí que se ha podido propagar en cultivos celulares. El diagnóstico debe hacerse por técnicas moleculares.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

ASPECTOS DE INTERÉS

- Como sabes, la pared de las micobacterias posee una estructura peculiar ya que externamente al peptidoglucano hay diversos polímeros polisacáridos y diversas ceras (ácidos micólicos de cadena larga) y aunque carece de membrana externa tiene diversos lípidos unidos externamente a los ácidos micólicos (**Figura 15-1**). Señala los aspectos de interés práctico que se deben a la particular estructura de la pared de las micobacterias.
- ¿Cuál es el hábitat natural de las micobacterias? ¿Dónde se hallan *M. tuberculosis, M. bovis, M. kansasii, M. avium, M. marinum* y *M. fortuitum*? ¿Cómo se transmiten de persona a persona?
- ¿Qué significa que una micobacteria sea crecedora lenta o rápida? ¿Cuál es el criterio utilizado para esta división?
- La producción de pigmento por las colonias de algunas especies de micobacterias permite su identificación. ¿Cómo se estudia la pigmentación de las colonias? ¿*M. tuberculosis* produce pigmento? ¿*Y M. kansasii* y *M. scrofulaceum*?
- ¿Qué ventajas e inconvenientes posee la tinción de auramina respecto a la de Ziehl-Neelsen?
- Puede esquematizarse que entre las micobacterias ambientales las que causan infección pulmonar con más frecuencia son *M. kansasii, M. avium* y *M. scrofulaceum* y las que causan adenitis son *M. avium* y *M. scrofulaceum*.
- ¿Cuáles son las infecciones causadas con más frecuencia por las micobacterias de crecimiento rápido como *M. fortuitum, M. chelonae* y *M. abscessus*?
- ¿Qué bacteria causa el granuloma de los acuarios y cuál la úlcera de Buruli? ¿Tienen una distribución restringida o universal? ¿Poseen alguna característica peculiar para su cultivo?
- La lepra afecta a la piel, los nervios periféricos y la mucosa nasofaríngea; sin afectar los órganos internos. Ello se ha atribuido a que pervive mejor a temperaturas más bajas que las corporales. ¿Cuál es el procedimiento más utilizado para hacer el diagnóstico de la lepra?
- ¿Qué tinción se utiliza para visualizar las nocardias y por qué?
- ¿Qué pacientes tendrían riesgo de adquirir una nocardiosis pulmonar y cuáles de tener un micetoma por nocardia en el pie?

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 16

Cocos gramnegativos

- Introducción
- *Neisseria meningitidis* (meningococo)
- *Neisseria gonorrhoeae* (gonococo)
- *Moraxella catarrhalis*

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

Los cocos gramnegativos de mayor interés en medicina pertenecen al género *Neisseria*. Este género incluye varias especies comensales ubicadas en la orofaringe del hombre y de diversos animales y dos especies patógenas *Neisseria meningitidis* (meningococo) y *Neisseria gonorrhoeae* (gonococo), que solo se hallan en los humanos.

Morfológicamente las neisserias son cocos gramnegativos, de alrededor de 1 µm de diámetro que se presentan formando parejas con aspecto de granos de café enfrentados por su cara plana. Son aerobias estrictas. Producen catalasa y oxidasa (**Figura 16-1**).

El gonococo y el meningococo son muy lábiles frente a los agentes físicos y químicos y en particular a la desecación y el frío. Son bacterias exigentes cuyo crecimiento se ve facilitado o solo es posible cuando se cultivan en medios enriquecidos como el agar sangre o el agar chocolate incubados a 35 °C. Una atmósfera hipercápnica (CO_2 al 5 %) favorece su crecimiento. Las neisserias comensales, crecen bien en medios usuales.

NEISSERIA MENINGITIDIS (MENINGOCOCO)

En el meningococo se han diferenciado 13 serogrupos basándose en la estructura antigénica de los polisacáridos de su cápsula, denominados A, B, C, D, 29E, H, I, K, L, W-135, X, Y, Z. Cada uno de estos serogrupos puede dividirse en serotipos y subserotipos por las diferencias antigénicas de las proteínas de la membrana externa e incluso en inmunotipos por el lipopolisacárido. Los serogrupos causantes de enfermedad son el A, B, C, W-135 y el Y; aunque en nuestro medio solo son frecuentes el B y el C.

Patología. Los meningococos, bajo determinadas circunstancias mal determinadas, atraviesan la mucosa faríngea causando una bacteriemia que puede ser transitoria, pero durante la cual se localiza en las meninges produciendo un cuadro de meningitis que se caracteriza por fiebre, cefalea, vómitos y rigidez muscular, particularmente en la nuca acompañado de estupor u obnubilación. La meningitis puede ser la única manifestación de la enfermedad meningocócica; pero en otras ocasiones

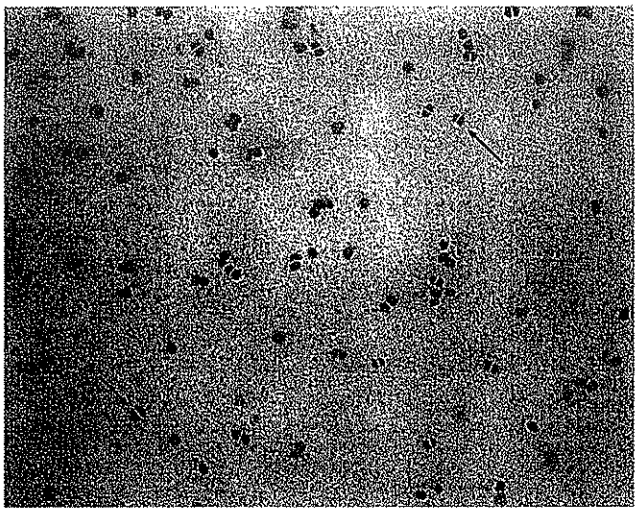


FIGURA 16-1 Neisserias.
Puede observarse la morfología y disposición característica de las neisserias. Son diplococos gramnegativos con forma de granos de café enfrentados por su cara plana. Las flechas señalan dos parejas muy características.

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 16-1
Neisserias patógenas y comensales

En el meningococo, los pili son las principales estructuras de unión a los receptores de las células del epitelio nasofaríngeo. A él se unen tanto cepas capsuladas como no capsuladas, pero son las primeras las que poseen capacidad para invadir y producir infección sistémica (bacteriemia y meningitis). Los anticuerpos poseen carácter protector. El LPS posee una estructura particular ya que aunque tiene lípido A y los azúcares del core, carece del polisacárido distal; por lo que se denomina lipooligosacárido (LOS) (v. Figura 11-4). Sin embargo, este LOS posee capacidad para producir shock séptico, que en la meningococemia suele ser muy grave (v. Figura 51-2).

Durante la fase de multiplicación del meningococo se desprenden pequeñas «burbujas» lipídicas formadas por la membrana externa con sus proteínas y el lipooligosacárido, que pueden difundir y poseen elevada actividad endotóxica.

Los factores patogénicos que hacen que el gonococo tenga un tropismo por el aparato genital y cause un proceso invasivo piógeno (uretritis, cervicitis, etc.) no se conocen con toda precisión. Entre los factores que se han correlacionado con la patogenicidad del gonococo están los pili y la proteína de la membrana Opa que promueven la adherencia a las células del epitelio genital, la proteína PorB que facilita la pervivencia en el leucocito tras su fagocitosis, diferentes quelantes de hierro, el lipooligosacárido por su actividad como endotoxina y la IgA1 proteasa que destruye las inmunoglobulinas existentes en las mucosas.

Cuando se puedan efectuar estudios comparativos de la secuencia de todo el genoma de estos patógenos con el genoma de neisserias comensales probablemente se podrán detectar los genes que solo se hallan en las patógenas y que por tanto están probablemente involucrados en la patogenicidad.

El género *Neisseria* incluye además de *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae* diversas especies que forman parte de la flora comensal de la naso y orofaringe en humanos. Entre ellas se encuentran *N. lactamica, N. cinerea, N. polysaccharea, N. subflava, N. mucosa, N. sicca, N. elongata* y *N. flavescens* que muy excepcionalmente pueden estar involucradas en procesos infecciosos oportunistas.

Cabe señalar la especie *N. lactamica*, comensal en la nasofaringe principalmente de los niños, por sus características fenotípicas y por su capacidad de crecimiento en los medios selectivos como el agar Thayer-Martin, puede confundirse con *N. meningitidis*, por lo que es de gran importancia su correcta identificación.

predomina el cuadro clínico de la bacteriemia (meningococemia); cuyo pronóstico es grave cuando se acompaña de shock séptico. El shock séptico se suele asociar a coagulación intravascular diseminada, que se manifiesta por petequias y/o placas hemorrágico purpúricas (**Recuadro 16-1** y v. **Figura 51-2**).

Epidemiología. Los meningococos se transmiten de persona a persona por la aerosolización de las secreciones nasofaríngeas, en general tras contacto prolongado como ocurre en los miembros de una familia que conviven en una casa o los que residen en instituciones cerradas (p. ej., cuarteles y prisiones).

La enfermedad meningocócica es más frecuente en la infancia y durante los meses fríos y puede presentarse en brotes epidémicos.

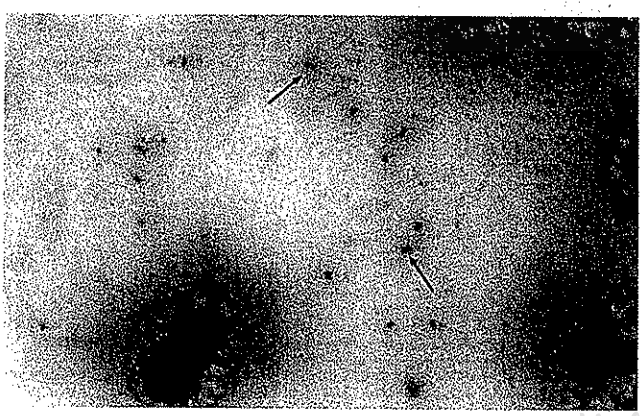


FIGURA 16-2 ***Neisseria meningitidis*** **(meningococo).**
En esta tinción de Gram del líquido cefalorraquídeo de un paciente con meningitis meningocócica puede observarse algunos diplococos gramnegativos.

En algunas zonas la tasa de portadores sanos de meningococo en la faringe se sitúa alrededor del 10%. Sin embargo esta cifra es muy variable ya que depende de la edad, del número de convivientes y su posible hacinamiento en cuarteles, colegios u otros lugares propicios, así como de la zona geográfica, de la estación del año y de la existencia de una epidemia en curso. Además, los portadores pueden ser estables o intermitentes.

Diagnóstico. Para efectuar el diagnóstico de la meningitis por meningococo debe tomarse una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR). Dada la labilidad del microorganismo, el LCR debe trasladarse al laboratorio y procesarse rápidamente. El LCR reservado para el cultivo debe mantenerse a temperatura ambiente; pero el destinado a las pruebas de PCR debe guardarse en la nevera. El diagnóstico se efectúa mediante: *a)* examen microscópico del LCR previa tinción de Gram o con azul de metileno, y *b)* cultivo en agar sangre o agar chocolate (**Figura 16-2** y v. **Figura 51-3**). El diagnóstico también puede hacerse por detección de fragmentos específicos del DNA en el LCR mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Aunque la sensibilidad de la prueba es semejante al cultivo, es útil en los pacientes tratados con antibióticos en los que el cultivo es negativo, ya que la PCR puede ser positiva.

La sepsis meningocócica se diagnostica por hemocultivo. Sin embargo, aunque el paciente con meningitis no tenga clínica de sepsis conviene efectuar siempre un hemocultivo ya que puede coexistir con una bacteriemia asintomática.

El estudio de los portadores se efectúa por cultivo de un frotis faríngeo en el medio de Thayer-Martin, que

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 16-1

Identificación de las neisserias y de moraxela

Especie	Oxidasa	Crecimiento		Glucosa	Maltosa	γ-GT	DNasa
		Agar usual (35 °C)	Thayer-Martin (35 °C)				
Neisseria meningitidis	+	–	+	+	+	+	–
Neisseria gonorrhoeae	+	–	+	+	–	–	–
Neisserias comensales[a]	+	+	v[b]	v	v	–	–
Moraxella catarrhalis	+	+	v	–	–	–	+

Todas las especies incluidas en esta tabla tienen una morfología de diplococos gramnegativos en grano de café enfrentados por su cara plana. En la práctica, una neisseria que crece en Thayer-Martin a 35 °C debe considerarse como *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae* o *N. lactamica*.
[a]*Neisseria lactamica, N. sica, N. flavescens, N. cinerea, N. subflva, N. polysaccharea* y otras.
[b]Solo muy excepcionalmente crecen algunas cepas de neisserias comensales *(N. lactamica)*.
γ-GT: γ-glutamil-aminopeptidasa. +: positivo. –: negativo. v: variable.

es selectivo para las neisserias patógenas (meningococo y gonococo) debido a la incorporación de diversos antibióticos.

La identificación de la bacteria aislada se hace mediante la tinción de Gram, por las características del cultivo, la prueba de oxidasa y otras pruebas metabólicas (oxidación de la glucosa y la maltosa y presencia de γ-glutamil-aminopeptidasa) y se confirma determinando el serogrupo (**Tabla 16-1** y **Figura 16-3**).

Tratamiento y profilaxis. Las cepas de meningococo conservan la sensibilidad a la penicilina, aunque se describen cepas con la sensibilidad disminuida a la misma (CIM 0,12-1 μg/ml). El tratamiento se hace con penicilina o con una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima). En las infecciones por cepas con sensibilidad disminuida a la penicilina, debe administrarse una de estas cefalosporinas. En las personas que han sido tratadas con penicilina, como este antibiótico no elimina el meningococo de la faringe, para erradicar el estado de portador al finalizar el tratamiento, se ha de administrar ciprofloxacina, ceftriaxona o rifampicina.

Se dispone de vacunas preparadas con los polisacáridos capsulares frente a los serogrupos A, C, Y, W135. El antígeno capsular del grupo B es muy poco inmunógeno porque presenta reacción cruzada con algunas glucoproteínas de células humanas, por lo que no se incorpora en la vacuna. Se dispone de una vacuna conjugada (antígeno polisacárido capsular unido a una proteína) para el serogrupo C y otra tetravalente con los serogrupos A, C, Y, W135.

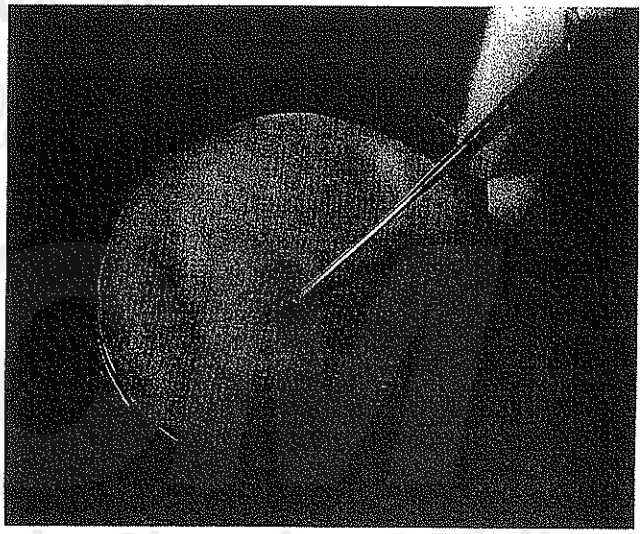


FIGURA 16-3 Prueba de la oxidasa.
Las neisserias son diplococos gramnegativos oxidasa positiva. Al depositar con una pipeta una colonia de la bacteria sobre un papel secante, impregnado con una solución del reactivo de la oxidasa (p-fenilendiamina), si la bacteria produce esta enzima el reactivo adquiere un color violeta intenso.

NEISSERIA GONORRHOEAE (GONOCOCO)

El gonococo posee las características generales de las neisserias; es por tanto un diplococo gramnegativo morfológicamente semejante al meningococo. También es aerobio estricto y exigente desde el punto de vista nutritivo, por lo que requiere agar sangre o agar chocolate para crecer. Su cultivo se beneficia de una atmósfera húmeda e hipercápnica como el meningococo.

También es muy lábil a los agentes físicos por lo que las muestras clínicas deben sembrarse inmediatamente después de su recogida.

Patología. Causa infecciones genitales de transmisión sexual. En los varones produce uretritis purulenta –a veces con supuración muy importante– pudiendo extenderse la infección hacia el epidídimo y la próstata. En la mujer causa infección del cérvix uterino (cervicitis), que puede ascender al útero causando endometritis y a través de las trompas causar anexitis y peritonitis, siendo una de las causas de enfermedad pélvica inflamatoria (v. **Recuadro 49-1**). En ambos sexos se puede producir infec-

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

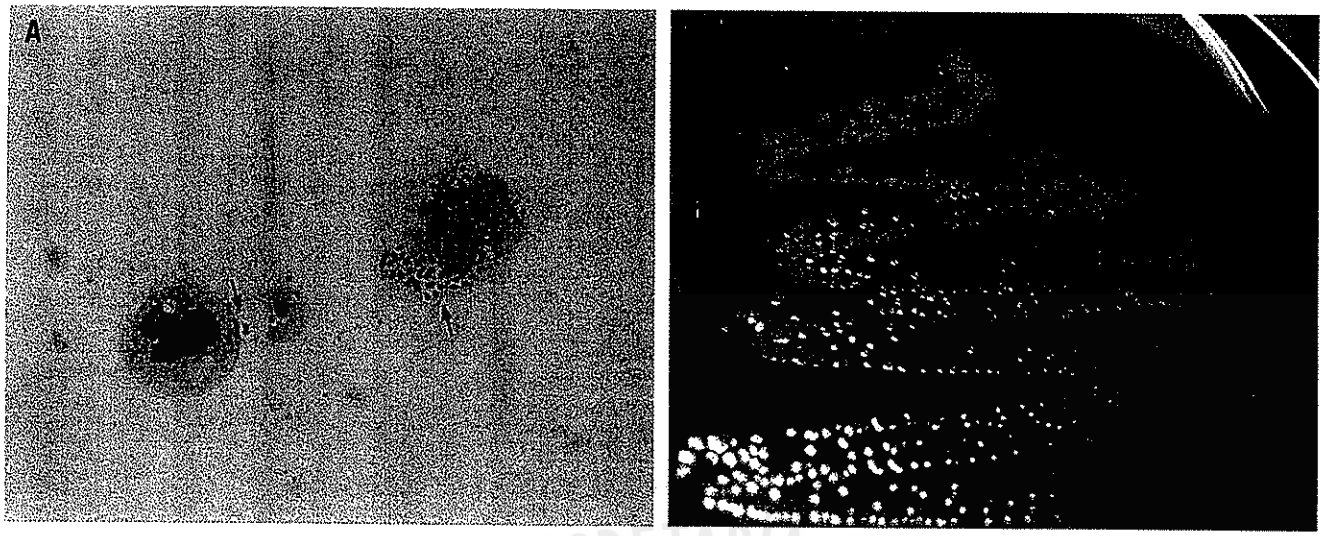


FIGURA 16-4 ***Neisseria gonorrhoeae*** **(gonococo).**

A. Tinción de Gram característica de una supuración uretral gonocócica. A la izquierda, puede verse una pareja de gonococos en localización extracelular, y a la derecha, los gonococos fagocitados por un neutrófilo.

B. Aspecto de las colonias de gonococo en el medio selectivo de Thayer-Martin.

ción rectal (proctitis). La bacteriemia es muy infrecuente, pero cuando se produce suele afectar a una articulación grande como la rodilla (artritis gonocócica supurada).

Tras la infección –particularmente en las mujeres– se puede producir un estado de portador asintomático en el cérvix, la uretra y/o el recto. La prevalencia de portadores asintomáticos es muy variable y depende del grupo de población estudiado.

Durante el parto, una mujer sintomática o portadora, puede infectar la conjuntiva del recién nacido, dando lugar a una infección ocular neonatal.

Diagnóstico. El gonococo puede observarse con el microscopio en el pus o exudado teñido por el método de Gram o con azul de metileno. El examen microscópico posee gran valor diagnóstico en las uretritis del varón donde se observan diplococos gramnegativos intra y extra leucocitarios con morfología característica siendo generalmente el único microorganismo que se observa; pero en las muestras vaginales o cervicales es muy poco específico ya que hay una flora variada en la que otros microorganismos pueden ser confundidos con él, por ello no es recomendable basar el diagnóstico únicamente en el examen microscópico.

El gonococo se aísla en los medios selectivos como el de Thayer-Martin tras 24-48 h de incubación a 37 °C en atmósfera hipercápnica (**Figura 16-4**).

Su identificación, como la del meningococo, se efectúa basándose en las características del cultivo (crecimiento en agar sangre y en agar Thayer-Martin), Gram de las colonias (diplococos gramnegativos en grano de café), prueba de la oxidasa (positiva) y diversas pruebas metabólicas (**Tabla 16-1**). La identificación también puede efectuarse mediante la determinación del perfil proteico (MALDI-TOF) o genético.

Actualmente existen pruebas genéticas (PCR multiplex) para el diagnóstico simultáneo de la infección por gonococo y clamidia, que son los agentes más frecuentes de uretritis y cervicitis aguda.

Tratamiento y profilaxis. Alrededor del 30% de las cepas de gonococo son resistentes a la penicilina por producción de betalactamasa. Son sensibles a las cefalosporinas de tercera generación como la ceftriaxona que constituye el tratamiento empírico de elección. Las fluoroquinolonas son clínicamente muy eficaces frente al gonococo, pero se han descrito en todo el mundo cepas resistentes, cuya frecuencia varía según el área geográfica, alcanzando en algunos países porcentajes superiores al 50% de las cepas.

MORAXELLA CATARRHALIS

Es un diplococo gramnegativo, morfológica y bioquímicamente semejante a las neisserias, entre las que había sido clasificada *(Neisseria catarrhalis)*. Se halla en la orofaringe y excepcionalmente puede causar infecciones respiratorias traqueobronquiales, sinusitis y otitis.

Diagnóstico. Se diagnostica mediante una tinción de Gram del esputo, donde característicamente se ven los diplococos dentro de los leucocitos. Se aísla por cultivo en medios usuales. Se diferencia de las neisserias comensales y patógenas por producir una DNasa (**Tabla 16-1**).

Tratamiento. Es sensible a la amoxicilina-ácido clavulánico, que constituye el tratamiento de elección, a las cefalosporinas de segunda y tercera generación, a los macrólidos y al cotrimoxazol.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

ASPECTOS DE INTERÉS

- Hay un porcentaje variable de personas sanas portadoras de meningococo, que varía según la edad, siendo menor en niños (4-5%) y en adultos de más de 50 años (7-8%) y mayor en jóvenes a partir de los 20 años (20-25%). No obstante varía con otros factores, ¿cuáles?
- ¿Qué presagia la aparición de petequias o equimosis en un paciente con un síndrome meníngeo?
- En un paciente sospechoso de meningitis meningocócica, si el LCR no se puede procesar de inmediato ¿cómo debe conservarse para cultivo y para PCR?
- Cuando se ha finalizado con éxito el tratamiento de una meningitis meningocócica con penicilina ¿cabe efectuar alguna acción adicional?
- ¿Frente a qué serogrupos de meningococo hay vacunas y por qué no la hay frente al B que es el más frecuente en nuestro medio?
- El medio de Thayer-Martin es selectivo para el meningococo y el gonococo porque lleva vancomicina, colistina y nistatina a los que estas neisserias son resistentes. La utilización de este medio es fundamental para el diagnóstico de la infección gonocócica, en particular en la mujer. ¿Por qué en ella?
- ¿Recuerdas a qué antimicrobianos de elección para el tratamiento es resistente el gonococo en una proporción significativa?
- ¿Cuál es el tratamiento de elección de la uretritis gonocócica?

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO **17**

Enterobacterias y otros bacilos gramnegativos

- Introducción
- Familia *Enterobacteriaceae*
- Enterobacterias patógenas primarias
- Infecciones oportunistas por enterobacterias
- Bacilos gramnegativos aerobios

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

Entre los bacilos gramnegativos de interés en medicina, destaca la familia *Enterobacteriaceae* y un amplio grupo de bacilos nutritivamente no exigentes, aerobios estrictos, conocidos como «bacilos gramnegativos no fermentadores» (BGN-NF).

La familia *Enterobacteriaceae* incluye los géneros *Escherichia, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Salmonella, Shigella* y *Yersinia* entre otros y entre los bacilos gramnegativos no fermentadores cabe señalar los géneros *Pseudomonas* y *Acinetobacter.*

Todas estas bacterias, aunque son muy heterogéneas entre sí, tienen aspectos comunes como son su amplia distribución en la naturaleza, su carácter de bacterias no exigentes, por lo que crecen bien en medios de cultivo usuales, e incluir especies patógenas y oportunistas que causan con frecuencia enfermedades infecciosas al hombre.

FAMILIA *ENTEROBACTERIACEAE* (LAS ENTEROBACTERIAS)

Esta familia está formada por más de 30 géneros y 130 especies de bacilos gramnegativos. Tienen un tamaño que oscila entre 1 y 5 µm, se observan bien con el microscopio convencional, pero las especies no pueden diferenciarse morfológicamente entre sí (**Figura 17-1**).

Poseen diversas estructuras de interés como el lipopolisacárido de la pared, que constituye el antígeno O y es el causante del shock séptico, la cápsula, que es antifagocitaria y constituye el antígeno K, y los flagelos, de composición proteica, que también son antigénicos (antígeno H). A nivel estructural las fimbrias (pili) poseen interés como adhesinas.

Las enterobacterias son aerobias y anaerobias facultativas. Crecen bien en medios de cultivo usuales e incluso hostiles para otras bacterias, que contienen citrato sódico o sales biliares, como el medio de MacConkey que es selectivo para las bacterias de esta familia. Fermentan la glucosa y carecen de citocromoxidasa (**Figura 17-2**).

Aunque la mayoría de las especies de la familia tienen su hábitat natural en el medio ambiente (agua, tierra, vegetación), algunas como *Escherichia coli* o *Proteus mi-*

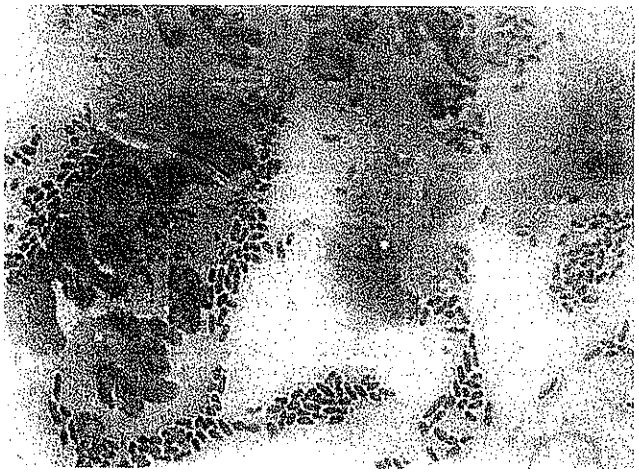


FIGURA 17-1 Gram de *Escherichia coli.*

E. coli posee la morfología característica de las enterobacterias. Aunque hay pequeñas variaciones morfológicas entre las especies no son suficientes para poder diferenciarlas por su forma.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

rabilis se han adaptado al tubo digestivo de numerosos animales incluyendo el hombre y constituyen una parte muy importante de su flora normal, es decir, son bacterias comensales del intestino. Por último hay un grupo restringido de especies que son patógenas primarias.

En la **tabla 17-1** se muestran las especies patógenas y las principales especies comensales de la familia *Enterobacteriaceae*.

Patógenos primarios y oportunistas. Se denominan microorganismos patógenos primarios a aquellos que son capaces de producir enfermedad en personas previamente sanas, es decir, con las defensas antiinfecciosas indemnes.

Microorganismos oportunistas son aquellos que no pueden causar enfermedad a las personas sanas y solo la causan a aquellas personas que tienen factores predisponentes locales de infección como una sonda urinaria, una cánula endotraqueal o un catéter endovascular o factores predisponentes generales como granulocitopenia o inmunodepresión (v. **Recuadro 8-3**).

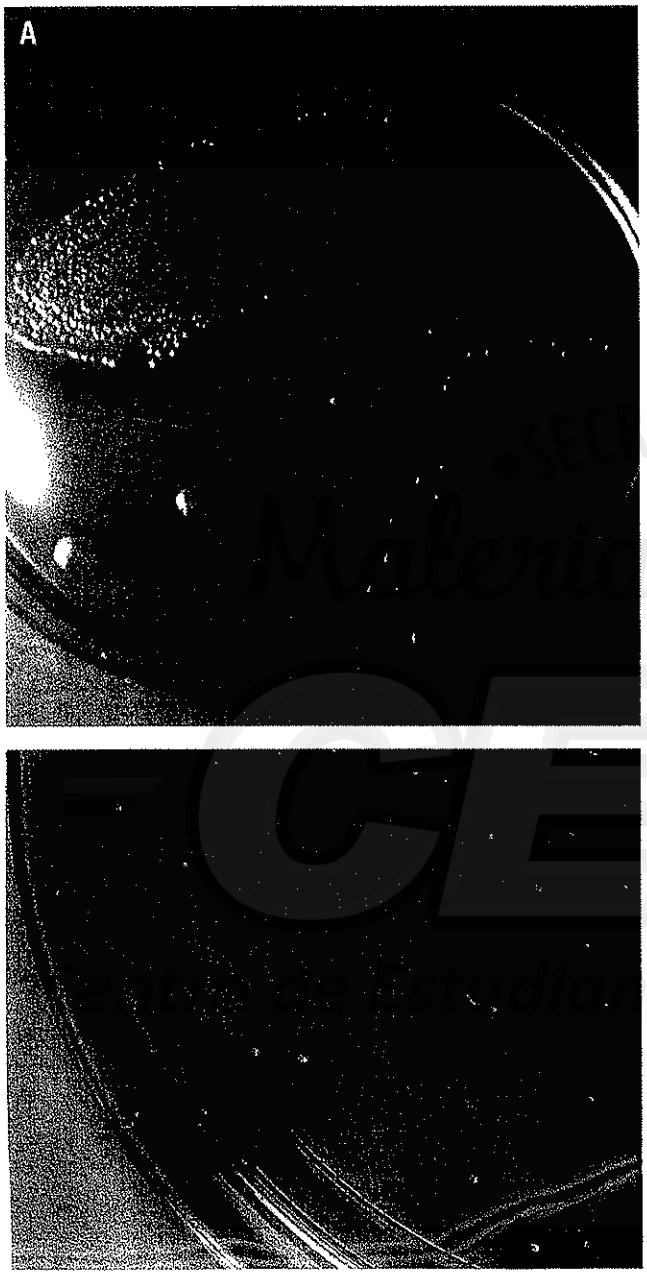


FIGURA 17-2 Colonias de *Escherichia coli* en agar MacConkey y en un medio cromogénico.

A. Puede observarse las colonias *Escherichia coli* en el medio de MacConkey. *E. coli* fermenta la lactosa del medio de cultivo, produciendo por ello catabolitos ácidos. El rojo neutro incorporado al medio, que actúa como indicador, vira a rojo intenso. El medio de MacConkey es selectivo para las enterobacterias y otros bacilos gramnegativos no exigentes como las pseudomonas. Además su carácter diferencial permite distinguir entre las especies inocuas como *E. coli* que son lactosa positiva (colonias rojas) y las patógenas como *Salmonella enterica* que son lactosa negativa (colonias incoloras).

B. Los medios cromogénicos para enterobacterias y enterococo permiten identificar con muy buena especificidad, a *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y enterococo, por el color de las colonias. En esta imagen puede verse las colonias de *E. coli* (rojas) y de enterococo (azules) perfectamente diferenciadas, aisladas a partir de una muestra de orina.

TABLA 17-1

Principales géneros y especies de la familia *Enterobacteriaceae*

Género	Especie	Patología
Patógenos		
Salmonella	*S. enterica* Serotipos: Enteritidis, Typhimurium y otros Serotipos: Typhi, Paratyphi, A, B y C	Gastroenteritis Fiebre tifoidea y paratifus
Shigella	*S. flexneri, S. sonnei, S. boydii, S. dysenteriae*	Enteritis (disentería)
Yersinia	*Y. pestis* *Y. enterocolitica* *Y. pseudotuberculosis*	Peste Enteritis Adenitis mesentérica
Klebsiella	*K. granulomatis*[a]	Granuloma inguinal
Comensales		
Escherichia	*E. coli*[b]	Infecciones oportunistas
Klebsiella[c]	*K. pneumoniae*	
Enterobacter	*E. cloacae, E. aerogenes*	
Serratia	*S. marcescens*	
Citrobacter	*C. freundii*	
Proteus	*P. mirabilis*	
Morganella	*M. morganii*	

[a] *Klebsiella granulomatis* causa el granuloma inguinal, que es una enfermedad de transmisión sexual muy poco frecuente. Esta bacteria se conocía como *Calymmatobacterium granulomatis*, pero ha sido trasladada a la familia *Enterobacteriaceae* dentro del género *Klebsiella*.

[b] En la especie *E. coli* hay algunas cepas patógenas causantes de enteritis y otros procesos.

[c] Se ha atribuido capacidad patógena a *Klebsiella rhinoscleromatis* que se asocia a una rinitis crónica granulomatosa denominada rinoescleroma y a *Klebsiella ozaenae* asociada a la ocena, que es una rinitis crónica atrófica, aunque no se conoce el verdadero papel que desempeñan estas dos especies en esos procesos.

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

ENTEROBACTERIAS PATÓGENAS PRIMARIAS

Salmonella enterica

Salmonelas gastroenteríticas. *S. enterica* incluye más de 2.500 serotipos basados en las diferentes combinaciones de sus antígenos O, K, H. La mayoría de ellos causan gastroenteritis al hombre (serotipos gastroenteríticos), siendo Enteritidis y Typhimurium los serotipos más frecuentes en todo el mundo. En nuestro medio el 80% de las enteritis por salmonela están causadas por esos dos serotipos. Otros pueden difundir temporalmente por extensas zonas geográficas, vehiculados por piensos y alimentos a través del comercio internacional.

Las salmonelas gastroenteríticas tienen su reservorio natural en el tubo digestivo de numerosos animales, particularmente aves, cerdos y bóvidos. Con frecuencia contaminan la carne durante el despiece en los mataderos y los huevos de las gallinas durante la puesta. Si el hombre consume carne o huevos contaminados con salmonela ésta le causa enteritis por mecanismo invasivo.

La enteritis por salmonela tiene un período de incubación de 12 a 36 h. Se inicia con náuseas y vómitos seguidos de diarrea con dolor cólico abdominal y fiebre. En ocasiones aparece sangre en las heces. En los lactantes y los ancianos la infección puede ser grave y acompañarse de bacteriemia, que puede dar lugar posteriormente a osteoartritis, endocarditis o infección de prótesis vasculares.

La salmonelosis es una zoonosis, aunque el hombre después de infectarse puede quedar como portador de estas salmonelas gastroenteríticas en el tubo digestivo y eliminarlas con las heces, transmitiéndolas a otras personas. La transmisión puede tener lugar por contacto directo (manos ensuciadas con sus residuos fecales) o a través de los alimentos manipulados en malas condiciones (con las manos sucias) o aguas de consumo contaminadas con aguas fecales, por lo que la difusión puede ser muy compleja (v. **Figura 50-2**).

Salmonelas septicemiantes. Resulta interesante destacar que 4 serotipos de *Salmonella enterica* (Typhi, Paratyphi A, B y C) entre los más de 2.500 existentes, se han adaptado al hombre, el cual es su único reservorio. Son serotipos septicemiantes, porque tras su ingesta, atraviesan la mucosa intestinal causando una bacteriemia grave y persistente, caracterizada por fiebre alta, obnubilación, bradicardia y leucopenia. La diarrea no es característica de estas infecciones, denominadas fiebre tifoidea y paratifus A, B y C respectivamente. El microorganismo alcanza la vesícula biliar por vía hemática, se acantona en ella y se elimina con las heces para cerrar el ciclo de transmisión interhumano. Alrededor del 1% de las personas infectadas se convierten en portadores crónicos, eliminando la bacteria durante años.

La fiebre tifoidea y los paratifus son excepcionales en países desarrollados, en especial en las ciudades donde hay agua potable y existe un alcantarillado que cumple las normas de higiene.

Género *Shigella*

En el género *Shigella* se han establecido cuatro especies: *S. flexneri, S. sonnei S. boydii* y *S. dysenteriae*, pero en realidad constituyen junto con *E. coli* una única genoespecie por la elevada homología de sus genomas (>80%). Las shigelas se han adaptado exclusivamente al tubo digestivo del hombre y han adquirido simultáneamente capacidad enteropatógena. Causan una enteritis grave por invasión de la mucosa intestinal (colon), que se caracteriza por una diarrea con sangre, moco y pus (disentería) acompañada de dolor abdominal y fiebre. Sorprendentemente, la bacteriemia es absolutamente excepcional. Las shigelas tienen una dosis infectante mínima baja (200 bacterias), por lo que se transmiten fácilmente de persona a persona por vía fecal-oral de modo directo o a través de las aguas y los alimentos. Como otros microorganismos de hábitat únicamente humano y de transmisión fecal-oral su frecuencia es muy baja en países que disponen de infraestructuras sanitarias adecuadas.

Género *Yersinia*

Este género tiene varias especies, pero solo tres son patógenas para los humanos: *Yersinia enterocolitica, Y. pseudotuberculosis* y *Y. pestis*. Su distribución geográfica es muy irregular.

En *Y. enterocolitica* solo algunos serogrupos son patógenos para el hombre causando enteritis invasiva semejante a la causada por salmonela. Son los serogrupos O3 y O9 que se hallan en Europa, África, Extremo Oriente y Canadá y O8 en EE.UU. Su reservorio es animal, principalmente el cerdo.

Y. pseudotuberculosis, cuyo reservorio son las aves y los roedores, penetra a través del tubo digestivo hasta los ganglios mesentéricos causando adenitis mesentérica. Cuando afecta a los ganglios de la fosa ilíaca derecha se manifiesta con un cuadro clínico semejante a la apendicitis (seudoapendicitis).

Después de la infección por *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* puede desencadenarse el síndrome de Reiter, de patogenia inmunitaria, que se manifiesta por artritis, uretritis y uveítis asépticas. Este síndrome también se ha observado tras infecciones por *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* y *Chlamydia* (v. **Recuadro 18-1**).

Yersinia pestis causa la peste que es una enfermedad septicemiante propia de los roedores. Difunde entre estos animales a través de las pulgas, que ocasionalmente pueden transmitir el microorganismo al hombre causando una lesión cutánea en el lugar de la picadura asociada a adenomegalias satélites, bacteriemia y neu-

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 17-1

La peste

Yersinia pestis es el agente causal de la peste, que es una enfermedad que afecta a diversos animales como la ratas, las ardillas y los conejos entre los que se transmite mediante pulgas.

Accidentalmente las pulgas pueden transmitirla al hombre causando septicemia, que sin tratamiento tiene una elevadísima tasa de mortalidad.

Existen dos formas clínicas de la enfermedad, la bubónica y la neumónica.

La bubónica se caracteriza por la presencia de una adenomegalia dolorosa, satélite de la zona de la picadura, que generalmente se acompaña de bacteriemia y fiebre elevada.

La forma neumónica primaria se produce como consecuencia de la inhalación de aerosoles con la bacteria a partir de cadáveres de animales infectados o de cultivos de laboratorio; es una neumonía contagiosa de persona a persona y su mortalidad es muy elevada.

Desde el punto de vista epidemiológico hay dos formas de peste, la urbana, que se produce en las ciudades, cuyo reservorio son las ratas y ha sido prácticamente erradicada en muchas partes del mundo, y la selvática, que tiene lugar en el campo, cuyo reservorio es más variado –ratas, ardillas, conejos, gatos– y difícil de controlar.

Y. pestis es una bacteria muy interesante ya que su estudio genético muestra que pertenece a la misma especie que *Y. pseudotuberculosis* y la enorme diferencia en su acción patógena se debe a que la primera ha incorporado diversos genes de virulencia que le permiten causar la peste.

Sin embargo, a pesar de que ambas pertenecen a una misma especie, con gran sensatez se ha mantenido el nombre de *Y. pestis* en lugar de *Y. pseudotuberculosis* subespecie *pestis*, para evitar la confusión entre una bacteria que causa una patología discreta (*Y. pseudotuberculosis* subespecie *pseudotuberculosis*) y otra (*Y. pseudotuberculosis* subsp. *pestis*) que ha causado las epidemias más dramáticas que han afectado a la humanidad.

monía de pronóstico infausto en ausencia de tratamiento precoz (**Recuadro 17-1**).

Diagnóstico. La tinción de Gram de las heces de un paciente con enteritis por enterobacterias enteropatógenas *(Salmonella, Shigella, Yersinia)* no es útil para el diagnóstico, ya que no permite diferenciar morfológicamente esas especies patógenas de las comensales (*E. coli, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae*, etc.).

El diagnóstico de estas enteritis se hace por cultivo de las heces (coprocultivo) en medios selectivos-diferenciales y de enriquecimiento que permiten el crecimiento de las bacterias patógenas e inhiben a las comensales. Existen medios de enriquecimiento para las salmonelas. El enriquecimiento por incubación en frío (4 °C) permite detectar más yersinias *(Y. enterocolitica)*, pero la mayoría corresponden a serotipos no patógenos.

Las bacterias aisladas se identifican por pruebas metabólicas y se tipifican para conocer el serotipo y confirmar la identificación (**Figura 17-3**).

El diagnóstico de las fiebres tifo-paratíficas se hace por hemocultivo. Las pruebas serológicas carecen de utilidad para el diagnóstico debido a las reacciones cruzadas entre los antígenos de estas salmonelas y las de otras bacterias comensales.

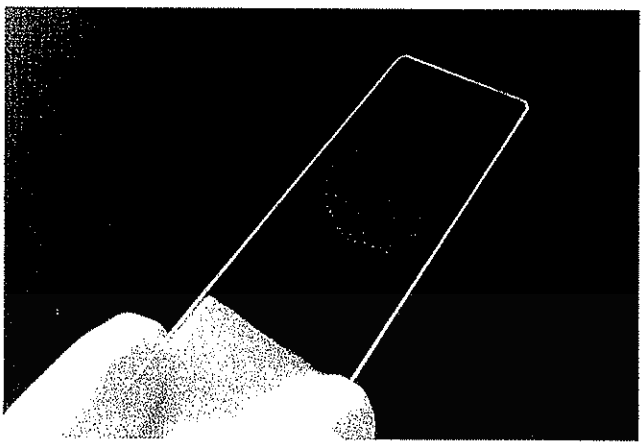


FIGURA 17-3 Serotipado de las bacterias.
Para determinar el serotipo de una bacteria, basta poner en un portaobjetos una gota de un antisuero dirigido contra el serotipo investigado. A continuación, con un asa bacteriológica, se toma una pequeña cantidad de la bacteria a partir de una colonia y se emulsiona en el antisuero. Si la bacteria pertenece al serotipo del antisuero utilizado, se produce una aglutinación de la suspensión bacteriana como se observa en esta figura.

La peste se diagnostica por hemocultivo y por cultivo de las muestras ganglionares o del esputo si hay afectación pulmonar.

Escherichia coli enteropatógena

En la especie *Escherichia coli* hay cinco grupos con capacidad enteropatógena denominados: *E. coli* enteropatógena (clásica), *E. coli* enterotoxigénica, *E. coli* enteroinvasiva, *E. coli* enterohemorrágica y *E. coli* enteroagregativa. Cada uno de estos grupos causa enteritis por un mecanismo diferente (**Recuadro 17-2**).

En general existe una correlación entre los diferentes serotipos de esta especie (O:K:H) y la patogenicidad.

La distribución mundial y la frecuencia de las infecciones causadas por estos microorganismos son muy variadas.

Uno de los grupos de *E. coli* enteropatógena más importantes por su amplia distribución y posible gravedad de la infección es el enterohemorrágico (ECEH). Este grupo patogénico incluye cepas de distintos serotipos el más importante de los cuales es el O157:H7. Su reservorio natural es el tubo digestivo de los bóvidos, para los que no son patógenas.

E. coli enterohemorrágica O157:H7 produce dos toxinas Stx1 y Stx2 (*Shiga toxin* 1 y 2) que están codificadas en bacteriófagos lisogénicos. Los genes de estas toxinas proceden del cromosoma de *Shigella dysenteriae*. Tienen una acción citotóxica sobre la mucosa intestinal causando diarrea, frecuentemente acompañada por sangre. Durante la infección se pueden producir complicaciones graves, en especial en niños y ancianos, como el

CECIM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 17-2
Escherichia coli

E. coli, es la bacteria aerobia más abundante en el tubo digestivo del hombre. Por la facilidad de su cultivo ha sido tomada como modelo de estudio de las células procariotas, y en algunos aspectos también de las eucariotas, siendo probablemente el ser vivo mejor conocido desde el punto de vista biológico (estructura, fisiología y genética).

Un aspecto muy interesante y paradójico de *E. coli* es que siendo modelo y paradigma de las bacterias comensales del tubo digestivo del hombre, que cooperan al desarrollo fisiológico del sistema inmune y de órganos como el intestino, dentro de esa especie existan algunos grupos patógenos primarios causantes de enteritis

Este hecho se ha producido porque en algunas cepas comensales de *E. coli* se han introducido genes que codifican factores de virulencia capaces de producir diarrea en las personas sanas. Estos genes han alcanzado a la bacteria vehiculados por elementos genéticos móviles como plásmidos, transposones, islas de patogenicidad o bacteriófagos, pero su origen, en la mayoría de los casos, es desconocido. El estudio de algunas de estas cepas, como *E. coli* O157:H7 causante de colitis hemorrágica por la producción de la toxina de Shiga vehiculada por un fago lisogénico, ha permitido conocer las diversas etapas de la «construcción» por la naturaleza de un microorganismo patógeno a partir de una bacteria inocua (Recuadro 17-3).

También en las cepas causantes de infecciones urinarias y otras infecciones extraintestinales, su acción patógena parece depender de la posesión de determinados «factores de virulencia» (adhesinas, toxinas, quelantes de hierro, cápsulas), algunos de los cuales se hallan localizados en piezas genéticas móviles como las islas de patogenicidad (v. Recuadro 9-1 y Tabla 9-1).

síndrome hemolítico urémico que produce insuficiencia renal aguda grave.

Las cepas de *E. coli* enterohemorrágica, vehiculadas por alimentos causan brotes que pueden afectar a un gran número de personas. La dosis infectante mínima es baja por lo que con frecuencia se producen casos secundarios por transmisión directa de persona a persona.

E. coli enterotoxigénica (ECET), productora de dos toxinas LT (termolábil) y ST (termoestable) es frecuente en países subdesarrollados y suele aislarse con frecuencia de personas que han efectuado viajes a esos países (diarrea del viajero).

Estas enteritis causadas por *E. coli* EH y *E. coli* ET son muy poco frecuentes, pero las causadas por los otros patotipos de *E. coli* son excepcionales.

Diagnóstico. El diagnóstico de la infección por *E. coli* O157:H7 se hace por cultivo. Para su aislamiento se utiliza el medio de agar MacConkey con sorbitol en lugar de lactosa, que es el azúcar indicador propio de este medio, ya que las cepas de este serogrupo (O157:H7) a diferencia del resto de *E. coli* no fermentan el sorbitol, por lo que sus colonias aparecen incoloras en tanto que el resto de serotipos de *E. coli* exhibe unas colonias de color rojo intenso (**Figura 17-4**). En las cepas aisladas debe investigarse la producción de las toxinas Stx1 y Stx2, que definen al grupo patogénico. El procedimiento más práctico para la detección de los genes de estas toxinas en las colonias sorbitol negativo es la PCR.

En los pacientes con sospecha fundamentada de padecer una enteritis causada por *E. coli* enterohemorrágica en los que no se detecta *E. coli* O157:H7, no hay que descartar que otros serotipos de *E. coli* causen la enfermedad. Lo más práctico en estos casos es determinar por PCR si las colonias aisladas poseen los genes *stx 1* y *2*.

El diagnóstico de las enteritis por *E. coli* enterotoxigénica se efectúa detectando la producción de las toxinas por PCR en las colonias aisladas.

Tratamiento y profilaxis. Las enterobacterias enteropatógenas son naturalmente sensibles a la ampicilina, amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas de tercera generación, cotrimoxazol y quinolonas. *Yersinia* es, además, sensible a tetraciclinas. Todas estas bacterias adquieren fácilmente resistencia a esos antimicrobianos, por lo que debe efectuarse un antibiograma para orientar el tratamiento.

Parece adecuado no tratar con antimicrobianos la enteritis por *E. coli* enterohemorrágica para evitar la lisis masiva de las bacterias y por tanto la salida de gran cantidad de enterotoxinas que puede desencadenar el síndrome hemolítico-urémico.

La mejora de las condiciones de higiene de un país, en particular la disposición de agua potable para la bebida, coopera a la disminución drástica de las infecciones de transmisión fecal-oral como la fiebre tifoidea, las enteritis salmonelósicas, la shigelosis y el cólera.

El lavado meticuloso de las manos después de ir al lavabo evita la transmisión de estas infecciones. También es muy importante lavarse las manos después de cuidar a una persona con diarrea y antes de contactar con otra persona (en particular en guarderías infantiles, ambulatorios, hospitales).

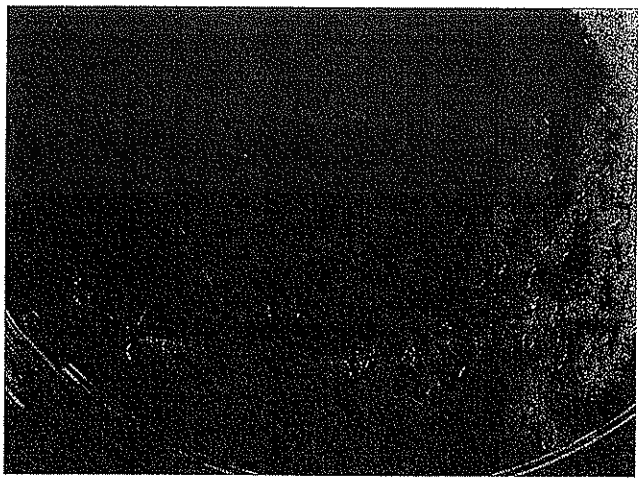


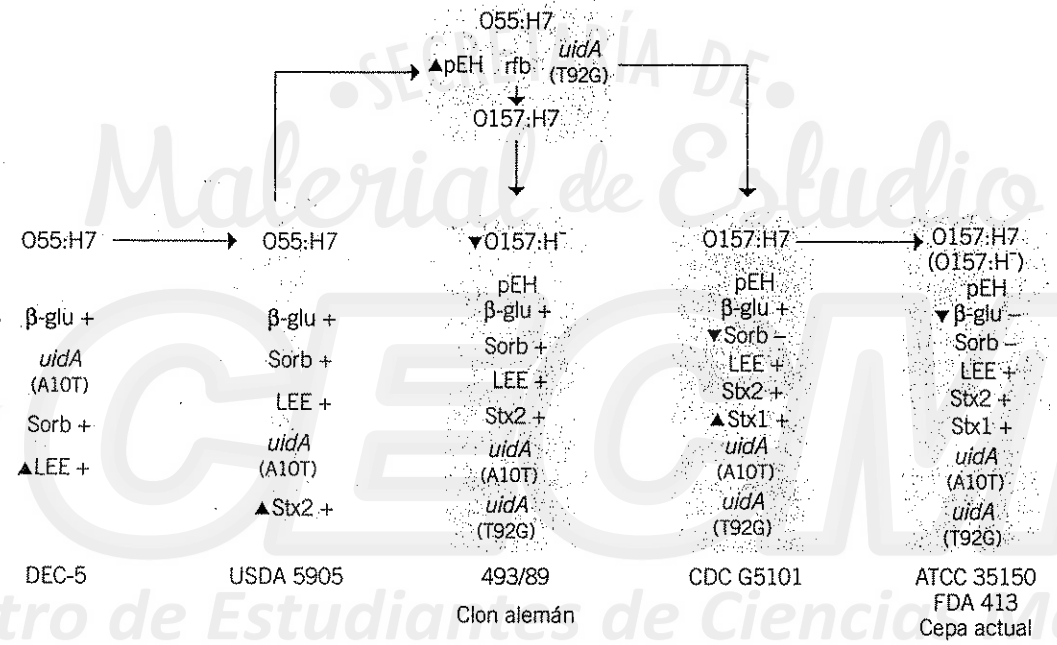
FIGURA 17-4 Colonias de *Escherichia coli* O157:H7.
Puede observarse como en el medio de MacConkey sorbitol las colonias de *Escherichia coli* O157:H7 (enterohemorrágica) son incoloras (sorbitol negativo) en tanto que el resto de serotipos da lugar a colonias rojas (sorbitol positivo).

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 17-3

Evolución de *Escherichia coli* O157:H7

Un ancestro común de los actuales clones de *E. coli* O55:H7 y O157:H7, cuya fórmula antigénica era O55:H7, adquirió el fragmento genético LEE, que es una isla de patogenicidad, que faculta para producir una adherencia intima a los enterocitos y también adquirió una mutación silente (A10T) en la región del promotor del gen *uidA*, que codifica la β-glucuronidasa (β-glu) (Cepa DEC-5). Estos dos rasgos son compartidos por las cepas contemporáneas de estos dos serotipos. La segunda etapa de la evolución de aquella cepa típica O55:H7 (sorbitol y β-glu positivas) consistió en la adquisición por transducción a través de un fago del gen *stx2* ya que se ha hallado una cepa con estas características (USDA 5905). Posteriormente esta cepa adquirió un plásmido enterohemorrágico (pEH) que codifica una enterohemolisina y modificó por recombinación una región de *rfb* que es el operón que codifica el antígeno O, transformándose el antígeno O55 en O157 y además experimentó otra mutación silente en *uidA* (T92G). Esta cepa que debiera formar parte de la escala evolutiva no se ha detectado en la actualidad; pero si una idéntica, aunque inmóvil que forma el denominado «clon alemán». La evolución de la cepa prosiguió ganando por transducción el gen *stx1* y perdiendo la capacidad de fermentar el sorbitol (Cepa CDC G5101), finalmente esta cepa pierde la capacidad de producir β-glu por una mutación deletérea en el gen *uidA* para dar lugar las cepas actuales típicas de *E. coli* O157:H7.



Representación de la evolución de *E. coli* O55:H7 a O157:H7.

Actualmente *E. coli* O55:H7 es un serotipo, sorbitol positivo y β-glucuronidasa (β-glu) positiva, que son caracteres típicos de esta especie. No obstante *E. coli* O157:H7 es un serotipo (clon) enterohemorrágico que se caracteriza por ser sorbitol y β-glucuronidasa negativos; sin embargo, probablemente el segundo se ha originado evolutivamente a partir de un ancestro común de ambos, como se sugiere en esta figura.

⟶ Línea evolutiva. ▲ Ganancia de un carácter. ▼ Pérdida de un carácter.

β-glu: β-glucuronidasa. *uidA:* gen de la β-glucuronidasa. LEE: *locus of enterocyte effacement*. pEH: plásmido que codifica la enterohemolisina rfb: antígeno O157. Sorb: sorbitol. Stx: toxina de Shiga.

La higiene rigurosa de las manos es absolutamente imprescindible antes de manipular alimentos, especialmente en cocinas y comedores colectivos y en restaurantes. Asimismo, es esencial conservar los alimentos refrigerados, y manipularlos bajo estrictos criterios de higiene. En los centros de restauración colectiva es obligatoria la utilización de huevos pasteurizados cuando se incorporan crudos a los alimentos (mayonesas y otros) y la precaución de que en las cocinas no se mezclen alimentos crudos con los que ya están cocinados, para evitar el cruce de microorganismos patógenos de los primeros a los segundos (v. **Figura 50-2**).

Escherichia coli uropatógena

Las infecciones urinarias son más frecuentes en las mujeres y están producidas por bacterias que desde el intestino colonizan el introito vaginal para ascender por la uretra hasta la vejiga (cistitis) o los riñones (pielonefritis). *Escherichia coli* es la responsable de alrededor del 80% de estas infecciones.

Clínicamente las cistitis se manifiestan con disuria y polaquiuria, a las que en la pielonefritis se añade dolor lumbar y fiebre.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 17-4

Escherichia coli como agente de infecciones extraintestinales

Escherichia coli es una especie que se halla en el tubo digestivo del hombre y de los animales de sangre caliente, donde está en gran abundancia y es considerada el paradigma de las bacterias no patógenas.

Sin embargo, a principio de la década de 1950 se constató que algunas cepas de esta especie podían causar diarrea y posteriormente se han identificado, como mínimo, cinco patogrupos diferentes de *E. coli*, causantes de enteritis por diferentes mecanismos. Estas cepas poseen factores de virulencia que la hacen enteropatógenas como son adhesinas específicas, sistemas para la penetración intracelular (SSTIII), toxinas y otros (véase en el texto «*Escherichia coli* enteropatógena»).

Por esa época ya era conocido que esta especie era la causante de la mayoría de las infecciones urinarias de la mujer. Asimismo, se sabía que con frecuencia causaba otras infecciones extra-intestinales aparte de las infecciones urinarias, como colecistitis, peritonitis, neumonía, meningitis del recién nacido y bacteriemia; sin embargo, muchas de estas infecciones eran claramente oportunistas y se consideraba que eran equivalentes a las causadas por otras enterobacterias comensales (proteus, klebsiela, etc.), es decir fruto de factores favorecedores de las infecciones oportunistas como un cistocele, una litiasis hepática, la intubación traqueal, la perforación intestinal, la inmunodepresión, etc.

No obstante, las cepas de *E. coli* causantes de infección urinaria en personas previamente sanas (la gran mayoría mujeres) pertenecen a determinados serogrupos (O1, O2, O4, O6, O7, O8, O18ab, O75, O150), lo que sugería que las cepas de esos serogrupos poseían algunos factores que les facilitaban producir ese tipo de infecciones.

A lo largo de la evolución, *E. coli* ha divergido formando cuatro filogrupos denominados A, B1, D y B2 que presentan diferencias ecológicas y patogénicas entre ellos. Durante muchos años se ha constatado que las cepas de *E. coli* que causan enteritis pertenecen a los tres primeros patogrupos, en tanto que las que causan infecciones urinarias, denominadas cepas uropatógenas, y por tanto pertenecientes a los serogrupos arriba señalados, se incluyen preferentemente dentro del filogrupo B2.

Además las cepas de este filogrupo poseen un conjunto de atributos particulares como adhesinas, cápsulas, quelantes de hierro, hemolisinas, toxinas y otros que son menos frecuentes en las cepas consideradas comensales y que se han definido como factores de virulencia (FV) necesarios para causar infecciones urinarias.

Posteriormente, se ha observado que muchas de las cepas de *E. coli* que causan colecistitis, neumonía, meningitis y bacteriemia también pertenecen al filogrupo B2 y consecuentemente poseen los FV propios de este grupo. Por ello se ha propuesto agrupar estas cepas (B2 con numerosos factores de virulencia, causantes de infección extra-intestinal, es decir urinaria y de otras localizaciones) bajo el nombre de ExPEC, *Extraintestinal Pathogenic E. coli*.

Sin embargo, normalmente en el tubo digestivo junto a las cepas de los grupos A, B1 y D se hallan (incluso en abundancia) cepas del filogrupo B2 con los FV propios de este filogrupo, sin que produzcan infecciones urinarias o extraintestinales.

Todo ello dibuja un escenario muy complejo en el que aunque las cepas que producen las infecciones extraintestinales con mayor frecuencia son las del grupo B2 –que son las que tienen más factores de virulencia– probablemente las infecciones se producen por la intercurrencia de factores predisponentes aparentes o inaparentes. La abundancia relativa en el intestino de los diferente filogrupos con su diferente potencial patógeno, comporta efectuarse la pregunta de cuál de ellos causará la infección. Aunque la mayoría de las veces está producida por una cepa B2 en otras ocasiones (20%) está causada por cepas de otros filogrupos que en ese momento, probablemente, estaban en mayor abundancia y, quizás, poseían alguno de los FV necesarios para la infección.

Las cepas de *E. coli* causantes de infecciones urinarias, corresponden a algunos clones caracterizados por su serotipo denominados uropatógenos. Estos clones parecen poseer algunos factores de virulencia relacionados con la infección (**Recuadro 17-4**).

Diagnóstico. El diagnóstico de estas infecciones se hace por examen microscópico y cultivo de una muestra de orina en medios cromogénicos, que permiten identificar presuntivamente *E. coli* con elevada especificidad (**Figura 17-2**).

INFECCIONES OPORTUNISTAS POR ENTEROBACTERIAS

Muchas enterobacterias comensales, desde su reservorio en el tubo digestivo, pueden causar infecciones oportunistas graves (infección urinaria, colecistitis, peritonitis, neumonía, infecciones de las incisiones quirúrgicas, meningitis y sepsis).

Las enterobacterias que causan estas infecciones con mayor frecuencia son *Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Enterobacter cloacae, Citrobacter freundii, Serratia marcescens* y *Morganella morganii*.

No se conoce con precisión si la mayor frecuencia con que algunas cepas de *E. coli* causan las infecciones extraintestinales respecto a otras enterobacterias se debe a la posesión por esas cepas de factores de virulencia (adhesinas, cápsulas, quelantes, toxinas, etc.) que le facultan para producirlas o bien se debe a su mayor abundancia en el intestino donde tiene su reservorio. Dicho en otras palabras, si actúa como un patógeno primario o como un oportunista más, cuya preeminencia se debe a su abundancia (**Recuadro 17-4**).

Escherichia coli, junto a *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, bacterias anaerobias como *Bacteroides fragilis* y levaduras como *Candida albicans*, son los agentes que causan con más frecuencia infecciones oportunistas. Estas infecciones se revisan en el capítulo 56.

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 17-2

Algunas infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*

Localización	Factores predisponentes
Piel y tejido celular subcutáneo	
Foliculitis	Baño en aguas contaminadas (piscinas) Depilación con cera contaminada
Infecciones ungueales	Humedad persistente
Vía urinaria	
Cistitis y pielonefritis	Pacientes sondados
Pulmón	
Bronquitis	Pacientes con fibrosis quística Bronquitis crónica tratada
Neumonía	Pacientes intubados
Oído	
Otitis externa	Baño en piscinas
Otitis maligna	Diabéticos
Ojo	
Úlceras corneales	Inoculación por traumatismo
Sangre	
Bacteriemia[a]	Pacientes inmunodeprimidos

Muchas de estas infecciones también están causadas por otros bacilos gramnegativos no fermentadores pertenecientes a los géneros *Acinetobacter, Stenotrophomonas, Burkholderia* y otros, y enterobacterias oportunistas como *E. coli, Klebsiella, Enterobacter* y otras.
[a]La bacteriemia se produce desde muy diferentes focos (tejido celular subcutáneo, pulmón, orina, etc.).

BACILOS GRAMNEGATIVOS AEROBIOS

Existe un amplio grupo de bacilos gramnegativos aerobios estrictos, también denominados bacilos gramnegativos no fermentadores, BGN-NF, que no son exigentes desde el punto de vista nutritivo, por lo que crecen bien en medios usuales. Entre ellos destacan *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, pero en este grupo existen otras especies que causan infecciones oportunistas. Se hallan en gran abundancia en el medio ambiente tanto en las aguas como en las plantas, sin embargo pueden colonizar la piel y el tubo digestivo del hombre, aunque en general de una manera transitoria.

Una característica de la mayoría de estas especies es que son multirresistentes a los antibióticos o adquieren resistencia fácilmente. Este hecho, además de dificultar su tratamiento, hace que puedan ser seleccionadas en pacientes que reciben antibióticos y persistir colonizando el tubo digestivo, la vía respiratoria o la piel durante mucho tiempo.

Estas bacterias se multiplican con facilidad y abundancia en el agua de los nebulizadores, en los respiradores y en conexiones de catéteres, tubos de drenaje humedecidos, y secundariamente en la superficie de material clínico diverso e incluso en las soluciones de algunos antisépticos débiles. En términos generales estos BGN-NF se comportan como las enterobacterias oportunistas *(E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Proteus, Morganella)* y como ellas causan infecciones oportunistas muy variadas, ya que dada su amplia distribución pueden penetrar por vías muy diversas como incisiones quirúrgicas, catéteres endovasculares, sondas urinarias, respiradores y otros) (v. **Tabla 56-2**).

Entre los bacilos gramnegativos no fermentadores, la especie que causa infección con más frecuencia es *Pseudomonas aeruginosa* productora de un llamativo pigmento azul-verdoso por lo que se la conoce como «bacilo piociánico» (**Tabla 17-2** y **Figura 17-5**).

Después de *P. aeruginosa* la especie aislada con más frecuencia en clínica varía de un hospital a otro e incluso en el mismo hospital de una sala de hospitalización a otra y también varía con el tiempo. En este grupo de BGN-NF, *Acinetobacter baumannii* es un agente causal frecuente de infecciones oportunistas, así como *Burkhol-*

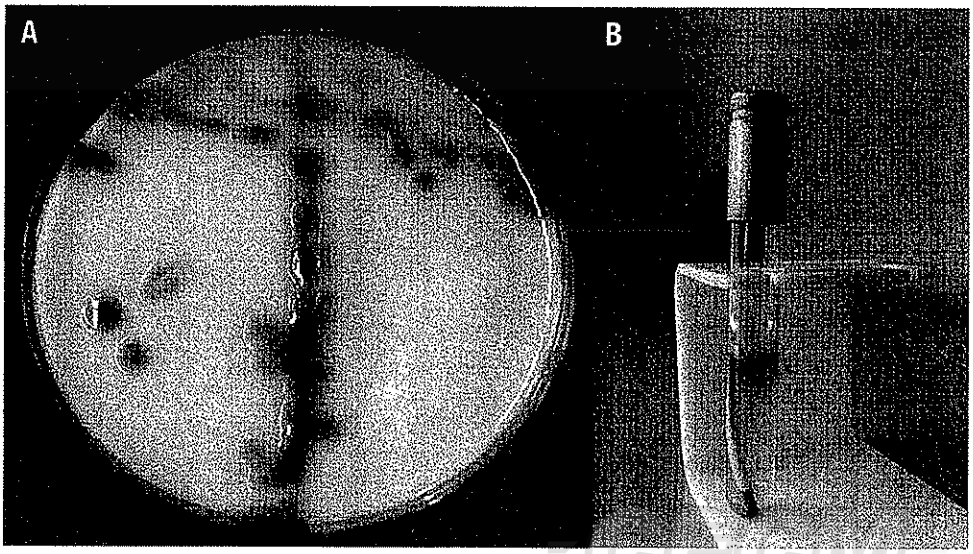


FIGURA 17-5 ***Pseudomonas aeruginosa.***

P. aeruginosa es el bacilo gramnegativo aerobio estricto («no fermentador»), que causa infecciones oportunistas con más frecuencia. Produce un pigmento soluble verde-azulado característico (bacilo piociánico).

A. Colonias de *P. aeruginosa* en un medio sólido.

B. Cultivo en un medio líquido de la punta de un catéter contaminado con pseudomonas. Se observa el crecimiento en la parte superior del caldo (zona aerobia) por el pigmento producido.

Material Exclusivo de Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

deria cepacia y *Stenotrophomonas maltophilia* que son particularmente resistentes a los antimicrobianos.

Estos microorganismos, vehiculados a través de las manos o los instrumentos utilizados por el personal sanitario causan epidemias de infecciones intrahospitalarias; característica que comparten con algunas enterobacterias comensales como *K. pneumoniae* o *E. coli*.

Diagnóstico. Las infecciones por estas bacterias se diagnostican analizando una muestra clínica –pus, orina, esputo, etc.– mediante la tinción de Gram y cultivo en medios como el de MacConkey y otros medios selectivos. Ante la sospecha de bacteriemia debe efectuarse un hemocultivo. La identificación se inicia confirmando su carácter aerobio estricto. La prueba de la oxidasa ayuda a diferenciar algunos géneros y las especies se identifican mediante pruebas metabólicas. Actualmente las técnicas de proteómica como MALDI-TOF son muy adecuadas para la identificación de las especies de este grupo.

Tratamiento. Dada la facilidad de los BGN-NF para adquirir resistencia, es imprescindible el estudio de su sensibilidad a los antimicrobianos para orientar el tratamiento.

ASPECTOS DE INTERÉS

- ¿Cuáles son los géneros de la familia *Enterobacteriaceae* patógenos para los humanos?
- Hay serotipos de *Salmonella enterica* patógenos para el hombre cuyo reservorio son los animales, principalmente las aves, los cerdos y los bóvidos y otros serotipos de reservorio humano. ¿Recuerdas los más importantes de ambos grupos y la patología que causa cada uno de ellos?
- ¿Por qué las infecciones causadas por *Salmonella enterica* serovar Typhi disminuyen en las ciudades de países desarrollados?
- *Yersinia enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* raramente causan infección en el área mediterránea. *Y. enterocolitica* se aísla con frecuencia de algunas carnes y vegetales. En el hombre su aislamiento a partir de las heces se incrementa si se siembran en un medio de cultivo líquido que se incuba durante 15 días a 4 °C. Si te dan un resultado de un cultivo positivo por esta especie, en particular tras enriquecimiento en frío, ¿qué dato adicional requerirías inexcusablemente?
- *Escherichia coli* del serotipo O157:H7 causa enteritis. ¿Cuál es su mecanismo patogénico? ¿Cuáles son las complicaciones extraintestinales de la infección por este patotipo? Si te dicen que tras un brote aparentemente controlado en su origen (es decir detección y eliminación de su reservorio y del vehículo de transmisión) hay muchos casos secundarios ¿a qué lo atribuirías?
- Nueve niños de una guardería han tenido diarrea con fiebre. En tres, las heces eran hemorrágicas, y uno tuvo que ingresar en la UCI por un síndrome hemolítico-urémico. El cultivo fue negativo para *E. coli* O157:H7 ya que todas las colonias fermentaban el sorbitol en el medio de MacConkey-sorbitol. ¿Qué hacer?
- A pesar de las diferencias biológicas entre las enterobacterias y los bacilos gramnegativos no fermentadores, ambos grupos comparten el hecho de causar infecciones oportunistas. ¿Qué géneros de ambos grupos las causan con mayor frecuencia?
- ¿Qué características microbiológicas tiene *Pseudomonas aeruginosa*? ¿Por qué se le denomina bacilo piociánico?

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO **18**

Bacilos gramnegativos curvados

- Introducción
- Género *Campylobacter*
- Género *Helicobacter*
- Género *Vibrio*

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

Las bacterias pertenecientes a los géneros *Campylobacter*, *Helicobacter* y *Vibrio* se caracterizan por ser bacilos gramnegativos que poseen una morfología curvada o espirilar.

Campylobacter y *Helicobacter* están relacionados entre sí y presentan varias características microbiológicas comunes como son su aspecto morfológico, el carácter microaerófilo, su incapacidad para metabolizar azúcares y su homología genética.

Vibrio es un género que no esta relacionado con los dos anteriores a excepción de su morfología curvada. Es aerobio y anaerobio facultativo, fermenta la glucosa, tolera elevadas concentraciones de sal e incluso algunas especies son halófilas.

GÉNERO *CAMPYLOBACTER*

Campylobacter jejuni

El género *Campylobacter* esta formado por numerosas especies, siendo *Campylobacter jejuni* la que causa infección al hombre con mayor frecuencia. *C. jejuni* posee la estructura de las bacterias gramnegativas y presenta una forma curvada característica (**Figura 18-1**). Es una bacteria microaerófila, capnófila y termófila, por lo que los medios de cultivo deben incubarse en una atmósfera con una tensión baja de oxígeno (5-7%), rica en CO_2 (5%) y a 42 °C.

Las bacterias microaerófilas son las que crecen a tensiones de oxígeno más bajas que la atmosférica, que es la óptima para las bacterias aerobias; las bacterias capnófilas son aquellas que para su crecimiento requieren una concentración de CO_2 ligeramente superior a la atmosférica. El CO_2 es un factor estimulante del crecimiento para muchas bacterias aerobias, microaerófilas y anaerobias. Las bacterias termófilas son las que su temperatura óptima de crecimiento es superior a 37 °C.

Patología. *Campylobacter jejuni* causa enteritis por mecanismo invasivo. Tras un período de incubación entre 2 y 5 días, la enfermedad se caracteriza por diarrea acompañada de fiebre y dolor abdominal, a veces se observa sangre en las heces. Causa infección en todas las edades de la vida, pero afecta principalmente a los niños y su incidencia como causante de diarrea en la población infantil es muy alta, superando a las salmonelas (v. **Tablas 50-1** y **50-2**). También causa bacteriemia en personas en edades extremas de la vida y en pacientes inmunodeprimidos, aspecto que comparte con las salmonelas gastroenteríticas.

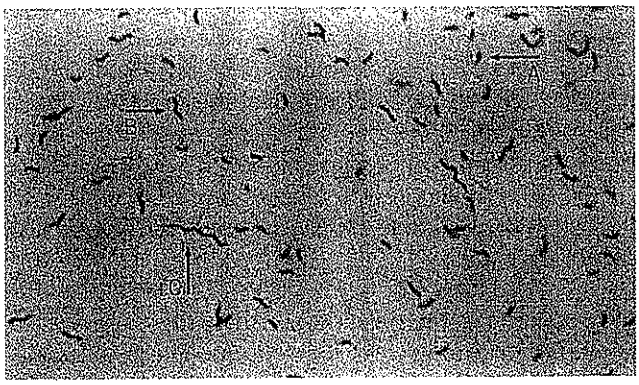


FIGURA 18-1 ***Campylobacter jejuni*. Gram.**

En esta tinción de Gram, efectuada a partir de un cultivo de *C. jejuni*, puede observarse el aspecto curvado o espirilar característico de esta bacteria. A: bacteria en forma de coma. B: bacteria con una espira (forma más habitual). C: bacteria formando varias espiras.

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 18-1
Procesos patológicos de base inmunitaria en las infecciones bacterianas

En algunas personas, unos días después de la curación de una enteritis causada por *Campylobacter jejuni* se produce el síndrome de Guillain-Barré, que es una parálisis simétrica ascendente que progresa desde las extremidades afectando a las piernas, los brazos, la musculatura respiratoria y los pares craneales, en particular el facial, que se puede acompañar de parestesias. Este tipo de parálisis, que configura el cuadro de la parálisis ascendente de Landry, en ocasiones no se presenta y se expresa únicamente por debilidad muscular de localización proximal.

En la mitad de los pacientes con esta patología, la anamnesis descubre un cuadro de infección respiratoria o de enteritis reciente. Aunque el síndrome de Guillain-Barré se ha relacionado con diversas causas no infecciosas en la mayoría de los pacientes, existe evidencia serológica de una infección reciente por *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr o por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Tras las infecciones por *C. jejuni*, el síndrome de Guillain-Barré se da en alrededor de uno por 1.000 casos diagnosticados, pero su incidencia es dependiente de factores personales. Por parte del microorganismo se considera que el síndrome esta causado por los serotipos O19 y O41.

El proceso es de patogenia autoinmune; en el caso de *C. jejuni* probablemente debida a la reactividad cruzada entre antígenos del microorganismo y los gangliósidos de los nervios periféricos, detectándose la presencia de IgG dirigidas contra el ganglíosido neuronal GM1.

El síndrome de Reiter se caracteriza por presentar artritis (sinovitis inflamatoria) que puede acompañarse de uretritis y conjuntivitis o uveítis, En la mayoría de los casos se da en personas con el antígeno leucocitario humano HLA-B27. Suele aparecer antes de transcurridos 30 días de una enteritis o uretritis. Se ha asociado a diversos microorganismos que causan enteritis como shigela, salmonela y yersinia, pero también a campilobacter. Asimismo se ha descrito después de uretritis o cervicitis causadas por clamidia o ureaplasma.

Tras una infección por *Campylobacter* se puede producir el síndrome de Guillain-Barré que es una parálisis ascendente simétrica (**Recuadro 18-1**).

Epidemiología. Su reservorio es el tubo digestivo de diversos animales, en particular aves, ganado vacuno y cerdos. Es vehiculado al hombre a través de alimentos de origen animal y del contacto directo con animales de compañía. La transmisión de persona a persona es rara y causa brotes de toxiinfección alimentaria con poca frecuencia.

Otras especies de este género como *C. coli*, *C. lari* y *C. upsaliensis* también causan enteritis aunque con menor frecuencia.

Diagnóstico. La tinción de Gram permite observar las bacterias curvadas en las heces lo que ayuda a establecer el diagnóstico presuntivo de enteritis por campilobacter; esta prueba tiene una sensibilidad de alrededor del 70% y su especificidad es buena.

El cultivo se hace en medios selectivos que se incuban a 42°C en una atmósfera microaerófila, dando lugar a unas colonias muy características. La identificación se hace por las características del cultivo, la morfología de las bacterias y pruebas metabólicas como la catalasa, la hidrólisis del hipurato sódico y del indoxil acetato (**Figura 18-2**).

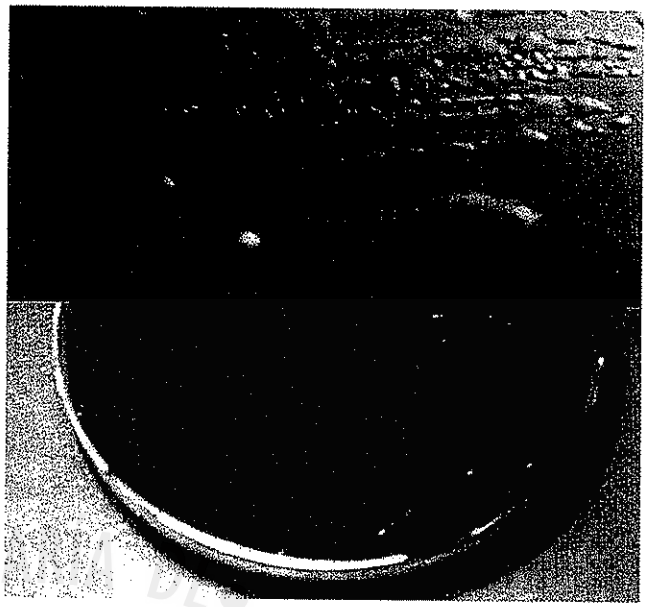


FIGURA 18-2 ***Campylobacter jejuni*. Cultivo.**
Puede verse el aspecto mucoide y brillante de las colonias, tanto en agar sangre como en un medio con carbón. Algunas cepas dan lugar a colonias pequeñas y puntiformes muy diferentes de estas.

Tratamiento y profilaxis. La enteritis por *C. jejuni* es generalmente autolimitada, aunque alrededor del 20% de los casos requiere tratamiento antibiótico para acortar la evolución de la enfermedad y evitar las recidivas. Existen evidencias de que el tratamiento con antibióticos de la enteritis por *C. jejuni* mejora la evolución de la enfermedad.

El microorganismo es sensible a los macrólidos (claritromicina y azitromicina) que constituyen el tratamiento de elección de las enteritis causadas por este microorganismo. También es sensible a los aminoglucósidos (gentamicina), a la amoxicilina-ácido clavulánico y a los carbapenémicos (imipenem y otros). La mayoría de las cepas de *C. jejuni* ha adquirido resistencia a las quinolonas.

Para evitar las infecciones por este microorganismo deben tomarse las mismas precauciones de higiene personal y de los alimentos que las señaladas para las salmonelas (v. Cap. 17).

Campylobacter fetus

Esta bacteria es morfológicamente semejante a *C. jejuni* y su reservorio natural es el ganado bovino y caprino. No produce enteritis, sino que causa bacteriemia y otras infecciones sistémicas en pacientes inmunodeprimidos, aunque con una frecuencia extraordinariamente baja.

Su diagnóstico se hace por hemocultivo, que se incuba a 37°C ya que no es una especie termófila.

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

GÉNERO *HELICOBACTER*

El género *Helicobacter* incluye numerosas especies, siendo *Helicobacter pylori* la que causa enfermedad al hombre con mayor frecuencia.

Helicobacter pylori tiene una morfología semejante a *Campylobacter*, es microaerófilo, y comparte otras características con esta bacteria, como la inactividad metabólica frente a los hidratos de carbono. Sin embargo no es termófilo, siendo su temperatura óptima de crecimiento 37 °C. Produce una ureasa y es móvil gracias a un flagelo polar (**Figura 18-3**).

Este microorganismo se halla en la mucosa gástrica de gran parte de la población humana, aunque varía ampliamente (30-80%) en relación a la edad y el nivel socioeconómico. Se le considera causante de gastritis crónica, de úlcera duodenal, del adenocarcinoma de estómago y del linfoma gástrico de células B.

Se han efectuado muchos estudios para entender como el microorganismo resiste la acción del bajo pH del jugo gástrico y como produce las lesiones propias de los procesos patológicos que desencadena. La producción de una ureasa muy activa que hidroliza la urea produciendo gran cantidad de amoniaco, que es alcalino, es uno de los mecanismos por los que neutraliza la acidez gástrica y facilita su persistencia.

Aunque los estudios epidemiológicos no dejan dudas de la relación de *H. pylori* con la gastritis crónica, la úlcera péptica y las neoplasias gástricas, la patogenia de estos procesos es compleja y aún se está lejos de conocerla con toda precisión. Diversos factores moleculares codificados en el genoma de la bacteria, como la citotoxina vacuolante VacA o la proteína CagA cooperan, junto a otros, en el desarrollo de una inflamación crónica y en la producción de la úlcera gástrica (**Recuadro 18-2**).

Diagnóstico. Se efectúa mediante la detección de antígeno de *H. pylori* en las heces. La prueba de la ureasa o test del aliento es más sensible que la detección de antígeno. Para realizar esta prueba se administra una solución de urea marcada con C^{13} o C^{14} por vía oral; cuando la bacteria está presente en el estómago, hidroliza la urea y se produce CO_2 marcado que puede detectarse en el aliento.

La observación y el cultivo del microorganismo a partir de una biopsia gástrica se reserva para los casos en que aparecen recidivas y se ha de efectuar un antibiograma.

FIGURA 18-3 ***Helicobacter pylori.***

En esta tinción de Gram, efectuada en una muestra biópsica del estómago, puede verse en el detalle la morfología curvada, característica de la bacteria, que es semejante a la de campilobacter.

Tratamiento. *H. pylori* es sensible a las penicilinas (penicilina G y amoxicilina), a los macrólidos (claritromicina, azitromicina) y al metronidazol. El tratamiento más efectivo es triple y consta de un inhibidor de la bomba de protones asociado a claritromicina y a amoxicilina o metronidazol.

GÉNERO *VIBRIO*

El género *Vibrio* está formado por bacilos gramnegativos con forma de coma, y con flagelos polares que les dan una movilidad característica. Son aerobios y anaerobios facultativos, fermentan la glucosa y producen oxidasa. Incluye un gran número de especies de hábitat marino, algunas de las cuales son halotolerantes y otras halófilas. Se denominan bacterias halotolerantes las que pueden crecer tanto en presencia de concentraciones normales de sal como de altas concentraciones que inhiben el crecimiento de las bacterias convencionales. Se denominan bacterias halófilas las que necesitan obligatoriamente elevadas concentraciones de sal para su crecimiento.

Vibrio cholerae causa el cólera, que es una diarrea de pronóstico grave, las otras especies de *Vibrio*, desde su reservorio acuático, causan enteritis, infecciones cutáneas u otitis (**Tabla 18-1**).

Vibrio cholerae

Posee la estructura característica de las bacterias gramnegativas. Tiene la particularidad de poseer dos cromosomas circulares de tamaño desigual. Metabólicamente se parece a las enterobacterias ya que fermenta la glucosa, es móvil y no es exigente desde el punto de vista nutritivo, pero a diferencia de éstas es oxidasa positiva y es halotolerante. Por otra parte crece en medios usuales sin sal, a diferencia de las especies halófilas del género *Vibrio*. Basándose en sus antígenos O se han descrito más de 200 serogrupos.

Patogenia y patología. Es esencial destacar que solo dos serogrupos el O1 y el O139 producen la toxina del cólera. Esta toxina esta codificada en el bacteriófago lisogénico CTX Φ. Tiene una estructura binaria del tipo A + B (posee una unidad A y cinco B, v. **Figura 6-4**). Tras su unión al ganglósido GM1 de los enterocitos a través de la unidad B, la fracción A penetra al interior de esas células donde induce la producción de gran cantidad de AMP cíclico que inhibe la absorción de sodio por las células de las vellosidades y activa la eliminación de cloro en las células de

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 18-2

Una gran sorpresa: ¡el ulcus gástrico es una enfermedad infecciosa!

Con frecuencia se ha pretendido atribuir procesos tradicionalmente considerados no infecciosos como la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn o la aterosclerosis, a diferentes microorganismos con resultados, en general, poco concluyentes.

Sin embargo, *Helicobacter pylori* que coloniza el estómago del 30 al 80% de la población mundial, se ha relacionado convincentemente con diferentes procesos patológicos. La participación de esta bacteria en la génesis de la gastritis antral y la úlcera duodenal se basa en su correlación epidemiológica y en observaciones patogénicas. También se ha correlacionado su presencia con el ulcus gástrico, así como con el adenocarcinoma y el linfoma gástricos, siendo la única bacteria a la que se le atribuye capacidad oncogénica (WHO, 1994).

La respuesta al tratamiento antibiótico en alguno de esos procesos suele ser muy buena, lo que constituye un dato indirecto de la participación de este microorganismo en ellos.

Tras la infección, *H. pylori* persiste en muchas personas colonizando el estómago, durante muchos años o toda la vida. La supervivencia de esta bacteria en el estómago –en el que hay un pH muy ácido, por lo que es un territorio que normalmente no se halla colonizado por bacterias– probablemente se debe a la producción de una potente ureasa que desdobla la urea produciendo amoníaco que neutraliza la acidez gástrica.

H. pylori se localiza bajo el moco unido al epitelio gástrico a través de diversas adhesinas. El microorganismo no invade la mucosa, sino que desarrolla su acción patógena a través del contacto con ella o mediante varios productos secretados desde su localización superficial.

Un aspecto de capital importancia es que por debajo de las zonas colonizadas aparece regularmente un infiltrado celular formado por linfocitos, monocitos y polimorfonucleares que reflejan la existencia de un proceso de gastritis crónica que comporta a largo plazo la aparición de una gastritis atrófica.

Aunque la colonización causa un proceso de gastritis en prácticamente la totalidad de las personas infectadas, no produce síntomas de dispepsia ni causa úlceras o neoplasias en todas ellas. Esto se debe probablemente a las diferencias de patogenicidad entre las cepas de *Helicobacter* que producen infección y la susceptibilidad y respuesta inmunitaria de la persona infectada.

Aunque no se ha demostrado un papel directo de *H. pylori* en estos procesos, su correlación epidemiológica y la respuesta a los antibióticos administrados solos (sin antiácidos ni antisecretores gástricos) son elementos decisivos en la atribución de una relación causal.

La gastritis crónica antral asociada a *H. pylori* puede inducir la producción de ulcus duodenal. La inflamación causada por el microorganismo en la zona del antro gástrico disminuye el número de células D productoras de somatostatina, lo que incrementa la producción de gastrina y por tanto de la secreción del estómago. La acción persistente de esta secreción ácida sobre la mucosa del duodeno da lugar a una metaplasia duodenal formándose células gástricas en ese territorio. Estas células permiten la colonización del duodeno por este microorganismo que incrementa el proceso inflamatorio y el riesgo de ulcus duodenal.

La gastritis crónica del cuerpo gástrico y posteriormente la gastritis atrófica son predecesoras de la úlcera gástrica.

Dada la relación de *H. pylori* con el carcinoma y los linfomas gástricos se pensó en la posibilidad de que el microorganismo esté involucrado en la carcinogénesis, quizás a través del proceso inflamatorio crónico. Los linfomas gástricos suelen originarse a partir de linfocitos B del tejido linfático de la mucosa digestiva, probablemente como consecuencia de una intensa estimulación antigénica. La erradicación del microorganismo con antibióticos cura la lesión en un tanto por ciento muy elevado de los casos de linfoma gástrico.

El mecanismo patogénico por el que la bacteria participa en la producción de esas enfermedades ha sido objeto de numerosísimos estudios y aunque se ha avanzado en esta línea, no se conocen todas las claves del proceso que es muy complejo y multifactorial ya que depende de factores del microorganismo, y del hospedador.

Al analizar el proceso a nivel molecular cabe señalar que la acción patógena de *H. pylori* se inicia con la adherencia de la bacteria al epitelio a través de diversas adhesinas como Bab, Sab, Alp y otras. Asimismo se ha involucrado a diversas proteínas producidas por la bacteria como CagA y VacA, que son citotoxinas. Existen diferentes variantes (alelos) de ambas que poseen diferente capacidad patogénica. Además, muy probablemente, existen otras sustancias microbianas que participan en estos procesos patogénicos.

CagA y VacA poseen actividades pleiotrópicas, es decir actúan en las células gástricas activando diferentes sistemas de señales cuyas acciones efectoras son múltiples: rompen las uniones intercelulares, producen lesiones vacuolizantes, inducen la muerte celular (apoptosis), desencadenan la producción de interleucinas inflamatorias atrayendo neutrófilos, macrófagos y linfocitos, mantienen un estímulo antigénico continuo sobre los linfocitos de la mucosa, desregulan el ciclo celular y actúan sobre oncogenes; todos estos procesos llevan a la inflamación (gastritis), a la destrucción de las células (ulcus) y a la producción de neoplasias.

Cag A es una proteína codificada en una «isla de patogenicidad», que es un gran fragmento del cromosoma microbiano en el cual además de CagA se halla codificado el sistema se secreción de tipo IV. El sistema de secreción de tipo IV está constituido por un conjunto de proteínas que desde la membrana celular bacteriana y atravesando la membrana externa, forman en la superficie de la bacteria un aparato inyector, como una «jeringa» natural, a través de la cual se inyecta la proteína CagA desde el citoplasma de la bacteria al de a las células gástricas donde realiza sus actividades patogénicas (v. Apéndice 6-1).

Es interesante señalar que *Helicobacter* también inyecta peptidoglucano a las células gástricas a través del sistema de secreción de tipo IV. El peptidoglucano es percibido por sensores intracelulares de estructuras bacterianas (como NOD2) que desencadenan la producción de interleucinas proinflamatorias.

La proteína Vac A producida por esta bacteria, no es inyectada al interior de las células, aunque después de unirse a la membrana de las células gástricas, así como a la de los linfocitos B y T puede penetrar a su interior por endocitosis; pudiendo producir actividades lesivas tanto desde la membrana como desde el interior de las células.

Los procesos de inflamación, necrosis y regeneración continuados inducidos por el microorganismo están, sin duda, en la base de los procesos patológicos que se le atribuyen.

Entre los factores del hospedador involucrados en la aparición de lesiones están las variaciones (polimorfismo) en la intensidad de la respuesta de interleucinas proinflamatorias. También están involucrados factores exógenos relacionados con la dieta y el tabaco.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 18-1

Vibriones patógenos

Microorganismo	Proceso infeccioso	Fuente
Vibriones halotolerantes		
V. cholerae O1, O139	• Cólera	• Aguas y alimentos contaminados
V. cholerae no O1, O139	• Enteritis • Infecciones cutáneas • Otitis media	• Agua de mar • Marisco
V. mimicus	• Enteritis	• Marisco
Vibriones halófilos		
V. parahaemolyticus	• Enteritis • Infecciones cutáneas	• Marisco • Agua de mar
V. vulnificus[a]	• Infecciones cutáneas • Celulitis • Bacteriemia	• Marisco • Agua de mar
V. alginolyticus	• Infecciones cutáneas • Celulitis • Otitis	• Agua de mar

Las infecciones cutáneas se producen a través de heridas o microheridas de la piel.
[a]Afecta a pacientes inmunodeprimidos, en particular con hepatopatía o hemocromatosis. En estos pacientes la ingesta de marisco contaminado causa una bacteriemia primaria sin ocasionar diarrea.

las criptas. Estos solutos se acumulan en la luz intestinal lo que comporta, por su acción osmótica, la salida de una gran cantidad de agua, ocasionando una intensa diarrea.

El cuadro clínico se inicia tras un período de incubación de 1 a 3 días. Se caracteriza por la ausencia de fiebre; en las formas graves se producen vómitos y una abundantísima diarrea acuosa, sin dolor abdominal en la que las heces tienen aspecto claro de «agua de arroz». El paciente se deshidrata rápidamente y como consecuencia de la deshidratación se produce oliguria, disminución de la turgencia cutánea, calambres musculares y shock.

La tasa de mortalidad de la enfermedad depende de la rapidez del diagnóstico y de la implementación de las medidas de rehidratación adecuadas, y se sitúa entre el 1 y el 3%. Cuando en 1991 la pandemia llegó a América del Sur (Perú), tras un siglo de ausencia, la mortalidad alcanzo cifras mucho más elevadas hasta que se dispuso de la experiencia y los recursos para un tratamiento adecuado, consiguiéndose mantener tasas de mortalidad bajas.

Epidemiología. El hábitat natural de esta especie son los estuarios y el mar, pero en esos hábitat viven colonizando copépodos y otros crustáceos. El hombre se suele infectar bebiendo agua contaminada, pero el microorganismo también puede transmitirse de persona a persona y en los países donde el cólera es endémico el hombre también constituye un importante reservorio. El cólera es más frecuente en verano por la mayor propagación del microorganismo en las aguas en esta estación del año.

El cólera causado por el serogrupo O1 es endémico en el área del golfo de Bengala, ha difundido epidémicamente por el Sudeste Asiático y ha ocasionado siete pandemias conocidas por África, Europa y América. Tras ellas en algunos países se ha retirado y en otros ha permanecido, haciéndose endémico. El O139 se halla restringido al subcontinente indio (**Figura 18-4** y **Recuadro 18-3**).

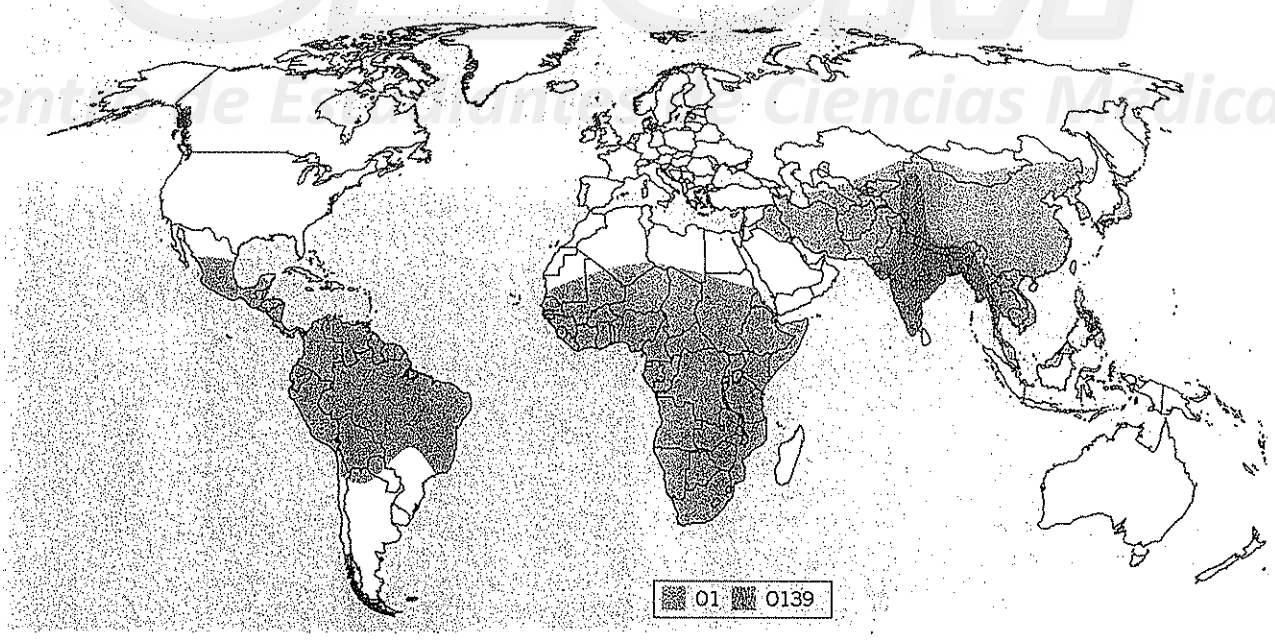


FIGURA 18-4 Distribución del cólera en el mundo.

Puede comprobarse la amplia distribución de *Vibrio cholerae* O1. La de *V. cholerae* O139 se limita al subcontinente indio coincidiendo con el O1. Las áreas geográficas afectadas varían con el tiempo, con la aparición de epidemias y con los casos importados.

Fuente: http://gamapserver.who.int/mapLibrary. Véase también: http://wwwnc.cdc.gov/travel.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 18-3

El cólera

En *Vibrio cholerae* del serogrupo O1 se han descrito tres serotipos Inaba (antígenos A y C), Ogawa (antígenos A y B) e Hikojima (antígenos A, B y C) y dos biotipos basándose en sus diferencias metabólicas, el «clásico» y «El Tor».

El cólera en los tiempos modernos –desde 1817– ha producido siete pandemias causadas por *V. cholerae* O1.

Las seis primeras causadas por el biotipo clásico, se originaron en el subcontinente indio y afectaron a Europa y América. La séptima pandemia se diferenció de las anteriores por estar causada por el biotipo El Tor iniciándose en 1961 en Indonesia. Ha sido una pandemia de larga duración que llegó a América del Sur en 1991 con una elevada tasa de ataque, pero menor mortalidad que otras epidemias en esos países. En África también dio lugar a numerosos casos.

En 1992 se detectó en Madrás (India) una epidemia de cólera que se extendió por la bahía de Bengala. Su singularidad radicaba en que el agente causal era un nuevo serogrupo toxigénico de *V. cholerae*, el O139. Esta epidemia ha quedado confinada a India y Bangla Desh donde coexiste con *V. cholerae* O1.

El cólera tiene dos formas de difusión: una está caracterizada por la aparición de una epidemia en un territorio más o menos amplio que puede alcanzar el nivel de pandemia, y la otra está representada por la aparición de casos esporádicos que se dan generalmente en las regiones donde se han producido epidemias. La frecuencia de los casos esporádicos depende de diversos factores, ambientales y de inmunidad de la población. Ocasionalmente se producen casos importados en países libres de la enfermedad.

Diagnóstico. El diagnóstico se hace por cultivo de las heces. El medio de TCBS es extraordinariamente específico (selectivo-diferencial) para las especies del género *Vibrio*. *V. cholerae* da lugar a unas colonias grandes de color amarillo y muy mucoides (**Figura 18-5** y **18-6**). La identificación se hace mediante pruebas metabólicas y serológicas (aglutinación en porta para la detección de los antígenos O1 y O139).

Tratamiento. La clave del tratamiento es la rehidratación. El microorganismo es sensible habitualmente a las tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina), quinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina), macrólidos (claritromicina, azitromicina) y cotrimoxazol.

Otros serotipos de *Vibrio cholerae*

Las cepas de *V. cholerae* que no pertenecen a los serotipos productores de toxina se denominan *V. cholerae* no O1/O139 o vibriones no causantes del cólera (en inglés: *non cholera vibrios*). Estas cepas pueden producir enteritis de pronóstico benigno, aunque se desconoce el mecanismo por el que la causan. También pueden producir infecciones de heridas cutáneas y otitis en bañistas.

Vibrio parahaemolyticus

Vibrio parahaemolyticus. Es un vibrión halófilo, que causa enteritis esporádica, pero por otros mecanismos patogénicos distintos a los de *V. cholerae*. La enteritis es menos grave que la del cólera. Se produce tras la ingesta de marisco donde este microorganismo tiene su reservorio natural. El período de incubación es de 12 a 24 h. Las cepas enteropatógenas producen una hemolisina denominada hemolisina de Kanagawa. También

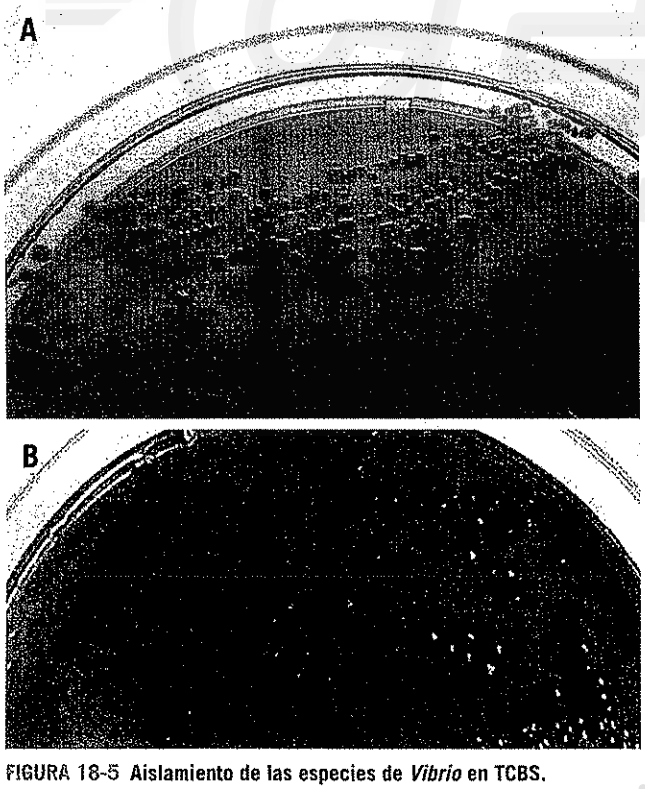


FIGURA 18-5 Aislamiento de las especies de *Vibrio* en TCBS.
Las colonias de *Vibrio cholerae* en el medio de TCBS (Agar tiosulfato, citrato, sales biliares) son amarillas debido a que fermentan la sacarosa presente en el medio (**A**) y las de *V. parahaemolyticus* verdes porque no fermentan la sacarosa (**B**).

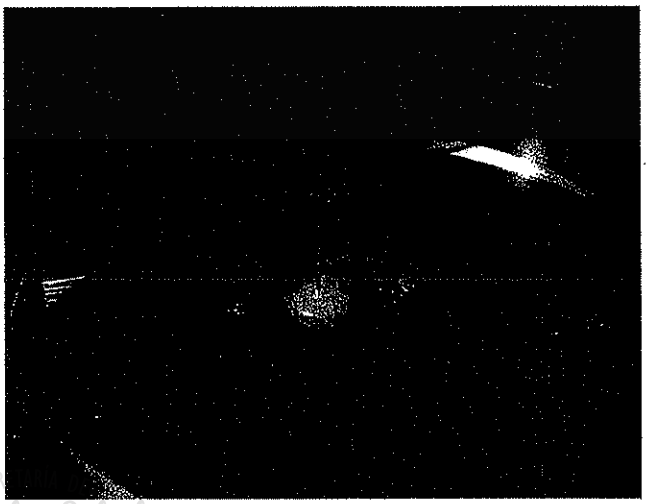


FIGURA 18-6 Prueba de la cuerda *(String test).*
Puede verse cómo las colonias de *Vibrio cholerae* son mucoides y forman filamentos al estirarlas con un asa.

-CECM-
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

causa infección de las heridas en bañistas. Es un patógeno muy frecuente en Asia Oriental y el Japón, y algunos serotipos han causado pandemias de enteritis.

Diagnóstico. Se hace por cultivo en el medio de TCBS. Este medio es rico en NaCl y permite el crecimiento de las especies halófilas (**Figura 18-5**) La identificación se hace mediante pruebas metabólicas.

Tratamiento. La bacteria es sensible a las tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina) y quinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina).

ASPECTOS DE INTERÉS

- ¿Recuerdas las características morfológicas y de cultivo de *Campylobacter jejuni*?
- Los pediatras ven con mucha frecuencia casos esporádicos de enteritis en niños. En nuestro medio los agentes más frecuentes son *Salmonella enterica*, *Campylobacter jejuni*, entre los virus *Rotavirus* y entre los parásitos *Giardia duodenalis*. La prevención o tratamiento de la deshidratación es esencial en todos los casos, pero el tratamiento antimicrobiano es diferente según el agente causal. ¿Con qué antibiótico tratarías la enteritis por campilobacter? ¿Está justificado el tratamiento antibiótico o solo la rehidratación?
- ¿Qué procesos patológicos causa *Helicobacter pylori*? ¿Cómo se detecta la colonización del estómago por esta bacteria?
- ¿Cuáles son las dos localizaciones principales en las que causan infección las diferentes especies del género *Vibrio*?
- ¿Conoces un medio de cultivo extraordinariamente útil para aislar las especies de *Vibrio* por ser muy selectivo y diferencial? ¿Sabrías diferenciar las colonias de *V. cholerae* de las de *V. parahaemolyticus*?
- Si un excelente y fiable microbiólogo te dijera que a tu paciente, que desde hace 48 h presenta un cuadro discreto de diarrea, se le ha aislado de las heces *Vibrio cholerae* y te consta que no ha salido de España, ¿tratarías y aislarías al paciente como afecto de cólera antes de que empeore? ¿Declararía el caso a la autoridad sanitaria?
- ¿Qué consideras prioritario en un paciente con cólera grave, la administración de antibióticos o la rehidratación?

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 19

Bacilos gramnegativos nutritivamente exigentes

- Introducción
- Género *Legionella*
- Género *Brucella*
- Género *Bordetella*
- Género *Haemophilus*
- Bacterias del grupo HACEK

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

Entre los bacilos gramnegativos de interés en patología infecciosa que han sido presentados en los capítulos precedentes destacan:

- Las enterobacterias como *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis* o *Salmonella enterica.*
- Los bacilos gramnegativos aerobios (también conocidos como «no fermentadores») como *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii* y otros.
- Las bacterias curvadas de los géneros *Campylobacter y Helicobacter.*
- Las vibrionáceas como *Vibrio cholerae.*

Además de estos grupos, existen otros bacilos gramnegativos de interés clínico, muy heterogéneos entre sí, la mayoría de los cuales son exigentes desde el punto de vista nutritivo ya que requieren nutrientes que no se hallan en los medios de cultivo usuales (microorganismos trofoespecíficos). Estos microorganismos pueden tener como hábitat natural el medio ambiente como *Legionella*, los animales como *Brucella, Francisella* y *Pasteurella* o el propio hombre como *Bordetella, Haemophilus* y el grupo HACEK.

GÉNERO *LEGIONELLA*

El género *Legionella* está formado por bacterias gramnegativas pleomórficas con aspecto de cocobacilo o de largos bacilos, dependiendo del medio de cultivo en el que se han desarrollado. Las formas cocoides tienen un tamaño entre 0,5 y 2 µm. Se tiñen mal por el método de Gram; sin embargo, en los tejidos se pueden observar mediante tinciones de plata.

Son aerobias estrictas y para su cultivo requieren medios enriquecidos con L-cisteína y hierro.

El género incluye más de 50 especies, siendo *Legionella pneumophila*, la que causa infección con mayor frecuencia. La neumonía es la infección característica de esta bacteria. Esta especie se ha dividido en más de 16 serotipos en función del antígeno O (lipopolisacárido). Las cepas del serotipo 1 son las que causan infección con mayor frecuencia seguidas de las del serotipo 6 (**Recuadro 19-1**).

Legionella micdadei es débilmente ácido-alcohol resistente cuando se la observa en los tejidos; pero pierde esta característica al cultivarse *in vitro.* Esta especie, como *L. bozemanii, L. dumoffii, L. gormanii* y *L. longbeachae* se aíslan raramente como causantes de infección.

Características del cultivo. Es interesante señalar que el agar sangre, que es el prototipo de los medios enriquecidos, no permite el crecimiento de las legionelas, que requieren medios ricos y suplementados con L-cisteína y hierro, como el agar BCYE (del inglés, *Buffered Charcoal Yeast Extract* con α-cetoglutárico). Esta característica se ha utilizado en la práctica para diferenciar las bacterias exigentes, que crecen en agar sangre, de las legionelas que crecen en BCYE, pero no en agar sangre (**Figura 19-1**).

Epidemiología. El reservorio natural de las legionelas lo constituyen las colecciones acuáticas, donde probablemente se hallan como parásitos intracelulares de protozoos como las amebas de vida libre, lo que, entre otras razones, explicaría que una bacteria nutritivamente exigente

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 19-1

Patogenia de la legionelosis

La legionelosis, cuya principal expresión patológica es la neumonía, está causada, preferentemente, por los serotipos 1 y 6 de la especie *Legionella pneumophila* y la gran mayoría de los casos tienen lugar en personas con patología previa de las vías respiratorias o inmunodeprimidos, por lo que parece que en la patogenia influye la virulencia de la cepa y la susceptibilidad del hospedador.

La legionelosis es una enfermedad infrecuente en relación a la abundancia con que se encuentran las legionelas en los medios acuáticos. Ello, probablemente, se debe a que para que se produzca la enfermedad se requiere tanto la susceptibilidad del hospedador, como la presencia de legionelas patógenas en los aerosoles así como la inhalación de una dosis mínima infectiva y por último un estado biológico de la bacteria que facilite la infectividad. La sospecha de la existencia de diferencias patogénicas entre las legionelas, incluso de la misma especie, está en correlación con los resultados obtenidos en modelos experimentales que han demostrado que no todas las cepas de *L. pneumophila* poseen la misma virulencia y que el estado (fase estacionaria, fase exponencial) y la procedencia de la bacteria (libre en el agua, en quistes de ameba) influye en la virulencia.

Por otra parte es posible que además de la inhalación, la microaspiración sea un mecanismo por el que las legionelas alcanzan el pulmón en cantidad suficiente para producir enfermedad; aunque un inóculo suficiente podría también alcanzarse con facilidad por inhalación de un quiste de ameba infectado o una pequeña partícula de biopelícula del medio acuático.

Al llegar al pulmón una cepa virulenta de *L. pneumophila* activa el complemento en la superficie de la bacteria donde el C3b actúa como una opsonina, siendo reconocido por el receptor CR3 de los macrófagos y a continuación la bacteria es fagocitada. También es fagocitada por un sistema independiente del complemento la fagocitosis espiral *(coiling phagocytosis)*. Es interesante señalar que las legionelas que han perdido su capacidad de penetrar a los macrófagos son menos virulentas en los modelos experimentales.

Tras su endocitosis *L. pneumophila* resiste la destrucción por estos fagocitos debido a que es capaz de bloquear la fusión del lisosoma con el fagosoma, multiplicándose en el macrófago y causando su muerte, saliendo al espacio extracelular donde de nuevo es fagocitada por otros macrófagos. Este ciclo se repite numerosas veces incrementando el número de legionelas y atrayendo más macrófagos y polinucleares neutrófilos. Aunque estos últimos probablemente poseen escasa o nula eficacia en la defensa.

Este proceso produce una importante reacción inflamatoria en el pulmón, con edema alveolar, mediada por citocinas proinflamatorias como el TNF-α, la IL-1 y otras.

La respuesta humoral es poco importante como mecanismo de defensa, siendo la respuesta celular de tipo Th1 la que activa los macrófagos, revirtiendo el proceso a favor de los fagocitos (Th1 → IFN-γ → macrófago), que finalmente pueden erradicar el microorganismo.

De la capacidad patógena de *L. pneumophila* se ha responsabilizado a una enorme cantidad de factores de virulencia, que entre otros incluyen adhesinas y varios sistemas de secreción del que destaca el Dot/Icm (un sistema de secreción de tipo IV, que desde la vacuola fagocitaria inyecta diferentes proteínas al citoplasma de las células, las cuales realizan funciones como el bloqueo de la fusión fagosoma lisosoma, el bloqueo del programa de la apoptosis del fagocito y otras.

Los mecanismos de patogenicidad y los factores de virulencia de otras especies de legionela son escasamente conocidos.

La patogenia exacta de la fiebre de Pontiac se desconoce, probablemente se debe a una respuesta de hipersensibilidad a antígenos de las legionelas; pero podría deberse a otros alergenos microbianos inhalados, en particular el lipopolisacárido libre existente en las aguas u otros antígenos presentes en el medio acuático.

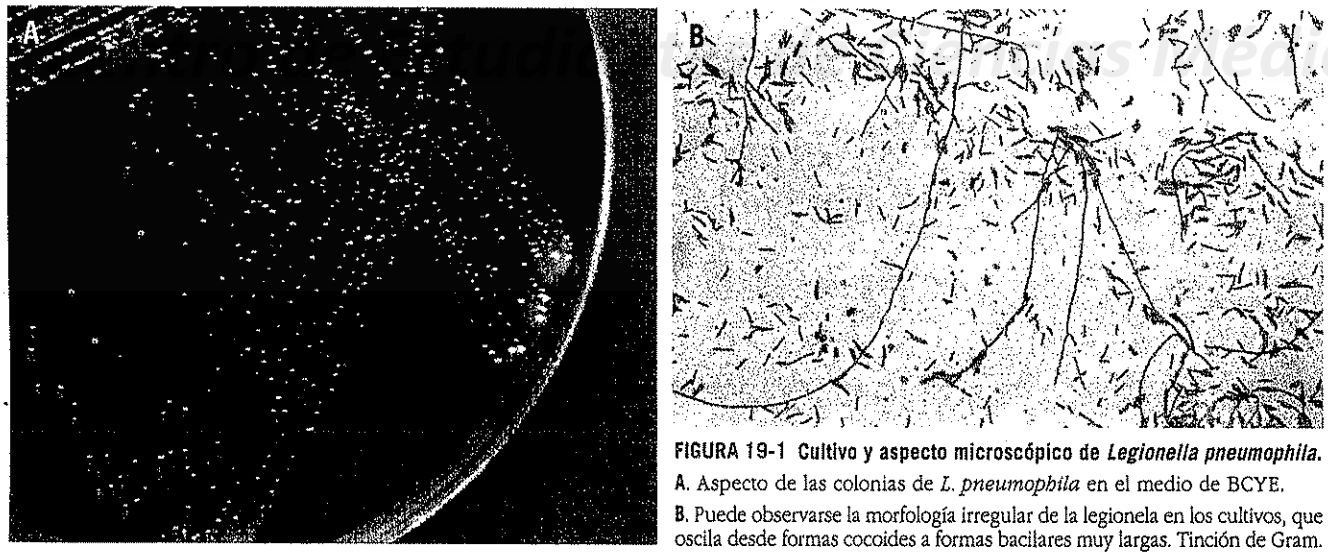


FIGURA 19-1 Cultivo y aspecto microscópico de *Legionella pneumophila*.

A. Aspecto de las colonias de *L. pneumophila* en el medio de BCYE.

B. Puede observarse la morfología irregular de la legionela en los cultivos, que oscila desde formas cocoides a formas bacilares muy largas. Tinción de Gram.

tenga su hábitat en el agua de los depósitos y calefacciones domésticas o industriales y fuentes ornamentales.

Las legionelas alcanzan al hombre por inhalación de vapor de agua contaminado, produciendo una neumonía o un síndrome febril denominado fiebre de Pontiac.

La legionelosis puede aparecer en forma de casos esporádicos o brotes y ser de origen comunitario o producirse en instituciones. Se han descrito epidemias en instituciones como hospitales, hoteles y otras a partir de aerosoles de las duchas o de otro origen, y en barrios

CECIM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

de ciudades por vapor de agua contaminado producido y eliminado a la atmósfera desde industrias, fuentes u otros focos. No se transmite de persona a persona.

Patología. Existen dos formas clínicas mayores, la legionelosis y la fiebre de Pontiac.

Legionelosis. La enfermedad típica causada por *L. pneumophila*, denomina legionelosis o enfermedad de los legionarios, es una neumonía, generalmente multilobar, con derrame pleural en el 30 al 60% de los casos. Su evolución es generalmente grave, con afectación sistémica, ya que se afecta el tubo digestivo, el hígado y el sistema nervioso central. Son características la fiebre alta (≥40 °C), la cefalea intensa, la diarrea, la hiponatremia, la alteración de las pruebas hepáticas y la hematuria.

La enfermedad es más frecuente en personas mayores, en especial con tabaquismo, broncopatía crónica, o inmunosupresión. La mortalidad es elevada, en particular cuando afecta a pacientes inmunodeprimidos.

Fiebre de Pontiac. La fiebre de Pontiac se caracteriza clínicamente por un síndrome febril seudogripal de 3 a 5 días de evolución. No se produce neumonía. Generalmente se presenta de forma epidémica. Posee un buen pronóstico ya que la enfermedad es autolimitada y en la práctica la mortalidad es inexistente.

Diagnóstico. La detección de antígeno en la orina por técnicas inmunológicas (inmunocromatografía o EIA) es una técnica sensible, específica y muy rápida, que permite obtener resultados en menos de una hora. La limitación de esta técnica es que solo detecta las infecciones por *L. pneumophila* del serotipo 1; sin embargo, la mayoría de las infecciones están causadas por esta especie y este serotipo.

El cultivo en medio de BCYE debe complementar siempre a la técnica de detección de antígeno, para poder diagnosticar las infecciones causadas por serotipos o especies que no se detectan por las técnicas inmunológicas comercializadas. Además las cepas aisladas por cultivo permitirán realizar estudios epidemiológicos (identificar un brote, correlacionar una cepa aislada de un enfermo con su fuente, etc.); sin embargo, las colonias tardan más de tres días en aparecer. Una vez que se ha constatado que la bacteria es morfológicamente compatible con legionela (Gram), que crece en BCYE y no en agar-sangre y que es aerobia estricta, la identificación se confirma mediante tipificación antigénica por aglutinación en porta o inmunofluorescencia.

El examen microscópico del esputo teñido por el método de Gram no es útil para el diagnóstico debido a que las legionelas no se observan bien con esta tinción. La tinción de Giménez mejora un poco los resultados del Gram. La tinción del esputo con anticuerpos fluorescentes específicos es poco sensible (30-70%) y presenta reacciones cruzadas con otras bacterias. Por ello, el examen directo no suele utilizarse para el diagnóstico de la legionelosis.

Tratamiento. Las infecciones por legionela deben tratarse prontamente con macrólidos (claritromicina o azitromicina) o quinolonas (ciprofloxacina o levofloxacina).

GÉNERO *BRUCELLA*

El género *Brucella* está formado por cocobacilos gramnegativos pequeños, aerobios estrictos, que crecen lentamente, en medios usuales. El género incluye varias especies, siendo *Brucella melitensis* la más frecuente en nuestro medio y la que produce patología más grave (Tabla 19-1).

Epidemiología. *B. melitensis* tiene como reservorio a las cabras y las ovejas a las que produce diversos procesos patológicos, principalmente el aborto epidémico. La bacteria suele hallarse en abundancia en la placenta de las hembras parturientas infectadas y también se elimina con la leche. Las brucelas constituyen un claro ejemplo de zoonosis (enfermedades de los animales transmisibles a los humanos).

La transmisión se produce principalmente por la ingesta de productos lácteos contaminados (leche no pasteurizada y queso). Ocasionalmente se transmite por inhalación o contacto con restos de material del aborto de los animales altamente contaminados. Al transmitirse mayoritariamente por la leche y sus derivados, la enfermedad se ha erradicado en el medio urbano donde se consumen estos productos pàsteurizados.

La enfermedad es frecuente en las zonas rurales de países ganaderos.

Patología. Las bacterias ingeridas, después de atravesar la barrera intestinal y multiplicarse en los linfáticos regionales, dan lugar a una bacteriemia persistente. El cuadro es esencialmente febril («fiebres de Malta») y se acompa-

TABLA 19-1

Especies del género *Brucella*

Especie	Reservorio	Incidencia	Cuadro clínico
Brucella melitensis	Ganado caprino y ovino	Frecuente	Grave
Brucella abortus	Ganado bovino	Frecuente	Moderado
Brucella suis	Suidos (cerdos)	Poco frecuente	Moderado
Brucella canis	Cánidos	Poco frecuente	Benigno

La especie más frecuente en la cuenca mediterránea es *Brucella melitensis*. También se halla en México, Argentina y Perú y en menor proporción en África, Oriente Medio, India, China y Oceanía.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

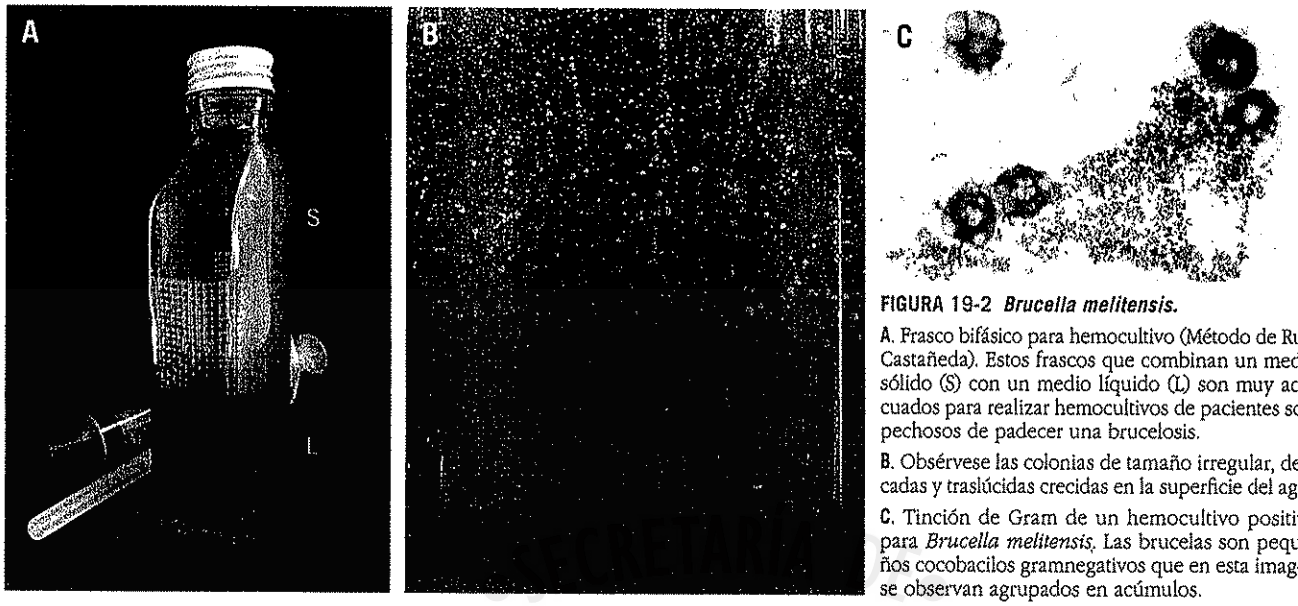


FIGURA 19-2 ***Brucella melitensis.***

A. Frasco bifásico para hemocultivo (Método de Ruiz Castañeda). Estos frascos que combinan un medio sólido (S) con un medio líquido (L) son muy adecuados para realizar hemocultivos de pacientes sospechosos de padecer una brucelosis.

B. Obsérvese las colonias de tamaño irregular, delicadas y traslúcidas crecidas en la superficie del agar.

C. Tinción de Gram de un hemocultivo positivo para *Brucella melitensis*. Las brucelas son pequeños cocobacilos gramnegativos que en esta imagen se observan agrupados en acúmulos.

ña de afectación del estado general con abatimiento y artromialgias. La fiebre, al bajar por la noche causa una abundante sudoración. A través de la bacteriemia las brucelas pueden afectar prácticamente cualquier órgano, pero preferentemente al sistema reticuloendotelial, a los huesos (espondilitis), al sistema nervioso central (meningitis) y a las válvulas cardíacas (endocarditis).

Tras la infección aguda, las bacterias dada su capacidad para persistir en los macrófagos tras ser fagocitadas (porque inhiben la fusión del fagosoma con el lisosoma), permanecen latentes en los tejidos del sistema reticuloendotelial (ganglios linfáticos, bazo, hígado y médula ósea) lo que les faculta para producir infecciones crónicas y recidivantes.

La brucelosis tiene un pronóstico reservado y en ocasiones grave, particularmente cuando se producen metástasis hematógenas que, afortunadamente, son poco frecuentes.

Diagnóstico. El método más concluyente para el diagnóstico de la brucelosis activa es el hemocultivo (**Figura 19-2**). Además debe procederse a cultivar las muestras clínicas de otros focos de infección, si existen, como el líquido cefalorraquídeo, el pus de las espondilitis y de las articulaciones. El material sospechoso de contener brucelas y los cultivos de estos organismos deben manipularse con gran precaución en cabinas de bioseguridad de clase II y nivel de contención 3.

Las brucelas se identifican por ser cocobacilos gramnegativos, aerobios estrictos, oxidasa y ureasa positivas. La identificación se confirma mediante aglutinación frente a antisueros específicos (serotipado).

Los animales y los humanos tras la infección desarrollan anticuerpos contra los antígenos del lipopolisacárido (antígeno O), por ello el diagnóstico también puede hacerse por serología. Existen diversas pruebas serológicas, pero las más utilizadas son la seroaglutinación en

RECUADRO 19-2
Otros bacilos gramnegativos de reservorio animal

Pasteurella multocida, es un cocobacilo gramnegativo, no exigente desde el punto de vista nutritivo, aerobio y anaerobio facultativo, que se encuentra en la cavidad oral de diversos animales. Causa infecciones de la piel y tejidos blandos como consecuencia de mordeduras de animales de compañía como perros y gatos y en la mayoría de los casos, sorprendentemente, son infecciones monomicrobianas, causadas únicamente por esta bacteria.

P. multocida es sensible a la penicilina, a cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas y doxiciclina. Debido a la detección de algunas cepas productoras de betalactamasa se recomienda la amoxicilina-ácido clavulánico como tratamiento empírico.

Francisella tularensis es un cocobacilo gramnegativo exigente cuyo variado reservorio lo constituye los conejos y otros lagomorfos, roedores, gatos y garrapatas. Puede hallarse en carnes poco cocidas, aguas o polvo contaminados.

La bacteria es muy virulenta y posee una dosis infectante mínima muy baja. La enfermedad denominada tularemia da lugar a diferentes cuadros clínicos, dependientes de la vía de penetración al organismo humano.

Cuando penetra a través de abrasiones de la piel causa una pápula cutánea que se úlcera y se acompaña de importantes adenopatías satélites (forma ulceroganglionar). Cuando se infectan los ojos por contacto se produce un cuadro oculoganglionar, caracterizado por conjuntivitis y lesiones granulomatosas palpebrales con adenopatías preauriculares. Cuando el microorganismo penetra por inhalación se produce un cuadro neumónico. Frecuentemente, desde estas localizaciones o con puerta de entrada desconocida se produce un cuadro de septicemia tifódica. En cualquier caso el paciente esta febril, abatido, obnubilado y con cefalea.

El diagnóstico se hace por cultivo en medios enriquecidos con cisteína y factor V que pueden hacerse selectivos por la incorporación de antibióticos. Su crecimiento es lento (3-7 días). Este microorganismo debe manipularse con las mismas precauciones que las brucelas (nivel de contención 3).

F. tularensis es sensible a los aminoglucósidos (gentamicina) y fluoroquinolonas (ciprofloxacina).

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

tubo y el Rosa de Bengala, que es una aglutinación en porta, cuyo resultado se obtiene en minutos. En las formas agudas aparece un título de anticuerpos alto que en ambientes no endémicos posee gran valor diagnóstico; pero en zonas rurales endémicas, las personas que están en contacto con el ganado pueden presentar títulos relativamente elevados sin infección activa; además, la serología es poco útil para el diagnóstico de las reactivaciones.

Tratamiento. La brucelosis se trata con tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina) asociadas o no con aminoglucósidos (estreptomicina, gentamicina).

Otras bacterias patógenas de reservorio animal son *Pasteurella* y *Francisella* (**Recuadro 19-2**).

GÉNERO *BORDETELLA*

Bordetella pertussis

Es un cocobacilo gramnegativo de pequeño tamaño, aerobio estricto. Crece lentamente en medios preferentemente enriquecidos, pero que contengan almidón o carbón para eliminar las sustancias tóxicas del propio medio de cultivo que inhiben su crecimiento.

Epidemiología. *B. pertussis* es un microorganismo de distribución universal que tiene como único hospedador al hombre, al que causa la tos ferina que es una infección localizada en el árbol respiratorio. El microorganismo se transmite por vía aérea. La mayoría de las infecciones se dan en la infancia.

Clínica. La tos ferina es una enfermedad local del árbol respiratorio acompañada de síntomas generales graves. No se produce bacteriemia. Los primeros síntomas que aparecen tras una semana de incubación son semejantes a un resfriado con tos, rinorrea, mal estado general y fiebre. Constituyen el período catarral que dura de una a dos semanas, siendo el período de mayor transmisibilidad del microorganismo. Sigue el período paroxístico que dura una o dos semanas y se caracteriza por una tos paroxística que acaba en una inspiración estridulosa. Finalmente se alcanza el período de convalecencia en el que van mejorando los síntomas hasta desaparecer; este estadio es generalmente prolongado ya que la tos puede persistir hasta un mes.

Diagnóstico. El diagnóstico se hace mediante cultivo de un aspirado nasofaríngeo en medios específicos con glicerol y sangre o con carbón y con penicilina o cefalexina a las que es resistente la bordetela, para obtener un medio selectivo como el de Regan-Lowe que ha sustituido al clásico de Bordet-Gengou. La incubación debe prolongarse durante una a dos semanas. La identificación de las colonias se hace por pruebas metabólicas y por aglutinación con antisueros específicos.

Hay que destacar que actualmente el método de diagnóstico más sensible y rápido es la detección de fragmentos específicos del genoma mediante técnicas de amplificación (PCR).

Tratamiento y profilaxis. *B. pertussis* es sensible a los macrólidos (eritromicina y otros) que son los medicamentos de elección.

La disposición de una vacuna acelular eficaz ha hecho que esta enfermedad disminuya en nuestro medio. La vacuna acelular está formada por diferentes componentes estructurales de la bacteria (pertactina, hemaglutinina y toxina pertussis). Las vacunas celulares completas inactivadas presentan mayor toxicidad.

La vacunación sistemática en la infancia, probablemente, es una de las causas por la que actualmente esta infección se detecta más en adultos jóvenes.

GÉNERO *HAEMOPHILUS*

El género *Haemophilus* incluye varias especies de interés en patología. Está formado por cocobacilos gramnegativos pequeños (0,3 × 1-2 µm); exigentes en factores nutritivos presentes en la sangre, de ahí su nombre (*haemo* sangre, *philus* afinidad). Estos factores son la hemina (factor X) y el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD o factor V); algunas especies requieren ambos factores y otras solo uno. Son aerobios y anaerobios facultativos, algunas especies son capnófilas.

Las especies más importantes son *H. influenzae* que causa diversos procesos de gravedad variable y *H. ducreyi* causante del chancro blando.

Haemophilus influenzae

H. influenzae es un bacilo gramnegativo pleomórfico, que posee las características propias del género. Tiene una cápsula polisacárida que ha permitido dividir esta especie en 6 serotipos (a-f). Para su crecimiento requiere los dos factores que se hallan en la sangre X y V por lo que debe cultivarse en agar chocolate, que es un medio con sangre lisada por el calor que contiene ambos factores (v. más adelante).

La cápsula y varias adhesinas son consideradas factores de virulencia.

Patología. *H. influenzae* coloniza de forma intermitente la orofaringe y ocasionalmente produce enfermedad. Causa dos tipos de infección; la invasiva o sistémica y las no invasivas. Estas infecciones son más frecuentes en los niños entre 6 meses y 6 años. En las formas invasivas el microorganismo atraviesa la mucosa faríngea llegando a la sangre, produce bacteriemia y puede alcanzar las meninges causando meningitis. En los niños y los ancianos también puede producir neumonía por

SECRETARÍA DE Formación de Estudiantes
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 19-3
Fiebre purpúrica brasileña

La historia de *Haemophilus aegyptius* es apasionante. Considerado primero como una especie causante de conjuntivitis, después se constató mediante estudios genéticos que no era más que una variedad (biogrupo) de *H. influenzae* (*H. influenzae* biogrupo *aegyptius*). Su limitada patogenicidad en relación a *H. influenzae* se atribuyó a la ausencia de cápsula.

Sin embargo, en 1984 se detecto en Brasil, principalmente en niños de 1 a 4 años, una epidemia de casos de sepsis gravísima acompañada de shock y extensas hemorragias, que aparecía tras una conjuntivitis purulenta, proceso que se denominó «fiebre purpúrica brasileña». Posteriormente se han detectado casos esporádicos y epidémicos y se han descrito casos menos graves.

El proceso estaba causado por un clon de *H. influenzae* biogrupo *aegyptius* carente de cápsula, pero portando un plásmido característico y 16 fragmentos cromosómicos específicos de este clon.

No se ha podido determinar los factores que confieren la gran virulencia a este clon; pero los datos de que se dispone sugieren que si bien la cápsula es un importante factor patogénico, en muchos microorganismos la patogenicidad se debe a un complejo conjunto de interacciones de diversos factores de virulencia, unos conocidos y muchos otros, como en este caso, desconocidos.

vía aérea. Ambas son infecciones invasivas muy graves con fiebre y manifestaciones clínicas que dependen de la localización de la infección y de la edad.

Una forma muy grave de infección en los niños de 2 a 4 años de edad es la epiglotitis, que es una celulitis del tejido supraglótico que obstruye la vía respiratoria y puede causar la muerte por asfixia. Cursa con fiebre y evidentes signos de obstrucción respiratoria (tiraje y estridor), así como afectación del estado general. Se puede acompañar de bacteriemia. Constituye una urgencia médica de primer orden y requiere el traslado urgente del paciente al hospital. Estas infecciones invasivas, sistémicas, están producidas principalmente por el serotipo b.

Los otros serotipos de *H. influenzae* diferentes del b, y en particular las cepas no capsuladas –por tanto no tipables– son mucho menos virulentas y por ello las infecciones sistémicas causadas por estas cepas son muy poco frecuentes. Sin embargo, tras la gran disminución de las infecciones por el serotipo b como consecuencia de la vacunación han incrementado las infecciones por otros serotipos. Las infecciones en los ancianos y broncópatas crónicos están causadas por cepas no capsuladas que en algunos casos producen neumonías graves.

Las infecciones no invasivas como las otitis, sinusitis y conjuntivitis, están causadas por cepas no capsuladas y son menos graves. Estas cepas se adhieren al epitelio respiratorio por medio de una adhesina produciendo una invasión local con importante reacción inflamatoria, pero no tienen capacidad de atravesar la barrera y llegar a la sangre.

En términos nemotécnicos puede decirse que el hábitat natural de *H. influenzae*, (orofaringe), y su capacidad patógena (neumonía, bacteriemia, meningitis, así como otitis, conjuntivitis y sinusitis) es semejante a la del neumococo. Además, ambas bacterias poseen cápsula como factor de virulencia que les permite eludir la fagocitosis.

Epidemiología. *H. influenzae* se halla en la orofaringe de las personas sanas, transmitiéndose por vía aérea (gotitas de saliva). Es importante destacar que la frecuencia de estas infecciones depende de diversos factores; así la meningitis por *H. influenzae* siempre ha sido más frecuente en los países nórdicos que en los de la cuenca mediterránea; pero la vacuna conjugada ha hecho disminuir su frecuencia de modo espectacular en todos los países donde se ha implementado.

En Brasil, en 1984 se describió una forma clínica de infección por *H. influenzae* muy grave, denominada fiebre purpúrica (**Recuadro 19-3**).

Diagnóstico. El diagnóstico de las infecciones por *Haemophilus influenzae* se hace mediante examen microscópico y cultivo de la muestra obtenida del foco de infección (esputo, LCR, sangre).

El cultivo debe hacerse en agar chocolate por sus requerimientos en hemina y NAD.

Si bien el agar chocolate puede prepararse añadiendo a un medio de base la hemina y el NAD, obtenidos en el comercio, también puede prepararse añadiendo sangre a un tubo con agar usual fundido y calentando hasta que se lisan las células sanguíneas vertiéndolo después en una placa de Petri. El calentamiento es necesario porque si bien el factor X (hemina) se halla libre en la sangre, el factor V (NAD) solo puede obtenerse lisando las células sanguíneas mediante el calor. El calentamiento, además, inactiva enzimas termolábiles de la sangre que hidrolizan al NAD. Este calentamiento comporta que la sangre adquiera un color «chocolate» que da el nombre al medio (**Figura 19-3**).

La identificación presuntiva se orienta por el Gram y se confirma estudiando la necesidad de los factores X y V para el crecimiento de la bacteria aislada.

En las cepas capsuladas puede determinarse el serotipo que confirma la identificación.

Tratamiento y profilaxis. *H. influenzae* es naturalmente sensible a los betalactámicos (ampicilina, cefotaxima y ceftriaxona), al cotrimoxazol y a las fluoroquinolonas (ciprofloxacina y levofloxacina). La resistencia adquirida a la ampicilina por producción de betalactamasa es elevada.

Existe una vacuna conjugada muy eficaz preparada con el antígeno capsular del serotipo b, que es el prevalente en las infecciones humanas en todo el mundo y que ha disminuido la incidencia de esta enfermedad en los países en los que se administra.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

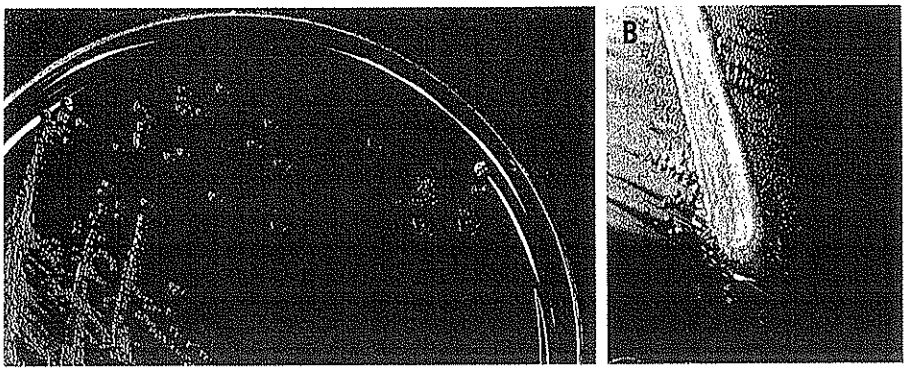


FIGURA 19-3 ***Haemophilus influenzae.***

A. Colonias de *H. influenzae* en el medio de agar chocolate rico en factor X y V. Obsérvese el aspecto y color de la sangre calentada («chocolateada»).

B. En agar sangre *H. influenzae* dispone de hemina (factor X) pero no de NAD (factor V) por lo que no puede crecer. Sin embargo, las colonias de estafilococo producen este factor que es utilizado por *H. influenzae* para crecer en agar sangre (fenómeno del satelitismo).

Haemophilus ducreyi

H. ducreyi requiere factor X para crecer, por ello y por su semejanza morfológica a los hemófilos se ha clasificado en este género, aunque por su distancia genética con las otras especies de este género, en un futuro probablemente será reclasificado.

Causa una enfermedad de transmisión sexual, el chancroide o chancro blando. Se caracteriza por la aparición en los genitales o en la región perianal de una pápula eritematosa que se ulcera, es dolorosa y da lugar a una linfadenomegalia satélite. El período de incubación es de 5 a 7 días y las lesiones se observan con más frecuencia en los varones (v. **Recuadro 49-2**).

Diagnóstico. La tinción de Gram y el cultivo son muy poco sensibles. La muestra clínica es el exudado de la úlcera o de un aspirado ganglionar. Debido a las complejas exigencias nutricionales de esta bacteria, la muestra debe sembrarse en agar chocolate con suero bovino fetal y vancomicina, incubado a 33 °C en atmósfera hipercápnica (5% de CO_2), durante 7 a 10 días.

Las técnicas de amplificación genética (PCR) se están introduciendo para el diagnóstico de esta infección por su mayor sensibilidad.

BACTERIAS DEL GRUPO HACEK

Las bacterias del grupo HACEK pertenecen a cinco géneros *Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella y Kingella* cuya taxonomía ha sufrido últimamente diversos cambios (**Tabla 19-2**) Estas bacterias son cocobacilos gramnegativos que se hallan en la boca y la orofaringe de las personas sanas. Son nutritivamente exigentes por lo que deben sembrarse en medios de cultivo ricos y en atmósfera hipercápnica; su crecimiento es lento necesitándose varios días para visualizar las colonias.

Además de compartir su hábitat natural y las características de exigencia nutricional, los microorganismos de este grupo causan un cuadro clínico similar. Generalmente se trata de una bacteriemia tras manipulaciones dentarias u orofaríngeas que en personas con valvulopatía causan una endocarditis de evolución subaguda, habitualmente grave, aunque suelen responder al tratamiento antibiótico. En algún caso pueden localizarse por vía hemática en otros territorios ocasionando infecciones osteoarticulares que están producidas principalmente por *Kingella kingae* y particularmente en niños. También causan infecciones cutáneas por mordedura humana, en particular *Eikenella corrodens* y *K. kingae.*

Otras bacterias gramnegativas exigentes

En la **tabla 19-3** se presentan tres especies del género *Bartonella* que tienen un amplio reservorio animal, transmitidas al hombre por contacto directo o por insectos. *B. bacilliformis*, transmitida por flebótomos, causa una enfermedad de perfil específico (enfermedad de Carrión) restringida a algunas regiones de los Andes. *B. quintana* causa dos procesos muy diferenciados según afecte a personas sanas (síndrome febril recurrente cada 5 días) o a inmunodeprimidos (lesiones vasculares de angiomatosis bacilar). Su reservorio es humano y la transmisión por piojos. *B. henselae* también causa angiomatosis y una lesión cutánea con linfadenomegalia regional crónica tras un arañazo de gato. Estos animales son su reservorio. La bacteria también puede transmitirse por pulgas.

Otras especies de este grupo son *Afipia felis,* las diversas especies de *Capnocytophaga* clasificadas en dos grupos DF-1 y DF2 y *Streptobacillus moniliformis.*

TABLA 19-2

Nomenclatura de las especies bacterianas que constituyen el grupo HACEK

Nombre antiguo	Nombre actual
Haemophilus aphrophilus	*Aggregatibacter aphrophilus*
Haemophilus paraphrophilus	*Aggregatibacter aphrophilus*
Actinobacillus actinomycetemcomitans	*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*
Cardiobacterium hominis	*Cardiobacterium hominis*
Eikenella corrodens	*Eikenella corrodens*
Kingella kingae	*Kingella kingae*

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 19-3

Otros bacilos gramnegativos exigentes

Especie	Reservorio	Cuadro clínico
Bartonella bacilliformis	Humano	Bartonelosis: fiebre de Oroya, verruga peruana
Bartonella quintana	Humano	Fiebre de las trincheras (fiebre de los 5 días) Angiomatosis bacilar[a]
Bartonella henselae	Gatos	Enfermedad por arañazo de gato[b] Angiomatosis bacilar[a]
Afipia felis	Gatos	Enfermedad por arañazo de gato[b]
Capnocytophaga spp.	DF-1: cavidad oral del hombre	Periodontitis, bacteriemia y endocarditis
	DF-2: cavidad oral de gatos y perros	Infección por mordedura de gatos y perros
Streptobacillus moniliformis	Ratas y otros roedores	Fiebre por mordedura de rata

[a]La angiomatosis es una lesión angioproliferativa sacciforme llena de sangre que cuando se localiza en la piel es visible.
[b]Se caracteriza por una pápula o pústula en el lugar de la inoculación y una adenomegalia regional dolorosa.

ASPECTOS DE INTERÉS

- Los microorganismos descritos en este capítulo: *Legionella, Brucella, Francisella, Pasteurella, Bordetella, Haemophilus* tienen diferentes reservorios vías de transmisión y capacidad patógena. Haz una tabla que recoja esos aspectos.
- ¿Qué factores por parte de la bacteria y por parte del paciente son necesarios para que se produzca una legionelosis? ¿Crees que *Legionella pneumophila* es un patógeno primario? Justifica tu punto de vista.
- La brucelosis generalmente se manifiesta como un síndrome febril indiferenciado, sin focalidad. En la forma aguda el paciente puede estar en fase bacteriémica. La sospecha de la enfermedad puede ser difícil si no se pregunta por los antecedentes epidemiológicos que son el contacto con el ganado y el consumo de productos lácteos y sus derivados no pasteurizados. ¿Cuál es el método más concluyente para el diagnóstico de la enfermedad en la fase aguda?
- ¿Tiene el mismo valor un título moderadamente elevado de anticuerpos en la prueba de aglutinación para brucela en una persona que trabaja en el campo en contacto con animales que en un residente en la ciudad? ¿Por qué?
- La brucelosis y la tularemia tienen una característica clínica diferente del resto de las bacterias de este capítulo que es la evolución crónica y la aparición de recidivas. ¿A qué se debe?
- Puede ser interesante recordar unas pocas cosas de la tos ferina: *1)* su agente causal; *2)* el cuadro clínico característico para diferenciarla de otros procesos respiratorios; *3)* su deriva durante los últimos años en la edad de aparición, y, sobre todo, *4)* el método diagnóstico de elección.
- Si la palabra «*haemo-philus*» define a las bacterias que necesitan sangre para su crecimiento. ¿Por qué *Haemophilus influenzae* no crece en agar sangre? ¿Qué relación tiene este hecho con el fenómeno del satelitismo?
- *Haemophilus influenzae* ha atraído el interés del mundo sanitario, en particular, de los países ricos del hemisferio norte. Allí, las infecciones causadas por este microorganismo eran muy prevalentes, dando lugar a cuatro enfermedades invasivas muy graves, amén de bronquitis, sinusitis y otitis. En la cuenca mediterránea la enfermedad no ha sido tan prevalente. ¿Cuáles son los cuatro procesos graves y cómo se ha disminuido su elevada incidencia en esos países?
- ¿Qué patología más frecuente causan las bacterias de la flora comensal que conforman el grupo HACEK? ¿Cómo se diagnostican esas infecciones?

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 20

Bacterias anaerobias

- Introducción
- Bacterias anaerobias no esporuladas
- Bacterias anaerobias esporuladas: género *Clostridium*

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

INTRODUCCIÓN

Las bacterias anaerobias estrictas se caracterizan por crecer únicamente en atmósfera carente de oxígeno (atmósfera anaerobia). El oxígeno atmosférico no solo impide su crecimiento, sino que con frecuencia las mata en un corto período de tiempo.

Entre las bacterias anaerobias estrictas se incluyen cocos y bacilos grampositivos y gramnegativos. Los clostridios son un grupo de bacilos grampositivos anaerobios esporulados que tienen gran interés en patología infecciosa.

Las bacterias anaerobias forman parte destacada de la microbiota normal del organismo humano. Se hallan en las zonas corporales donde hay una baja tensión de oxígeno: los espacios gingivodentarios, las criptas amigdalares, y en gran abundancia en el intestino. En el ciego se alcanzan concentraciones de 10^8 bacterias anaerobias por gramo de heces, hallándose en una proporción de cien a mil veces superior a la de las bacterias facultativas como *Escherichia coli* o los enterococos.

En la **tabla 20-1** se muestran algunas de las especies de bacterias anaerobias de mayor importancia médica.

TABLA 20-1

Principales bacterias anaerobias de interés clínico

Género	Especie
Cocos grampositivos (GP) y gramnegativos (GN)	
Peptostreptococcus (GP)	*P. anaerobius, P. micros, P. asaccharolyticus*
Peptococcus (GP)	*P. niger*
Finegoldia (GP)	*F. magna*
Veillonella (GN)	*V. parvula*
Bacilos gramnegativos	
Bacteroides	*B. fragilis, B. thetaiotaomicron, B. ovatus, B. vulgatus,* y otros
Prevotella	*P. melaninogenica, P. intermedia, P. denticola, P. distens, P. buccae*
Porphyromonas	*P. endodontalis, P. gingivalis, P. asaccharolytica*
Fusobacterium	*F. nucleatum, F. necrophorum*
Otros: *Capnocytophaga, Leptotrichia*	
Bacilos grampositivos no esporulados	
Propionibacterium	*P. acnes*
Lactobacillus	*L. rhamnosus*
Mobiluncus	*M. curtisii, M. mulieris*
Actinomyces	*A. israelii* y otras
Otros: *Eubacterium, Bifidobacterium*	
Bacilos grampositivos esporulados	
Clostridium	*C. perfringens, C. septicum, C. novyi, C. histolyticum, C. tetani, C. botulinum, C. difficile,*

BACTERIAS ANAEROBIAS NO ESPORULADAS

Cocos grampositivos y gramnegativos

Se han descrito varios géneros de cocos grampositivos anaerobios causantes de infección. Entre las más frecuentes están los géneros *Peptostreptococcus, Peptococcus* y *Finegoldia*. Se observan al Gram como pequeños cocos grampositivos que forman parejas, cadenas o discretas agrupaciones.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

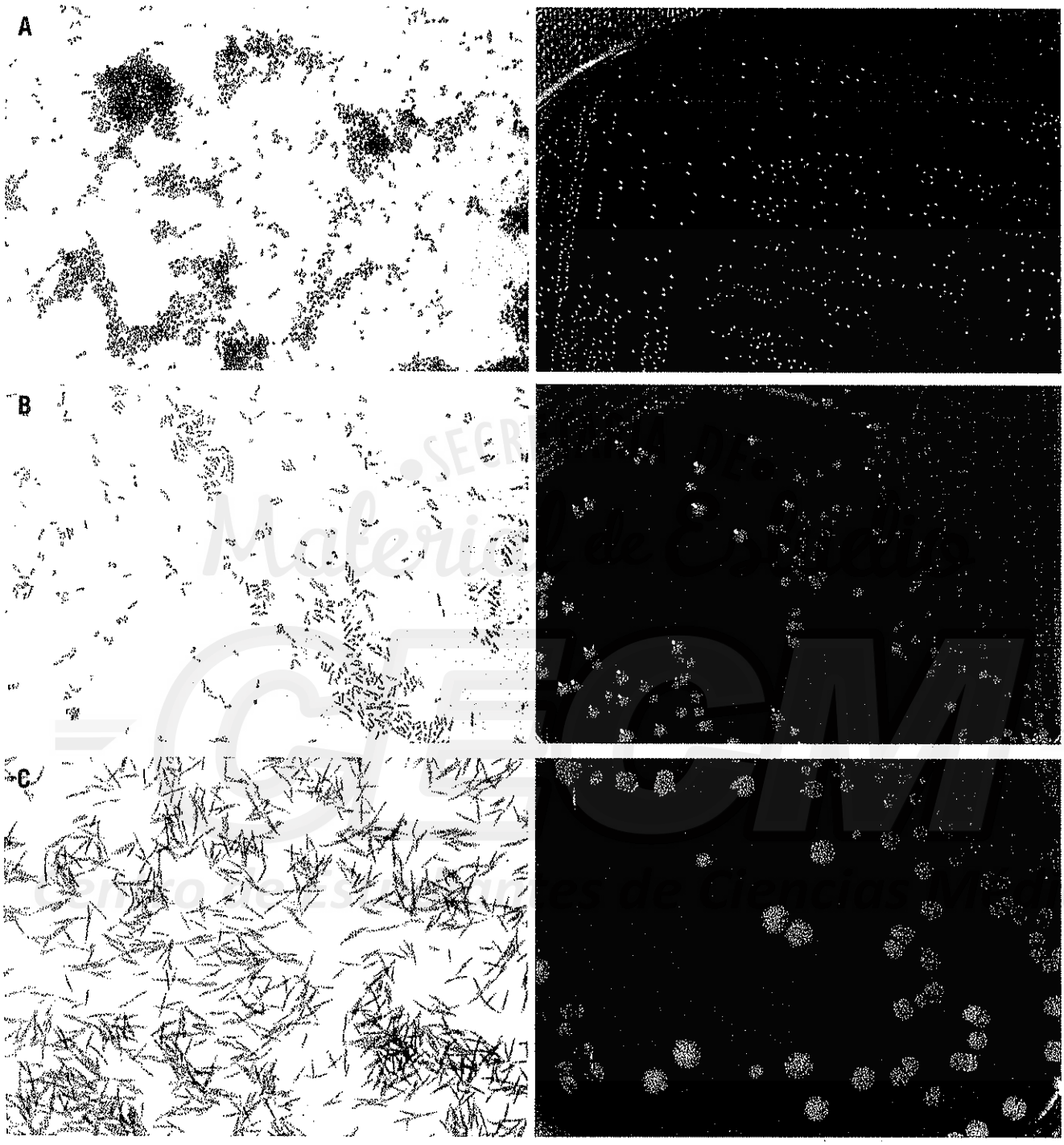


FIGURA 20-1 Bacilos gramnegativos anaerobios estrictos.

A. Gram y cultivo de *Prevotella melaninogenica*. Se observan bacilos gramnegativos cocoides característicos de *Prevotella*, y las colonias pigmentadas en negro propias de algunas especies de este género.

B. Gram y cultivo de *Bacteroides fragilis*. Son bacilos gramnegativos pleomórficos que da lugar a colonias lisas y bordes regulares.

C. Gram y cultivo de *Fusobacterium nucleatum*. Obsérvese el aspecto fusiforme, con los extremos afilados característico de estas bacterias. Las colonias son blanquecinas de aspecto rugoso y bordes irregulares.

Los cocos gramnegativos anaerobios causan infecciones con escasa frecuencia. Entre ellos destaca el género *Veillonella* con la especie *V. parvula*.

Todas estas bacterias anaerobias son exigentes requiriendo medios enriquecidos para su cultivo.

Bacilos gramnegativos

Las bacterias anaerobias que causan infección con mayor frecuencia son los bacilos gramnegativos. En este grupo existen diversos géneros de interés, como *Bacteroides*,

SECRETARÍA DE Material de Estudio CEOM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Prevotella, Porphyromonas, y *Fusobacterium*. De ellos cabe diferenciar las especies de *Bacteroides*, y en particular *Bacteroides fragilis* por su resistencia a los antimicrobianos. Estas bacterias se tiñen débilmente por el Gram y poseen una morfología variada según el género que va de formas cocoides a formas alargadas, finas y en ocasiones fusiformes.

Bacteroides fragilis no es exigente desde el punto de vista nutritivo, crece en 24-48 h en presencia de bilis, se localiza en el intestino y posee notable resistencia a los antibióticos. Por el contrario, el resto de las especies de bacilos gramnegativos anaerobios son exigentes, se encuentran en la orofaringe y el intestino y son más sensibles a los antibióticos. Además crecen más lentamente que los bacteroides pudiendo requerir algunas más de una semana para formar colonias visibles (**Figura 20-1**).

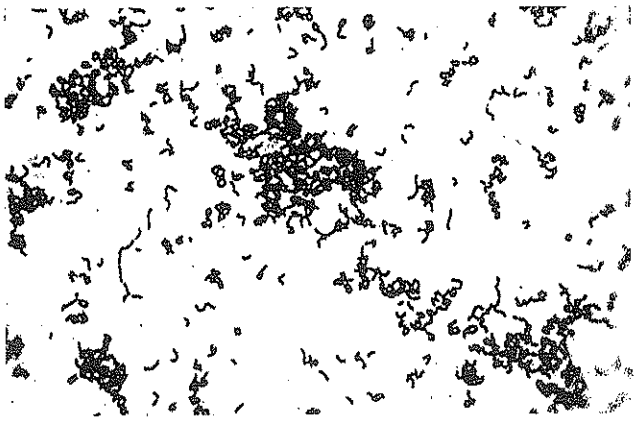


FIGURA 20-2 ***Propionibacterium acnes.*** **Tinción de Gram.**
Obsérvese la morfología difteromorfa de esta bacteria relacionada con el acné. Se detecta ocasionalmente como contaminante de los hemocultivos.

Bacilos grampositivos no esporulados

Los principales bacilos grampositivos no esporulados anaerobios estrictos causantes de infección pertenecen a seis géneros que se exponen a continuación.

Eubacterium y *Bifidobacterium* se encuentran en cantidades variables en la cavidad oral y el tubo digestivo.

Lactobacillus incluye especies anaerobias facultativas y otras anaerobias estrictas. Algunas se encuentran en la boca y el tubo digestivo. Otras forman parte de la flora normal de la vagina (Bacilos de Döderlein) manteniendo el pH ácido fisiológico de ese territorio.

Propionibacterium también se halla en el tubo digestivo, pero una especie *P. acnes* coloniza la piel y se ha asociado al acné (**Figura 20-2**).

El género *Mobiluncus* está formado por bacterias anaerobias estrictas con la estructura de la pared de las bacterias grampositivas, pero frecuentemente al teñirlas por el método s Gram aparecen como gramnegativas y presentan una forma curvada característica. Se encuentran en la región distal del tubo digestivo y colonizan la vagina (**Figura 20-3**).

Actinomyces israelii es un bacilo grampositivo anaerobio estricto típicamente ramificado. Crece lentamente (7-15 días) y sus colonias son características por su forma de muela. Se halla en la boca y en el tubo digestivo, pero también puede hallarse en la vagina.

Asimismo en el tubo digestivo se encuentran diversas especies del género *Clostridium*. Son bacterias grampositivas, esporuladas, anaerobias estrictas. En este género hay especies con gran capacidad patógena, por mecanismo invasivo y toxigénico (v. más adelante).

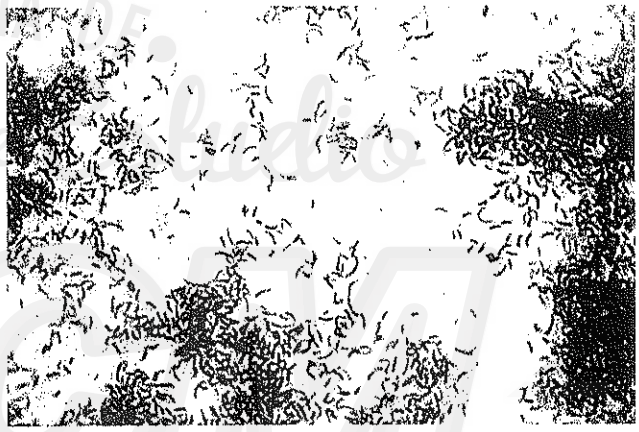


FIGURA 20-3 ***Mobiluncus.*** **Tinción de Gram.**
Estas bacterias curvadas se asocian a *Gardnerella* en la vaginosis, por lo que son marcadores fiables de este proceso; aunque no se conoce el papel que desempeñan en él.

Infecciones polimicrobianas causadas por bacterias anaerobias

Patología. Las bacterias anaerobias se encuentran asociadas a bacterias aerobias y anaerobias facultativas en la boca, tanto en los surcos gingivodentarios, como en las criptas amigdalares y en gran abundancia en el intestino, zonas todas ellas carentes de oxígeno.

Estas bacterias, que forman parte de la flora normal, carecen en absoluto de capacidad invasiva espontánea por lo que se hallan circunscritas a sus territorios naturales ya indicados.

Las infecciones que ocasionan se producen por su penetración a los tejidos adyacentes, contiguos a su localización habitual, por pérdida de la integridad de las estructuras donde se encuentran. No es difícil predecir que estas infecciones son habitualmente polimicrobianas, hallándose involucradas numerosas bacterias de la flora anaerobia y facultativa.

Infecciones dentales. Una caries permite que las bacterias anaerobias y facultativas de los surcos gingivodentarios alcancen el ápex dental causando abscesos apicales. Las infecciones de las encías y los tejidos periodontales también están causadas por estos microorganismos (v. cap. 53).

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

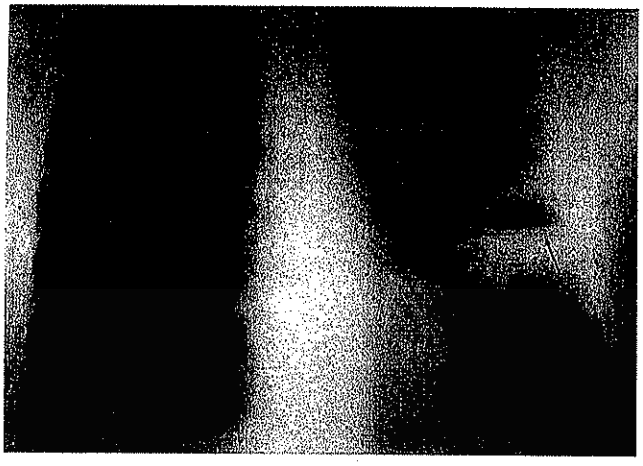


FIGURA 20-4 Absceso de pulmón.
Neumonía necrotizante causada por bacterias anaerobias como consecuencia de una aspiración del contenido bucal (saliva). Puede observarse un absceso pulmonar con un nivel (flecha) como consecuencia de su contenido fluido purulento.

Infecciones pulmonares. En personas con bajo nivel de conciencia, en coma o con disfunciones de la deglución, se producen aspiraciones de la saliva o del contenido gástrico tras una regurgitación, que ocasionan neumonías, generalmente abscesificadas, de etiología polimicrobiana causadas por la flora aerobia y anaerobia oral (**Figura 20-4**).

Infecciones de la boca, cuello y esófago. Tras la cirugía de la boca, de la faringe y la laringe, las incisiones quirúrgicas y los territorios internos contiguos pueden infectarse con la flora local.

Infecciones abdominales. A partir de una infección abdominal «primaria» como una apendicitis, una diverticulitis o una colecistitis causadas por la flora intestinal aerobia y anaerobia, se puede producir una infección peritoneal difusa (peritonitis).

Las perforaciones intestinales por heridas traumáticas o por arma blanca permiten la salida del contenido intestinal al peritoneo. Sin embargo la mayor parte de las infecciones intraabdominales están asociadas a la cirugía intestinal. En las intervenciones de colon, el empleo de una técnica quirúrgica poco aséptica predispone a infecciones de la herida quirúrgica en la piel.

Estas infecciones peritoneales (peritonitis secundaria) son obviamente mixtas, polimicrobianas, y están causadas por las diversas especies de la flora anaerobia predominantes en cada zona a las que se suman las bacterias anaerobias facultativas como enterobacterias (*E. coli* y otras), enterococos y estreptococos. En la mujer algunas infecciones de la cavidad pelviana tienen su origen en el aparato genital.

Patogenia. Aunque estos procesos pueden catalogarse justamente como infecciones oportunistas, en el sentido de que su aparición requiere un factor predisponente, como la aspiración en el caso de neumonía o la ruptura de la integridad del tubo digestivo en las peritonitis, las bacterias que las causan deben poseer una mínima capacidad «patógena» que les permita sobreponerse a los factores defensivos del paciente, esencialmente a la fagocitosis.

Por ejemplo, *Bacteroides fragilis* es la especie que causa infecciones abdominales con mayor frecuencia aunque no es la más abundante en el intestino. Ello se debe a la posesión de adhesinas, cápsula y diversas citotoxinas que actúan como factores de virulencia. Sin embargo, además del «potencial patogénico» individual de algunas especies, estudios clásicos han demostrado la gran importancia de la sinergia y potenciación patógena entre estas bacterias.

Por otra parte también es clásico señalar que en estas infecciones las enterobacterias (*E. coli* y otras) tienden a ocasionar shock séptico, mientras que los abscesos intraabdominales de aparición tardía se hallan asociados a la presencia de abundantes bacilos gramnegativos anaerobios estrictos como bacteroides y otros.

Infecciones específicas ocasionadas por bacterias anaerobias no esporuladas

Acné. La reacción inflamatoria consecuente a la infección por *Propionibacterium acnes* de los conductos y glándulas sebáceas de la piel (comedones), se considera uno de los factores esenciales para la aparición del acné.

Por otra parte esta bacteria desde la piel puede contaminar los catéteres y las prótesis durante su colocación como lo hacen los estafilococos coagulasa negativa pudiendo causar, como ellos, infecciones locales de esos cuerpos extraños y desde ahí bacteriemia.

También pueden hallarse como contaminantes accidentales de los hemocultivos (v. cap. 55).

Vaginosis. Mobiluncus curtisii y *M. mulieris* se hallan normalmente en el tubo digestivo. Se observan con gran abundancia –junto a otros microorganismos de la flora anaerobia y en especial a *Gardnerella vaginalis*– colonizando masivamente la vagina, causando un proceso de disbacteriosis denominado vaginosis (v. cap. 49).

Actinomicosis. Actinomyces israelii se localiza en la boca y en el tubo digestivo. Causa un proceso peculiar, la actinomicosis, que se produce por la penetración del microorganismo a través de erosiones o lesiones de las encías o de la mucosa de la boca dando lugar a la actinomicosis cervicofacial. También puede penetrar desde el intestino a los tejidos profundos fistulizando en la pared abdominal; así como alcanzar el pulmón tras una aspiración de saliva y fistulizar a través de la pared torácica. En todos los casos se forman granulomas y abscesos que fistulizan al exterior. Por las fístulas salen unos pequeños gránulos de color amarillo o naranja que son microcolonias de la bacteria («gránulos de azufre») (**Figura 20-5**).

Diagnóstico de las infecciones por anaerobios. Es importante incidir en que la mayoría de las especies de bacterias anaerobias mueren rápidamente en presencia de oxígeno. Por ello siempre que sea posible, la muestra clínica debe recogerse con una jeringa inoculándola en un pequeño re-

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECIM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

cipiente comercializado, cuyo interior se halla desprovisto de oxígeno y contiene medio de transporte adecuado (vial para transporte de anaerobios). Alternativamente, puede dejarse la muestra en la jeringa y enviarla rápidamente al laboratorio, en 20 o 30 min como máximo, para su siembra en medios adecuados. Debe seguirse las normas de uso de las jeringas que se han expuesto en el **Recuadro 54-2**. Los escobillones con medios de transporte para anaerobios deben reservarse solo para aquellos casos en los que no sea posible la obtención de la muestra con jeringa; no obstante, es preciso tener en cuenta que las condiciones de transporte de los escobillones no son adecuadas para mantener la viabilidad de las bacterias anaerobias.

El examen microscópico de la muestra clínica suele ser muy revelador ya que permite observar la composición global de la flora (monomicrobiana o polimicrobiana) y sospechar la presencia de algunas bacterias anaerobias con morfología característica como fusobacterias, actinomices o clostridios.

Para el cultivo de estas bacterias debe utilizarse medios ricos, como el agar-sangre, suplementados con hemina y vitamina K, ya que la mayoría de ellas son nutritivamente exigentes. La adición de un aminoglucósido (gentamicina o amikacina), al que los anaerobios son naturalmente resistentes, hace al medio de cultivo selectivo para ellos. Los medios deben incubarse lógicamente en anaerobiosis. Algunas especies crecen a los 2 o 3 días, pero en otras solo se detecta crecimiento tras una o más semanas de incubación.

La identificación se hace estudiando las características metabólicas de las especies aisladas o alternativamente examinando su perfil proteico por MALDI-TOF o la secuencia del 16S rDNA u otros genes específicos.

Tratamiento. La limpieza quirúrgica y el drenaje son fundamentales para la curación de estas infecciones.

Entre los antibióticos betalactámicos, la amoxicilina, la amoxicilina con ácido clavulánico, la cefoxitina y los carbapenémicos poseen acción frente a los anaerobios. La clindamicina también es activa y el metronidazol tiene una extraordinaria actividad anaerobicida.

En la mayoría de las ocasiones estas infecciones son polimicrobianas. La sinergia entre las bacterias para mantener su capacidad patogénica hace que cuando la limpieza quirúrgica consigue una reducción de la carga bacteriana, aunque el tratamiento antibiótico solo sea eficaz frente a algunas de las bacterias más virulentas, puede ser suficiente para la buena evolución del proceso infeccioso al debilitarse el efecto sinérgico entre ellas.

Por ello no es necesario efectuar el aislamiento, la identificación y el antibiograma de cada una de las bacterias que producen la infección, ya que pueden causarla decenas de especies cuyo estudio por técnicas convencionales podría requerir semanas y por el contrario es fundamental iniciar cuanto antes la limpieza quirúrgica y el tratamiento empírico.

Sin embargo, sí que es importante conocer los componentes mayoritarios de la infección, en particular cuando hay un predominio destacado de unas pocas bacterias, que pueden identificarse y estudiar su sensibilidad a los antimicrobianos. También es útil conocer si entre el gran número de bacterias existente hay algunas multirresistentes, ya que podrían ser seleccionadas por el tratamiento antibiótico empírico. Las especies anaerobias más resistentes se encuentran en el intestino y vienen representadas por las especies de *Bacteroides* como *B. fragilis* y otras; siendo en general más sensibles las de la cavidad oral, como las especies de *Peptostreptococcus* y *Fusobacterium*, lo que ha de tenerse en cuenta para establecer el tratamiento empírico.

En el **Recuadro 20-1** se resumen las características de las bacterias anaerobias.

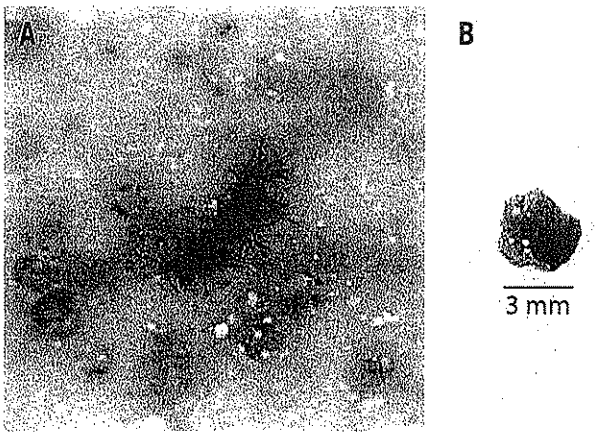


FIGURA 20-5 ***Actinomyces israelii.***

A. Se observa la morfología característica de *Actinomyces israeliti* que corresponde a la de un bacilo grampositivo fino, alargado y con tinción irregular, que frecuentemente forma agrupaciones como la representada en esta figura.

B. «Grano de azufre». Se trata de un conglomerado bacteriano visible macroscópicamente obtenido a través de la fístula de una actinomicosis.

BACTERIAS ANAEROBIAS ESPORULADAS: GÉNERO *CLOSTRIDIUM*

El género *Clostridium* está formado por bacilos grampositivos, anaerobios estrictos y esporulados.

Los clostridios poseen una forma bastante característica, rectangular, con bordes regulares y un tamaño medio de alrededor de una micra de ancho por cinco de largo y aunque son grampositivos, en cultivos viejos pueden aparecer como gramnegativos.

Si bien los clostridios se definen como anaerobios estrictos, el grado de aerotolerancia varía según las especies. La formación de esporas, inducida por estímulos adversos, tiene lugar en la forma vegetativa de la bacteria en la que aparecen como estructuras redondas u ovaladas situadas en localización terminal, subterminal o central (v. **Figuras 11-6** y **11-7**). Cuando la espora está completamente formada, la bacteria vegetativa se desintegra, permaneciendo las esporas libres en el medio. La

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
CECM

RECUADRO 20-1

Las bacterias anaerobias: una síntesis

Cuando el lector llega al capítulo 20 de este libro descubre que las bacterias anaerobias constituyen un mundo tan complejo y variado como el de las bacterias aerobias y facultativas.

Entre ellas hay cocos y bacilos grampositivos y gramnegativos y bacterias esporuladas, que en conjunto totalizan centenares de especies, incluso teniendo solo en cuenta las que forman parte de la flora normal humana. Entonces, el lector, quizás piense que después de haber memorizado los nombres de tantas bacterias aerobias y facultativas, tiene otro tanto que memorizar en el mundo de las bacterias anaerobias, y ante esa situación puede cundir el desánimo.

Es por ello que este recuadro, que tiene un perfil informal, pretende tranquilizar sobre este tema, y ello es posible por las razones que se señalan a continuación.

Entre las bacterias anaerobias estrictas solo unas pocas son patógenas primarias; en la práctica se limitan a algunas especies del género *Clostridium* como *C. perfringens* que causa la gangrena gaseosa, *C. tetani* causante del tétanos, *C. botulinum* del botulismo y *C. difficile* que causa la colitis seudomembranosa.

El resto de bacterias anaerobias, recogidas en la tabla 20-1, son especies comensales que solo causan infecciones oportunistas y no muestran diferencias patogénicas significativas entre ellas, excepto algunas especies de géneros como *Actinomyces* o *Propionibacterium* que ocasionalmente se aíslan de procesos con un perfil clínico particular ya que *A. israelii* causa la actinomicosis y *P. acnes*, se ha asociado al acné.

Por otra parte, tampoco hay diferencias notables en la sensibilidad de las diferentes especies anaerobias a los antimicrobianos anaerobicidas –los más destacados de los cuales son las penicilinas (penicilina G y amoxicilina), la cefoxitina, los carbapenémicos, la clindamicina y el metronidazol– de manera que excepto *Bacteroides fragilis* y especies afines (las que conforman el «grupo *fragilis*») que suelen presentar una resistencia significativa a los antimicrobianos y en particular a las penicilinas, cefoxitina y clindamicina, el resto de las especies anaerobias son sensibles a esos medicamentos.

En este contexto, cuando se aísla una bacteria anaerobia en cultivo puro de una muestra clínicamente significativa como por ejemplo la sangre, el pus de un absceso cerebral, el esfacelo de una mionecrosis (gangrena gaseosa) o bilis de una colecistitis, dada la gravedad potencial de la infección hay que identificar la bacteria aislada y estudiar la sensibilidad a los antibióticos.

En general, la identificación de las bacterias anaerobias mediante las técnicas convencionales basadas en pruebas metabólicas, es mucho más compleja que la de las aerobias; sin embargo desde la disposición de técnicas de proteómica para la identificación bacteriana, como el MALDI-TOF, la identificación puede hacerse de manera muy sencilla en unos minutos. Dada la facilidad de la identificación por este procedimiento (TOF), esta estrategia también puede aplicarse cuando se aísla un número limitado de colonias de una muestra clínica significativa.

Sin embargo, la mayoría de las infecciones por bacterias anaerobias son generalmente polimicrobianas involucrando a decenas de especies aerobias y anaerobias. En esa situación el microbiólogo no puede pretender identificar y practicar un antibiograma de todas las colonias aisladas aún disponiendo de sistemas modernos de identificación (sistema TOF u otro equivalente de identificación genética).

Por tanto, hace una descripción genérica de la flora observada y aislada, identificando si es posible la presencia de bacterias resistentes (anaerobias y/o aerobias) que requieran un tratamiento antimicrobiano específico como *Bacteroides fragilis*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticulina, enterobacterias portadoras de betalactamasas de espectro extendido o *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente para adecuar el tratamiento.

Hay que tener en cuenta que las especies del «grupo *fragilis*» se hallan en el intestino, pero raramente en la cavidad oral.

Permitidme poner un ejemplo del informe de un cultivo de un absceso abdominal:

«Se aísla una flora muy abundante y variada formada por cocos grampositivos y bacilos gramnegativos anaerobios estrictos con predominio de *Prevotella*, (porque en la placa había abundantes colonias pigmentadas, melaninogénicas, que pertenecen a ese género), *Fusobacterium* (porque el Gram de dos colonias mostró la presencia de bacterias alargadas y finas, morfología típica de las fusobacterias) y *Bacteroides fragilis* (porque se identificó mediante MALDI-TOF en 15 min una colonia sospechosa). Asimismo se aíslan abundantes colonias de enterobacterias con predominio de *Klebsiella pneumoniae* productora de una betalactamasa de espectro extendido (se adjunta antibiograma de la klebsiela)».

Este dictamen se ha hecho con un criterio pragmático, basándose en la morfologíade las colonias, el Gram de alguna de ellas y la identificación de otras, así como en el origen intestinal infradiafragmático de la infección que justifica la presencia y abundancia de *B. fragilis*. Todo ello obliga a ser prudente con el tratamiento, dada la existencia de bacteroides del «grupo *fragilis*» que son resistentes a algunos antibióticos anaerobicidas y de una klebsiela con una betalactamasa con muy amplio espectro de hidrólisis para los antibióticos betalactámicos. ¿Qué tratamiento recomendarías?

facilidad para formar esporas varía según las especies. Cuando aparecen condiciones favorables las esporas germinan y dan lugar a la forma vegetativa.

Los clostridios se hallan en el tubo digestivo de los animales y de los humanos, pero sus esporas están ampliamente distribuidas en el ambiente.

La mayoría de los clostridios no son exigentes, por lo que crecen bien y rápidamente en medios usuales. Aunque se han descrito alrededor de 200 especies tan solo una docena causan infecciones al hombre.

Infecciones por clostridios

Las principales especies que causan infección al hombre son *Clostridium perfringens* (infecciones polimicrobianas de partes blandas, gangrena gaseosa y enteritis), *Clostridium tetani* (tétanos), *Clostridium botulinum* (botulismo) y *Clostridium difficile* (enteritis) (**Tabla 20-2**). Su acción patógena se debe fundamentalmente a la producción de toxinas necrotizantes, neurotoxinas y enterotoxinas.

Clostridium perfringens

Posee las características biológicas propias de los clostridios, es anaerobio estricto, grampositivo con un tamaño variable de alrededor de una por cinco micras. Sus esporas son subterminales o centrales, pero raramente se observa esporulando, ni en las muestras clínicas ni en los cultivos. No es una bacteria nutritivamente muy exigente, crece en agar sangre produciendo una hemólisis con un doble halo característico (**Figura 20-6**).

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 20-2

Principales clostridios patógenos para los humanos

Microorganismo	Patología
Clostridium perfringens	◦ Infecciones polimicrobianas de partes blandas ◦ Gangrena gaseosa[a] ◦ Bacteriemia ◦ Enteritis
Clostridium tetani	◦ Tétanos
Clostridium botulinum	◦ Botulismo[b]
Clostridium difficile	◦ Enteritis

[a]También causan gangrena gaseosa, aunque con mucha menor frecuencia *C. septicum, C. histolyticum* y *C. novyi*.
[b]Han causado excepcionalmente botulismo *C. baratii* (toxina F) y *C. butyricum* (toxina E).

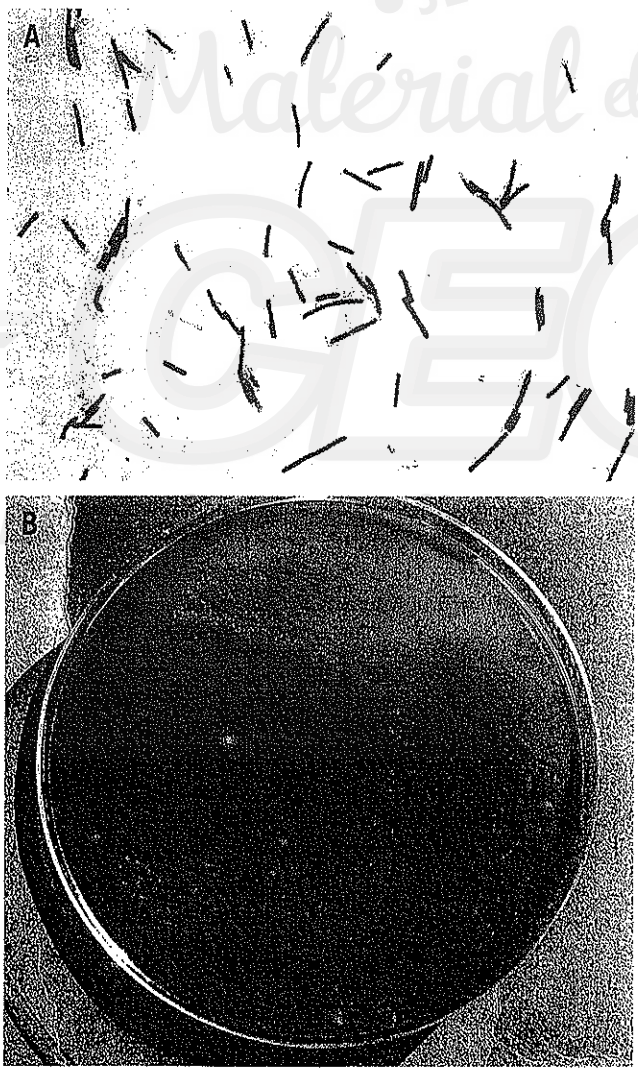


FIGURA 20-6 ***Clostridium perfringens.***

A. Aspecto de *C. perfringens* en una tinción de Gram.

B. Las colonias de *C. perfringens* en agar sangre presentan un doble halo de hemólisis característico.

RECUADRO 20-2

Toxinas de *Clostridium perfringens*

Clostridium perfringens produce más de 12 toxinas que participan de modo individualizado o sinérgicamente en los diferentes procesos infecciosos que causa. Las cepas de esta especie se han clasificado en cinco tipos A-E, en función de la producción de las toxinas α, β, ε y ι.

Toxina α. Está producida por los cinco tipos de los clostridios, aunque con mayor intensidad por los del tipo A; es una fosfolipasa que produce hemólisis e intensa necrosis tisular, incremento de la permeabilidad capilar, causando plaquetopenia y alteraciones miocárdicas, elementos que facilitan la producción de un cuadro de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (v. Recuadro 7-1).

Las cepas del tipo A también producen una enterotoxina termolábil causante de enteritis (toxiinfecciones alimentarias). Cuando *C. perfringens* se ha multiplicado a niveles muy elevados en los alimentos y se ingieren cantidades de bacterias superiores a 10^8, en el ambiente alcalino intestinal esporulan y en esta fase se produce la enterotoxina que se une a los receptores del yeyuno e íleon alterando la permeabilidad del epitelio, causando a las 6-24 h de la ingestión una diarrea en general de carácter benigno y autolimitada.

Toxina β. Las cepas del tipo C producen la toxina β que actúa sobre la pared intestinal dando lugar a lesiones necrotizantes a nivel del yeyuno que producen una clínica aguda de vómitos y diarrea, que puede ser sanguinolenta y con dolor abdominal intenso; es un cuadro muy grave con una mortalidad que se acerca al 50%. Se puede detectar radiológicamente la presencia de gas en la pared intestinal.

Este proceso denominado enteritis necrotizante o «pig-bel» se dio con frecuencia en Papúa Nueva Guinea, y se han descrito casos en Europa, aunque actualmente es un proceso muy infrecuente.

La toxina β se inactiva por acción de la tripsina en el tubo digestivo. La ingesta de alimentos ricos en inhibidores de la tripsina como diversas variedades de patatas hace que esta no inactive a la toxina y se produzca la enfermedad.

En los prematuros ocasionalmente puede producirse un cuadro de enteritis necrotizante.

Toxina ε. Está producida por las cepas del tipo B y D como una protoxina que es activada por la tripsina causando un incremento de la permeabilidad vascular.

Toxina ι. Está producida por las cepas de tipo E y causa una acción necrótica y de incremento de la permeabilidad capilar.

C. perfringens produce numerosas toxinas designadas por letras griegas; la especie se ha dividido en cinco tipos (A-E) en función de la producción de cuatro toxinas: alfa, beta, épsilon e iota (**Recuadro 20-2**).

Acción patógena

C. perfringens causa diferentes procesos patológicos dependiendo de las condiciones de la infección y de las toxinas producidas por la cepa infectante. Los principales cuadros clínicos causados por este microorganismo son las infecciones polimicrobianas de partes blandas, la gangrena gaseosa y las enteritis. El tipo más frecuentemente involucrado en estos procesos es el A.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Infecciones de partes blandas. Clostridium perfringens, como otras especies de clostridios forma parte de la flora intestinal; por lo tanto, asociado a otras bacterias anaerobias no esporuladas, enterobacterias y enterococos, causa infecciones polimicrobianas de origen intestinal como apendicitis, diverticulitis, colecistitis, peritonitis y abscesos intraabdominales). En estos casos no produce síntomas específicos, sino los propios de estas infecciones y en ocasiones asiste a la infección como mero concurrente pasivo.

C. perfringens puede infectar heridas traumáticas o quirúrgicas superficiales e invadir los tejidos causando celulitis o piomiositis supurada, en ocasiones con producción de gas. Este proceso supurativo es muy infrecuente y es semejante a los causados por *S. aureus* o *E. coli.* Aunque es grave, no se acompaña de la gran destrucción local ni de la enorme repercusión sistémica de la gangrena gaseosa.

Gangrena gaseosa. Cuando el proceso invasivo profundiza alcanzando a las fascias y al músculo causa una necrosis importante de esos tejidos acompañada de tromboflebitis y lesiones hemorrágicas visibles en la piel que en ocasiones adquieren un color broncíneo característico. Asimismo se forma abundante gas en los tejidos que da lugar a una crepitación característica al palpar la zona infiltrada (gangrena gaseosa). La observación microscópica revela la presencia del microorganismo, pero no detecta leucocitos por la intensa acción citolítica de las toxinas (leucocidinas). El proceso difunde rápidamente a nivel local y muy frecuentemente se acompaña de bacteriemia, en la que se produce una hemólisis masiva. Las toxinas ocasionan una gran afectación del estado general desencadenando el síndrome inflamatorio de respuesta sistémica grave: el paciente esta taquicárdico, hipotenso, disneico, oligúrico y evoluciona rápidamente hacia estadios más avanzados del shock séptico (v. **Apéndice 7-1**).

Otras especies de *Clostridium* como *C. septicum, C. novyi* y *C. histolyticum* también causan gangrena gaseosa, aunque con menor frecuencia. La gangrena gaseosa es una infección monomicrobiana, pero otras bacterias diferentes de los clostridios, de forma aislada o preferentemente asociadas, producen una infección sinergística que causa un cuadro de gangrena gaseosa. (Estreptococo del grupo A, solo o asociado a *S. aureus*, o asociaciones de peptostreptococos, bacteroides, *E. coli* y otros).

Enteritis. Algunas cepas de *C. perfringens* productoras de enterotoxina, cuando colonizan el intestino delgado en gran cantidad dan lugar a un cuadro de diarrea benigno y autolimitado. El período de incubación de la enfermedad es corto, oscilando entre 6 y 12 h. Esta este microorganismo es una de las causas frecuentes de toxiinfección alimentaria.

Otras cepas de esta bacteria producen la toxina β que causa una necrosis del intestino delgado que ocasiona un cuadro de diarrea sanguinolenta, dolor abdominal intenso y puede producir perforación intestinal. Este proceso denominado enteritis necrotizante o pig-bel es excepcional en nuestro medio (**Recuadro 20-2**).

Diagnóstico. La sospecha diagnóstica de las infecciones de partes blandas es clínica y se confirma por examen microscópico y cultivo. Las muestras deben tomarse con las precauciones propia de las infecciones por anaerobios y cultivarse rápidamente al abrigo del oxígeno.

C. perfringens en agar-sangre desarrolla unas colonias bastante características con un doble halo de hemólisis (**Figura 20-6**).

La enteritis se diagnostica mediante la detección de la enterotoxina en las heces por una prueba de detección de antígeno por técnica de EIA.

Tratamiento. Ante la sospecha de una infección invasiva por *C. perfringens*, y en particular si se sospecha una gangrena gaseosa, el tratamiento se basa en el desbridamiento quirúrgico, el tratamiento o la prevención del shock y la administración de penicilina asociada a clindamicina. Estas acciones terapéuticas son muy urgentes y no deben esperar los resultados del laboratorio.

La enteritis es autolimitada y en general no requiere tratamiento.

Clostridium tetani

Esta bacteria posee las características propias del género *Clostridium.* Sus esporas son terminales y redondas. Es muy sensible al oxígeno, por lo que su cultivo es difícil si no se toman las precauciones adecuadas para el transporte de la muestra.

Cuando *Clostridium tetani* infecta una herida se multiplica discretamente, y con frecuencia no causa síntomas locales detectables. Produce una neurotoxina denominada tetanospasmina que causa el tétanos. Está codificada en un plásmido no conjugativo y tiene un único tipo antigénico.

La toxina, que posee una estructura del tipo A+B (v. **Figuras 6-4** y **6-5**) desde el lugar de la infección, penetra en las neuronas a nivel de la placa motora (no se conoce con precisión el receptor; ¿gangliosidos?) asciende por los axones hasta la sinapsis espinal, penetra en las neuronas inductoras de la relajación de las neuronas motoras donde bloquea la liberación los neurotransmisores propios de esas neuronas –GABA y glicina– entonces las neuronas motoras, libres de esta acción inhibidora y sometidas a la única acción de las activadoras del tono producen contracción generalizada de la musculatura voluntaria y convulsiones.

Diagnóstico. El diagnóstico de la enfermedad es clínico. El aislamiento de la bacteria es muy difícil ya que, por lo dicho anteriormente, con frecuencia se desconoce el foco local donde está el microorganismo y su cultivo es difícil por ser una bacteria exigente y por su extrema labilidad al oxígeno.

Tratamiento. Si se conoce o sospecha el lugar de la infección debe desbridarse.

Material de Estudio
CECIM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

El tratamiento sintomático de la patología asociada: insuficiencia respiratoria, convulsiones, etc., no debe retrasarse. Ha de administrarse inmunoglobulina antitetánica humana. El tratamiento antibiótico ha de efectuarse con metronidazol y vacunar al paciente con toxoide tetánico, administrando la inyección vacunal en un lugar diferente de la inmunoglobulina.

La profilaxis debe efectuarse a través de la vacunación que protege de la enfermedad.

Clostridium botulinum

El botulismo es una forma de intoxicación aguda muy grave caracterizada por producir una parálisis flácida debido a la ingesta de alimentos que contienen las toxinas elaboradas por *Clostridium botulinum*. Afortunadamente la enfermedad, en todas sus modalidades, es extraordinariamente infrecuente.

C. botulinum tiene un tamaño medio de 1 µm de ancho por 6 µm de largo, forma esporas ovales subterminales y es nutritivamente exigente.

Está ampliamente distribuido en la naturaleza, pudiéndose encontrar en el tubo digestivo del hombre y los animales y en el medio ambiente. Las esporas son muy resistentes al calor, por lo que pueden permanecer viables en alimentos enlatados cuando no se esterilizan adecuadamente, en particular en conservas caseras. En la atmósfera anaerobia que se crea en el interior de las latas las esporas pueden germinar produciendo la toxina botulínica; es por tanto una toxina preformada en los alimentos.

Existen siete tipos inmunológicos de toxina botulínica, A-G, cuya estructura es la típica de las toxinas A + B (no confundir con los tipos inmunológicos de la toxina) (v. **Figura 6-4**). La mayoría de los casos de botulismo humano están causados por las toxinas A, B, E y F. La toxina una vez absorbida penetra en la terminación nerviosa de la placa motora e impide la liberación de acetilcolina produciendo una parálisis flácida.

La enfermedad se ha dividido en cuatro grupos según su modo de adquisición:

1. Intoxicación por ingesta de alimentos con la toxina preformada (toxiinfección alimentaria; TIA).
2. Botulismo por ingesta de bacterias que producirán la toxina en el tubo digestivo.
3. Botulismo a partir de una herida infectada por esta bacteria.
4. Botulismo por inhalación en el contexto del bioterrorismo.

La forma de botulismo adquirido por TIA es muy poco frecuente; pero cabe destacar que las conservas contaminadas no suelen presentar alteraciones organolépticas es decir, pueden tener aspecto, olor y sabor normales. La toxina es termolábil y se inactiva a 85 °C durante 5 min.

En los lactantes con una elevada colonización del intestino grueso por *C. botulinum* adquirido a través de los alimentos, la bacteria produce la toxina que puede causar un cuadro de botulismo. Esta forma patogénica aunque ligeramente más frecuente que la producida por una TIA es también excepcional y propia únicamente de los lactantes, no detectándose en los niños mayores ni en los adultos. El botulismo como consecuencia de la infección de una herida es raro.

La utilización de la toxina concentrada para ser dispersada e inhalada para la guerra bacteriológica deseamos que no se produzca jamás.

Diagnóstico. Ante la sospecha clínica de un botulismo se investigará la presencia de la toxina botulínica en la sangre y en las heces. Su detección puede hacerse por EIA, pero el test de protección tras inoculación al ratón es más sensible. Es importantísimo, asimismo, la búsqueda del alimento implicado.

Tratamiento. Se basa en mantener la ventilación del paciente, administrar antitoxina trivalente (A, B y E) y en su caso hacer un lavado gástrico para eliminar los restos de toxina..

Clostridium difficile

Clostridium difficile es un bacilo grampositivo esporulado muy sensible al oxígeno y nutritivamente exigente.

Se encuentra en el tubo digestivo de animales domésticos y personas sanas, en particular niños lactantes a los que no produce enfermedad. Entre un 3-5 % de personas adultas sanas son portadoras asintomáticas de *C. difficile*, pero en pacientes hospitalizados esta tasa alcanza alrededor del 30 %.

C. difficile es el agente causal más frecuente de diarrea adquirida en el hospital y de diarrea asociada al tratamiento con antimicrobianos. Produce dos toxinas principales, la enterotoxina A (TcdA) y la citotoxina B (TcdB) que juegan un papel importante en el cuadro diarreico.

Aunque no se conoce con precisión el desencadenante del proceso, se ha sugerido que la administración de antibióticos produce la eliminación de la flora intestinal normal permitiendo la proliferación de *C. difficile* en el colon y la posterior liberación de las toxinas A y B que ocasionan diarrea citotónica y lesiones en el epitelio intestinal.

La enfermedad puede estar causada por cepas de la flora endógena o por adquisición de esporas existentes en el medio ambiente del hospital. La persistencia de las esporas en el medio ambiente hospitalario pueden dar lugar a casos esporádicos o brotes epidémicos.

El espectro de la enfermedad causada por *C. difficile* es muy amplio. La mayoría de los casos de diarrea son benignos y poseen buen pronóstico. Sin embargo debido a la importante citotoxicidad de las toxinas pueden producirse úlceras en el colon que se recubren de fibrina (seudomembranas) y que con frecuencia sangran dando lugar al cuadro de «colitis seudomembranosa» de pronóstico grave. El proceso puede recidivar.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

FIGURA 20-7 ***Clostridium difficile.***

Colonias características de *C. difficile* en agar sangre, agar triptona y agar CCFA (cicloserina-cefoxitina-fructosa-agar).

Obsérvese el borde irregular típico de estas colonias y el color amarillo característico de las colonias en CCFA al fermentar la fructosa que lleva el medio.

Los factores de riesgo más importantes para la adquisición de infección nosocomial asociada a *C. difficile*, son la hospitalización prolongada, la edad superior a 65 años y la utilización de antimicrobianos. Otros factores de riesgo son el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, la cirugía y la enfermedad gastrointestinal entre otros.

Recientemente ha habido un cambio importante en la epidemiología de la infección asociada a *C. difficile*, al observarse que esta enfermedad también puede afectar a personas jóvenes, y sanas en la comunidad. El cambio en el patrón de la enfermedad se ha atribuido a la difusión mundial de una cepa epidémica hipervirulenta. Una característica de esta cepa es su mayor tasa de esporulación, lo que facilita la dispersión y supervivencia del microorganismo en el ambiente y la mayor resistencia a los antimicrobianos.

Diagnóstico. La detección rápida de la infección por *C. difficile* es importante para poder tratar adecuadamente al paciente y poder iniciar las medidas de control que eviten la transmisión de la bacteria a otras personas.

El diagnóstico puede hacerse por aislamiento de *C. difficile* de las heces en medios selectivos incubados en anaerobiosis durante 48-72 h. La identificación presuntiva se hace por el aspecto de las colonias, el Gram y el olor característico a *p*-cresol (**Figura 20-7**). La confirmación del carácter toxigénico de la cepa aislada se hace por EIA. La detección directa de las toxinas en las heces también se hace mediante técnicas inmunológicas, como la inmunocromatografía o el EIA, que permiten obtener resultados rápidos en minutos u horas. En los últimos años se han incorporado diversas técnicas moleculares como la PCR a tiempo real para la detección de las cepas toxigénicas directamente en heces.

Tratamiento. Los pacientes con enteritis por *C. difficile* deben tratarse con vancomicina oral o metronidazol. En aquellos que estaban recibiendo antibióticos, si es posible debe pararse su administración.

ASPECTOS DE INTERÉS

- ¿Puedes describir la localización de la flora anaerobia en el cuerpo humano?
- De cada uno de los cuatro grandes grupos de bacterias anaerobias (cocos grampositivos, cocos gramnegativos, bacilos gramnegativos y bacilos grampositivos, excluyendo las bacterias esporuladas) señala las especies que dan lugar a enfermedades con perfil patogénico y clínico propio.
- Indica las cuatro especies patógenas primarias del género *Clostridium*, las infecciones que causan y el mecanismo patogénico de las mismas.
- Si recibes el siguiente informe del laboratorio de microbiología:

  Resultado del hemocultivo del Sr. XXX.
  Se aísla un bacilo grampositivo anaerobio estricto no esporulado identificado como *Propionibacterium acnes*.

  ¿Qué reflexión harías en ausencia de cualquier otra información?
- ¿Qué relación tiene la vaginosis con las bacterias anaerobias?
- Si llega al laboratorio de microbiología el pus de una peritonitis, que probablemente se ha producido por un fallo de sutura tras una intervención quirúrgica en el colon, ¿qué actitud diagnóstica y terapéutica tomarías?
- La actinomicosis no es una enfermedad frecuente. ¿Cuáles son las localizaciones más habituales de esta enfermedad?

  Cuando se observa un actinomicetal en una muestra clínica teñida por el método de Gram es difícil diferenciar entre actinomices y nocardia, uno es anaerobio y la otra aerobia; pero mientras se espera el cultivo ¿cómo intentarías diferenciarlos directamente en la muestra clínica?
- De los siguientes antibióticos señala los que son anaerobicidas de elección: penicilina, gentamicina, imipenem, eritromicina, ciprofloxacina, metronidazol y linezolid.

  Uno de los que no tiene actividad frente a los anaerobios posee interés para el aislamiento de las bacterias anaerobias estrictas: ¿cuál y por qué?

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 21

Espiroquetas

- Introducción
- Género *Treponema*
- Género *Borrelia*
- Género *Leptospira*

SECRETARÍA DE Material de Estudio Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

INTRODUCCIÓN

Las espiroquetas son un grupo de bacterias de forma alargada y fina que se caracterizan por su morfología espiral. La estructura de su pared es semejante a la de las bacterias gramnegativas, pero poseen flagelos en el espacio periplásmico –entre la membrana celular y la membrana externa– que les confiere su forma espiral característica y su típico movimiento rotacional (**Figura 21-1**).

En las espiroquetas hay tres géneros de interés en patología humana, *Treponema*, *Borrelia* y *Leptospira*.

GÉNERO *TREPONEMA*

En el género *Treponema* hay cuatro especies patógenas para los humanos, la más importante de las cuales es *Treponema pallidum* causante de la sífilis (lúes), que es una enfermedad de transmisión sexual ampliamente distribuida, que puede dar lugar a formas clínicas graves; el microorganismo tiene al hombre como único hospedador natural.

Otras especies de interés son *T. endemicum, T. pertenue* y *T. carateum*. *T. pallidum* y las dos primeras poseen una elevada homología genética por lo que ha cambiado su clasificación. En la **tabla 21-1** se muestra la taxonomía actual y las características clínicas y epidemiológicas de estos treponemas.

Treponema pallidum subsp. *pallidum (T. pallidum)*

Este microorganismo posee un diámetro muy pequeño aunque tiene una longitud considerable (0,15 por 15 µm); debido a su escaso diámetro no puede observarse mediante la tinción de Gram, pero puede visualizarse por microscopia de campo oscuro o con anticuerpos marcados con fluoresceína así como mediante tinciones argénticas (**Figura 21-2**). Posee la forma espiral característica de las espiroquetas por la existencia de tres flagelos situados en el espacio periplásmico. Desarrolla un movimiento rotacional característico (en sacacorchos) que le permite progresar a lo largo de su eje, ese movimiento puede observarse por microscopia de campo oscuro.

No crece en medios artificiales, ya que es una bacteria metabólicamente deficitaria por carecer de las enzimas del ciclo de Krebs, y no puede sintetizar algunos aminoácidos, purinas y pirimidinas dependiendo de las del hospedador. Para su propagación debe inocularse a animales de experimentación (testículo de conejo).

Patología. *T. pallidum* tiene como único reservorio a los humanos a los que causa la sífilis. La sífilis es una enfermedad de trasmisión sexual, caracterizada porque tras

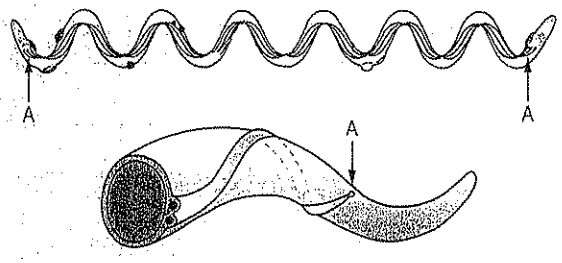


FIGURA 21-1 Estructura de las espiroquetas.
Las espiroquetas poseen una forma espiral más o menos laxa. Algunas son muy finas y no pueden observarse teñidas por el método de Gram. Su estructura es semejante a la de las bacterias gramnegativas, pero los flagelos se sitúan en el espacio periplásmico anclados en ambos extremos de la bacteria (puntos de anclaje: A).

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 21-1

Características clínicas y epidemiológicas de los treponemas

Microorganismo	Enfermedad	Distribución geográfica	Transmisión. Clínica
T. pallidum subespecie *pallidum*	Sífilis o lúes: enfermedad infecciosa crónica de transmisión venérea	Universal	Transmisión sexual Transplacentaria Afectación cutánea y sistémica
T. pallidum subespecie *pertenue*	Pian o Frambesia: espiroquetosis contagiosa, no venérea	Zona ecuatorial de todos los continentes	Contacto directo con lesiones o heridas de un paciente infectado Afectación cutánea y sistémica
T. pallidum subespecie *endemicum*	Bejel o sífilis endémica, no venérea	África Subsahariana y del Sur Península arábiga	Contacto directo con lesiones mucosas o por fómites Afectación cutánea y sistémica
T. carateum	Pinta: dermatosis tropical, crónica contagiosa, no venérea	Sur de México, Colombia, Venezuela y norte de Brasil	Contacto directo Afectación solo cutánea

En esta tabla se ha utilizado la nomenclatura oficial del género treponema, sin embargo a lo largo del texto *T. pallidum* subespecie *pallidum* se ha denominado bajo la forma abreviada de *T. pallidum*.
Todos los treponemas de esta tabla tienen como único reservorio a los humanos.

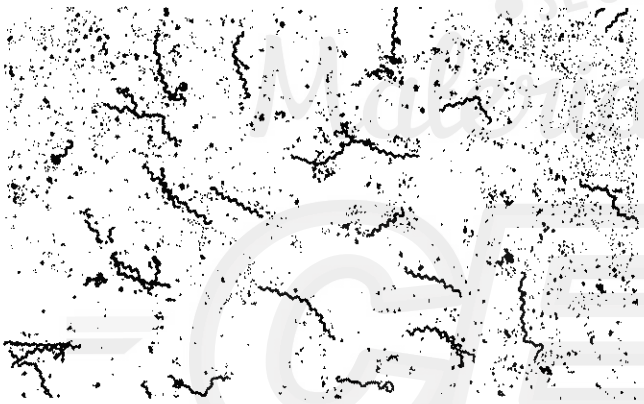


FIGURA 21-2 ***Treponema pallidum.***
Se observa el agente causal de la sífilis, con su forma característica, en una tinción de plata.

un período de incubación de 3 a 4 semanas aparece la lesión inicial primaria que es una úlcera indolora (chancro). Esta lesión se produce en el lugar de inoculación del treponema que generalmente es la mucosa genital: pene, vulva o vagina; pero también puede ser el recto o la boca. El chancro, que se acompaña de adenomegalias satélite indoloras, cura espontáneamente entre 3 y 6 semanas después de su aparición. La lesión es muy rica en treponemas. Antes de la curación se produce la diseminación hematógena del microorganismo, que da lugar entre 4 y 12 semanas después, a la fase secundaria.

El estadio secundario se suele iniciar con un cuadro febril seudogripal. Posteriormente aparecen en la piel de todo el cuerpo pápulas o nódulos, con su localización característica en las palmas de las manos y en las plantas de los pies. En los bordes mucocutáneos o zonas húmedas como la región perianal o submamaria se forman pápulas características denominadas «condiloma *latum*» (v. **Figura 49-9**). A través de la diseminación hematógena se afectan numerosos órganos (hígado, riñón, meninges, huesos), acompañándose de poliadenomegalias. Todas estas lesiones cutáneas y viscerales son ricas en treponemas. En estos estadios puede transmitirse el treponema al feto por vía placentaria (sífilis congénita). La infección del feto puede abocar a una infección latente, a la aparición de malformaciones congénitas o a la muerte fetal.

Las lesiones secundarias retrogradan, pero un tercio de los pacientes, después de años de latencia asintomática, evolucionan al estadio terciario, con afectación de muchos órganos, pero preferentemente de la piel, el sistema nervioso central, el corazón, los vasos y los huesos, en los que causan lesiones granulomatosas. Las lesiones granulomatosas terciarias que afectan un órgano pueden ser circunscritas (gomas) o difusas y se hallan rodeadas por lesiones vasculíticas. Las gomas son lesiones nodulares granulomatosas de tamaño macroscópico que pueden estar necrotizadas en el centro. La sintomatología en esta etapa puede ser muy compleja como consecuencia de las lesiones circunscritas y difusas en uno a más de los órganos señalados.

En las lesiones del estadio terciario hay pocos treponemas, por lo que es muy probable que en su desarrollo participe de modo importante un mecanismo inmunitario.

Diagnóstico. La sífilis puede diagnosticarse observando las espiroquetas en el chancro mediante microscopia de campo oscuro. Esta técnica requiere una cierta experiencia y solo es utilizada en centros especializados. Los treponemas no crecen en medios bacteriológicos por lo que la sífilis no puede diagnosticarse por cultivo.

El diagnóstico de esta enfermedad es fundamentalmente serológico y se basa en la disposición de dos tipos de antígenos; los antígenos propios del treponema denominados antígenos treponémicos y los antígenos constituidos por sustancias cardiolipínicas (cardiolipina), obtenidas del corazón de buey, que presentan reacciones cruzadas con los anticuerpos desencadenados por los treponemas; estos antígenos se denominan cardiolipínicos o no treponémicos.

Las pruebas con antígenos no treponémicos son técnicamente sencillas, muy sensibles y económicas. Son

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

pruebas de aglutinación/floculación en porta, como el VDRL *(Venereal Disease Research Laboratory)* en referencia al laboratorio en el que se puso a punto la técnica o el RPR *(Rapid plasma reagin)*.

Debido a su gran sensibilidad y sencillez se utilizan como cribado, de modo que cuando se obtiene un resultado positivo se confirma mediante una prueba treponémica que posee una gran especificidad. Las pruebas treponémicas son más complejas y se efectúan mediante técnicas de fluorescencia, de hemaglutinación pasiva o de EIA. Los resultados positivos falsos de las pruebas cardiolipínicas –que se detectan gracias a las pruebas treponémicas, cuyo resultado, en estos casos, es negativo– se pueden deber a diferentes factores como enfermedades autoinmunes, la malaria o al embarazo, entre otras.

En los estadios muy iniciales de la enfermedad se positivizan ligeramente antes las pruebas treponémicas que las no treponémicas.

Recientemente se ha propuesto utilizar como primera prueba un EIA con antígeno treponémico, y confirmar los positivos mediante una prueba no treponémica. Esta estrategia es la inversa a la recomendada hasta la actualidad y se ha sugerido, dada la posibilidad de automatizar las pruebas de EIA, su mayor especificidad inicial y su precio asequible.

Para el diagnóstico serológico de la neurolúes la única prueba aceptada, para detectar los anticuerpos en el líquido cefalorraquídeo, es la del VDRL.

La infección congénita se diagnostica mediante la detección de anticuerpos de la clase IgM del recién nacido o mediante el seguimiento de la evolución del título de las Ig totales para diferenciar los anticuerpos propios de los transferidos de la madre, ya que estos disminuyen significativamente o desaparecen a los 3 meses del nacimiento.

Debe destacarse que las pruebas treponémicas no son útiles para seguir la evolución del tratamiento de la enfermedad, debiéndose utilizar para ello pruebas no treponémicas cuantitativas. En efecto, en caso de curación en estadios precoces de la enfermedad el título de anticuerpos anticardiolipina disminuye, aunque de manera lenta; por el contrario, los anticuerpos treponémicos persisten toda la vida.

Tratamiento. *T. pallidum* es sensible a la penicilina G que es el medicamento de elección. Son alternativa las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona), las tetraciclinas (doxiciclina) y los macrólidos (claritromicina y azitromicina).

GÉNERO *BORRELIA*

Las borrelias son espiroquetas de un tamaño medio de 0,3 a 15 µm, con siete a veinte flagelos internos según la especie. Pueden observarse mediante el microscopio óptico con tinciones como la de Giemsa.

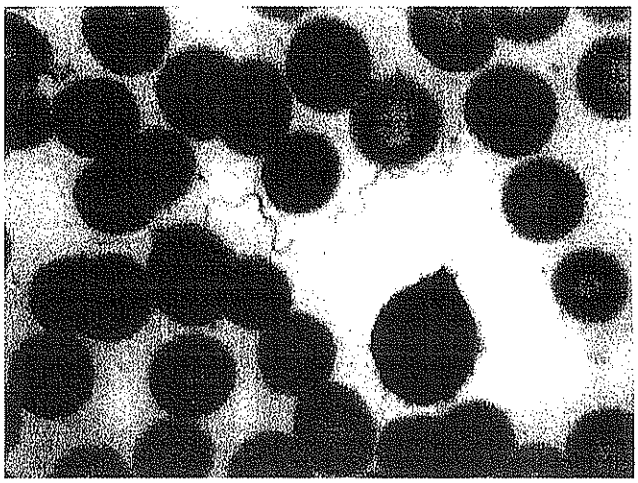


FIGURA 21-3 ***Borrelia.***
Puede observarse a *B. recurrentis* en un hemocultivo teñida por el método de Giemsa.

Existe un grupo de especies que causan la fiebres recurrentes como *Borrelia recurrentis, Borrelia hispanica* y otras, en tanto que *Borrelia burgdorferi* causa la enfermedad de Lyme.

Borrelia recurrentis agente causal de la «fiebre recurrente epidémica» tiene como reservorio el hombre y se transmite a través de los piojos. La fiebre recurrente es consecuencia de la bacteriemia intermitente característica de esta borrelia por lo que alternan los períodos bacteriémicos de fiebre y abatimiento (3-7 días) con los períodos afebriles.

La reacción inmune humana contra las lipoproteínas de la pared bacteriana erradica las borrelias de la sangre, pero una variación antigénica permite a la bacteria evadir los anticuerpos y reiniciar su replicación en la sangre lo que comporta la reaparición (recurrencia) del cuadro febril.

Las más de 15 especies que causan las «fiebres recurrentes endémicas» tienen como reservorio diversos animales (roedores) y se transmiten a los humanos a través de garrapatas.

La observación microscópica de una muestra de sangre teñida por el método de Giemsa y el hemocultivo son los procedimientos de elección para el diagnóstico (**Figura 21-3**).

El tratamiento antibiótico se realiza con tetraciclinas o macrólidos y como alternativa la penicilina G.

Borrelia burgdorferi

Borrelia burgdorferi, tiene un reservorio animal principalmente en roedores salvajes y ciervos y se transmite al hombre a través de la picadura de las garrapatas. Causa la enfermedad de Lyme que en su estadio inicial se caracteriza por un eritema migrans, localizado en el lugar de la picadura de la garrapata, artralgias y fiebre (**Figura 21-4**). Si se produce diseminación hematógena, días o semanas

SECRETARÍA DE Publicaciones y Tesis
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

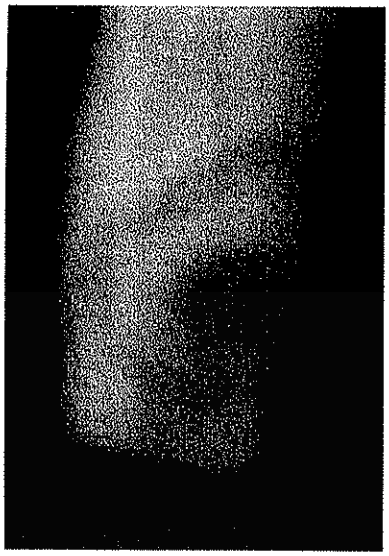


FIGURA 21-4 Enfermedad de Lyme.
Borrelia burgdorferi causa la enfermedad de Lyme que evoluciona en diferentes estadios. En el estadio inicial se produce una lesión cutánea en el lugar de la picadura de la garrapata que es el vector transmisor de este microorganismo. Puede verse el eritema migrans propio de esta enfermedad.

después de las lesiones iniciales aparece un estadio caracterizado por gran afectación sistémica, con fiebre, cefalea y abatimiento que en algunos pacientes se asocian artritis, manifestaciones neurológicas o complicaciones cardíacas. Meses o años después en los pacientes no tratados puede aparecer artritis, alteraciones en la piel y en el sistema nervioso central, probablemente de origen inmunopatológico. El diagnóstico de elección es el serológico para el que se utilizan pruebas de inmunofluorescencia o de EIA.

El tratamiento se efectúa con amoxicilina, doxiciclina o cefuroxima.

GÉNERO *LEPTOSPIRA*

Las leptospiras son espiroquetas finas de un tamaño medio de 0,1-20 µm, con dos flagelos periplásmicos y los extremos curvados en forma de gancho. No se observan mediante el microscopio óptico, pero sí por microscopia de campo oscuro y microscopia electrónica. Se admite la existencia de una única especie patógena, *L. interrogans* que se subdivide a su vez en diferentes serovars.

La leptospirosis es una zoonosis muy extendida entre los animales salvajes (roedores) y domésticos (perros, gatos, ganado bovino, ovino y porcino). El hombre adquiere la enfermedad cuando contacta con animales infectados o indirectamente a través de tierras pantanosas o aguas contaminadas con orina a través de la cual los animales portadores de leptospiras las eliminan, penetrando en el organismo humano a través de pequeñas heridas en la piel. Se considera una enfermedad profesional.

La enfermedad, en la mayor parte de los casos, cursa como un síndrome febril inespecífico (forma anictérica), o como una meningitis, pero puede presentarse en forma grave con afectación multiorgánica, con fracaso renal, hepático (ictericia), plaquetopenia, y shock séptico que constituye la denominada leptospirosis icterohemorrágica o enfermedad de Weil.

El diagnóstico se realiza por serología y en los estadios febriles por la búsqueda del microorganismo en la sangre.

El antibiótico de elección para el tratamiento es la penicilina G.

ASPECTOS DE INTERÉS

- La sífilis no tratada evoluciona en tres estadios. ¿Cuáles son las lesiones típicas de cada estadio? ¿En cuál de ellos hay espiroquetas viables en las lesiones?
- Qué es un antígeno treponémico y uno no treponémico (reagínico)?
- ¿Cómo se hace el diagnóstico de la sífilis en el estadio primario.
- ¿Cómo se ha hecho tradicionalmente el cribado de la sífilis? Justifica el método.

  ¿Cómo se ha propuesto hacerlo actualmente y por qué?
- ¿Qué es un resultado positivo falso de una prueba que utiliza antígeno cardiolipínico?

  ¿En qué casos se da con más frecuencia?
- ¿Cómo se trata la sífilis y cómo se sigue la evolución del tratamiento a través de las pruebas de laboratorio?
- ¿Cómo se diagnostica la sífilis congénita?
- ¿Recuerdas el reservorio y las vías de transmisión de *Borrelia recurrentis* y *Borrelia hispanica*?
- ¿Por qué las infecciones por *Borrelia recurrentis* dan lugar a cuadros recurrentes (fiebres recurrentes)?
- La leptospirosis es una zoonosis y como muchas otras zoonosis, una enfermedad profesional. ¿Recuerdas la población en riesgo, el reservorio, la vía de transmisión y los cuadros clínicos causados por *Leptospira interrogans*?
- ¿Cuál es la lesión inicial de la enfermedad de Lyme?

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 22

Micoplasmas, clamidias y rickettsias

- Micoplasmas
- Clamidias
- Rickettsias
- Coxiela

SECRETARÍA DE Material de Estudio

MICOPLASMAS

La clase *Mollicutes* (*mollis*: blando, *cutis*: piel) esta formada por bacterias sin pared. Los molicutes se han originado evolutivamente a partir de bacterias (cocos?) grampositivas que han perdido la pared e incorporado esteroles a su membrana. Es el único grupo bacteriano que posee esteroles, que son habituales en las membranas de las células eucariotas.

Dentro de esta clase, la familia *Mycoplasmataceae* incluye dos géneros de interés en medicina, *Mycoplasma* y *Ureaplasma*. Por tradición, a los *Mollicutes* se les denomina con el término genérico de «micoplasmas».

Los micoplasmas son las bacterias más pequeñas capaces de vida libre. Carecen de pared rígida (peptidoglucano) y están envueltos por una membrana rica en esteroles. Son muy pleomorfos, presentando formas irregulares tanto cocoides como bacilares de tamaño variable (0,2-2 µm) que son muy flexibles, por lo que atraviesan los filtros que retienen a las bacterias convencionales (0,45 µm). Sin embargo, en la naturaleza son relativamente resistentes debido a la estructura de su membrana.

No se tiñen con las tinciones bacteriológicas habituales como la de Gram. Se pueden cultivar en medios artificiales enriquecidos con precursores de ácidos nucleicos y suero que estabiliza el medio y aporta esteroles necesarios para el crecimiento bacteriano.

Los micoplasmas crecen lentamente en los medios sólidos, y tras varios días de incubación en aerobiosis forman colonias pequeñas (0,1-0,5 mm) que se visualizan mejor con ayuda de una lupa. Las pertenecientes a algunas especies presentan una forma característica de huevo frito (**Figura 22-1**).

Estas bacterias al carecer de pared son naturalmente resistentes a los antibióticos betalactámicos como las penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos, así como a la vancomicina y otros que bloquean la síntesis del peptidoglucano. Son sensibles a antibióticos que bloquean la síntesis proteica en los ribosomas como los macrólidos y las tetraciclinas y también son sensibles a las quinolonas que bloquean a las topoisomerasas.

Los micoplasmas se hallan ampliamente distribuidos entre los vegetales y en la mucosa oral y urogenital de diversos animales incluyendo el hombre. La mayoría son comensales, pero algunos poseen capacidad patógena para el hombre (**Tabla 22-1**).

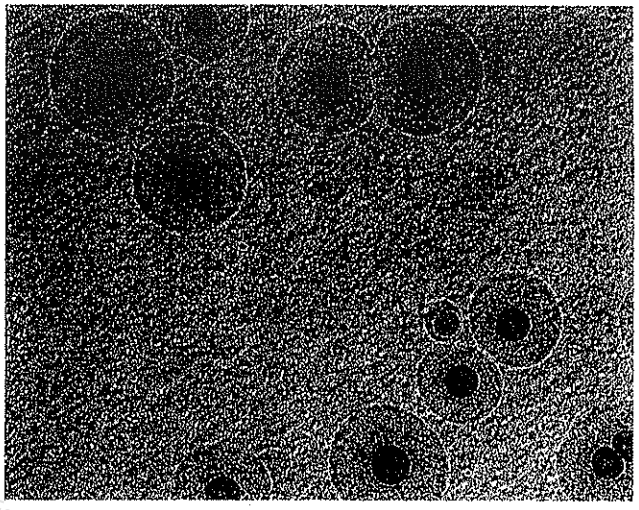


FIGURA 22-1 ***Mycoplasma hominis.***
Al observar con una lupa las colonias de *M. hominis* puede verse su aspecto característico de «huevo frito».

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 22-1
Micoplasmas de interés en medicina

Microorganismo	Procesos patológicos atribuidos
Mycoplasma pneumoniae	• Infecciones de vías respiratorias • Neumonía atípica
Mycoplasma genitalium	• Uretritis • Cervicitis, endometritis • Enfermedad pélvica inflamatoria
Mycoplasma hominis	• Pielonefritis • Enfermedad pélvica inflamatoria • Fiebre posparto
Ureaplasma urealyticum[a]	• Uretritis no gonocócica • Pielonefritis
Ureaplasma parvum	• Fiebre posparto • Uretritis (?)

[a]La especie *U. urealyticum* ha sido subdividida en dos, *U. urealyticum* y *U. parvum*.

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma pneumoniae causa infecciones respiratorias, siendo la especie más importante desde el punto de vista de la patología médica. Se transmite de persona a persona por vía aérea mediante secreciones respiratorias (gotas). La infección no presenta estacionalidad marcada. Suele afectar a personas jóvenes (5-20 años) y causa brotes en instituciones cerradas (colegios, centros de trabajo, etc.).

La enfermedad tiene un período de incubación de 1 a 3 semanas y una presentación clínica muy variable, desde la infección asintomática a una faringitis, una traqueobronquitis o una neumonía generalmente benigna que se produce en alrededor del 10% de los casos de infección. Se acompaña de tos, febrícula y en caso de afectación pulmonar, de una disociación clínico-radiológica consistente en que las imágenes bronconeumónicas de la radiografía de tórax del paciente son evidentes, pero su estado clínico es bueno e incluso lleva una vida ambulatoria. La neumonía por *M. pneumoniae* se ha denominado neumonía atípica, dado que presenta diversas características clínicas que la diferencian de la neumonía neumocócica o típica: en particular su curso benigno y su buen pronóstico.

La tos seca puede persistir largo tiempo. El microorganismo también persiste después de curada la enfermedad.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico puede hacerse por cultivo, pero es lento, por lo que en la actualidad se utilizan técnicas genéticas (amplificación de fragmentos génicos específicos por PCR).

El diagnóstico serológico ha sido muy empleado. En algo más de la mitad de las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* se producen aglutininas frías (crioaglutininas) frente a los hematíes humanos. Las crioaglutininas también pueden producirse en diversas infecciones víricas (**Recuadro 22-1**).

RECUADRO 22-1
Patogenia de la infección por *Mycoplasma pneumoniae*

La infección se inicia tras la unión del micoplasma a receptores de las células ciliadas del epitelio respiratorio, en particular a las glucoproteínas que se hallan en la base de los cilios. La unión por parte del microorganismo se efectúa mediante una organela de estructura proteica situada en un extremo de la bacteria, en la que destaca la proteína P1 junto a otras accesorias que le confieren afinidad por el epitelio ciliado respiratorio. La adhesión comporta una alteración y destrucción de los cilios.

Los antígenos de los micoplasmas, que son esencialmente proteínas y glucolípidos de la membrana (incluyendo las adhesinas) presentan reacciones cruzadas con antígenos de las células humanas. Las hemaglutininas frías (crioaglutininas) son IgM dirigidas contra el antígeno I de los hematíes, con el que reaccionan a 4°C. Estas crioaglutininas podrían formarse como resultado de una reacción cruzada entre el antígeno I y los antígenos del micoplasma o de una modificación del antígeno I por acción de los micoplasmas.

Además, algunas estructuras pueden actuar como superantígenos participando en la producción de la inflamación local en la vía respiratoria. Todos estos factores pueden cooperar en la patogenia de la enfermedad, aunque no se conoce la participación específica de cada uno.

La infección respiratoria por *M. pneumoniae* puede acompañarse de otras manifestaciones como urticaria, eritema nodoso y eritema multiforme, asimismo puede dar lugar al fenómeno de Raynaud, que consiste en una vasoconstricción en las extremidades por exposición al frío, por último también puede causar afectación cardíaca y neurológica, como encefalitis y síndrome de Guillain-Barré entre otras, que son probablemente las más frecuentes.

Aunque no se conoce con precisión la patogenia de estos procesos, la mayoría se atribuyen a reacciones inmunopatológicas.

Actualmente el diagnóstico serológico se realiza con antígenos específicos de micoplasma mediante diversas pruebas serológicas como la hemaglutinación pasiva y el EIA. Estas pruebas al detectar títulos de anticuerpos muy altos al inicio de la infección aportan resultados relativamente precoces.

El tratamiento se hace con un macrólido (eritromicina, claritomicina o azitromicina) con tetraciclinas (doxiciclina) o con una quinolona (levofloxacina).

Micoplasmas genitales

Los micoplasmas genitales: *Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* se han considerado agentes causales de uretritis, enfermedad pélvica inflamatoria y pielonefritis. Además se encuentran asociados a la flora abundante y variada que se observa en la vaginosis.

El hecho de que la vía urogenital se halle normalmente colonizada por numerosas especies de micoplasma y por ureaplasma hace difícil precisar cuál de ellas son patógenas y los procesos a los que se asocian.

SECRETOS Material de Estudio CECOM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CLAMIDIAS

Características generales

Las clamidias son bacterias con una estructura semejante a las gramnegativas. Efectúan normalmente los procesos de biosíntesis, ya que poseen vías anabólicas semejantes a las otras bacterias heterótrofas, pero carecen de vías catabólicas para la obtención de ATP y la reoxidación del NADH, por lo que dependen de las células eucariotas para obtener aporte energético: son por tanto parásitos intracelulares obligados.

Las clamidias en su estadio extracelular poseen una morfología diferente de la intracelular. La partícula extracelular infecciosa constituye el denominado «cuerpo elemental» de unos 0,3 µm, con un nucleoide denso. Esta partícula es endocitada, situándose en una vacuola. En la vacuola el cuerpo elemental se transforma en una estructura de mayor tamaño, de unos 0,5-0,8 µm, denominada «cuerpo reticulado» que se divide para dar lugar a gran número de cuerpos reticulados que se transforman progresivamente en cuerpos elementales, que son liberados de la vacuola por lisis celular (**Figura 22-2**).

Las clamidias se tiñen mal por el método de Gram, pero pueden colorearse por el de Giemsa u otras tinciones, mediante las cuales puede observarse en las células la presencia de cuerpos de inclusión formados por los cuerpos reticulados.

Se multiplican en cultivos celulares por lo que se estudian por técnicas semejantes a las empleadas en virología.

La familia *Chlamydiaceae* consta de dos géneros, *Chlamydia* y *Chlamydophila*.

Género *Chlamydia*

El género *Chlamydia* incluye una especie de gran interés, *Chlamydia trachomatis* que se ha dividido en 18 serotipos (o serovars) basándose en las diferencias antigénicas de las proteínas de la membrana externa (**Tabla 22-2**). Esta especie causa diversos procesos patológicos según el serotipo involucrado. Los serotipos D a K producen uretritis, cervicitis y conjuntivitis, que en algunos países son muy frecuentes, los serotipos L1, L2 y L3 producen el linfogranuloma venéreo (LGV) y los serotipos A, B, Ba y C causan el tracoma que es una conjuntivitis folicular crónica de mal pronóstico (**Tabla 22-2**).

La patogenia de las infecciones por clamidia depende del serogrupo, de la capacidad de persistencia en las células y de las frecuentes reinfecciones en el caso del tracoma. Algunos procesos tienen un componente inmunopatológico importante. Los mecanismos defen-

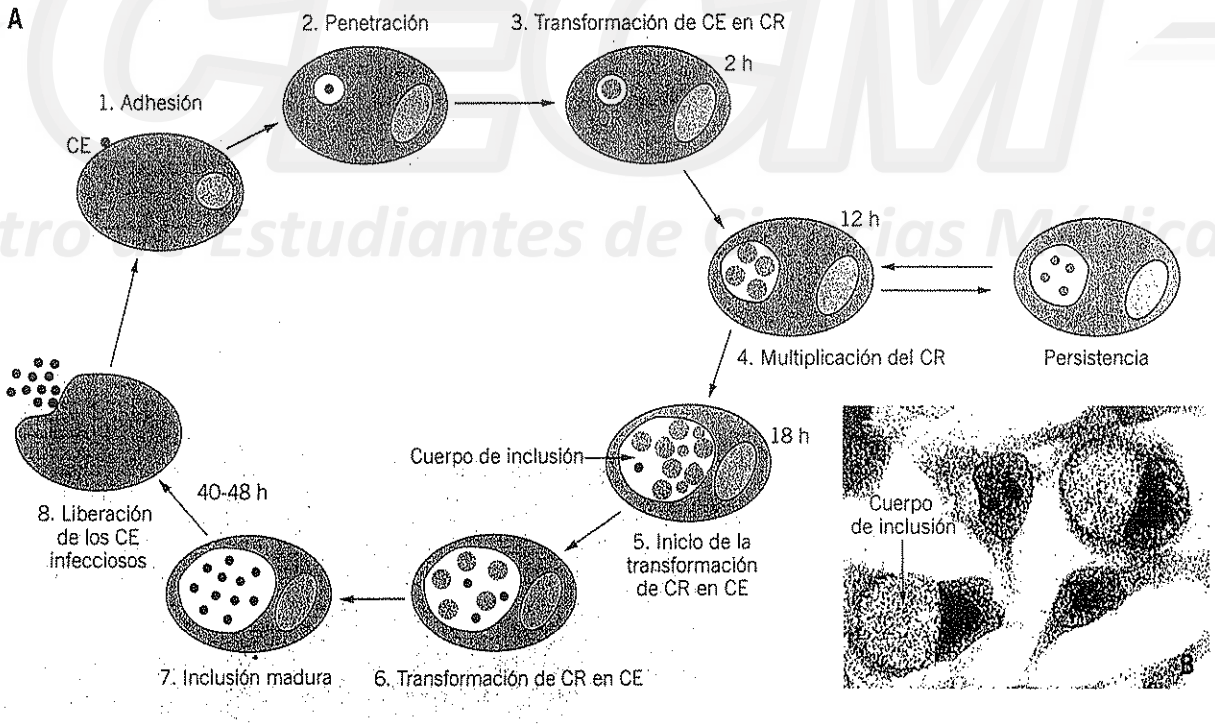


FIGURA 22-2 Ciclo replicativo de las clamidias.

Las clamidias son bacterias deficitarias que requieren obligatoriamente multiplicarse en el interior de las células. La multiplicación tiene lugar en el interior de una vacuola denominada «cuerpo de inclusión».

Los cuerpos elementales (CE) son las formas infectivas de la bacteria que penetran en las células, se transforman en cuerpos reticulados (CR) que se multiplican y se transforman de nuevo en cuerpos elementales, que salen de la célula para infectar a otras y repetir el ciclo replicativo.

A. Esquema del ciclo replicativo. B. Cuerpo de inclusión en células McCoy.

-CECM-
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

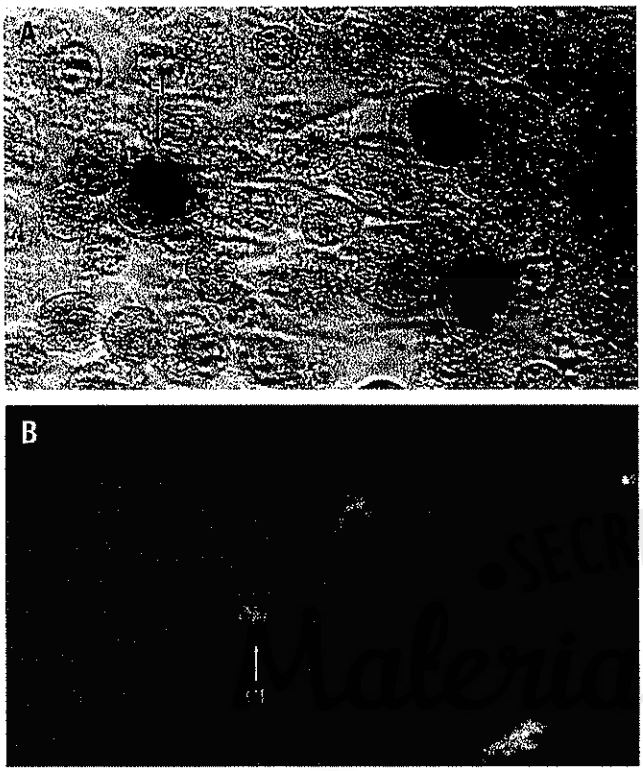


FIGURA 22-3 Cuerpos de inclusión de las clamidias.

A. Cuando los cuerpos reticulados se multiplican en una vacuola celular, forman un conglomerado (cuerpo de inclusión, CI) que puede revelarse tiñendo la célula con lugol *(Chlamydia trachomatis)*.

B. Tinción con anticuerpos fluorescentes específicos de una línea celular infectada con *Chlamydia psittaci*.

TABLA 22-2

Infecciones causadas por las clamidias

Microorganismo		Patología
Chlamydia trachomatis	serovars A-C[a]	Tracoma
	serovars D-K[b]	Infecciones genitales: uretritis, epididimitis, cervicitis, enfermedad pélvica inflamatoria Conjuntivitis benigna
	serovars L1, L2, L3	Linfogranuloma venéreo
Chlamydophila pneumoniae		Neumonía
Chlamydophila psittaci		Neumonía (psitacosis)

[a]A, B, Ba, C.
[b]D, Da, E, F, G, H, I, Ia, J, Ja, K.

sivos también son heterogéneos y pueden depender de la fagocitosis por los polinucleares neutrófilos como en las uretritis o por los macrófagos activador como sucede en el linfogranuloma y el tracoma.

En el **recuadro 22-2** se describen brevemente el LGV y el tracoma.

Uretritis no gonocócica. Los serotipos D al K de *C. trachomatis* son de distribución universal. Causan uretritis y cervicitis de transmisión sexual, constituyendo de hecho una infección venérea que puede ser clínicamente semejante a la infección gonocócica, a la que en ocasiones se asocia. Se han descrito numerosas complicaciones de la uretritis y cervicitis y entre ellas, en la mujer, la salpingitis que puede causar enfermedad pélvica inflamatoria y esterilidad.

Estas infecciones se asocian frecuentemente a una respuesta inmunopatológica que se manifiesta por artritis reactiva, uretritis y uveítis asépticas (síndrome de Reiter). Este cuadro reactivo también se da en infecciones causadas por *Shigella, Salmonella, Yersinia* y *Campylobacter* entre otras bacterias, especialmente en personas con el HLA-B27 (v. **Recuadro 18-1**).

Esta infección forma parte de las llamadas uretritis no gonocócicas que además de *Chlamydia trachomatis* se atribuyen a *Mycoplasma genitalium* y a *Ureaplasma urealyticum*.

Conjuntivitis folicular. Los serotipos de clamidia que producen uretritis y cervicitis también causan conjuntivitis folicular, que en los adultos se produce por contacto con las secreciones oculares de otro paciente con conjuntivitis o con las secreciones genitales de personas con uretritis o cervicitis. Los recién nacidos de una madre con infección genital por clamidia pueden infectarse durante el parto y presentar una semana después del nacimiento

RECUADRO 22-2
El linfogranuloma venéreo y el tracoma

El linfogranuloma. El linfogranuloma venéreo es una enfermedad de transmisión sexual causada por los serotipo L1, L2 y L3 de *Chlamydia trachomatis*. Es una enfermedad de áreas con clima tropical y subtropical, endémica en zonas de nivel socioeconómico bajo de África, Asia y América del Sur. Se caracteriza por una lesión ulcerada en el pene o la vulva, de tamaño variable, indolora que con frecuencia pasa desapercibida. Son características las adenopatías inguinales y la afectación periganglionar. En la mujer las adenomegalias inguinales son menos frecuentes, ya que el drenaje de las lesiones genitales es hacia los linfáticos de la pelvis, produciéndose perilinfangitis rectal que puede causar estenosis del recto. La evolución en los casos no tratados es larga, se forman fístulas y existen síntomas generales fiebre, cefalea, anorexia y malestar general.

El tracoma. Es una conjuntivitis folicular crónica causada por los serotipos A, B, Ba y C de *Chlamydia trachomatis*. En las zonas endémicas. Las lesiones se mantienen durante años por su natural evolución a la cronicidad, pero también por las frecuentes reinfecciones, produciéndose lesiones cicatriciales en la conjuntiva ocular y palpebral, con retracción de los párpados que dejan al descubierto la córnea, sobre la que se producen úlceras repetidas que causan opacidad y ceguera. La enfermedad endémica se da en las zonas rurales de los países subdesarrollados del África Subsahariana, Oriente Medio y zonas secas de la India y el Sudeste Asiático, afecta principalmente a los niños y suele desaparecer en la pubertad, después de haber dejado lesiones de diversa gravedad.

SECRETARÍA Material de Estudio GECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

conjuntivitis, así como neumonía subaguda benigna que aparece entre 4 y 12 semanas después del nacimiento.

Diagnóstico. El diagnóstico de las infecciones por clamidia puede hacerse por detección de los cuerpos de inclusión directamente en la muestra clínica (exudado genital, conjuntival, etc.) mediante tinción con yodo o utilizando anticuerpos fluorescentes (**Figura 22-3**). También se puede efectuar un cultivo en líneas celulares, pero dadas las alternativas existentes es un método poco práctico.

Los procedimientos más utilizados son la detección de antígeno mediante anticuerpos fluorescentes, anteriormente citada, y las técnicas genéticas mediante PCR u otras. Algunos equipos de reactivos permiten mediante PCR multiplex detectar simultáneamente la clamidia, el gonococo e incluso otros patógenos de transmisión sexual.

La serología no es útil para el diagnóstico de las infecciones convencionales (uretritis y conjuntivitis) pero las pruebas de EIA (antígeno de género) e inmunofluorescencia (antígeno de especie y de serovariedad) permiten el diagnóstico del linfogranuloma venero en el que se produce una respuesta de anticuerpos muy intensa.

Tratamiento. El tratamiento de elección de las infecciones por *Chlamydia* es la doxiciclina o la azitromicina siendo las fluoroquinolonas (levofloxacina) una alternativa.

Género *Chlamydophila*

El género *Chlamydophila* está formado por dos especies, *C. pneumoniae* y *C. psittaci*.

Chlamydophila pneumoniae. Es una especie cuyo único reservorio parece ser humano y su distribución universal. Su transmisión por vía aérea causa infecciones de las vías respiratorias, como faringitis y bronquitis, y neumonía generalmente benigna y autolimitada. Probablemente su incidencia se sitúa alrededor del 10% de las neumonías de origen ambulatorio.

La muestra para el diagnóstico son las secreciones respiratorias y se efectúa por técnicas genéticas (PCR) que son de elección o por detección de antígeno en muestras de biopsias. Las pruebas serológicas utilizan técnicas de EIA o preferentemente de microinmunofluorescencia. El cultivo celular no se utiliza en la práctica diaria.

Se ha sugerido que las infecciones por *C. pneumoniae* constituyen un factor etiológico importante de arteriosclerosis. Esta sugerencia se ha basado en correlaciones epidemiológicas, evaluación del tratamiento antibiótico y modelos experimentales en cultivos celulares y en animales.

Chlamydophila psittaci. Tiene su reservorio en las aves y animales domésticos. El hombre se infecta por inhalación dando lugar a la psitacosis, enfermedad sistémica febril que frecuentemente causa neumonía con un pronóstico que sin tratamiento puede ser grave.

Diagnóstico. El diagnóstico en las secreciones respiratorias se hace por examen microscópico con anticuerpos fluorescentes y por técnicas genéticas (PCR y otras). La técnica recomendada para el diagnóstico serológico es la microinmunofluorescencia.

Tratamiento. El tratamiento de elección de las infecciones por *Chlamydophila* es la doxiciclina, siendo su alternativa los macrólidos y las fluoroquinolonas.

RICKETTSIAS

Bajo la denominación común de «rickettsias», tradicionalmente se ha incluido un grupo de bacterias de pequeño tamaño, de 0,3 a 1 µm, que comparten un conjunto de características:

- Poseen una estructura de pared semejante a la de las bacterias gramnegativas.
- Son parásitos obligados de células eucariotas, por lo que son incapaces de desarrollar vida libre.
- Se transmiten por artrópodos (pulgas, piojos, garrapatas o ácaros).

Los estudios detallados de este grupo de bacterias (Familia *Rickettsiaceae*) han permitido precisar que está formado por varios géneros, siendo el género *Rickettsia* el más importante en patología humana. Otros géneros de la familia son *Orientia, Ehrlichia* y *Anaplasma* (**Tabla 22-3**).

A pesar de la estructura de su pared, las rickettsias no se tiñen por el método de Gram y para su observación deben teñirse por el método de Giemsa o de Giménez (**Figura 22-4**). En las rickettsias la capa de peptidoglucano es muy fina. Un género de esta familia, *Orientia*, carece de peptidoglucano y LPS.

Estas bacterias se multiplican en las células de sus hospedadores, de las que dependen para muchos procesos bioenergéticos (obtención de ATP) y biosintéticos (síntesis de lípidos, aminoácidos o nucleótidos). Muchos nutrientes que toman del citoplasma de las células parasitadas lo hacen a través de sistemas de transporte específicos para la sustancia absorbida situados en la membrana de la bacteria. Para su cultivo deben utilizarse líneas celulares o el embrión de pollo.

La teoría de que las mitocondrias provienen de bacterias aerobias con cadenas respiratorias que se han adaptado a las células eucariotas como endosimbiontes estables, tiene un apoyo adicional en la homología entre el genoma de *Rickettsia prowazekii* y el de las mitocondrias.

Patología. Las rickettsias causan enfermedades que se han clasificado en dos grupos principales, las rickettsiosis tíficas y las exantemáticas. Todas tienen una cierta semejanza entre sí: después de un período de incubación que oscila entre una a dos semanas el cuadro clínico se caracteriza por fiebre, exantema, mialgias, cefalea y obnubilación *(typhus)*.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 22-3

Características de las infecciones causadas por *Rickettsia*, *Orientia*, *Ehrlichia* y *Anaplasma*

Microorganismo		Enfermedad	Reservorio	Transmisión
Rickettsia	*R. prowazekii*[a]	Tifus exantemático epidémico: fiebre, cefalea, artromialgias, postración, toxemia intensa y exantema macular	Hombre, ardillas, pulgas de ardillas	Piojos
	R. typhi	Tifus exantemático endémico o murino: cuadro semejante al tifus epidémico, más benigno	Roedores salvajes	Pulgas
	R. rickettsii	Fiebre exantemática (maculosa) de las Montañas Rocosas: es un síndrome febril acompañado de exantema	Garrapatas, roedores salvajes	Garrapatas
	R. conorii	Fiebre exantemática (botonosa) mediterránea	Roedores y perros	Garrapatas
	R. akari	Rickettsiosis variceliforme *(Rickettsialpox)*	Roedores salvajes	Ácaros
Orientia	*O. tsutsugamushi*	Tifus de las malezas	Ácaros, roedores salvajes	Ácaros
Ehrlichia	*E. chaffeensis*[b]	Ehrlichiosis monocítica humana	Perros, ciervos	Garrapatas
	E. ewingii[b]	Ehrlichiosis granulocítica humana	Perros	Garrapatas
Anaplasma	*A. phagocytophilum*[b]	Anaplasmosis	Roedores, ciervos, ovejas	Garrapatas

[a]El tifus epidémico puede reactivarse años después de la primoinfección dando lugar a la enfermedad de Brill-Zinsser que es semejante al tifus epidémico pero mucho más benigna y con menores complicaciones.
[b]La ehrlichiosis monocítica se caracteriza por un cuadro gripal con fiebre elevada, afectación del estado general acompañada de leucopenia y trombopenia. La anaplasmosis y la ehrlichiosis granulocítica presentan un cuadro clínico semejante a la ehrlichiosis monocítica. En todos estos procesos existe una disregulación de la actividad proinflamatoria de los monocitos y macrófagos que justifica la gravedad del cuadro.

Las rickettsiosis tíficas se caracterizan por un cuadro sistémico como el señalado, en general grave, en el que las lesiones cutáneas de tipo macular se observan en la mitad de los casos aproximadamente. En este grupo se sitúan el «tifus epidémico» causado por *R. prowazekii* cuyo reservorio principal es el hombre siendo transmitido por los piojos. El «tifus endémico» está producido por *R. typhi* cuyo principal reservorio son los roedores y es transmitido al hombre por la picadura de la pulga de la rata, así como el tifus de las malezas de Extremo Oriente causado por *Orientia tsutsugamushi* que tiene como reservorio a los roedores y sobre todo a los ácaros, en los que se mantiene por vía transovárica, siendo transmitida por ellos a los humanos.

El grupo de las fiebres exantemáticas o «maculosas» *(spotted fever)*, se caracteriza porque además de los síntomas generales señalados causan un exantema macular, papulovesicular o petequial característico. En este grupo están la fiebre exantemática (botonosa) mediterránea *(R. conorii)*, la fiebre exantemática (maculosa) de las Montañas Rocosas *(R. rickettsii)* y la rickettsiosis variceliforme *(rickettsialpox) (R. akari)*. La existencia de una escara de inoculación asociada a linfadenomegalia regional, junto a neutropenia y al incremento de las transaminasas cuando están presentes ayuda a orientar el diagnóstico.

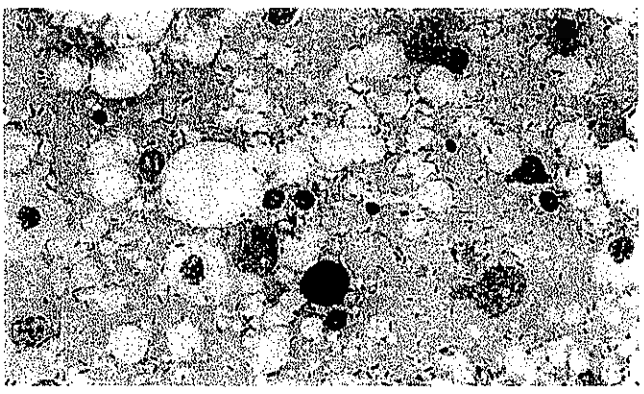


FIGURA 22-4 ***Rickettsia rickettsii.***
Microfotografía de *R. rickettsii* cultivada en el saco vitelino de un embrión de huevo teñida por el método de Giménez. Su tamaño oscila entre 0,2-0,5 a 0,3-2 µm.

Patogenia. Las rickettsias tras su inoculación por el vector promueven su endocitosis por las células del endotelio vascular del hospedador (excepto *R. akari* y *O. tsutsugamushi* que infectan las células monocíticas). Una vez endocitadas salen del fagosoma para multiplicarse en el citoplasma celular. Después de la replicación unas especies como *R. rickettsii* o *R. conorii* pasan a las células contiguas a través de una migración promovida por su actividad sobre las fibras de actina y otras como *R. prowazekii* producen el estallido de la célula liberando las bacterias que pasan a la células contiguas. La principal defensa frente a estas bacterias intracelulares obligadas probablemente reside en la respuesta citocida de los linfocitos T CD8.

Epidemiología. Las rickettsias tienen un reservorio animal desde el que se transmiten al hombre mediante sus diferentes vectores en los que se produce una transmisión transovárica que coopera a la perpetuación de las rickettsias. Solo *R. prowazekii,* trasmitida por piojos, tiene como principal reservorio al hombre; en este vector no se produce transmisión transovárica significativa ya que muere tras la infección por la rickettsia.

La distribución de estas enfermedades depende de su reservorio y de su vector. Algunas son de distribución mundial como los tifus endémico y epidémico, aunque su incidencia es muy baja o inexistente en países desarrollados y otras son de distribución restringida como

Material de Estudio
CECIM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

la fiebre botonosa del mediterráneo o la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas que se halla en el continente americano (Norte y Sur) (**Tabla 22-3**).

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico puede hacerse por cultivo, por técnicas de biología molecular o por serología; habitualmente se realiza en centros especializados.

El tratamiento de elección en todas las infecciones por rickettsias son las tetraciclinas.

COXIELA

El género *Coxiella* posee una única especie, *Coxiella burnetii*. Esta especie tiene las tres características propias de las rickettsias señaladas al inicio del parágrafo precedente: estructura de gramnegativas, multiplicación intracelular obligada y transmisión por artrópodos, por lo que había sido clasificada en ese grupo de bacterias, aunque la transmisión por artrópodos (garrapatas) no es relevante en el hombre.

Las coxielas tienen un tamaño pequeño (0,3 a 0,7 µm) y poseen la estructura de las bacterias gramnegativas; pero se observan mal teñidas por el método de Gram, siendo necesario utilizar la tinción de Giménez.

A lo largo de su ciclo vital las coxielas presentan dos variantes morfológicas, pequeña y grande. La variante pequeña es extraordinariamente resistente, lo que facilita su persistencia en el medio ambiente.

Tras ser endocitadas en un fagosoma como forma pequeña, adquieren el tamaño grande en los fagolisosomas –tras la fusión del fagosoma con el lisosoma– donde se replican en el ambiente acídico que favorece su actividad metabólica. Progresivamente se transforman en las formas pequeñas que salen de las células al medio.

Las coxielas presentan dos fases antigénicas: las fase I y la II, estas fases no comportan modificaciones morfológicas, pero si en los componente sacáridos del lipopolisacárido. Los antígenos de la fase I son menos inmunogénicos que los de la II, por lo que sus anticuerpos aparecen más tarde.

Clínica. En la mayoría de los casos la infección es asintomática o cursa de forma aguda como un cuadro febril inespecífico benigno, seudogripal, al que se denomina «fiebre Q». En un porcentaje pequeño de casos, entre el 4 y el 6%, cursa como una neumonía, una hepatitis o un cuadro febril grave. La infección de las válvulas cardíacas o prótesis endovasculares da lugar a una endocarditis de evolución crónica. La evolución crónica de la enfermedad también puede darse, aunque con menor frecuencia, en formas clínicas que tienen habitualmente un curso agudo (neumonía, hepatitis).

Epidemiología. El reservorio natural de *C. burnetii* son las garrapatas que inoculan las coxielas a los ungulados domésticos (vacas, cabras, ovejas), pero estos artrópodos son poco importantes en la transmisión al hombre. Los animales no suelen enfermar, pero eliminan las bacterias con las leche, las heces y en grandes cantidades con la placenta tras el parto. El hombre se infecta generalmente por inhalación de las variantes pequeñas, que son muy resistentes, o por consumo de leche no pasteurizada.

Diagnóstico. El diagnóstico se efectúa por serología. En las formas agudas hay anticuerpos únicamente frente a los antígenos de la fase II, que son más inmunógenos, en tanto que en las formas crónicas (endocarditis y otras) se detectan anticuerpos frente a la fase II y a la fase I, presentando estos últimos títulos mayores que los primeros. En determinados casos el diagnóstico puede hacerse por PCR.

Tratamiento. El tratamiento de las formas agudas y no complicadas se hace con tetraciclinas (doxiciclina). El tratamiento de las formas crónicas se efectúa con doxiciclina sola o asociada a levofloxacina. Aunque no hay acuerdo en la duración del tratamiento de estas formas crónicas, este debe ser muy prolongado, habiéndose sugerido que debe mantenerse durante toda la vida del paciente.

ASPECTOS DE INTERÉS

- ¿Qué características estructurales o metabólicas justifican que los micoplasmas no puedan observarse teñidos por el método de Gram? ¿Por qué son resistentes a los betalactámicos?
- Hay tres especies relevantes en el género *Mycoplasma* ¿recuerdas cuáles son y que patología causan?
- A lo largo de este libro se ha hecho referencia repetidamente a que los distintos serotipos de una misma especie bacteriana pueden causar enfermedades diferentes. Las clamidias son un excelente ejemplo: correlaciona los serotipos y su patología.
- ¿Qué es una uretritis no gonocócica? ¿Quién la causa? ¿Existen uretritis polimicrobianas?
- ¿Cuáles son los métodos diagnósticos de las infecciones por clamidia?
- Si tuvieses que hacer una clasificación clínica de las rickettsiosis ¿qué elementos utilizarías para hacerla? ¿Eres capaz de hacerla de memoria? Bueno, no te preocupes, los libros están para consultarlos.
- La fiebre Q es una enfermedad esencialmente del medio rural siendo excepcional en medio urbano. ¿Por qué?
- En la fiebre Q es importante distinguir las formas clínicas agudas de las crónicas y conocer los métodos diagnósticos, que permiten diferenciarlas.
- ¿Por qué se puede adquirir una fiebre Q inhalando las bacterias del medio ambiente tiempo después de que se haya contaminado el suelo? ¿Tiene relación con el ciclo replicativo?

SECRETARÍA DE Centro de Estudiantes
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 23

Micología general

- Introducción
- Morfología de los hongos
- Estructura de las células fúngicas
- Reproducción
- Patogenicidad de los hongos
- Diagnóstico de las infecciones fúngicas

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

Los hongos constituyen un reino propio, formado por un amplio conjunto de seres vivos, que incluye desde organismos unicelulares microscópicos como las levaduras hasta organismos pluricelulares visibles a simple vista como las setas.

Están formados por células eucariotas que se caracterizan por poseer una pared rígida rica en quitina. Carecen de flagelos, por lo que son inmóviles. Su metabolismo es heterótrofo, nutriéndose de sustratos orgánicos que son hidrolizados y después absorbidos. Se reproducen tanto asexual como sexualmente.

En la naturaleza desarrollan una función de reciclado de la materia orgánica, ya que degradan los compuestos orgánicos complejos de los organismos muertos a sustancias químicas simples y compuestos inorgánicos, facilitando su aprovechamiento por ellos mismos y por otros seres vivos.

Desde el punto de vista patogénico son fundamentalmente parásitos de plantas. Sin embargo, algunos hongos microscópicos, tanto levaduriformes como filamentosos, pueden causar enfermedades al hombre y a los animales, denominadas «micosis». Los hongos causantes de infecciones al hombre son escasos, tratándose en la mayoría de los casos de especies oportunistas que tienen su reservorio natural en el medio ambiente.

MORFOLOGÍA DE LOS HONGOS

Los hongos se clasifican en tres grupos basándose en la morfología de sus células: *1)* hongos levaduriformes; *2)* hongos filamentosos, y *3)* hongos dimórficos.

Hongos levaduriformes

Los hongos levaduriformes o levaduras son los hongos unicelulares, constituidos por células redondas u ovales de 4-7 µm de diámetro. Se reproducen asexualmente por un proceso de mitosis y formación de yemas que dan lugar a las células hijas (**Figura 23-1** y **23-2**).

Crecen bien en los medios de cultivo, dando lugar a colonias semejantes a las bacterianas.

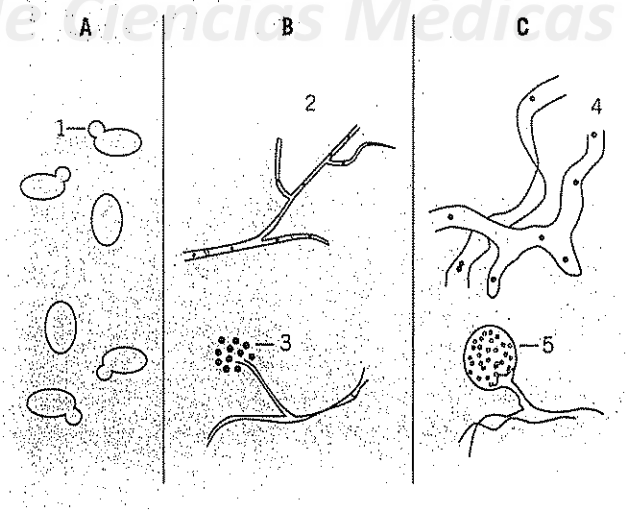


FIGURA 23-1 Esquema de la morfología de los hongos.

A. Levaduras, puede observarse algunas gemando (1).

B. Hongo filamentoso superior, con hifas finas septadas (2) y conidios externos (3).

C. Hongo filamentoso inferior, con hifas anchas no tabicadas (4) y conidios internos (5).

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

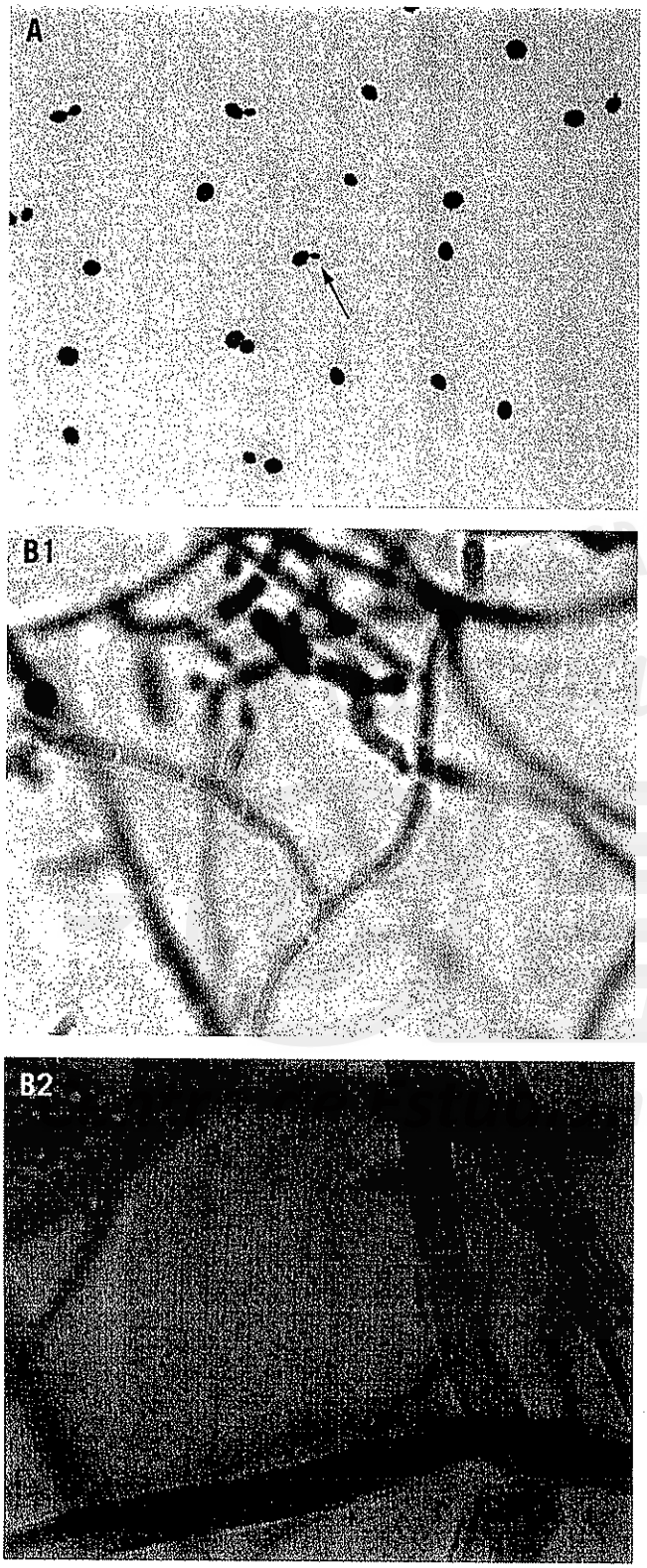


FIGURA 23-2 Hongos levaduriformes y filamentosos.

A. Las levaduras son hongos unicelulares de forma redonda u ovalada, que se reproducen por mitosis y se dividen formando yemas (flecha) (tinción de Gram).

B. Los hongos filamentosos son pluricelulares. Las nuevas células se forman por extensión del extremo de los filamentos, a los que se le denomina hifas. El conjunto de las hifas forma el micelio. Se muestran dos tipos de hongo filamentosos: **1.** Superiores con micelio fino y septado. **2.** Inferiores con micelio ancho y sin septos (tinción con azul algodón).

Hongos filamentosos

Los hongos filamentosos son pluricelulares. Están constituidos por una sucesión de células cilíndricas, alargadas, dispuestas linealmente formando estructuras filamentosas, denominadas «hifas». Las hifas crecen por elongación de su extremo apical y de las porciones viejas emergen ramificaciones laterales. Durante la elongación se producen septos para separar las células pero en ellos existen poros que las comunican. El conjunto de las hifas de un hongo se denomina «micelio».

Los hongos filamentosos se clasifican en superiores e inferiores y en función de las características de sus hifas y de sus órganos de reproducción asexual.

Los hongos superiores están formados por hifas finas (3-5 µm) de bordes paralelos y regulares, compartimentadas por septos transversales. Las esporas asexuales, denominadas «conidios», se encuentran libres localizadas en las hifas o en el extremo de un filamento especializado denominado conidióforo (esporas externas).

Los hongos inferiores poseen hifas anchas (5-15 µm) e irregulares, con escasas tabicaciones por lo que una misma unidad citoplasmática contiene muchos núcleos. Sus esporas asexuales, denominadas «esporangioesporas», están situadas dentro de un sáculo especializado llamado esporangio localizado en el extremo de un esporangióforo (esporas internas).

Algunos hongos filamentosos superiores producen melanina, por lo que al observar las hifas al microscopio presentan un aspecto tostado y las colonias que forman son oscuras o negras. Se les denomina «hongos dematiáceos» para diferenciarlos de los que no producen melanina a los que se denomina «hongos hialinos» (**Figura 23-1** y **23-2**).

Los hongos filamentosos forman dos grupos diferenciados: los mohos y las setas.

Mohos. Los mohos pueden estar formados por hongos filamentosos superiores o inferiores. En ellos las hifas, al crecer, se entrecruzan más o menos desordenadamente, de modo que el micelio que es inicialmente microscópico, cuando alcanza tamaño visible tiene el aspecto de una mata algodonosa de diversas texturas y colores que varían según las especies. Los mohos frecuentemente pueden verse creciendo sobre los alimentos, como las frutas o el pan, en las paredes húmedas y otros lugares de la naturaleza (**Figura 23-3**). Cuando se cultivan en el laboratorio, al desarrollarse el micelio tras algunos días de incubación se observa macroscópicamente formando colonias de aspecto algodonoso característico.

Setas. Son hongos filamentosos superiores en los que las hifas forman estructuras más organizadas y complejas que en los mohos (estructuras tálicas). Las setas que se observan en el campo son los órganos reproductores que emergen a la superficie, que se originan de micelios subterráneos que alcanzan varios metros de longitud (**Figura 23-4**).

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

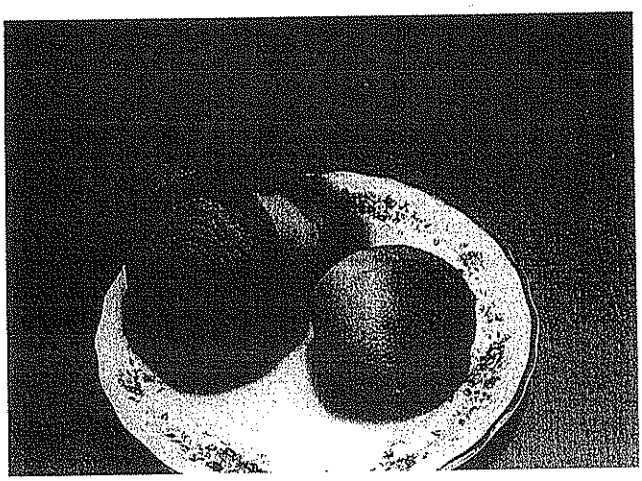


FIGURA 23-3 Mohos.

Obsérvese el aspecto de los mohos creciendo sobre la fruta. Los hongos filamentosos que causan patología al hombre pertenecen a este grupo (mohos).

FIGURA 23-4 Setas.

Las setas son hongos filamentosos superiores. Su micelio está mucho más estructurado que el de los mohos, aunque no tanto como en las plantas, ya que a diferencia de estas no forman tejidos. Las setas que se observan en el campo, como la que se muestra en esta figura, son las estructuras reproductoras aéreas que emergen a partir de largos filamentos subterráneos.

Hongos dimórficos

Algunos hongos microscópicos, entre ellos varios patógenos primarios para el hombre, son dimórficos; presentándose como un hongo filamentoso superior (moho) en su hábitat natural telúrico y como levadura en su forma parasitaria en los tejidos. La transición de moho a levadura o viceversa, está influenciada por múltiples factores, como la temperatura, la tensión parcial de O_2 y CO_2, los nutrientes y otros, pudiendo conseguirse *in vitro* el paso de una forma a otra si se modifican las condiciones del cultivo (medio y temperatura).

ESTRUCTURA DE LAS CÉLULAS FÚNGICAS

Las células fúngicas son eucariotas; poseen el núcleo y las organelas citoplasmáticas propias de este tipo de células, como son el retículo endoplásmico, las mitocondrias, los ribosomas y el citoesqueleto. La membrana celular posee esteroles (ergosterol) y está recubierta externamente por una pared rígida. Esta pared tiene una estructura semejante a una malla, formada por polímeros fibrilares de quitina y glucanos, que le confieren rigidez, y por mananos (mananoproteínas) de estructura más amorfa que rellenan y, sobre todo recubren, el retículo fibrilar (**Figura 23-5**).

El criptococo forma una cápsula por fuera de la pared, constituida por polisacáridos mucilaginosos con acción antifagocitaria, que posee carácter antigénico.

Algunas estructuras de la pared, como los mananos, son antigénicas, y su detección por técnicas inmunológicas es útil para el diagnóstico de algunas infecciones fúngicas, así, la detección de galactomanano se utiliza para el diagnóstico de las infecciones por aspergilos y la detección de los antígenos capsulares del criptococo también se utiliza para el diagnóstico de las infecciones por este hongo.

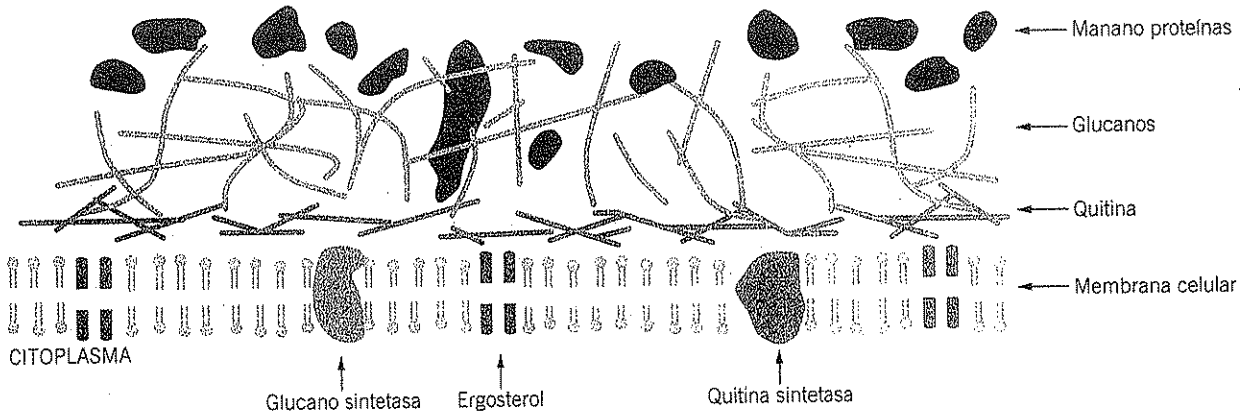


FIGURA 23-5 Pared fúngica.

Se muestra la estructura de la membrana celular y de la pared de los hongos. En la pared se hallan las principales estructuras antigénicas utilizadas para el diagnóstico (mananos y glucanos). También puede observarse en la membrana celular la presencia de ergosterol y de diversas enzimas que participan en la biosíntesis de los componentes de la pared.

SECRETARÍA DE
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

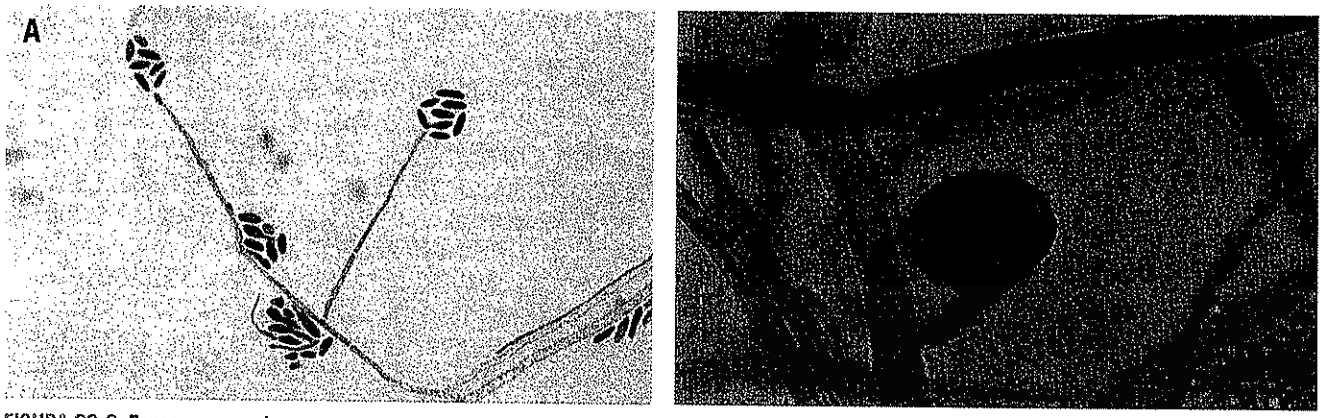


FIGURA 23-6 Esporas asexuales.

A. Conidios situados en el extremo de un conidióforo. Son esporas asexuales externas propias de los hongos filamentosos superiores. También puede observarse las hifas finas y septadas propias de estos hongos.

B. Se observan las esporas asexuales internas, denominadas esporangioesporas, situadas en el interior de un esporangio localizado en el extremo de un esporangióforo. Son propias de los hongos filamentosos inferiores. También puede constatarse que sus hifas son anchas y no tabicadas en relación con las de los hongos superiores.

Algunos componentes fundamentales de la membrana, como el ergosterol, y las enzimas para la biosíntesis del propio ergosterol, así como de los glucanos, son dianas selectivas para los antifúngicos ya que estas estructuras no se hallan en las células de los vertebrados.

REPRODUCCIÓN

Los hongos pueden reproducirse asexual y sexualmente.

Reproducción asexual. Las levaduras se multiplican por mitosis formándose por gemación una célula hija que se desprende de la célula madre.

En los hongos filamentosos para facilitar su propagación a distancia se forman esporas asexuales. Como se ha señalado anteriormente, en los hongos filamentosos superiores las esporas, denominadas conidios, son externas, frecuentemente situadas en el extremo de un conidióforo, en tanto que en los hongos inferiores las esporas denominadas esporangioesporas se hallan en el interior de un sáculo, denominado esporangio, localizado en el extremo de un esporangióforo (**Figuras 23-6**).

Para el micólogo la importancia de las esporas asexuales es grande, ya que la identificación de los hongos filamentosos se hace fundamentalmente en función de la morfología de las esporas y las estructuras en las que se forman, que son características para cada género o especie. Cuando en un micelio no se producen esporas, se habla de «micelio estéril» y en este caso el hongo no suele ser identificable por las técnicas morfológicas convencionales.

Muchos hongos también se reproducen sexualmente tras la fusión de dos gametos de polaridad diferente. La observación de los órganos propios de este tipo de reproducción en el laboratorio es difícil (**Recuadro 23-1**).

RECUADRO 23-1
Reproducción sexual de los hongos y nomenclatura

Muchos hongos levaduriformes y filamentosos alternan su reproducción asexual con una fase de reproducción sexual. Ésta tiene lugar por fusión de dos células compatibles (gametos de sexualidad opuesta) que dan lugar a estructuras reproductoras en las que se forman esporas sexuales. La observación en el laboratorio de estas estructuras es difícil, por lo que este modo de reproducción se ha ido descubriendo en cada especie lenta y progresivamente. Los hongos en los que se conoce la existencia de una fase de reproducción sexual se denominan hongos perfectos. Los hongos en los que la reproducción sexual no existe o no se conoce se denominan hongos imperfectos o deuteromicetos.

Las esporas formadas en las distintas estructuras de reproducción sexual de los hongos son de tres tipos: zigosporas, ascosporas y basidiosporas y permiten clasificar los hongos en tres grupos: zigomicetos, ascomicetos y basidiomicetos (como ya se ha señalado, en los deuteromicetos no se conoce la forma perfecta).

Tradicionalmente los hongos filamentosos se han clasificado por el aspecto de las colonias, las características del micelio y, sobre todo, por la forma y estructura de los órganos de reproducción asexual. Según estos criterios, se han establecido las diferentes especies, géneros, familias, etc., a los que se les ha dado un nombre científico, siguiendo las normas de la nomenclatura binomial de Linneo, como por ejemplo, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* o *Trichophyton mentagrophytes*.

A medida que se han ido descubriendo las formas perfectas (sexuadas) de cada especie, se les ha dado otro nombre científico diferente del que se le había dado en función de la forma asexual, por lo que coexisten ambos, el de la forma asexuada y el de la sexuada. En la práctica se utiliza el correspondiente a la forma asexuada por su mayor difusión y familiaridad. Por ejemplo, la forma perfecta (sexuada) de la levadura *C. neoformans*, que es un basidiomiceto, se denomina *Filobasidiella neoformans* y la del dermatofito *T. mentagrophytes* que es un ascomiceto se denomina *Arthroderma benhamiae*.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

PATOGENICIDAD DE LOS HONGOS

Entre los hongos que causan infección al hombre se incluyen las levaduras como por ejemplo la cándida y el criptococo; hongos filamentosos superiores, como los dermatofitos, los dematiáceos (productores de melanina) o los aspergilos, hongos filamentosos inferiores, como los mucorales, así como hongos dimórficos como histoplasma y coccidioides, entre otros.

Las setas no causan infección al hombre, aunque algunas son venenosas; el envenenamiento por su consumo se denomina «micetismo».

Generalmente se acepta que los únicos hongos patógenos primarios, es decir los que pueden producir enfermedad a las personas previamente sanas, sin factores predisponentes de infección, son los dermatofitos y los hongos dimórficos.

Los dermatofitos son hongos filamentosos superiores que solo afectan a la piel, a los cabellos y las uñas debido a su dependencia metabólica de la queratina. No afectan al tejido celular subcutáneo, ni pasan a la sangre para producir fungemia.

La mayoría de los hongos dimórficos causan infecciones pulmonares por inhalación de sus esporas. Como ejemplo puede señalarse a *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides immitis* entre otros.

El resto de las infecciones fúngicas, salvo casos muy particulares, son infecciones oportunistas en personas con factores predisponentes de infección, locales o generales (**Tabla 23-1** y v. **Tabla 26-1**).

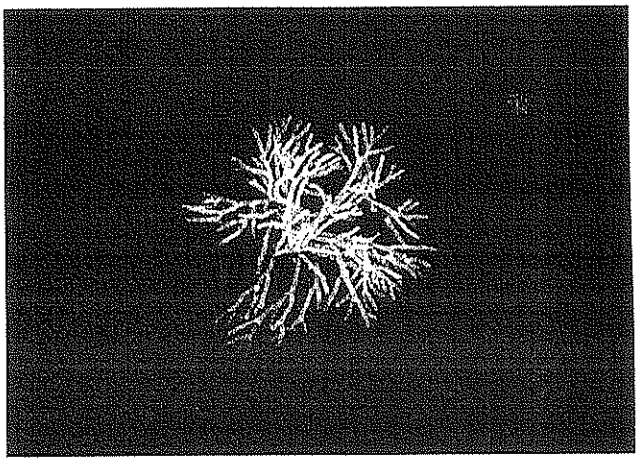


FIGURA 23-7 Tinción con blanco de calcofluor.

Se observan las hifas de un hongo filamentoso en una muestra pulmonar teñida con blanco de calcoflúor visualizada mediante un microscopio de fluorescencia. El blanco de calcoflúor como la auramina y otras sustancias al ser excitadas con una determinada longitud de onda emiten en otra longitud dentro del espectro visible (fluorescencia).

DIAGNÓSTICO DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS

Examen microscópico. Cuando en una muestra clínica se hace un estudio bacteriológico y se tiñe por el método de Gram, las levaduras se observan de color violeta (como las bacterias grampositivas) y los hongos filamentosos de color rosado, aunque con esta tinción no se visualizan bien.

Para los estudios micológicos, las muestras fluidas pueden observarse en fresco contrastadas con un colorante como el azul algodón o el blanco de calcoflúor; este último es fluorescente y por tanto la preparación ha de observarse con un microscopio de fluorescencia (**Figura 23-7**).

Algunas muestras clínicas como el esputo, el pus, las biopsias y los raspados cutáneos o ungueales, pueden observarse en fresco después de su clarificación con una solución de potasa (KOH) que disgrega las células y facilita la visualización de los hongos (v. **Figura 10-8**).

Si en el líquido cefalorraquídeo se sospecha la presencia de criptococo se puede depositar una gota en un portaobjetos y añadir una gota de tinta china, lo que permite visualizar la cápsula y por tanto identificar presuntivamente a la levadura (v. **Figura 51-4**).

Para la visualización de los hongos en los tejidos, los cortes histológicos deben teñirse mediante la tinción de PAS *(Periodic acid-Schiff)* o emplear tinciones argénticas (**Figura 23-8**).

TABLA 23-1

Clasificación de los hongos de interés médico según su morfología

Morfología	Grupos			Géneros
Levaduriformes				*Candida, Cryptococcus, Malassezia*
Dimórficos				*Histoplasma, Coccidioides, Paracoccidioides*
Filamentosos	Superiores	Hialinos	Dermatofitos	*Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton*
			Otros	*Aspergillus, Fusarium, Scedosporium*
		Dematiáceos		*Alternaria, Exophiala*
	Inferiores	Mucorales		*Mucor, Absidia, Rhizopus*
		Entomoftorales		*Basidiobolus, Conidiobolus*

En cada grupo señalan como ejemplo algunos géneros, pero hay otros que también poseen interés en medicina.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

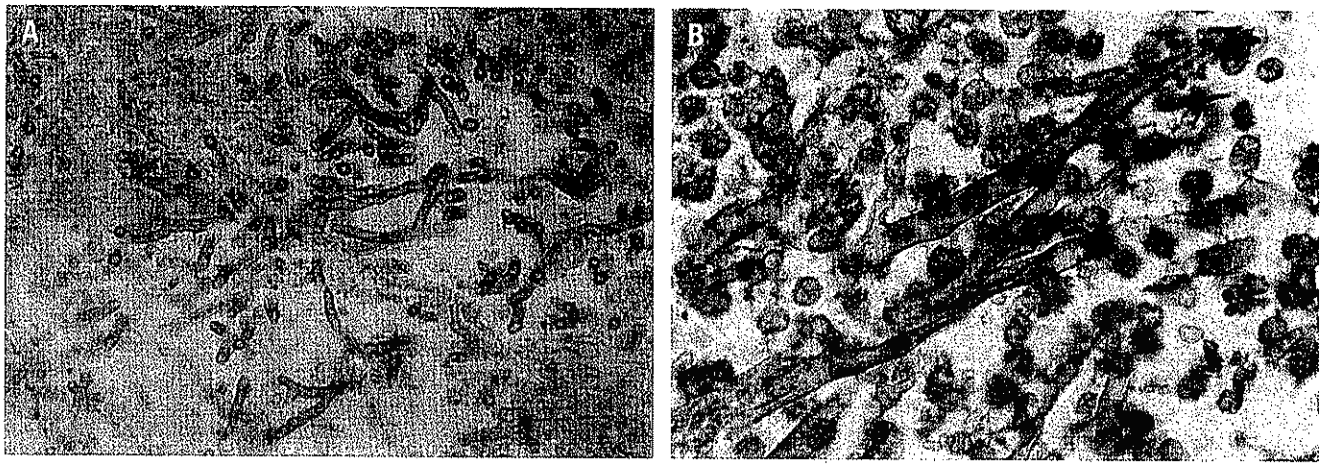


FIGURA 23-8 Tinciones con plata (argénticas).

A. Se observan las hifas finas y septadas de un hongo filamentoso superior hialino *(Aspergillus fumigatus)* invadiendo el pulmón de un animal de experimentación. Tinción de metenamina argéntica.

B. Pueden observarse las hifas anchas y no septadas de un hongo inferior *(Mucor pusillus)* invadiendo el tejido de una válvula cardíaca. Tinción de metenamina argéntica.

Cultivo. Los hongos crecen bien en medios artificiales y en general tienen requerimientos nutritivos simples. Aunque crecen en muchos medios de cultivo bacteriológicos, el más utilizado para los hongos es el medio de Sabouraud, rico en glucosa, con una alta osmolaridad y con un pH bajo, que dificulta el crecimiento bacteriano sin interferir el fúngico.

La adición al medio de antibióticos como el cloranfenicol o la gentamicina, que inhiben el crecimiento de las bacterias, o de antifúngicos selectivos como la cicloheximida (actidiona) que inhibe el crecimiento de muchos hongos no patógenos, transforman al medio de Sabouraud en un medio selectivo para los dermatofitos y los hongos dimórficos (patógenos primarios).

Los medios de cultivo después de haber sido sembrados se incuban en aerobiosis. La mayoría de los hongos son aerobios estrictos, aunque algunas levaduras pueden crecer lentamente en anaerobiosis.

La temperatura óptima de crecimiento de la mayoría de los hongos de interés médico oscila entre 25 a 30 °C. Sin embargo, es obvio que aquellos que producen infecciones profundas pueden crecer a 35-37 °C.

Los hongos levaduriformes tras 48 a 72 h de incubación dan lugar a colonias compactas similares a las bacterianas. Por el contrario, las colonias de los hongos filamentosos tienen un aspecto algodonoso muy característico que las hace fácilmente diferenciables de las colonias de las levaduras Su tiempo de desarrollo es variable; oscilando entre 2-3 días hasta 1 a 3 semanas o más (**Figura 23-9**).

En el campo de la micología clínica se están introduciendo progresivamente las pruebas genéticas como métodos de diagnóstico alternativos al cultivo (**Recuadro 23-2**).

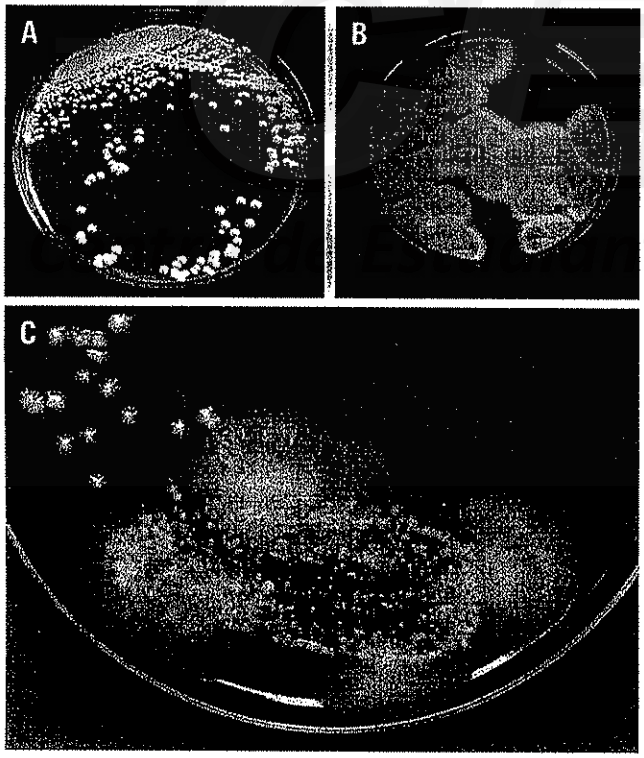


FIGURA 23-9 Colonias fúngicas.

A. Las colonias de los hongos levaduriformes son pequeñas y lisas, semejantes a las bacterianas.

B. Las de los hongos filamentosos son mayores y poseen un aspecto algodonoso característico, y algunas muestran variados colores.

C. Puede observarse la diferencia de aspecto entre las colonias de un hongo levaduriforme (L) y un hongo filamentoso (F).

Identificación. Un hongo se identifica como levaduriforme o filamentoso por el aspecto macroscópico de la colonia y por observación microscópica que permite visualizar las levaduras o los filamentos.

Hongos levaduriformes. Las especies de los hongos levaduriformes se identifican mediante pruebas meta-

SECRETARÍA DE Material de Estudio CEOM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 23-2

Otras técnicas para el diagnóstico de las micosis

Para el diagnóstico de algunas micosis, además del examen microscópico y el cultivo pueden utilizarse otras técnicas como las de detección de antígeno, las genéticas y las serológicas.

Detección de antígeno. Algunas técnicas de detección de antígeno han demostrado ser de gran utilidad para el diagnóstico de determinadas micosis. Así, ante la sospecha de una meningitis causada por criptococo, debe estudiarse la presencia del antígeno capsular en el líquido cefalorraquídeo por técnicas de aglutinación.

La detección de galactomanano en el suero por técnicas de EIA se utiliza para el diagnóstico precoz de las infecciones profundas por aspergilos (pulmonares y sistémicas). Ambas pruebas son útiles y utilizadas en clínica.

La detección de betaglucanos por EIA se considera una prueba panfúngica capaz de alertar sobre la existencia de una micosis profunda causada por un gran número de hongos (a excepción de criptococo y hongos inferiores).

Pruebas genéticas. Las técnicas genéticas (PCR) se están introduciendo, tanto para la detección directa en la muestra clínica de los hongos causantes de la infección, como para la identificación de los aislados, con resultados prometedores en ambos casos.

Pruebas serológicas. Las pruebas serológicas tienen poca utilidad diagnóstica debido a la dificultad de disponer de antígenos específicos ya que la mayoría de las micosis invasivas se dan en pacientes gravemente inmunodeprimidos.

bólicas, de modo semejante a las bacterias, existiendo también galerías comercializadas para la identificación metabólica (**Figura 23-10**).

En la actualidad, para el aislamiento de las levaduras se utilizan medios de cultivo cromogénicos que permiten efectuar una identificación presuntiva de las especies basándose en el color de la colonia, lo que posee gran interés dada la relación entre especie y resistencia natural a los antifúngicos (v. **Figura 25-3**).

Hongos filamentosos. Los hongos filamentosos se identifican a nivel de género o especie por el aspecto de las colonias (forma, color, textura), y sobre todo por las características microscópicas de las hifas, de las esporas asexuadas y de las estructuras que las producen (**Figura 23-10**).

Estudio de la sensibilidad a los antifúngicos (antifungigrama). En general las resistencias adquiridas por los hongos a los antifúngicos son mucho menos frecuentes que las de las bacterias por lo que puede indicarse con confianza el tratamiento empírico cuando se conoce la especie causante de la infección.

Los estudios de sensibilidad se aplican fundamentalmente a los hongos levaduriformes, en especial en las candidiasis invasivas, muy particularmente en pacientes previamente tratados. También están justificados en infecciones menores, como candidiasis oral o vaginal, cuando se produce un fracaso terapéutico o recidivan. Asimismo se hallan indicados en infecciones graves causadas por hongos de sensibilidad impredecible.

Antifungigrama. En la práctica, las pruebas para el estudio de la sensibilidad de los hongos –denominadas antifungigrama– se efectúan por diversas técnicas; esencialmente se utilizan las de dilución y las de difusión en gradiente, que son semejantes a las utilizadas para efectuar los antibiogramas bacterianos (v. cap. 43).

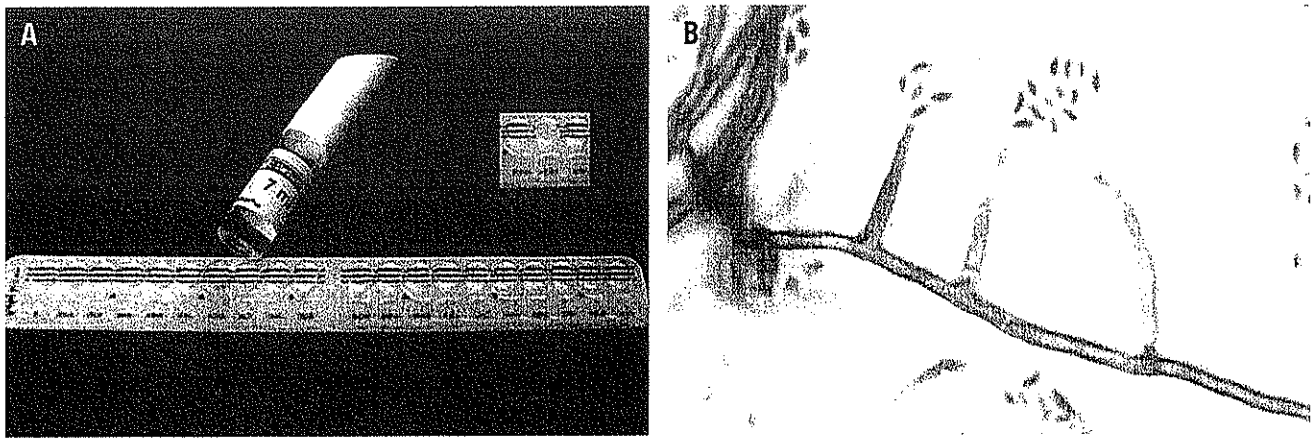


FIGURA 23-10 Identificación de los hongos.

A. La identificación de los hongos levaduriformes se hace mediante una batería de pruebas metabólicas para cuya realización hay kits comercializados como el mostrado en la figura. Estas pruebas estudian la capacidad de las levaduras para fermentar diversos azúcares y/o para crecer utilizando distintos azúcares como única fuente de carbono (auxonograma). Arriba, a la derecha, se muestran tres pocillos recortados de una tira. En el central la levadura crece enturbiando el medio, por lo que no se observan las barras dibujadas detrás.

B. La identificación de los hongos filamentosos se hace por el aspecto de las colonias (tamaño, forma, color), características de las hifas y por la forma y localización de las esporas como las representadas en esta figura.

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

ASPECTOS DE INTERÉS

- ¿En qué se diferencian morfológicamente los hongos levaduriformes de los filamentosos y de los dimórficos?
- A pesar de las diferencias morfológicas entre las levaduras y los hongos filamentosos, la estructura molecular de sus respectivas células es relativamente semejante en ambos grupos. ¿Cuáles son los elementos estructurales de la pared y las enzimas, que tienen interés para el diagnóstico y el tratamiento de las micosis?
- Algunos hongos filamentosos tienen las hifas finas y septadas y las esporas asexuales externas. A su vez, los hongos de este grupo pueden producir melanina o no. Otro grupo de hongos filamentosos tiene las hifas anchas y no septadas con las esporas asexuales de localización interna. ¿Cómo se denomina cada uno de estos grupos?
- ¿Qué diferencia los mohos de las setas? ¿Las setas pueden producir enfermedad a los humanos?
- Los hongos dimórficos pueden hallarse como filamentos y como levaduras. ¿En qué lugar se encuentran las diferentes formas? ¿Cómo se consigue en el laboratorio el paso de una forma a otra?
- Si al medio de Sabouraud se le añade un antibacteriano como la gentamicina se hace selectivo para los hongos y si además se añade actidiona se convierte en selectivo para los hongos patógenos. La descripción de las colonias de las diversas especies fúngicas se ha hecho cultivándolas en el medio de Sabouraud. Este hecho es importante teniendo en cuenta que el aspecto de las colonias de los hongos filamentosos es un dato útil para su identificación. Por tanto, el medio de Sabouraud es un medio de referencia para la descripción de las características macroscópicas de los hongos.
- Los medios cromogénicos se emplean para el cultivo de los hongos ¿Para qué grupo de hongos es útil su empleo y porqué?
- ¿Recuerdas el medio estándar, la atmósfera y la temperatura de incubación de los hongos?
- ¿La formación de colonias visibles por un hongo filamentosos, requiere más o menos tiempo que una bacteria como *Escherichia coli* o *Staphylococcus aureus*?
- Cómo se identifican los hongos, ¿por pruebas metabólicas o bien basándose en su morfología?
- ¿Cuándo crees que está indicado hacer un antifungigrama?

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO

24 Antifúngicos

- Introducción
- Polienos
- Azoles
- Equinocandinas
- Otros antifúngicos

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos antifúngicos se pueden clasificar en función de su estructura química; siendo los más importantes los polienos, los azoles y las equinocandinas. Durante muchos años la anfotericina B, que es un polieno, fue el único antifúngico que permitía el tratamiento de las micosis invasivas, pero al precio de una elevada toxicidad. El descubrimiento de los azoles y más recientemente de las equinocandinas, han constituido hitos muy importantes en la terapéutica antifúngica ya que son medicamentos eficaces y poco tóxicos.

Hay antifúngicos de uso específico, como la 5-fluorocitosina, la terbinafina y la griseofulvina entre otros.

En la **Tabla 24-1** se muestran los principales antifúngicos, su diana, el mecanismo de acción y sus indicaciones.

POLIENOS

Los polienos son metabolitos producidos por diversas especies de *Streptomyces*. Su estructura química es la de una macrolactona (macrólido). El antifúngico más representativo de este grupo es la anfotericina B. La nistatina, también es un polieno, pero por su toxicidad solo se utiliza en aplicación tópica (**Figura 24-1**).

El mecanismo de acción de los polienos se basa en su unión al ergosterol de la membrana fúngica, del que carecen tanto las bacterias como las células humanas; esta unión forma poros en la membrana que alteran su permeabilidad y conllevan una pérdida de metabolitos esenciales y una inestabilidad osmótica, con la consecuente muerte celular; en efecto, los polienos poseen actividad fungicida (**Figura 24-2**).

Anfotericina B

La anfotericina B es el único agente de este grupo que actualmente se utiliza en clínica por vía sistémica. No se absorbe por vía oral y solo puede administrarse por vía endovenosa.

Posee un amplio espectro de acción; es activa sobre la mayoría de los hongos levaduriformes (cándida y criptococo), hongos filamentosos (incluyendo la mayoría de especies de *Aspergillus* y otros hongos hialinos, hongos dematiáceos y hongos filamentosos inferiores) así como frente a hongos dimórficos (*Histoplasma, Coccidioides* y otros). Sin embargo, algunas especies de estos grupos, en particular de los filamentosos, pueden tener una sensibilidad reducida o ser resistentes, como *Aspergillus terreus, Scedosporium* o *Fusarium*. La resistencia adquirida a la anfotericina B es excepcional y no se ha detectado *in vivo*.

La anfotericina B es el fármaco de elección para el tratamiento de la mayoría de las micosis sistémicas graves causadas por hongos sensibles a ella.

La nefrotoxicidad es un efecto secundario muy importante de este antifúngico, por lo que es necesario una estricta vigilancia de la función renal del paciente durante el tratamiento, y en muchos casos impide administrar las dosis estandarizadas.

La fórmula clásica de la anfotericina B es una suspensión coloidal con desoxicolato, que actualmente es poco utilizada ya que existen nuevas formulaciones en las que halla asociada a lípidos, como en la forma liposomal, en la forma de complejo lipídico y en dispersión coloidal. Estas formulaciones lipídicas mejoran su captación en los órganos diana al tiempo que reducen su nefrotoxicidad, aunque son más caras que la fórmula clásica.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 24-1

Principales antifúngicos de utilidad clínica

Familia	Antifúngico	Diana	Mecanismo de acción[a]	Indicaciones
Polienos	• Anfotericina B (P)	Membrana celular	Interacción con el ergosterol	Tratamiento de las micosis sistémicas
	• Nistatina (T)			Tratamiento tópico de dermatomicosis
Nucleósidos	• 5-Fluorocitosina (O, P)	Núcleo	Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos	Tratamiento de la criptococosis; se administra asociada a anfotericina B
Azoles	*Imidazoles:* • Clotrimazol (T) • Miconazol (T) • Ketoconazol (T, O)	Membrana celular	Inhibición de la síntesis del ergosterol por bloqueo de la lanosterol 14α-desmetilasa	Aplicación tópica para el tratamiento de lesiones cutáneas producidas por cándida y dermatofitos
	Triazoles: • Fluconazol (O, P) • Itraconazol (O, P) • Voriconazol (O, P) • Posaconazol (O)			Tratamiento de las micosis sistémicas
Equinocandina[b]	• Caspofungina (P) • Micafungina (P) • Anidulafungina (P)	Pared	Inhibición de la síntesis de 1,3-β-glucanos	Tratamiento de las micosis sistémicas
Alilaminas	• Terbinafina (T, O) • Naftifina (T)	Membrana celular	Inhibición de la síntesis del ergosterol por bloqueo de la escualeno epoxidasa	Tratamiento oral y tópico de las dermatofitosis y las onicomicosis[c]

[a]Véase la figura 24-2.
[b]Todas las equinocandinas son sensiblemente equivalentes desde el punto de vista de su espectro de actividad.
[c]La griseofulvina que se había utilizado por vía oral para el tratamiento de las dermatofitosis, ha sido desplazada por las alilaminas.
O: oral. P: parenteral. T: tópica.

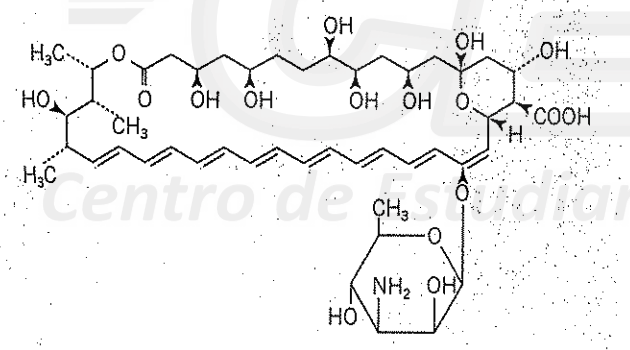


FIGURA 24-1 Anfotericina B.
Se muestra la fórmula química de la anfotericina B que corresponde a una macrolactona (macrólido).

Análogos de los nucleósidos

Flucitosina (5-fluorocitosina). Es una pirimidina fluorada que actúa inhibiendo el metabolismo de las pirimidinas naturales, y consecuentemente interfiriendo en la síntesis de los ácidos nucleicos. Es activa frente a cándida y criptococo, pero carece de actividad frente a los hongos filamentosos.

Es bien tolerada, y puede administrarse por vía oral. No debe ser utilizada en monoterapia para el tratamiento de micosis sistémicas, ya que aparecen resistencias frecuentemente.

Su única indicación es el tratamiento de la meningitis criptococócica, asociada a anfotericina B.

AZOLES

La introducción de los azoles en clínica significó un gran avance terapéutico tanto por su menor toxicidad en relación a la anfotericina B, como por disponer de un buen espectro de acción y por la posibilidad de administrar alguno de ellos por vía oral. Son preparados sintéticos constituidos por varios anillos fenólicos y uno o más anillos azólicos, cuando en estos hay dos moléculas de nitrógeno se denominan imidazoles y cuando hay tres triazoles (**Figura 24-3**).

Actúan bloqueando la acción de la lanosterol 14α-desmetilasa, enzima que desmetila el lanosterol en el paso previo a la síntesis del ergosterol que, como ya se ha señalado, es un compuesto esencial de la membrana de los hongos. Los azoles se comportan como fungistáticos (**Figura 24-2**).

Actualmente, para el tratamiento de un gran número de infecciones fúngicas sistémicas se utilizan con preferencia los triazoles debido a su gran eficacia, su limitada toxicidad y la posibilidad de administrarlos por vía oral y parenteral.

Los imidazoles se usan solo tópicamente para el tratamiento de las infecciones cutáneas por cándidas y dermatofitos y de la candidiasis vaginal. En la **tabla 24-1** se presentan los principales imidazoles y triazoles.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECIM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

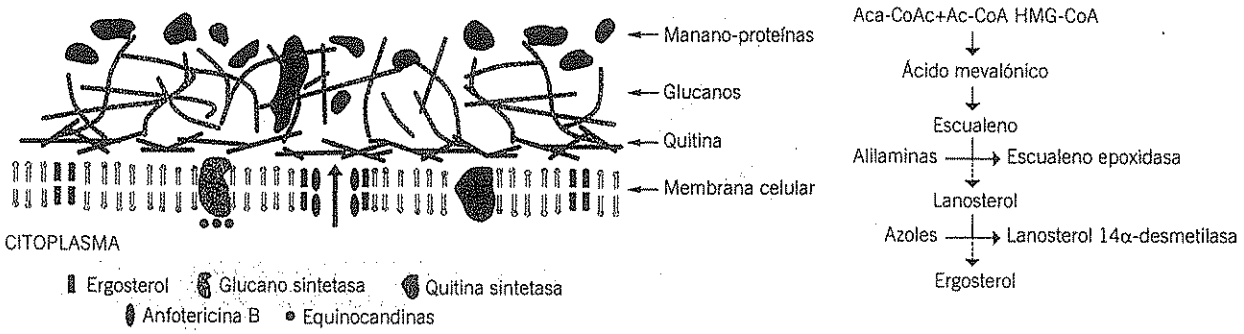


FIGURA 24-2 Mecanismo de acción de los antifúngicos.

La anfotericina B se inserta en el ergosterol de la membrana citoplasmática formando poros que comportan la destrucción de la célula fúngica (dibujo).

Las equinocandinas, como la caspofungina, actúan bloqueando la glucano sintetasa y por tanto la biosíntesis de los glucanos (dibujo).

Los azoles, como el ketoconazol o el fluconazol, actúan bloqueando la lanosterol 14α-desmetilasa que es la enzima que transforma el lanosterol en ergosterol (recuadro).

Las alilaminas, como la terbinafina, bloquean la escualeno epoxidasa en la ruta biosintética del ergosterol (recuadro).

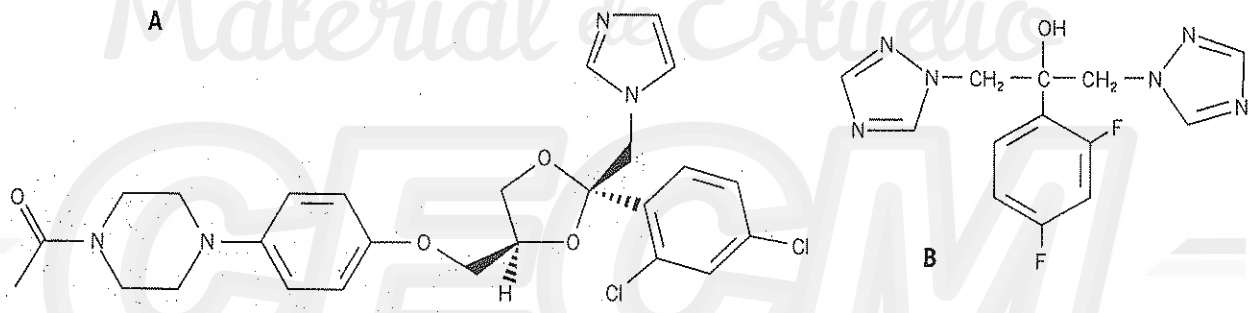


FIGURA 24-3 Azoles.

La estructura química de los azoles se caracteriza por poseer uno o más anillos azólicos. Cuando estos anillos tiene dos átomos de nitrógeno, como el ketaconazol, se denominan imidazoles (A) y cuando tienen tres, como el fluconazol, triazoles (B).

Derivados triazólicos

Fluconazol. Introducido en 1990, fue el primer derivado triazólico de uso clínico. Puede administrarse por vía endovenosa, aunque la oral es la forma más frecuente de administración (**Figura 24-3**).

Tiene una buena distribución a los tejidos, penetra bien al líquido cefalorraquídeo, es bien tolerado y presenta un amplio espectro de actividad.

Es activo frente a levaduras del género *Candida* y *Cryptococcus*, dermatofitos y hongos dimórficos, aunque *Candida krusei* y un porcentaje no despreciable de *Candida glabrata* son resistentes.

Por su comodidad de administración en la formulación oral y su excelente biodisponibilidad, el fluconazol es el triazol más utilizado en la actualidad en diversas formas de candidiasis: candidiasis sistémicas en pacientes sin granulocitopenia ni inmunodepresión, candidiasis orofaríngeas (fundamentalmente en pacientes con sida), candidiasis vaginal y también en el tratamiento de mantenimiento, tras una pauta inicial con anfotericina B y 5-fluorocitosina, de la meningoencefalitis criptococócica en pacientes con sida.

Itraconazol. Presenta una actividad algo superior al fluconazol. Es activo frente a levaduras (cándida y criptococo), hongos dimórficos, dermatofitos, y amplia el espectro del fluconazol al ser activo frente a hongos dematiáceos y *Aspergillus*.

Se ha utilizado para el tratamiento de micosis cutáneas por hongos dematiáceos e infecciones por hongos dimórficos.

En su formulación oral necesita pH ácido para su absorción, es poco hidrosoluble y difunde mal al LCR.

Voriconazol. Tiene una estructura química similar al fluconazol y un amplio espectro de actividad antifúngica que incluye cándidas resistentes al fluconazol y *Aspergillus*, además de otros hongos filamentosos superiores, siendo el antifúngico de elección de las aspergilosis invasivas.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Se distribuye ampliamente en los tejidos y el LCR, y tiene formulación oral y endovenosa, con escasos efectos secundarios; pero un gran número de interacciones.

Posaconazol. Es el último triazol sintetizado, que amplía el espectro de acción del voriconazol con la incorporación a su espectro de actividad de los mucorales.

Al igual que el voriconazol tiene una amplia distribución y alcanza el espacio meníngeo, pero solo puede administrarse por vía oral.

EQUINOCANDINAS

Las equinocandinas son los antifúngicos de más reciente incorporación. Son lipopéptidos derivados de los productos de fermentación de algunos hongos (**Figura 24-4**).

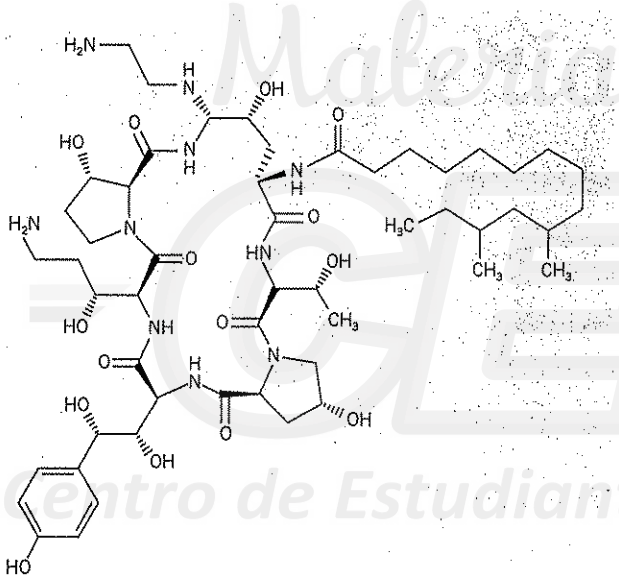


FIGURA 24-4 Fórmula de las equinocandinas.
Las equinocandinas, como la caspofungina, son lipopéptidos semisintéticos. Actúan sobre la glucano sintetasa y son activas frente a los hongos en los que los glucanos constituyen el principal componente de la pared.

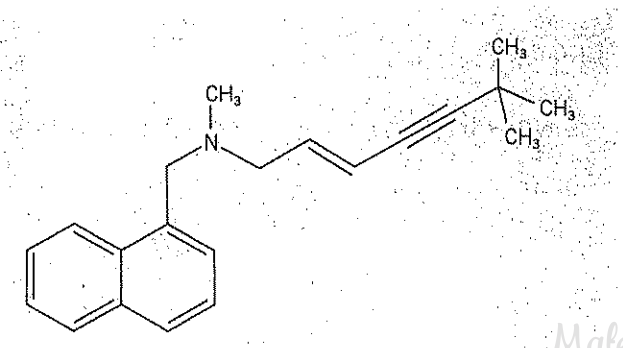


FIGURA 24-5 Fórmula de las alilaminas.
Se representa la fórmula de la terbinafina que es una alilamina.

Estos antifúngicos actúan probablemente inhibiendo la 1,3-β-D-glucano sintetasa, lo que bloquea la síntesis del los polímeros de glucano que forman parte esencial de la pared en la mayoría de los hongos (**Figura 24-2**).

La primera equinocandina introducida en clínica fue la caspofungina, que fue seguida al cabo de unos años por la anidulafungina primero y seguidamente la micafungina, si bien las diferencias farmacocinéticas entre ellas son mínimas y el espectro de acción idéntico.

Son fungicidas frente a *Candida* y fungistáticas frente a *Aspergillus,* pero carecen de actividad frente al criptococo. Pueden emplearse para el tratamiento de las candidiasis sistémicas graves y como fármaco de segunda línea en el tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes refractarios o intolerantes al tratamiento convencional con anfotericina B o voriconazol. Son fármacos con pocos efectos secundarios.

OTROS ANTIFÚNGICOS

Alilaminas

Son antifúngicos sintéticos que actúan bloqueando la escualeno epoxidasa en la ruta biosintética del ergosterol a un nivel diferente del de los azoles. Uno de estos derivados, la terbinafina, posee buena difusión sistémica, alcanza altas concentraciones en tejidos poco perfundidos, como al piel y las uñas, y puede administrarse por vía oral y tópica. Su espectro de acción abarca levaduras y hongos filamentosos, pero son especialmente activas frente a la mayoría de hongos dermatofitos y uno de los fármacos de elección en el tratamiento de las dermatofitosis (**Figuras 24-2** y **24-5**).

Griseofulvina

Es un antibiótico natural producido por *Penicillium griseofulvum.* Se administra por vía oral y se concentra en los tejidos queratinizados, siendo específicamente activa para los dermatofitos. Está indicada como medicamento de segunda línea para el tratamiento de las infecciones importantes causadas por estos hongos como el querion.

Otros antifúngicos tópicos

Algunas sustancias como el ácido salicílico, el ácido bórónico y el ácido undecilénico, así como el tolnaftato se han utilizado tópicamente para el tratamiento de las dermatomicosis. Actualmente estos antifúngicos son poco empleados, utilizándose preferentemente la terbinafina por vía oral o tópica y los imidazólicos en diversas formulaciones tópicas. No hay duda de que hoy se dispone de un arsenal terapéutico mucho mayor que hace unos años para el tratamiento de las micosis (**Tabla 24-2**).

SECRETARÍA DE Material de Estudio CEOM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 24-2

Tratamiento de algunas micosis frecuentes

Micosis	Primera elección	Alternativas
Dermatofitosis	Imidazoles o terbinafina tópicos	Terbinafina oral o griseofulvina
Candidiasis cutaneomucosa	Imidazoles tópicos	Fluconazol oral
Mucositis candidiásica en inmunodeprimidos	Fluconazol parenteral/oral	Voriconazol parenteral/oral
Infecciones sistémicas por cándida en pacientes inmunocompetentes	Fluconazol parenteral	Anfotericina B parenteral Equinocandinas parenteral
Infecciones sistémicas por cándida en pacientes inmunodeprimidos	Anfotericina B o equinocandinas parenteral	Voriconazol parenteral
Criptococosis meníngea en pacientes inmunodeprimidos	Anfotericina B con flucitosina parenteral	Fluconazol parenteral
Aspergilosis invasiva en pacientes inmunodeprimidos	Voriconazol parenteral	Anfotericina B. Equinocandinas parenteral Tratamiento combinado
Granulomas subcutáneos por dematiáceos	Itraconazol parenteral/oral	Voriconazol/Posaconazol oral Terbinafina oral
Infecciones por hongos dimórficos	Itraconazol parenteral/oral	Formas graves: anfotericina B parenteral

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

ASPECTOS DE INTERÉS

- Hay tres grupos principales de antifúngicos para el tratamiento de las micosis sistémicas: los polienos, los azoles y las equinocandinas. ¿Sobre qué diana actúa cada uno de ellos? Cita un representante de cada grupo.
- ¿Son frecuentes las resistencias adquiridas de los hongos a estos medicamentos?
- Si la anfotericina B es un medicamento de amplia actividad antifúngica, clínicamente eficaz y frente al cual los hongos no adquieren resistencia, ¿cuáles son los problemas que presenta este medicamento y cómo se ha intentado evitarlos?
- ¿Recuerdas las diferencias químicas entre los imidazoles y los triazoles? ¿Cuáles son las principales indicaciones terapéuticas actuales de los imidazoles?
- ¿Cómo tratarías la candidiasis vaginal y el muguet oral en una persona previamente sana, sin enfermedades de base? ¿Y una dermatofitosis cutánea?
- ¿Para qué se utiliza la 5-fluorocitosina?
- El fluconazol por vía parenteral u oral está indicado en las infecciones sistémicas por cándida en pacientes sin granulocitopenia ni inmunodepresión. ¿Cómo tratarías una candidiasis en un paciente inmunodeprimido?
- El voriconazol puede administrarse en las candidiasis graves y es el medicamento de elección en las aspergilosis invasivas. Las equinocandinas se utilizan en las candidiasis graves y como fármaco de segunda elección en las aspergilosis.
- ¿Cómo iniciarías el tratamiento de una histoplasmosis con amplia afectación pulmonar?

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO

25 Hongos levaduriformes y dimórficos

- Hongos levaduriformes
- Micosis sistémicas causadas por hongos dimórficos

SECRETARÍA DE Material de Estudio

HONGOS LEVADURIFORMES

Bajo el término de hongos levaduriformes o levaduras se incluyen numerosos hongos unicelulares de aspecto redondeado u ovalado, entre los que destacan los géneros *Candida* y *Cryptococcus* por su implicación en patología humana.

Género *Candida*

El género *Candida* está formado por diversas especies ampliamente distribuidas en la naturaleza, y constituye uno de los grupos de hongos de mayor importancia entre los causantes de infecciones oportunistas. *Candida albicans,* que puede hallarse como comensal en el tubo digestivo humano es la especie de este género que causa infecciones con mayor frecuencia, seguida por *C. parapsilosis, C. glabrata, C. tropicalis* y *C. krusei.*

Características micológicas. Las levaduras del género *Candida* son ovaladas, miden de 4 a 7 µm de diámetro, se tiñen como grampositivas por la tinción de Gram. Se reproducen por gemación, observándose con frecuencia células formando yemas y, a excepción de *C. glabrata*, cuando invaden los tejidos se observan formando seudohifas o hifas verdaderas. Crecen en 24 a 72 h en el medio de Sabouraud y en medios cromogénicos específicos para levaduras. La identificación se basa esencialmente en el estudio de sus características metabólicas.

Patología. En la gran mayoría de las infecciones por cándida se constata la existencia de factores predisponentes locales o generales, por lo que pueden considerarse como infecciones oportunistas. Las más frecuentes son las que afectan a las mucosas oral y vaginal y a la piel aunque las más graves son las infecciones sistémicas que dan lugar a una elevada tasa de mortalidad.

Infecciones cutaneomucosas. Son infecciones superficiales que afectan a la piel y a las mucosas, asociadas, en la mayoría de ocasiones, a factores predisponentes locales. En las ingles y en los pliegues submamarios en personas obesas se pueden producir dermatitis candidiásicas, como consecuencia de la humedad y el roce. Las personas que tienen las manos húmedas, por trabajar en lavanderías u otras industrias, pueden presentar infecciones de los pliegues interdigitales, infecciones periungueales y de las uñas por estas levaduras (onicomicosis). En los lactantes, debido al roce y la humedad de los pañales en la zona inguinal, se produce el denominado eritema del pañal que con frecuencia se halla infectado por cándidas.

En la mucosa oral, especialmente de los lactantes y ancianos portadores de dentadura protésica, se produce el muguet, que clínicamente se caracteriza por un enrojecimiento de la mucosa bucal y faríngea asociado a placas blancas que están formadas en parte por el exudado y en parte por el hongo, que está en gran abundancia (**Figura 25-1**).

La vaginitis candidiásica, es un proceso muy frecuente, recidivante y molesto que se caracteriza por el prurito vaginal y la abundante secreción blanquecina.

Aunque en la vaginitis candidiásica no siempre se detecta un factor predisponerte, cabe señalar que muchas veces viene facilitada por la administración de antibióticos antibacterianos.

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

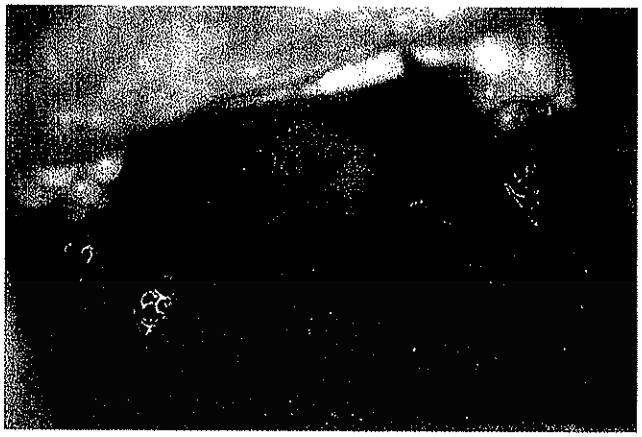


FIGURA 25-1 Muguet oral.

Se observa la formación de placas blanquecinas características de la candidiasis oral y orofaríngea. Estas placas que están formadas por el exudado y abundantes levaduras se conocen como «muguet», nombre que procede del color blanco de la flor del muguet (lirio de mayo).

FIGURA 25-2 Candidiasis orofaríngea.

Se observan levaduras y abundantes leucocitos polinucleares en un exudado de la mucosa bucal teñido por el método de Gram. La levadura fue identificada como *Candida albicans*.

Infecciones sobre cuerpos extraños. Muchas infecciones causadas por cándidas, se producen en pacientes portadores, durante largo tiempo, de diferentes instrumentos. Entre ellos destacan las infecciones urinarias en los pacientes sondados, las colonizaciones o infecciones de los catéteres endovasculares o de cánulas traqueales. Estos instrumentos son los mismos que facilitan las infecciones bacterianas. De hecho, con frecuencia las infecciones fúngicas aparecen en estos pacientes tras infecciones bacterianas tratadas con antibióticos. Desde estos focos de infección se puede producir candidemia.

Infecciones sistémicas. Las infecciones sistémicas por cándida se producen en su mayoría en pacientes con factores predisponentes que las facilitan. Entre ellos hay que destacar, los diabéticos, los granulopénicos, los pacientes con neoplasias hematológicas, trasplantados que reciben medicamentos inmunosupresores, pacientes tratados con altas dosis de corticoides, personas con sida y otros inmunodeprimidos, en los que son comunes las candidiasis orofaríngeas extensas con afección esofágica.

En las infecciones peritoneales que se producen tras una intervención quirúrgica o una perforación intestinal, suelen hallarse cándidas entre la abundante flora polimicrobiana causante de estas infecciones.

La peritonitis por *Candida* también puede darse en pacientes tratados mediante diálisis peritoneal.

En todos estos pacientes, con frecuencia se producen candidemias que se originan en las diferentes puertas de entrada señaladas previamente como un catéter endovascular colonizado, la orina infectada en los pacientes sondados y otras; pero en ocasiones suele tratarse del paso directo de la *Candida* desde el tubo digestivo (translocación), facilitado por las lesiones de la mucosa intestinal consecuentes a la quimioterapia. La mayoría de estos casos se catalogan como candidemias de origen desconocido. La diseminación hematógena de las cándidas puede alcanzar cualquier órgano profundo, como el hígado, el bazo, el cerebro, el corazón, los ojos, los huesos y las articulaciones.

Las personas con adicción a drogas por vía parenteral pueden inocularse endovenosamente levaduras al disolver las drogas en líquidos contaminados.

Las cándidas se encuentran entre los microorganismos que se aíslan con frecuencia significativa en los hemocultivos de los pacientes ingresados en los hospitales.

Diagnóstico. Las cándidas se observan fácilmente mediante el microscopio, en fresco o teñidas por el método de Gram (**Figura 25-2**). Crecen bien en el medio de Sabouraud y en la mayoría de los medios de cultivo bacteriológicos (agar usual, agar sangre, etc.) dando lugar tras 48 a 72 h de incubación a colonias características, semejantes a las bacterianas. Las muestras en las que se sospecha la presencia de levaduras, como los exudados procedente de las mucosas o la piel, exudados de catéteres, o la orina, suelen sembrarse en medios de cultivo cromogénicos para levaduras, que permiten diferenciar las especies de *Candida* que se aíslan con mayor frecuencia basándose en el color de las colonias (**Figura 25-3**). Este hecho ayuda a orientar el tratamiento antifúngico inicial, ya que permite diferenciar las especies sensibles a los azoles, como *C. albicans,* de otras especies naturalmente resistentes como *C. krusei,* o con considerables porcentajes de resistencia como *C. glabrata.*

Cuando se sospecha una candidemia por los datos clínicos o por factores de riesgo, debe procederse a realizar hemocultivos.

La identificación presuntiva de *C. albicans* basada en el aspecto de la colonia en un medio cromogénico, puede confirmarse por la formación de tubos germinativos característicos (verdaderas hifas) cuando las levaduras se incuban durante 2 h en un tubo de ensayo conteniendo suero humano. También puede confirmarse la

Material de Estudio
CEOM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

FIGURA 25-3 Cultivo de cándida.

Cultivo de una muestra clínica que contiene tres especies de *Candida* en un medio cromogénico. Las diferencias de color entre las colonias de distintas especies permite detectar las muestras polimicrobianas e identificar presuntamente las especies. Colonias verdes: *C. albicans*. Colonias fucsia: *C. glabrata*. Colonias azules: *C. tropicalis*.

identificación demostrando la formación de clamidosporas (formas de resistencia) cuando se cultiva en medios nutritivamente pobres (**Figura 25-4**). La identificación de otras especies, requiere pruebas bioquímicas, en general pruebas de auxotrofia (auxonograma) o fermentación de azúcares que obviamente también son útiles para la identificación de *C. albicans* (v. **Figura 23-10**).

Las técnicas de proteómica (MALDI-TOF) permiten efectuar la identificación en pocos minutos.

Tratamiento. Las especies de *Candida* son sensibles a la anfotericina B, a los triazoles y a las equinocandinas, aunque *C. krusei* es naturalmente resistente a los triazoles y un porcentaje no despreciable de *C. glabrata* también. En las levaduras, la adquisición de resistencia es lenta (en relación a las bacterias) y solo aparece en pacientes tratados durante mucho tiempo, como se ha observado en infecciones por *C. albicans* tratadas con azoles. Por ello, en las infecciones por cándida, generalmente, se efectúa tratamiento empírico y solo se recomienda efectuar un antifungigrama en las infecciones sistémicas, para asegurar la sensibilidad de la cándida al antifúngico utilizado, así como en casos de ausencia de respuesta al tratamiento o recidiva de la infección.

La elección del antifúngico depende de la especie de cándida, de la localización de la infección (cutaneomucosa o sistémica) y de la gravedad, que generalmente esta en relación con los factores predisponentes generales (v. **Tabla 24-2**).

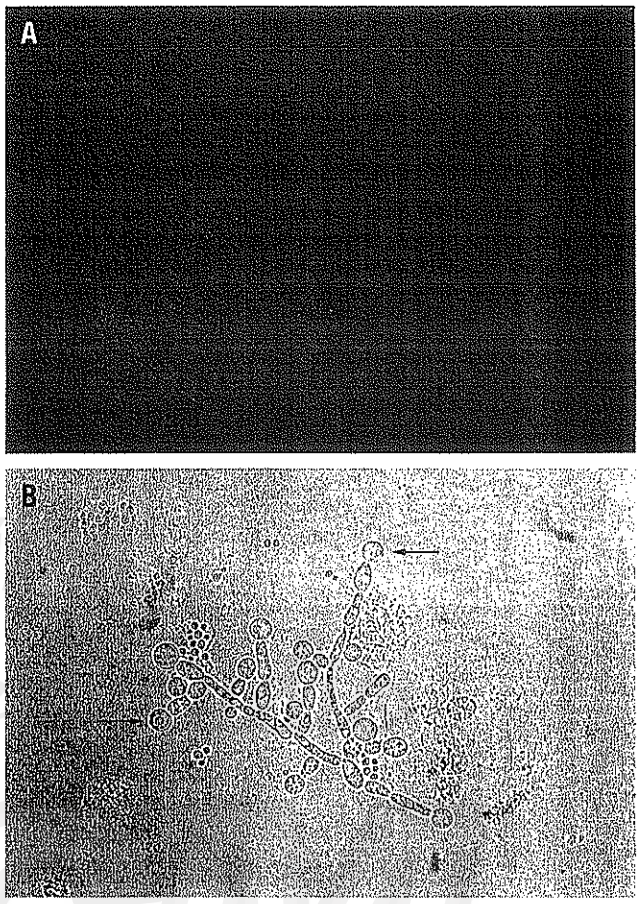


FIGURA 25-4 Identificación de *Candida albicans*.

Aunque *C. albicans* puede identificarse presuntamente en los medios cromogénicos (**Figura 25-3**), la identificación definitiva se hace demostrando la producción de tubos germinativos que son filamentos verdaderos tras su incubación en suero (**A**) o por la formación de clamidosporas (flechas) tras la incubación en medios de cultivo pobres (**B**).

Género *Cryptococcus*

Dentro del género *Cryptococcus* solo las especies *C. neoformans* y *C. gattii* poseen interés en patología humana. La primera presenta una distribución universal, hallándose en suelos contaminados con excrementos de aves (especialmente palomas). *C. gattii* tiene una distribución geográfica más restringida a climas tropicales y subtropicales aunque su distribución exacta está por precisar encontrándose asociado a árboles del género *Eucalyptus*.

Caracteres micológicos. Son levaduras perfectamente redondas, a diferencia de las cándidas que suelen ser más ovaladas. Tienen un tamaño muy variable, entre 4 y 8 µm de diámetro y están rodeadas por una cápsula polisacárida antigénica. Crecen en medios bacteriológicos convencionales y en el medio de Sabouraud en el que da lugar, entre 48 y 72 h, a colonias semejantes a las de cándida.

Acción patógena. *Cryptococcus neoformans* penetra por vía respiratoria, y causa en las personas sanas una in-

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 25-1
Malassezia furfur

Malassezia furfur es un hongo levaduriforme de pequeño tamaño entre 1,5-3 µm, de distribución universal, que causa una infección cutánea benigna, muy frecuente, denominada pitiriasis versicolor. La pitiriasis se caracteriza por la aparición de abundantes máculas superficiales, blancas o tostadas, pequeñas, descamativas muy características, localizadas principalmente en el tórax. El diagnóstico se efectúa por examen microscópico de las escamas obtenidas por raspado de la lesión. También puede adherirse una cinta tipo «celo» a la lesión que posteriormente se fija a un portaobjetos y se observa mediante el microscopio.

M. furfur es una levadura lipófila, por lo que para su cultivo se requieren medios enriquecidos con ácidos grasos de cadena larga (aceite de oliva).

Esta levadura también se describe infrecuentemente como agente causal de fungemia en pacientes que reciben soluciones parenterales lipídicas, por contaminación del catéter endovascular desde la piel.

Malassezia furfur.
Observación de las levaduras características de malassezia en una muestra cutánea tomada con cinta adhesiva (celo).

fección pulmonar totalmente asintomática y autolimitada. La acción patógena del microorganismo se produce tan solo en pacientes inmunodeprimidos, con el sida, con linfomas o bajo tratamiento con altas dosis de corticoides. No se sabe con precisión si la enfermedad en estos pacientes se produce por reactivación de una infección latente o por una infección pulmonar actual. En todo caso suele iniciarse de forma progresiva, con fungemia y afectación del sistema nervioso central, causando meningitis de evolución característicamente lenta y con predominio de linfocitos en el LCR.

En estos pacientes pueden producirse focos granulomatosos en el encéfalo (criptococomas).

Cryptococcus gattii comparte sus características biológicas generales con *C. neoformans*, pero causa infecciones meníngeas y criptococomas cerebrales en personas previamente sanas, habiéndose descrito algunas epidemias causadas por esta especie, por lo que se la considera como patógena primaria.

Parece tener una distribución geográfica restringida a climas tropicales y subtropicales, aunque su distribución exacta esta por precisar.

Diagnóstico. Los criptococos pueden observarse en el LCR en fresco contrastando la preparación con tinta china que permite ver su cápsula, lo que posee elevado valor diagnóstico, ya que es la única levadura capsulada que causa infección al hombre (v. **Figura 51-4**). Tras su cultivo en medios convencionales o de Sabouraud (2-5 días), la identificación presuntiva se efectúa basándose en su morfología de levadura redonda, capsulada y en la positividad de la prueba de la ureasa. La identificación definitiva comporta la realización de pruebas metabólicas adicionales.

Tratamiento. Las infecciones del sistema nervioso central deben tratarse con anfotericina B asociada a 5-fluorocitosina; después debe proseguirse el tratamiento con un triazol (fluconazol o voriconazol).

Otros hongos levaduriformes

Cabe destacar por su frecuencia las infecciones superficiales producidas por *Malassezia furfur* que es una pequeña levadura causante de la pitiriasis versicolor, que es una lesión cutánea pigmentada de excelente pronóstico y fácil tratamiento (**Recuadro 25-1**).

MICOSIS SISTÉMICAS CAUSADAS POR HONGOS DIMÓRFICOS

Los hongos dimórficos son un conjunto de especies fúngicas que en su hábitat natural (suelo y vegetación) se desarrollan en forma filamentosa, pero cuando producen infección e invaden los tejidos, adquieren forma de levadura. Son hongos endémicos que presentan una distribución restringida a ciertas regiones o áreas geográficas. Estos hongos se consideran patógenos primarios porque pueden causar infecciones a personas previamente sanas, aunque entre las personas infectadas solo algunas experimentan la enfermedad. Entre ellos destacan *Histoplasma capsulatum* y otras especies, como *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatitidis* y *Penicillium marneffei* (**Recuadro 25-2**).

Histoplasma capsulatum

Constituye el ejemplo más típico de este grupo de hongos. *Histoplasma capsulatum* en su variedad *capsulatum* se halla en algunas zonas de América del Norte, América Central y América del Sur y en el Sudeste de Asia. Tras inhalar las esporas producidas por la forma filamentosa

SECRETARÍA Material de Estudio CEOM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 25-2
Hongos dimórficos

Los hongos dimórficos poseen una distribución geográfica restringida. Se hallan en el medio ambiente y en la mayoría de los casos causan enfermedad pulmonar como consecuencia de la inhalación de sus esporas. Con frecuencia estas infecciones pueden confundirse clínicamente con la tuberculosis por la afectación pulmonar que ocasionan y por su evolución crónica con lesiones granulomatosas. Aunque son hongos patógenos primarios, solo causan enfermedad en una proporción relativamente pequeña de las personas infectadas.

El control de las infecciones causadas por los hongos dimórficos, y su erradicación, depende de la acción de los macrófagos activados por los linfocitos T CD4. En ocasiones la infección se controla, pero los hongos no pueden ser erradicados dando lugar a infecciones latentes, crónicas o recidivantes.

Histoplasma capsulatum. La histoplasmosis humana está causada por dos variedades de histoplasma, *H. capsulatum* var. *capsulatum* e *H. capsulatum* var. *duboisii*. La primera es endémica de América del Norte (cuencas de los ríos Mississippi, Missouri y Ohio), América Central y del Sur y algunas zonas del Sudoeste Asiático (cuenca del Mekong) aunque se encuentra localizada en nichos ecológicos muy concretos, como algunas cuevas de murciélagos y posaderos de aves. Produce primariamente una infección pulmonar que puede generalizarse por vía hemática. La variedad *duboisii* de *H. capsulatum* está limitada al África Central (Nigeria) y se desconoce cuál es su nicho ecológico. No se ha podido documentar la afectación pulmonar primaria. Penetra por la piel y al difundir causa lesiones en los huesos contiguos. La enfermedad tiene un curso más indolente pero también puede generalizarse.

Coccidioides immitis. Es un hongo endémico de ciertas regiones desérticas y semidesérticas del continente americano (sudoeste americano, California, Nuevo México, Arizona, Texas y norte de México, Venezuela, Paraguay). Tras la dispersión aérea de las artroconidias, formadas en el estadio filamentoso del hongo en el medio ambiente, las personas se infectan por vía inhalatoria, dando lugar a un cuadro pulmonar que suele remitir sin complicaciones o evolucionar como una infección sistémica generalizada, con afección cutánea, ósea y meníngea. Las artroconidias al infectar los tejidos aumentan de tamaño, se dividen y forman esférulas en cuyo interior prosigue la división celular y se forman septos que constituyen celdas que contienen endosporas. La pared de la esférula se adelgaza y rompe saliendo las endosporas, que pueden repetir el ciclo.

Los cultivos de este hongo no dan lugar a la formación *in vitro* de levaduras sino de una fase filamentosa. Bajo condiciones muy específicas puede formar esférulas *in vitro*.

Esta especie está formada por dos grupos filogenéticos que presentan diferente distribución geográfica y que actualmente se consideran especies diferentes *C. immitis* y *C. posadasii*.

Blastomyces dermatitidis. El hábitat natural de *B. dermatitidis* se ha relacionado con las madrigueras de castores, siendo endémico en las cuencas de los ríos Mississippi, Ohio, San Lorenzo y los Grandes Lagos (norte de EE.UU. y sur del Canadá). La blastomicosis, cuando es sintomática, cursa como una neumonía que puede evolucionar a la cronicidad y por vía hemática dar lugar a lesiones metastásicas cutáneas, en forma de nódulos que finalmente se ulceran, u óseas.

Paracoccidioides brasiliensis. La paracoccidioidomicosis (o blastomicosis sudamericana), está producida por *P. brasiliensis*, un hongo endémico de América del Sur, que tiene su hábitat natural en las zonas boscosas de los grandes ríos y lagos de Brasil, Venezuela, Colombia, Paraguay y Argentina. En los adultos produce infecciones crónicas del pulmón, acompañadas de lesiones mucosas infiltrantes en la orofaringe y la nariz y/o lesiones metastásicas en otros órganos.

En los niños y los pacientes inmunodeprimidos, la forma sintomática cursa con afectación pulmonar y del sistema retículo endotelial (adenopatías y hepatoesplenomegalia).

Penicillium marneffei. Es un hongo dimórfico agente de micosis invasiva sistémica en el paciente con sida y excepcionalmente en personas inmunocompetentes. Posee una distribución restringida al Sudeste Asiático (Tailandia, Vietnam y China Meridional).

en el medio ambiente se produce una primoinfección pulmonar que suele ser asintomática o evolucionar de forma crónica. La histoplasmosis, en su forma pulmonar característica remeda a la tuberculosis por sus lesiones pulmonares, su evolución crónica y la latencia (persistencia) del microorganismo (**Figura 25-5**). En un pequeño porcentaje de niños y pacientes inmunodeprimidos el hongo desde el pulmón puede generalizarse por vía hematógena afectando otros órganos, como los huesos y la piel. En ocasiones, tras su aparente curación espontánea la infección latente puede reactivarse años después por un estado de inmunodepresión o incluso sin causa aparente; aspecto que también comparte con *Mycobacterium tuberculosis*.

La variedad *duboisii* de *H. capsulatum* está limitada al África Central (Nigeria) y se desconoce cuál es su nicho ecológico.

Diagnóstico. Se efectúa por cultivo. La forma filamentosa puede obtenerse en el medio de Sabouraud con actidiona incubado a 28 °C, en el que crece lentamente

FIGURA 25-5 Histoplasmosis.
Infección pulmonar bilateral en un paciente con histoplasmosis. Puede observarse la presencia de discretos infiltrados bilaterales.

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
CECM

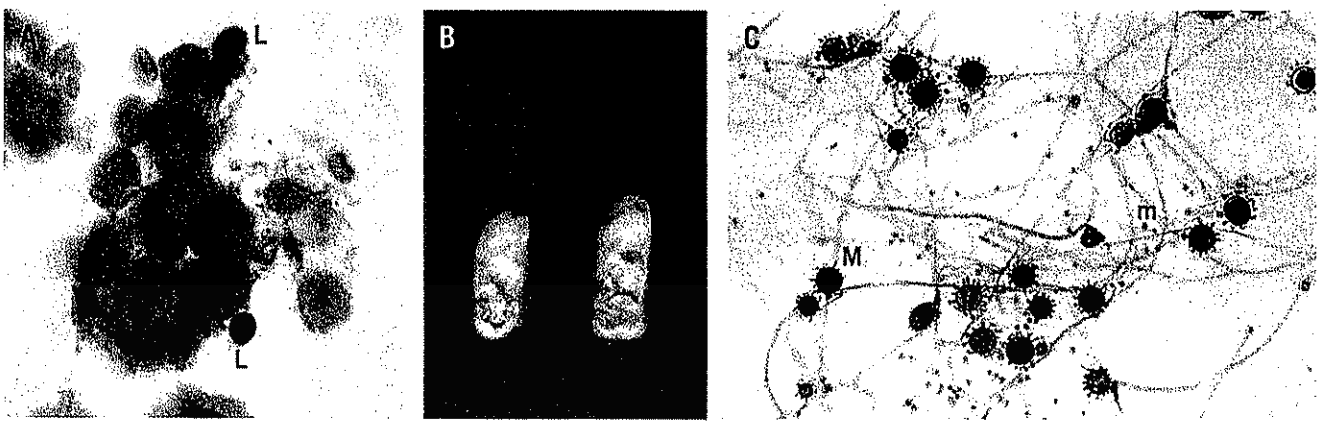


FIGURA 25-6 ***Histoplasma capsulatum.***

A. Biopsia pulmonar en la que pueden observarse levaduras de *H. capsulatum* (L). Poseen un diámetro medio de 3 a 5 µm, casi la mitad de *C. albicans*.

B. Cultivo de *H. capsulatum* en el medio de Sabouraud incubado a 28 °C. En estas condiciones el hongo crece en la forma filamentosa, como puede deducirse del aspecto algodonoso de las colonias.

C. Macro (M) y microconidios (m) característicos de *H. capsulatum* observados a partir del cultivo mostrado en B. En la figura 26-2 se describe como se efectúa a partir de un cultivo una preparación para realizar una observación microscópica como esta.

(5-15 días) dando lugar a colonias miceliares relativamente características. Para confirmar la identificación debe demostrarse la presencia de macro y microconidios típicos de la especie y la conversión a la fase de levadura, que se consigue cuando se cultiva en medios ricos, como el agar-sangre con cisteína, incubados a 37 °C (**Figura 25-6**).

El cultivo de las muestras sospechosas de acarrear hongos dimórficos y la manipulación de estos hongos debe hacerse bajo medidas de contención de nivel 3.

ASPECTOS DE INTERÉS

- ¿Cuáles son las infecciones más frecuentes causadas por *Candida albicans* en personas no inmunodeprimidas?
- ¿Qué factor puede desencadenar una vaginitis candidiásica en las mujeres sanas? ¿Cuál es la explicación ortodoxa de este fenómeno?
- ¿Cómo se diagnostica una candidiasis vaginal? ¿Cuantos días se ha de esperar para obtener el resultado? ¿Cómo se trata una candidiasis que no responde de modo satisfactorio a la administración de un imidazólico tópico?
- Las infecciones por cándida son un buen ejemplo de infecciones favorecidas por factores predisponentes locales y generales. ¿Podrías poner dos ejemplos de factores favorecedores locales y dos generales?
- En un paciente con una granulocitopenia importante y candidiasis oral y esofágica extensa se sospecha una infección sistémica por cándida. ¿Qué prueba microbiológica harías para confirmarla?
- La infección por *Cryptococcus neoformans* es absolutamente excepcional en personas que no tengan una inmunodeficiencia grave con un recuento de linfocitos T CD4 inferior a 200/µl. Sin embargo, recientemente se han visto casos (incluso pequeños brotes) de criptococosis entre personas sanas. ¿Parece extraño, no? ¿Sabes algo de esto?
- ¿Qué hongos dimórficos son endémicos de cada uno de estos países: Colombia, Inglaterra, España, EE.UU., África Subsahariana y Extremo Oriente?
- No olvidar! Las muestras con posibles hongos dimórficos y sus cultivos han de trabajarse en el laboratorio con un nivel de bioseguridad 3; por el contrario cabe recordar que las infecciones por hongos dimórficos no se transmiten de persona a persona.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 26

Hongos filamentosos

- Introducción
- Hongos filamentosos causantes de micosis cutáneas
- Hongos filamentosos agentes de micosis subcutáneas
- Hongos filamentosos causantes de micosis sistémicas

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

INTRODUCCIÓN

Aunque la clasificación de las micosis continúa siendo motivo de debate, en micología médica uno de los criterios más utilizados es el que se basa en la localización de la infección. Este criterio es el que se ha utilizado para estructurar este capítulo que se ocupa de los hongos filamentosos, tratándose por separado: los causantes de micosis cutáneas, los agentes de micosis subcutáneas y los productores de micosis sistémicas o profundas.

Si bien este capítulo trata de los hongos filamentosos, en la **tabla 26-1** se recogen, a título de resumen, los principales agentes de micosis tanto levaduriformes como filamentosos y dimórficos agrupados según la topografía de las lesiones que causan. Asimismo, se ha recogido en ella y en el **recuadro 26-1** un conjunto de micosis que afectan a los estratos más superficiales de la epidermis y a los cabellos («micosis superficiales»).

HONGOS FILAMENTOSOS CAUSANTES DE MICOSIS CUTÁNEAS

Bajo el término de micosis cutáneas, se agrupan aquellas infecciones fúngicas que afectan a la piel y las faneras (pelos y uñas), sin alcanzar el tejido celular subcutáneo y sin que exista invasión linfática o sanguínea.

Dermatofitos

Los dermatofitos constituyen un conjunto de hongos filamentosos superiores con actividad queratinolítica. Son patógenos primarios que parasitan la piel, los cabellos y las uñas de los animales y el hombre, causando las tiñas. Pertenecen a tres géneros que incluyen numerosas especies: *Epidermophyton (E. floccosum)*, *Microsporum* (*M. canis*, *M. gypseum* y otras) y *Trichophyton* (*T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. violaceum* y otras) (**Tabla 26-2**).

Características micológicas. Los dermatofitos son hongos filamentosos superiores, de hifas finas y septadas. Forman esporas asexuales externas, que según su tamaño se denominan micro o macroconidios. Muchas especies producen ambos tipos de conidios. Estas esporas son muy características y son elementos esenciales para la identificación de estos hongos.

En el medio de Sabouraud los dermatofitos, después de 5 a 15 días de incubación, forman colonias visibles de aspecto característico y algunas muestran vistosos colores.

Epidemiología. La mayoría de las especies presentan una distribución universal, y otras se hallan limitadas a determinadas áreas geográficas. Su adaptación preferente al hombre o a los animales también varía según las especies (antropofílicas y zoofílicas), otras se hallan adaptadas a la supervivencia en el suelo nutriéndose a expensas de los residuos queratínicos presentes en él (especies geofílicas) (**Tabla 26-2**).

Patología. Las infecciones por dermatofitos se denominan dermatofitosis o «tiñas»; se clasifican en función de su localización anatómica o de la estructura afectada. Los dermatofitos causan lesiones cutáneas en cualquier

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 26-1

Clasificación de las micosis en función de la topografía de la infección

Clasificación	Micosis	Principales agentes etiológicos	
Micosis superficiales	Pitiriasis versicolor	*Malassezia furfur*	L
Micosis cutaneomucosas	Dermatofitosis	*Trichophyton mentagrophytes, T. rubrum*	F
		Microsporum canis	F
		Epidermophyton floccosum	F
	Candidiasis cutánea	*Candida albicans*	L
	Mucosistis candidiásica	*Candida albicans*	L
Micosis subcutáneas	Esporotricosis	*Sporothrix schenckii*	D
	Feohifomicosis (Hongos dematiáceos)	*Alternaria, Bipolaris, Curvularia, Cladosporium*	F
	Micetomas	*Madurella, Scedosporium*	F
	Cromoblastomicosis	*Cladosporium, Phialophora, Fonsecaea*	F
	Entomoftoramicosis (Hongos inferiores)	*Basidiobolus, Conidiobolus*	F
Micosis sistémicas oportunistas	Candidiasis sistémicas	*Candida albicans*	L
	Criptococosis	*Cryptococcus neoformans*	L
	Aspergilosis (Hongos hialinos)	*Aspergillus fumigatus*	F
	Otras micosis (Hongos hialinos)	*Fusarium, Scedosporium, Paecilomyces*	F
	Feohifomicosis (Hongos dematiáceos)	*Alternaria, Bipolaris, Cladosporium*	F
	Mucormicosis (Hongos inferiores)	*Rhizopus, Mucor, Lichtheimia*	F
	Neumocistosis	*Pneumocystis jirovecii*	
Micosis sistémicas por hongos dimórficos	Histoplasmosis	*Histoplasma capsulatum*	D
	Coccidioidomicosis	*Coccidioides immitis*	D
	Blastomicosis	*Blastomyces dermatitidis*	D
	Paracoccidioidomicosis	*Paracoccidioides brasiliensis*	D
	Penicilosis	*Penicillium marneffei*[a]	D

Esta tabla resume los principales tipos de micosis que afectan al hombre y algunos de los géneros y especies de hongos que las causan. En las micosis que pueden estar causadas por más de un género, no se citan todas ellas sino las más frecuentes o importantes.
[a]Aunque las especies del género *Penicillium* no son dimórficas, *P. marneffei*, sí lo es.
L: hongo levaduriforme. F: hongo filamentoso. D: hongo dimórfico.

RECUADRO 26-1
Infecciones superficiales de la piel

Merece la pena recordar que *Malassezia furfur* es una levadura que causa la pitiriasis versicolor, que es una infección de las capas más superficiales de la piel. Es muy frecuente en nuestro medio (v. Recuadro 25-1).

Algunos hongos filamentosos también dan lugar a infecciones de las capas más superficiales de la piel o exclusivamente de los cabellos.

Hortaea werneckii es un hongo filamentoso dematiáceo causante de la tiña negra, que es una infección localizada exclusivamente en las capas queratinizadas de la piel, preferentemente en la palma de las manos y la planta de los pies a las que confiere una coloración pardo negruzca de aspecto muy característico.

Diferentes especies de *Trichosporon* como *T. beigelii* y otras, causan la piedra blanca y *Piedraia hortae* causa la piedra negra. El primero es un hongo filamentoso que se fragmenta formando artroconidios de los que se forman yemas levaduriformes. El segundo es un hongo filamentoso que genera un pigmento marrón o rojo oscuro. Estos hongos afectan únicamente a los cabellos, formando en ellos pequeñas concreciones duras, como granos de arena incrustados de color blanco o negro respectivamente. Ninguna de estas micosis es propia de Europa Occidental.

lugar de la piel, pero especialmente en los espacios interdigitales de los pies, en las ingles y en la cabeza, pudiendo producirse afectación del pelo y las uñas según la especie de dermatofito de que se trate. Las lesiones presentan aspectos muy variados según la estructura afectada (piel, cabello, uñas) y son más o menos inflamatorias, lo que también depende de la especie de dermatofito implicada.

SECRETARÍA DE Material Estudiantil
CECIM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 26-2

Principales especies de dermatofitos

Dermatofito	Hábitat	Áreas endémicas	Principales cuadros clínicos
Microsporum			
M. audouinii	A	África	*Tinea capitis* (de grandes placas)
M. ferrugineum	A	Asia, África y Europa del Este	*Tinea capitis* (de grandes placas)
M. canis	Z	DU	Niño: querion (*Tinea capitis* inflamatoria) Adulto: herpes circinado
M. persicolor	Z	Europa y EE.UU.	Herpes circinado de la piel glabra
M. nanum	G	DU	Querion (*Tinea capitis* inflamatoria)
M. gypseum	G	DU	Herpes circinado
Trichophyton			
T. rubrum	A	DU	Herpes circinado Intertrigos interdigitoplantares y onicomicosis
T. mentagrophytes var. *interdigitale*	A	DU	Intertrigos interdigitoplantares y onicomicosis
T. mentagrophytes var. *mentagrophytes*	Z	DU	Querion (*Tinea capitis* inflamatoria)
T. erinacei	Z	Nueva Zelanda	Herpes circinado de la piel glabra
T. tonsurans	A	DU	*Tinea capitis* (de pequeñas placas)
T. violaceum	A	África del Norte, Mediterráneo	*Tinea capitis* (de pequeñas placas)
T. soudanense	A	África Subsahariana	*Tinea capitis* (depilantes de pequeñas placas)
T. schoenleinii	A	Marruecos	*Tinea capitis* (tiña fávica)
T. yaoundei	A	África Central	*Tinea capitis*
T. megninii	A	Portugal, Cerdeña	*Tinea barbae*
T. verrucosum	Z	DU	Querion (*Tinea capitis* inflamatoria)
Epidermophyton			
E. floccosum	A	DU	Intertrigos inguinales e interdigitoplantares Herpes circinado de la piel glabra

La mayoría de los dermatofitos son de distribución universal (DU). Se señalan las áreas hiperendémicas de algunas especies y los principales cuadros clínicos que causan.
A: antropofílicos. G: geofílicos. Z: zoofílicos.

Actualmente como consecuencia de la asistencia a gimnasios, piscinas y otros centros deportivos son muy comunes las dermatofitosis de los espacios interdigitales y de las plantas de los pies, denominadas coloquialmente «pie de atleta», que suelen manifestarse por vesículas, lesiones eritematosas o hiperqueratósicas plantares o grietas interdigitales. Habitualmente son poco inflamatorias si no están sobreinfectadas y, generalmente, están causadas por dermatofitos antropofílicos (*Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* y *T. rubrum*).

Las lesiones de la piel glabra (en la cara, tronco y extremidades) suelen ser circulares, de bordes eritematosos y sobreelevados con disminución de la inflamación en la zona central, si bien en ocasiones pueden ser hiperqueratósicas.

Las lesiones del cuero cabelludo causadas por especies zoofílicas, dan lugar a lesiones muy inflamatorias, supuradas, alopécicas y tórpidas, denominadas querion (v. **Figura 52-12**).

Los cabellos y las uñas, cuando están afectados se vuelven frágiles, y se rompen con facilidad.

Diagnóstico. Para efectuar el diagnóstico debe obtenerse una muestra de escamas por raspado de la piel y de las uñas si están afectadas y cortando o arrancando una muestra del cabello infectado.

Las muestras se observan al microscopio después de clarificarlas. Para ello se pone una gota de potasa (KOH) en un portaobjetos y en ella se deposita el material raspado. La potasa disgrega las células de la piel y las estructuras de las uñas, facilitando la visualización del hongo. Puede añadirse una gota de azul algodón como colorante para contrastar la preparación, lo que facilita la visualización de los hongos (v. **Figura 10-8**).

El medio de Sabouraud glucosado con antimicrobianos y actidiona es un medio selectivo para los dermatofitos ya que inhibe el crecimiento bacteriano y el de muchos hongos contaminantes (**Recuadro 26-2**). El crecimiento macros-

SECRETARÍA DE Material de CECM
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

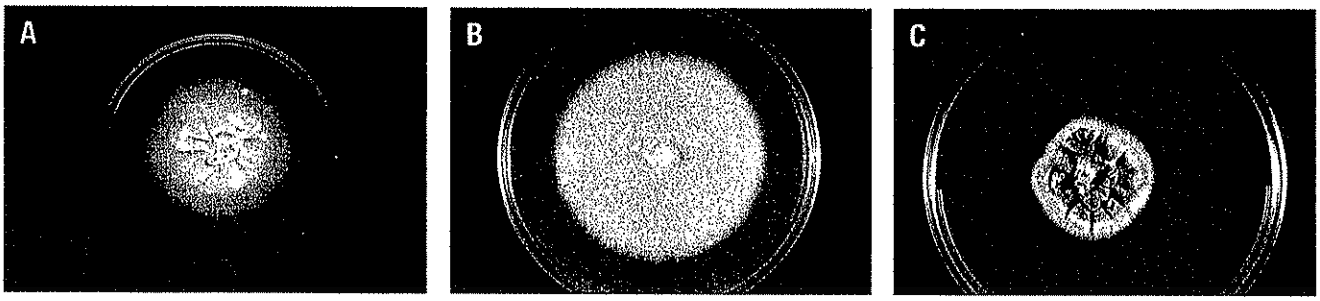


FIGURA 26-1 Cultivos de dermatofitos.
Aspecto de las colonias de algunos dermatofitos en el medio de Sabouraud. **A.** *Epidermophyton*. **B.** *Microsporum*. **C.** *Trichophyton*.

RECUADRO 26-2
El medio de *Sabouraud*

La importancia del medio que originalmente diseñó Raymond J. A. Sabouraud en 1892 radica en que permite el crecimiento de los dermatofitos exigentes en factores nutritivos (auxótrofos) y facilita la formación de colonias de colores característicos que varían según la especie, lo que facilita su identificación. El medio original de Sabouraud llevaba azúcar de caña no refinado, que además de glucosa aporta compuestos bioquímicos «contaminantes» (vitaminas y factores de crecimiento) que facilitan el desarrollo de los dermatofitos exigentes. Algunos «medios de Sabouraud» comercializados en la actualidad, al llevar glucosa refinada, no son idénticos a los que utilizaba el micólogo francés.

El aspecto de las colonias y sus colores dependen del medio de cultivo, por ello toda descripción de la morfología colonial de un dermatofito debe hacer referencia al medio utilizado.

cópico se visualiza entre los 5 y 15 días de incubación, o aún más tardíamente según la especie.

La identificación de una cepa aislada se basa en la morfología macroscópica de las colonias y en las características morfológicas de los micro y macroconidios asexuales, que pueden observarse con el método de la cinta adhesiva o mediante la técnica del microcultivo (**Figuras 26-1** a **26-3** y v. **Figura 52-14**). En ocasiones pueden requerirse pruebas metabólicas complementarias.

HONGOS FILAMENTOSOS AGENTES DE MICOSIS SUBCUTÁNEAS

Existe un conjunto de hongos filamentosos superiores, de hábitat ambiental que causan infecciones subcutáneas como consecuencia de su inoculación a través de pinchazos con astillas o espinas vegetales o heridas contaminadas con tierra. Las lesiones se encuentran generalmente limitadas a la piel y al tejido celular subcutáneo, poseen carácter granulomatoso y evolucionan de forma crónica *in situ* sin que exista diseminación ni afectación importante del estado general. La clasificación de estas micosis se basa esencialmente en criterios etiológicos y/o anatomopatológicos (**Tabla 26-1**).

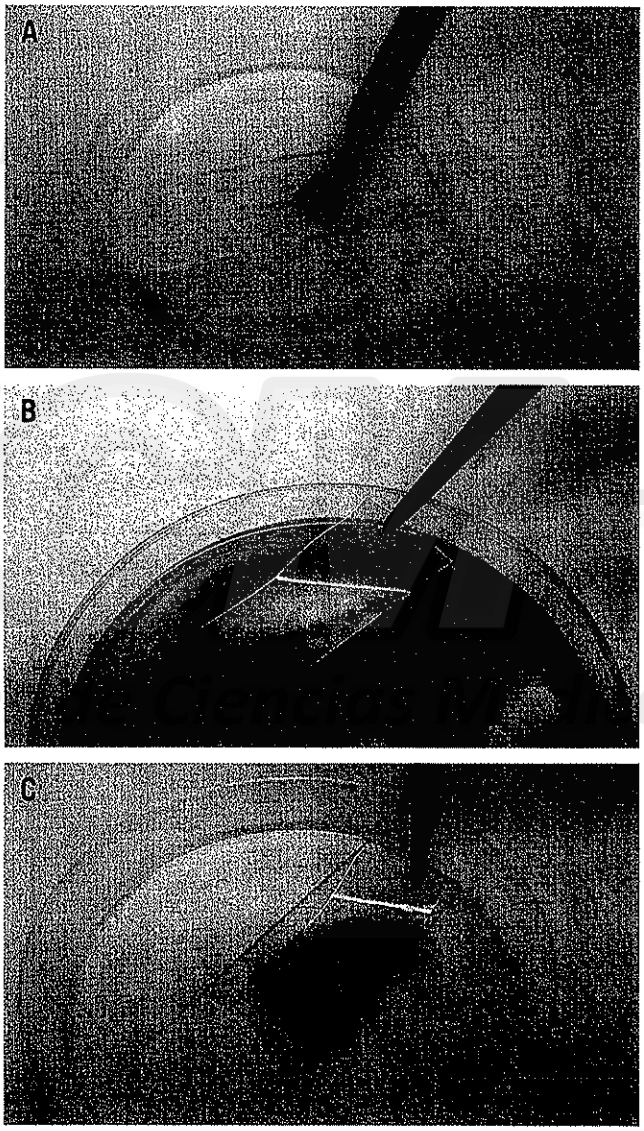


FIGURA 26-2 Preparaciones para observación microscópica.
Para observar las esporas de los hongos y las estructuras en que se forman con las mínimas alteraciones posibles, puede utilizarse la técnica del microcultivo o la de la cinta adhesiva transparente («celo») tal como se representa en esta figura.

A. Se deposita sobre un portaobjetos una gota de azul algodón.

B. Con la ayuda de una pinza se hace contactar la cara adhesiva del celo con la superficie de la colonia.

C. La cinta adhesiva se deposita sobre el portaobjetos con el azul algodón y se mira al microscopio (**Figura 26-3**).

CECOM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

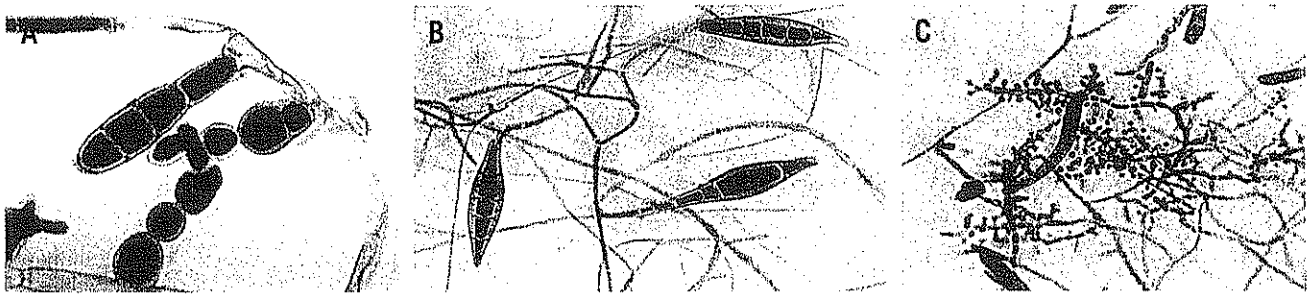


FIGURA 26-3 Observación microscópica de los dermatofitos.

Utilizando la técnica de la cinta adhesiva mostrada en la figura anterior se han visualizado los conidios de tres dermatofitos. En la figura 54-14 se muestran estos conidios observados con el microscopio electrónico.

A. Macroconidios de *Epidermophyton floccosum*. Esta especie carece de microconidios.

B. Macroconidios de *Microsporum canis*. En este género los macroconidios suelen ser abundantes y los microconidios escasos.

C. Macro y microconidios *de Trichophyton mentagrophytes*. En *Trichophyton* los microconidios son abundantes y los macroconidios escasos.

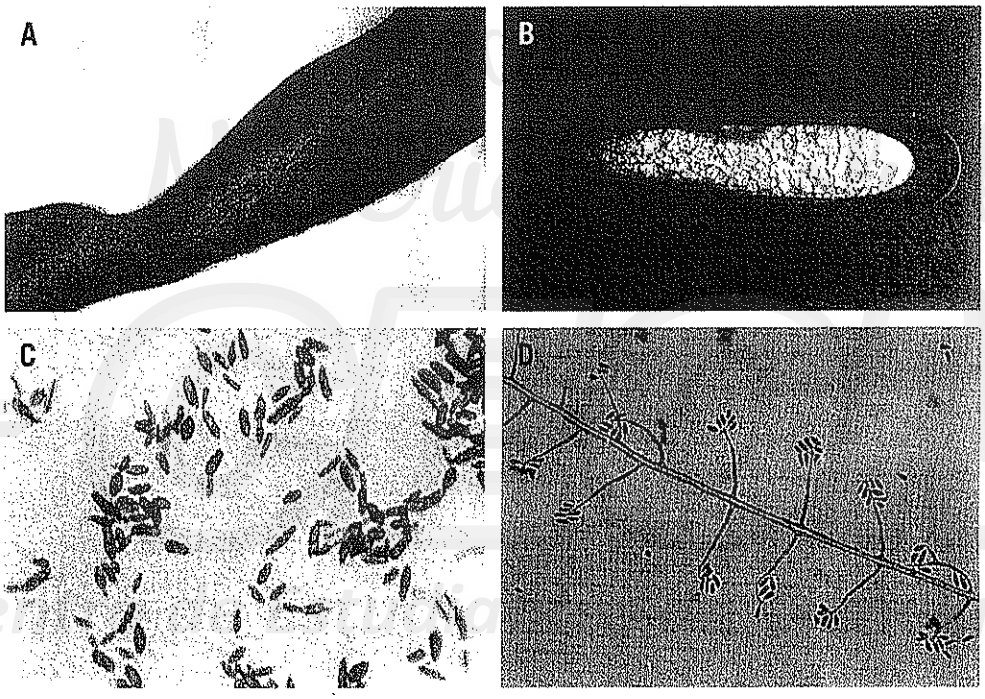


FIGURA 26-4 Esporotricosis.

Sporothrix schenckii es un hongo dimórfico, cuyo hábitat más usual es la vegetación.

A. Esporotricosis en el brazo de un jardinero. Puede observarse diversas lesiones a lo largo del trayecto linfático.

B. Cultivo de *S. schenckii* a 37 °C (levadura).

C. Aspecto de las levaduras tras cultivo del hongo a 37 °C.

D. Conidios de la forma filamentosa.

Esporotricosis

Entre los agentes de micosis subcutáneas posee especial interés *Sporothrix schenckii*, causante de la esporotricosis. Es un hongo dimórfico de distribución universal, que crece en el medio de Sabouraud incubado a 25 °C en 3 a 7 días, dando lugar a la forma filamentosa y cuando se cultiva a 37 °C en agar sangre da lugar a la forma levaduriforme.

La inoculación de sus esporas en las manos, los brazos o en las piernas –que generalmente se produce como consecuencia de un pinchazo con las espinas de un arbusto– causa un nódulo subcutáneo de evolución crónica, que después de semanas o meses suele ulcerarse. La infección difunde dando lugar a lesiones nodulares satélites que siguen el trayecto linfático (**Figura 26-4**). Aunque son extraordinariamente infrecuentes, se pueden producir infecciones pulmonares por inhalación masiva de esporas del ambiente o a partir de cultivos o por difusión hematógena.

Además de *S. schenckii*, diversos hongos filamentosos superiores e inferiores también pueden causar lesiones granulomatosas subcutáneas crónicas con un perfil clínico más o menos definido, como las feohifomicosis, los micetomas o las cigomicosis subcutáneas entre otros procesos recogidos en la **tabla 26-1** y en el **recuadro 26-3**.

Las infecciones subcutáneas crónicas generalmente poseen carácter granulomatoso y pueden fistulizar. Por las fístulas sale exudado y en el caso de los micetomas los gránulos característicos de estas infecciones. Aunque los gránulos cuando están presentes deben tomarse, observase al microscopio y cultivarse, los exudados que salen de las fístulas no constituyen una muestra adecuada para estudio, ya que con frecuencia están contaminados por la

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 26-3

Otras micosis subcutáneas

Sporothrix schenckii se toma habitualmente como ejemplo de un hongo causante de micosis subcutánea. Es un hongo dimórfico de distribución universal. La infección se produce por la inoculación de sus esporas a través de pinchazos o heridas, generalmente en las extremidades y da lugar a granulomas subcutáneos de larga evolución (v. Figura 26-4).

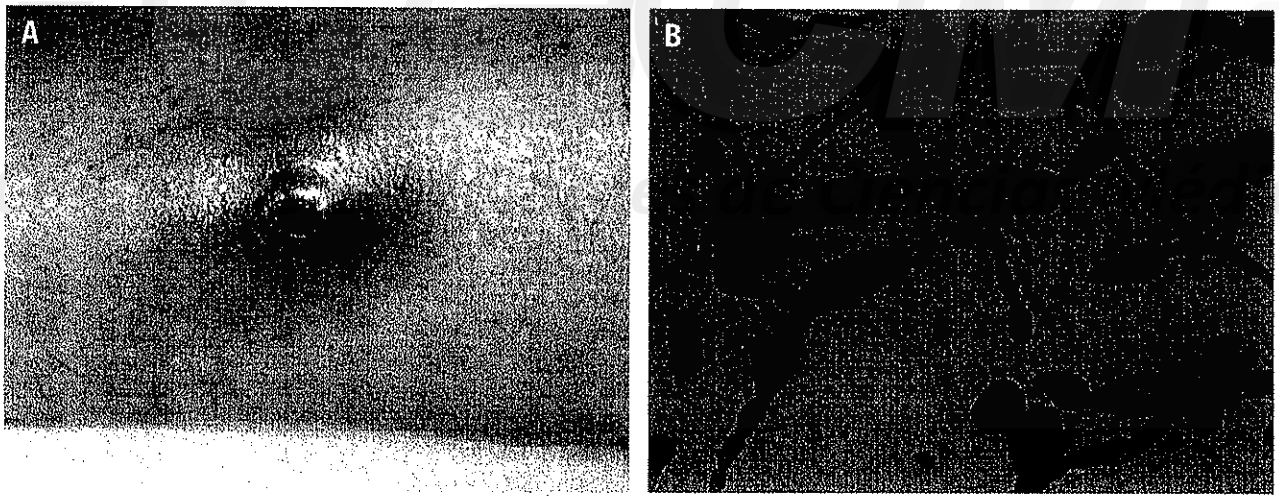
En este grupo de micosis subcutáneas, además de la esporotricosis se incluyen las feohifomicosis causadas por hongos dematiáceos, los micetomas, que están causados por hongos superiores, pero también por bacterias, la cromoblastomicosis que causa lesiones hiperplásicas de la piel y las cigomicosis subcutáneas causadas por hongos inferiores.

Feohifomicosis subcutáneas. Se denominan feohifomicosis (feo, del gr. *phaiós*, oscuro) a las micosis causadas por un numeroso grupo de hongos telúricos, como *Alternaria, Exophiala* y otros de distribución universal, que poseen un pigmento melánico en su pared. Este pigmento confiere un color marrón oscuro o negruzco a las colonias, coloración que puede observarse histológicamente en las hifas que invaden los tejidos. Los hongos productores de este pigmento melánico se denominan conjuntamente «hongos dematiáceos». Estos hongos, dan lugar a lesiones nodulares granulomatosas, de localización subcutánea y de evolución crónica, semejantes a las lesiones causadas por *S. schenckii*. Al igual que en la esporotricosis, su implantación depende generalmente de la inoculación de sus esporas asociadas a cuerpos extraños como espinas vegetales, tierra, etc. (Figuras A y B).

Micetomas. Son infecciones subcutáneas crónicas localizadas principalmente en las extremidades inferiores. Los agentes causales son hongos pertenecientes a los géneros *Madurella, Exophiala, Fusarium* y otros, que penetran por inoculación traumática y producen una infiltración subcutánea granulomatosa que puede llegar a ser deformante. La lesión puede afectar a los huesos y característicamente da lugar a la formación de trayectos fistulosos que drenan al exterior por los que salen pequeños gránulos de alrededor de 1 mm de tamaño, de diferentes colores según el hongo causante, que son microcolonias fúngicas. Un cuadro clínico semejante puede estar causado por bacterias (micetomas actinomicóticos).

Cromoblastomicosis. Algunos hongos, incluyendo dematiáceos como *Cladosporium, Fonsecaea, Exophiala* y otros, causan lesiones granulomatosas en el tejido celular subcutáneo. Asimismo afectan a la piel, dando lugar a placas y lesiones hiperplásicas que acaban formando grandes verrugas agrupadas, características de la cromoblatomicosis. Esta enfermedad es propia de los países tropicales.

Entomoftoromicosis. Existe un orden de hongos filamentosos inferiores, *Entomophthorales*, que se diferencia de los *Mucorales* por su distribución geográfica –hallándose principalmente en África, aunque se han observado infecciones por estos hongos en otras zonas– y por la capacidad de algunas de las especies para producir infecciones subcutáneas en personas sanas, como consecuencia de heridas y pinchazos con plantas u objetos contaminados por estos hongos. Estas infecciones se localizan en las extremidades y en la cara (entomoftoromicosis subcutáneas).



Feohifomicosis subcutánea. Alternariosis.

Además de sporotrix otros hongos causan infecciones crónicas del tejido celular subcutáneo (granulomas subcutáneos). Entre ellos destacan algunos hongos dematiáceos que dan lugar a feohifomicosis subcutáneas, como la presentada en esta figura que corresponde a un granuloma fistulizado causado por *Alternaria* (**A**). Obsérvense los conidios característicos de *Alternaria*, que es un género de hongos filamentosos superiores dematiáceos (**B**).

flora cutánea. La muestra adecuada es un fragmento del tejido granulomatoso tomado por biopsia. Un fragmento de este material ha de incluirse en parafina para su estudio anatomopatológico y otro fragmento se tritura estérilmente y se somete a observación y cultivo según técnicas micológicas, pero también bacteriológicas y parasitológicas.

HONGOS FILAMENTOSOS CAUSANTES DE MICOSIS SISTÉMICAS

El término de micosis sistémica se emplea para referirse a todas aquellas infecciones fúngicas en las que hay evidencia de invasión en algún órgano profundo, como

SECRETARÍA DE Material de Estudio GECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

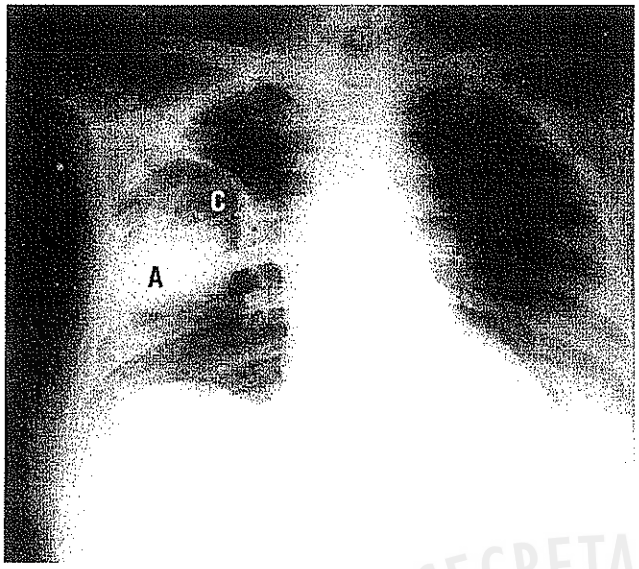


FIGURA 26-5 Aspergiloma.
En esta radiografía de tórax de un antiguo paciente tuberculoso, se observa una masa fúngica (A) en el interior de una caverna y por enzima de ella se observa una imagen aérea en forma de «croissant» (C).

el pulmón, el hígado, el cerebro o la sangre (fungemia). Las micosis sistémicas pueden clasificarse en tres grandes grupos: el primero incluye a las causadas por levaduras oportunistas como cándida o criptococo; el segundo a las producidas por hongos dimórficos patógenos primarios como histoplasma o coccidioides; ambos grupos han sido presentados en el capítulo anterior. El tercero lo constituyen las causadas por hongos filamentosos oportunistas que son de distribución universal y afectan a pacientes con enfermedades que alteran las defensas antiinfecciosas.

Micosis sistémicas oportunistas causadas por hongos filamentosos superiores

Están causadas por diversos hongos hialinos como *Aspergillus, Fusarium, Scedosporium* entre otros y hongos dematiáceos –productores de pigmento melánico– como *Alternaria, Bipolaris, Cladosporium* y otros.

Aspergilosis. La aspergilosis está causada por *Aspergillus fumigatus* y otras especies como *A. flavus*, *A. terreus* y *A. niger.*

Estos hongos pueden dar lugar a cuadros clínicos y patogénicos muy diferenciados pudiendo ser causa de procesos alérgicos (asma aspergilar), pueden colonizar cavidades naturales o patológicas o, bajo determinadas circunstancias dar lugar a procesos invasivos (aspergilosis pulmonar semiinvasiva o aspergilosis pulmonar invasiva aguda).

Asma aspergilar. Algunas personas que están sensibilizadas a las esporas de estos hongos, cuando las inhalan padecen asma o desarrollan infiltrados pulmonares de patogenia inmunitaria con eosinofilia e IgE elevada.

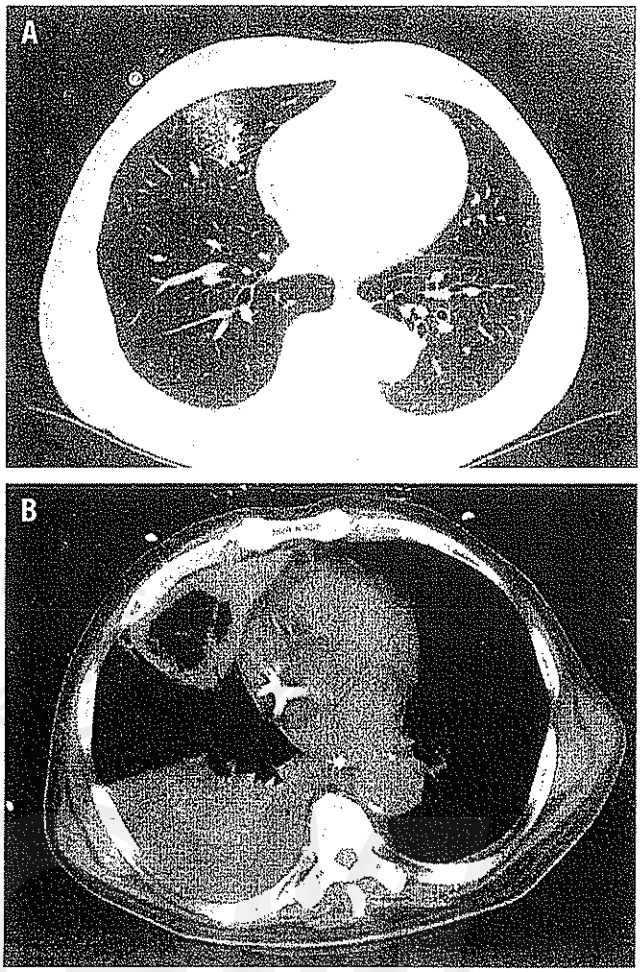


FIGURA 26-6 Aspergilosis invasiva.
A. Tomografía computarizada (TC) torácica de un paciente afecto de aspergilosis invasiva. Se observa una opacidad en vidrio esmerilado en el lóbulo pulmonar medio.
B. A los quince días de evolución puede verse una imagen cavitada secundaria a necrosis central por angioinvasión.

Fungomas. En ocasiones estos hongos colonizan cavidades o espacios naturales o patológicos y crecen en el interior de ellos sin llegar a invadir los tejidos circundantes, como sucede en las otitis externas por ocupación del conducto auditivo, en las sinusitis, en las que el hongo crece en el interior de los senos paranasales, o en el aspergiloma pulmonar *(fungus ball)* en el que el hongo crece en el interior de cavidades pulmonares preexistentes de origen tuberculoso u otra etiología. El aspergiloma suele presentar una imagen radiológica característica (**Figura 26-5**).

Aspergilosis invasiva. Diversas condiciones predisponen a la infección invasiva por estos hongos, como sucede en las personas tratadas prolongadamente con corticoides en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, con artritis reumatoide y otras. En estos pacientes los aspergilos dan lugar a un cuadro lentamente progresivo de afectación broncopulmonar (aspergilosis pulmonar semiinvasiva) o pulmonar.

Material de Estudio
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

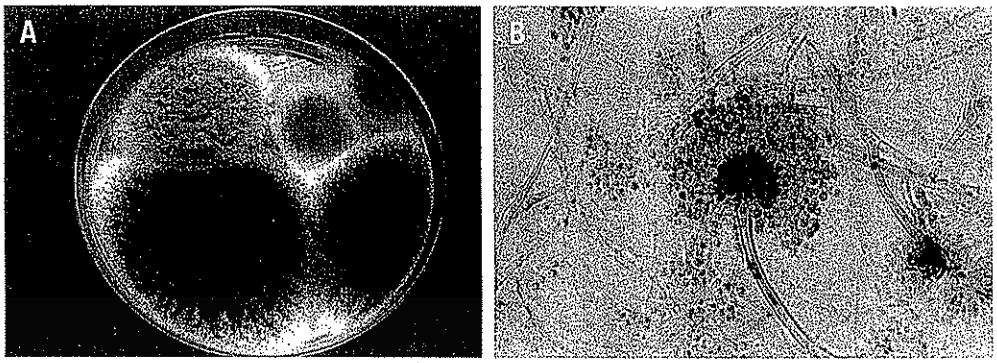


FIGURA 26-7 ***Aspergillus.***

A. Aspecto de diferentes colonias de aspergilos.

B. Conidios característicos de *Aspergillus*. En la vesícula o cabeza aspergilar situada en el extremo del conidióforo se forman las fiálides de las que originan los conidios. La identificación de las especies de *Aspergillus* es compleja y requiere experiencia.

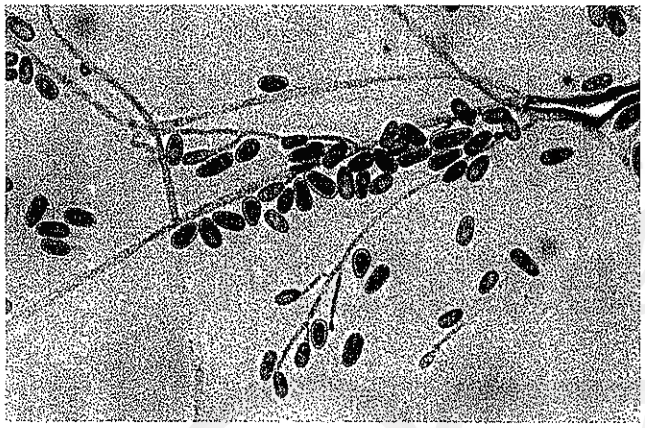


FIGURA 26-8 ***Scedosporium apiospermum.***

Entre otros hongos filamentosos superiores dematiáceos, *Scedosporium apiospermum* cuya forma perfecta se denomina *Pseudallescheria boydii*, causa micetoma, pero también puede ocasionar infecciones oportunistas sistémicas. En la figura pueden observarse los conidios de la forma asexual de este hongo.

Sin embargo, en enfermos granulopénicos o gravemente inmunodeprimidos la infección por aspergilos ocasiona un cuadro de aspergilosis pulmonar invasiva rápidamente progresiva, que puede diseminarse por vía hematógena, metastatizar en otros órganos y llevar al enfermo a la muerte en pocos días (**Figura 26-6**).

En algunos casos, la infección pulmonar por aspergilos en estos enfermos, granulopénicos o inmunodeprimidos, se ha asociado temporalmente con obras de albañilería en una zona próxima del hospital o con contaminación del aire acondicionado.

Diagnóstico. Los aspergilos crecen bien en el medio de Sabouraud. Su identificación a nivel de género en función del aspecto de las colonias y de los conidióforos suele ser fácil, pero la identificación a nivel de especie es compleja (**Figura 26-7**). Cuando se aísla de la vía respiratoria de un paciente, con frecuencia es difícil afirmar si está produciendo una infección, si está colonizado o es un mero contaminante.

El empleo de técnicas inmunológicas, como las de EIA, para la detección en el suero de galactomanano, que es un antígeno propio de las especies del género *Aspergillus*, ayuda al diagnóstico de las infecciones invasivas, en particular cuando se constata su incremento en pruebas seriadas.

Otras micosis causadas por hongos filamentosos superiores. Las micosis sistémicas oportunistas pueden estar causadas por otros hongos filamentosos superiores además de *Aspergillus*, como *Scedosporium*, *Alternaria* y otros. El diagnóstico de estas micosis se hace de modo semejante al de la aspergilosis. Siempre existe el problema de diferenciar los aislamientos que corresponden a verdaderas infecciones de las colonizaciones y de las contaminaciones que se producen en la toma de la muestra o durante su manipulación en el laboratorio (**Figura 26-8**).

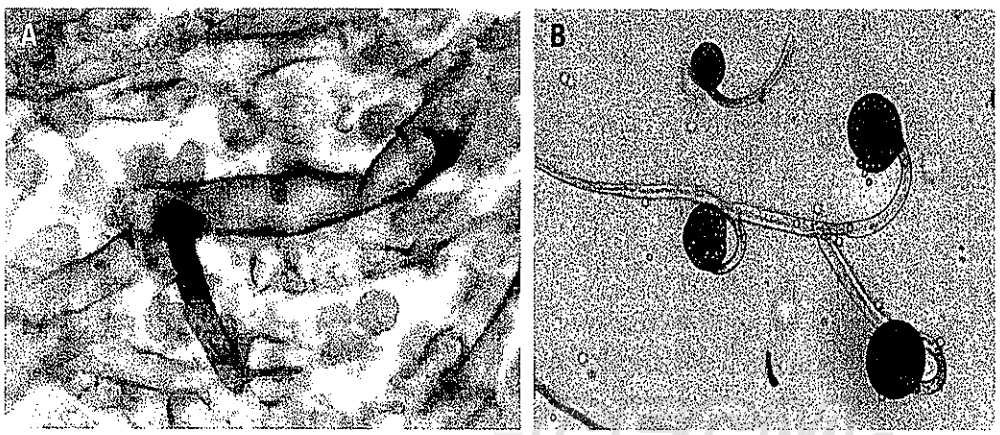


FIGURA 26-9 Mucormicosis.

A. Obsérvese las características hifas de un hongo inferior, anchas y no tabicadas, invadiendo un tejido. Tinción con metenamina argéntica.

B. Se muestran los esporangios en cuyo interior se hallan las esporangisporas propias de los hongos filamentosos inferiores. Preparación contrastada con azul algodón.

-CECIM-
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Micosis sistémicas oportunistas causadas por hongos inferiores

Los hongos inferiores o cigomiceto s, que producen micosis humanas en pacientes con enfermedades de base graves, pertenecen al orden *Mucorales,* particularmente a los géneros *Rhizopus, Rhizomucor, Mucor, Lichtheimia* y otros, que son de distribución universal.

Estas infecciones se denominan mucormicosis y se dan fundamentalmente en pacientes con acidosis metabólica grave, generalmente diabéticos y urémicos, pero también en enfermos granulopénicos. La patología más frecuente es la afectación de la mucosa de los senos paranasales –sinusitis– por inhalación de las esporas, seguida de una rápida difusión profunda a las partes contiguas produciendo celulitis, osteítis y afección del sistema nervioso central de muy mal pronóstico.

Diagnóstico. Cuando se consigue su aislamiento por cultivo, su identificación como mucoral es relativamente fácil, por su micelio ancho, no tabicado y la formación de esporas asexuales situadas en el interior de un esporangio (características propias de los hongos inferiores), pero la identificación del género y en particular de la especie es, generalmente, más difícil (**Figura 26-9**).

ASPECTOS DE INTERÉS

- ¿Cuál es la localización más frecuente de las infecciones por dermatofitos en el medio urbano?
- Las tiñas inflamatorias de la cabeza (querion) son excepcionales en medio urbano, ¿cuál es la razón de que algunas tiñas tengan este carácter tan inflamatorio?
- ¿Por qué las escamas cutáneas obtenidas por raspado de una lesión sospechosa de tener una etiología fúngica, se suspenden en KOH antes de observarlas al microscopio?
- Las micosis subcutáneas suelen tener una evolución crónica. ¿Puedes señalar dos agentes de granuloma subcutáneo fúngico que sean de distribución universal? ¿Cuál es el factor que suele desencadenar estas infecciones?
- ¿Cómo tomarías una muestra de un granuloma subcutáneo?
- ¿Cómo definirías los micetomas y que grandes grupos microbianos los causan?
- Para efectuar el diagnóstico etiológico de un micetoma fistulizado, ¿qué harías con el exudado obtenido por la fístula y con los gránulos? Si no los produce, ¿qué muestra tomarías para hacer el diagnóstico?
- *Aspergillus fumigatus* causa esencialmente tres procesos patológicos que tienen un pronóstico muy diferente. ¿Puede señalar cuáles son? ¿Todos ellos se dan en personas con factores predisponentes de infección?
- Además de *Aspergillus* spp. ¿qué hongos filamentosos superiores oportunistas causan infección sistémica?
- Las micosis causadas por hongos inferiores (mucorales, entomoftorales) son muy heterogéneas por su etiología, topografía y cuadro clínico. ¿Podrías indicar cuáles son las infecciones más frecuentes con distribución universal causadas por mucorales?

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 27

Virología general

- Introducción
- Estructura y morfología de los virus
- Replicación de los virus
- Taxonomía
- Acción patógena
- Diagnóstico de las infecciones víricas
- Bacteriófagos y viroides
- Priones

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

INTRODUCCIÓN

Los virus son fragmentos de ácido nucleico capaces de multiplicarse en el interior de una célula y pasar a otras para iniciar un nuevo ciclo de replicación. Como los ácidos nucleicos son muy vulnerables en el medio extracelular, para evitar su destrucción antes de abandonar las células en las que se han multiplicado se rodean de una cubierta de estructura proteica denominada cápside. Algunos están recubiertos por fuera de la cápside por una envoltura lipídica. Los virus estructuralmente completos, en su estadio extracelular se denominan viriones. Poseen un tamaño ultramicroscópico que varía entre 20-300 nm, por tanto no pueden observarse con el microscopio óptico por lo que solo son visibles mediante el microscopio electrónico.

Los virus carecen de sistemas para obtener y almacenar energía y para efectuar síntesis proteica, por ello son simbiontes obligados de las células de las que dependen para su replicación.

La sencillez estructural de algunos virus y la posibilidad de «cristalizarlos» creó muchos problemas entre los biólogos para definir su posición entre los seres vivos (**Recuadro 27-1**).

Algunos de los virus que infectan al hombre le causan enfermedad, ya que al replicarse en las células de los órganos y tejidos las lesionan de modo directo o por mecanismo inmunitario, produciendo alteraciones patológicas más o menos importantes. Algunos virus, aparte de su potencial acción citopática, poseen capacidad oncogénica.

ESTRUCTURA Y MORFOLOGÍA DE LOS VIRUS

El genoma de los virus está constituido por DNA o RNA, pero nunca ambos. El DNA de los virus es generalmente bicatenario (*double-stranded* DNA, dsDNA) y el RNA monocatenario (*single-stranded* RNA, ssRNA), aunque existen excepciones en los dos casos (p. ej., parvovirus: ssDNA y rotavirus: dsRNA). El genoma puede ser lineal o circular, formando un círculo cerrado y en algunos virus como el de la gripe está segmentado. Los viriones, en general, contienen una única copia del genoma (haploides), pero algunos como los retrovirus contienen dos copias (diploides). El tamaño del genoma vírico varía enormemente entre los diferentes virus, lo que condicionará el número de genes, que puede oscilar entre 3 y 300 y consecuentemente la diversidad de las proteínas que serán capaces de codificar.

Algunos virus tienen proteínas junto al ácido nucleico con función estructural o con actividad enzimática. Estas últimas son especialmente importantes porque realizan funciones esenciales para la replicación de los virus que no pueden ser realizadas por las enzimas celulares, como las RNA-polimerasas de los virus RNA monocatenarios de polaridad negativa, la transcriptasa inversa (retrotranscriptasa) de los retrovirus y algunas proteasas. Estas enzimas son dianas para diversos antivíricos.

Cápside. Alrededor del genoma existe una cubierta proteica llamada cápside. La cápside es una estructura compuesta por subunidades llamadas capsómeros constituidos a su vez por varios polipéptidos. El genoma y la

RECUADRO 27-1
Los virus

Se han producido muchas discusiones filosóficas en torno a la categorización biológica de los virus. El gran científico francés André Lwoff, para expresar la singularidad biológica de estos seres afirmó taxativamente: «un virus es un virus». Los virus no serían «organismos» como las células porque no incrementan el número de sus estructuras internas, ni crecen en tamaño ni se reproducen por partición, y algunos científicos les han negado su condición de seres vivos al no poder replicarse libremente.

Sin embargo si un organismo –y por tanto un ser vivo– se define como «una unidad biológica que da lugar a un linaje continuo (a una descendencia) que posee una historia evolutiva sujeta a la selección natural», los virus pueden considerarse como microorganismos.

De cualquier manera, intentar definir las fronteras de la vida es una tarea conceptualmente difícil teniendo en cuenta la existencia de otros elementos autoreplicativos aún más simples que los virus como los viroides, los plásmidos, los transposones y otros.

Los virus, probablemente se originaron a partir de fragmentos de DNA o RNA de las células que se independizaron y consiguieron una replicación autónoma. A lo largo del tiempo esos ácidos nucleicos autónomos adquirieron fragmentos genómicos que codificaban las proteínas de la cápside (capsómeros), las glucoproteínas de la membrana, las polimerasas y otros elementos propios de los virus contemporáneos. La posibilidad de envolverse de una cápside protectora fue, sin duda, un elemento crucial para salir de las células donde se replicaban y poder pasar a otras células donde replicarse de nuevo.

La idea de que los virus se han originado a partir de células que se han adaptado a la vida intracelular y han ido perdiendo elementos estructurales y características funcionales que no eran necesarias en ese contexto de parasitismo (como ha sucedido con las clamidias y las rickettsias); es una hipótesis menos valorada que la anterior. Sin embargo, en el año 2004, D. Raoult y cols., describen los «mimivirus» que son unos seres de vida intracelular obligada a los que se consideran virus, pero poseen muchas características propias de las células. Tiene un DNA de gran tamaño, genes que codifican tRNA sintetasas, proteínas para la reparación del DNA, chaperoninas y más de 400 proteínas estructurales diferentes, que es un número de proteínas equivalente al de las rickettsias (Science 2004;306:1344).

La gran diferencia que existe entre los diversos virus sugiere que se han originado numerosas veces a partir de células muy diferentes (bacterianas, fúngicas, vegetales y animales), aunque no existen pruebas de ello.

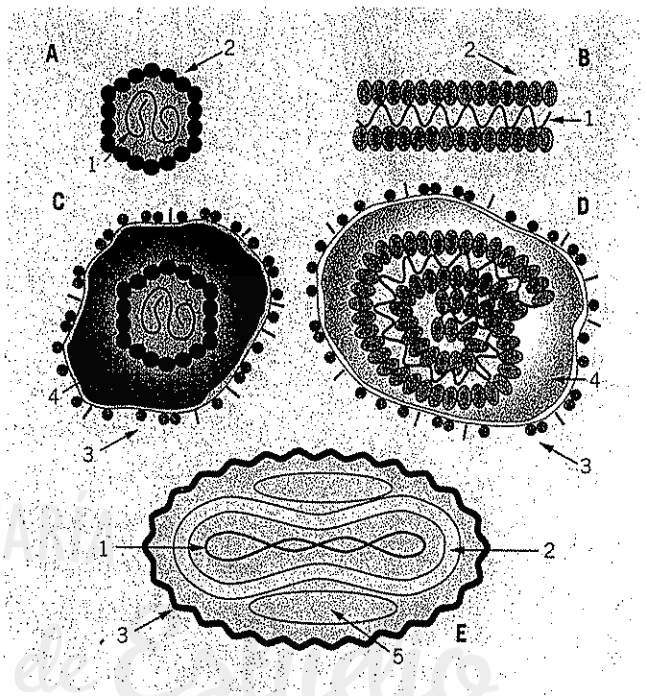


FIGURA 27-1 Estructura de los virus.

Los virus en función de la estructura de su cápside pueden clasificarse en «icosaédricos», que presentan un aspecto esferoidal (**A** y **C**) o «helicoidales», de aspecto alargado (**B** y **D**); asimismo pueden ser desnudos (**A** y **B**) o envueltos (**C** y **D**). Algunos virus como el de la viruela poseen una estructura más compleja (**E**).

1. Ácido nucleico. 2. Capsómeros formando la cápside. 3. Envoltura con las glucoproteínas insertadas en ella. 4. Proteínas de la matriz. 5. Cuerpos laterales.

cápside forman la nucleocápside, o nucleoproteína. La cápside protege al genoma vírico de la inactivación por las nucleasas y otros agentes físicos y químicos al salir de las células. Participa en la adhesión de los virus carentes de envoltura a la superficie de las células, etapa previa para su penetración en ellas y es antigénica. La disposición que adquiere el material genético para ser recubierto por los capsómeros, así como la disposición de éstos sobre aquel, es variable en cada grupo de virus dando lugar en los virus animales a diversos tipos morfológicos de nucleocápside: *a)* icosaédrica; *b)* helicoidal, y *c)* compleja (**Figura 27-1**). En los virus con simetría icosaédrica los capsómeros se disponen formando un icosaedro, que es un poliedro de 20 caras, lo que les confiere un aspecto sensiblemente esferoidal. En los virus que poseen simetría helicoidal los capsómeros se adosan estrechamente al ácido nucleico filamentoso por lo que la nucleocápside posee una forma cilíndrica, alargada, y suele ser rígida en los virus desnudos y flexible en los envueltos. Algunos virus tienen una estructura que no se adapta a estos patrones, clasificándose como virus de simetría compleja como el virus de la viruela y otros poxvirus.

Envoltura. En algunos virus icosaédricos y helicoidales, la nucleocápside está rodeada por una envoltura lipídica, que deriva de la membrana nuclear, de la membrana celular o de los sistemas de membranas citoplasmáticas como el retículo endoplásmico dependiendo del lugar de replicación del virus. Estos virus se denominan envueltos. En algunos virus helicoidales envueltos, la nucleocápside, que es de forma alargada, al ser flexible se enrolla como una espiral para ser recubierta por la envoltura. Entre la nucleocápside y la envoltura puede existir una matriz proteica (proteína M).

En la envoltura hay diversas proteínas y glucoproteínas, la mayoría de las cuales están codificadas por el propio virus. Alguna de estas glucoproteínas son las responsables de la adhesión de los virus envueltos a las células y son antigénicas (**Figura 27-1**).

SECRETARÍA General de Cultura
CEOM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 27-1

Principales virus de interés en medicina

Virus (Familia)	Genoma	Simetría[a]	Envoltura	Tamaño (nm)	Patología[b]
Virus RNA de polaridad positiva					
Picornaviridae	ssRNA$^+$	I	No	27-30	Polio. Meningitis. Resfriado común Hepatitis A
Caliciviridae	ssRNA$^+$	I	No	35-40	Enteritis (Norovirus)
Hepeviridae	ssRNA$^+$	I	No	27-34	Hepatitis E
Astroviridae	ssRNA$^+$	I	No	28-30	Enteritis
Flaviviridae	ssRNA$^+$	I	Sí	40-60	Fiebre amarilla. Hepatitis C
Togaviridae	ssRNA$^+$	I	Sí	60-70	Rubéola
Coronaviridae	ssRNA$^+$	H	Sí	120-160	Infección respiratoria
Virus RNA de polaridad negativa					
Orthomyxoviridae	ssRNA$^-$[c]	H	Sí	80-120	Gripe
Paramyxoviridae	ssRNA$^-$	H	Sí	150-200	Infección respiratoria (VRS) Sarampión. Parotiditis
Filoviridae	ssRNA$^-$	H	Sí	80 × 660-800	Fiebres hemorrágicas (Marburg, Ébola)
Reoviridae[d]	dsRNA$^-$	I	No	60-80	Diarrea (Rotavirus)
Rhabdoviridae	ssRNA$^-$	H	Sí	45-100 × 100-430	Rabia[e]
Deltavirus[f]	ssRNA$^-$	H	Sí	36-43	Hepatitis delta
Bunyaviridae	ssRNA$^-$[g]	H	Sí	80-120	Fiebres hemorrágicas
Arenaviridae	ssRNA$^-$[g]	H	Sí	50-300	Meningitis. Fiebres hemorrágicas
Virus DNA					
Adenoviridae	dsDNA	I	No	70-90	Infección respiratoria. Enteritis
Papillomaviridae	dsDNA	I	No	55	Papilomas. Cáncer de cérvix
Polyomaviridae	dsDNA	I	No	40-45	LEMP (virus JC), nefropatía (virus BK)
Herpesviridae	dsDNA	I	Sí	160-300	Diversa según la especie (VHS-1, VHS-2, VVZ, CMV, VEB)
Poxviridae	dsDNA	C	Sí	140-260 × 220-450	Viruela. Lesiones cutáneas
Parvoviridae	ssDNA	I	No	21-26	Anemia (virus B19)
Virus con retrotranscriptasa					
Hepadnaviridae	dsDNA	I	Sí	42-50	Hepatitis B
Retroviridae	ssRNA	I	Sí	80-100	Sida (HIV)

[a]Hace referencia a la nucleocápside. En los virus envueltos la envoltura varía el aspecto externo del virus.
[b]Se señala la patología causada por los virus más representativos de cada familia, algunos de los cuales se citan entre paréntesis.
[c]El genoma está formado por 7 u 8 fragmentos de ssRNA.
[d]Poseen una cápside formada por 2 o 3 capas y el genoma constituido por 10 o 11 fragmentos de dsRNA.
[e]El virión tiene forma de bala.
[f]Deltavirus es un género que no se ha asignado a ninguna familia.
[g]El genoma está formado por tres (Bunya) o dos (Arena) fragmentos de RNA circulares recubiertos cada uno por una cápside helicoidal.
C: Estructura compleja. CMV: citomegalovirus. ds, *double strand*: bicatenario. H: helicoidal. HIV: virus de la inmunodeficiencia humana. I: icosaédrica. LEMP: leucoencefalitis multifocal progresiva. ss, *single strand*: monocatenario. VEB: virus de Epstein-Barr. VHS: virus del herpes simple. VRS: virus respiratorio sincitial. VVZ: virus de la varicela-zóster.

Los virus envueltos se inactivan fácilmente por los agentes físicos y químicos, debido a la fragilidad de la envoltura lipídica, por lo que la transmisión entre hospedadores se hace por contacto íntimo de persona a persona, como en el virus de la gripe, el virus del herpes y otros, en tanto que los desnudos, más resistentes, pueden permanecer y transmitirse a través del medio ambiente como los virus de la poliomielitis o de la hepatitis A.

En la **tabla 27-1** se muestran algunos virus de interés en medicina.

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Antígenos

Las proteínas, tanto las internas asociadas al genoma, como las de la cápside y las de la matriz situadas por debajo de la envoltura, así como las glucoproteínas insertadas en la envoltura son antigénicas.

Los antígenos de localización interna suelen ser comunes en los virus de la misma familia o género. Los antígenos superficiales, es decir los de la cápside y glucoproteínas de la envoltura, son generalmente específicos y permiten diferenciar dentro de un género varias «especies» o dentro de una «especie» diversas serovariedades. En determinados grupos de virus, los diferentes serotipos causan procesos patológicos diferentes. Así, por ejemplo, el adenovirus del serotipo 7 causa infección respiratoria, en tanto que el del serotipo 40 produce enteritis.

Por otra parte, la respuesta inmunológica humoral, mediada por anticuerpos, constituye un mecanismo muy eficaz de defensa frente a muchas infecciones víricas. Los anticuerpos dirigidos contra las proteínas que tienen un papel importante en la adhesión y penetración intracelular, que son las de localización superficial, son fundamentales en la prevención y resolución de las infecciones, y se denominan anticuerpos neutralizantes. Las vacunas incorporan esos antígenos frente a los que se producen anticuerpos neutralizantes (protectores). Sin embargo, en algunos virus se producen variaciones de los antígenos superficiales, por mutación o recombinación del genoma, por lo que estos virus mutados al presentar antígenos diferentes a sus parentales pueden evadir la respuesta inmune natural o la vacunal.

Durante la replicación, las proteínas víricas antigénicas se acumulan en las células parasitadas y pueden detectarse en su interior o en la superficie mediante anticuerpos marcados con sustancias fluorescentes, lo que permite reconocer a las células infectadas por el virus, mediante microscopia de fluorescencia.

Los antígenos codificados por el virus y expresados en la superficie de las células infectadas, como las glucoproteínas, desencadenan una respuesta inmune que puede ser más lesiva para la célula parasitada que la propia lesión citopática vírica directa.

REPLICACIÓN DE LOS VIRUS

La replicación se realiza a través de diversas etapas, que se inician con la adherencia del virus a las células y su posterior penetración al interior de las mismas. La siguiente etapa es la decapsidación, que comporta la salida del ácido nucleico desde la cápside al citoplasma y su penetración en el núcleo en aquellos virus cuya replicación se efectúa en él, como la mayoría de los virus DNA.

La siguiente etapa, compartida por todos los virus, consiste en la formación de un RNA mensajero (mRNA) que iniciará en los ribosomas la síntesis de las proteínas precoces no estructurales, como las polimerasas y otras. A continuación se produce la multiplicación del ácido nucleico genómico. Posteriormente el mRNA tardío sintetiza las proteínas estructurales como las de la cápside y las glucoproteínas que se depositarán en las membranas celulares en los virus envueltos. A continuación se produce el ensamblaje de todas las estructuras para formar la nucleocápside.

La salida al exterior se produce por lisis de la célula como hacen, generalmente, los virus desnudos o gemando a través de la membrana nuclear o citoplasmática, de la que se rodean los virus envueltos.

Adherencia y penetración. Para que un virus pueda multiplicarse debe penetrar al interior de la célula. Para ello primero debe adherirse a los receptores específicos de las células diana a través de sus adhesinas (capsómeros o glucoproteínas). Se han identificado las adhesinas y sus correspondientes receptores celulares en muchos virus. Algunos para poder penetrar al interior de la célula deben unirse no solo al receptor principal sino también interactuar con un correceptor. En el caso del virus causante del sida tiene como receptor la molécula CD4 y como correceptor el CCR5 o el CXCR4 que es un receptor de los linfocitos T para las quimiocinas (**Tabla 27-2**).

La adherencia es un proceso muy específico que condiciona los tejidos u órganos que serán infectados, que son únicamente aquellos cuyas células poseen receptores para el virus (p. ej., virus de la gripe: epitelio respiratorio; rotavirus: epitelio intestinal). También condiciona

TABLA 27-2

Ejemplos de adhesinas víricas y sus receptores celulares

Virus	Adhesina vírica	Receptor de la membrana celular
Poliovirus	VP1 (proteína de los capsómeros)	PVR (CD155)[a]
Adenovirus	Pentón (fibra proteica de los capsómeros)	CAR (receptor de adenovirus y Coxsackie)
Gripe A	Hemaglutinina (glucoproteína de la envoltura)	Ácido siálico localizado en glucoproteínas de la membrana celular
Epstein-Barr	gp350 (glucoproteína de la envoltura)	CR2 (CD21, receptor de los linfocitos B para el factor C3d del complemento)
HIV	gp120 (glucoproteína de la envoltura)	CD4 (linfocito T helper)[b]

[a]Proteína de la superfamilia de las inmunoglobulinas que desarrolla funciones de unión entre las células.
[b]Con frecuencia la adhesión de los virus se produce a un receptor principal como los señalados en esta tabla y a otro accesorio. Por ejemplo, en el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) aunque el receptor principal es la molécula CD4 también intervienen como correceptores del virus los receptores para quimiocinas, CCR5 o el CXCR4 (según el tipo de célula).

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

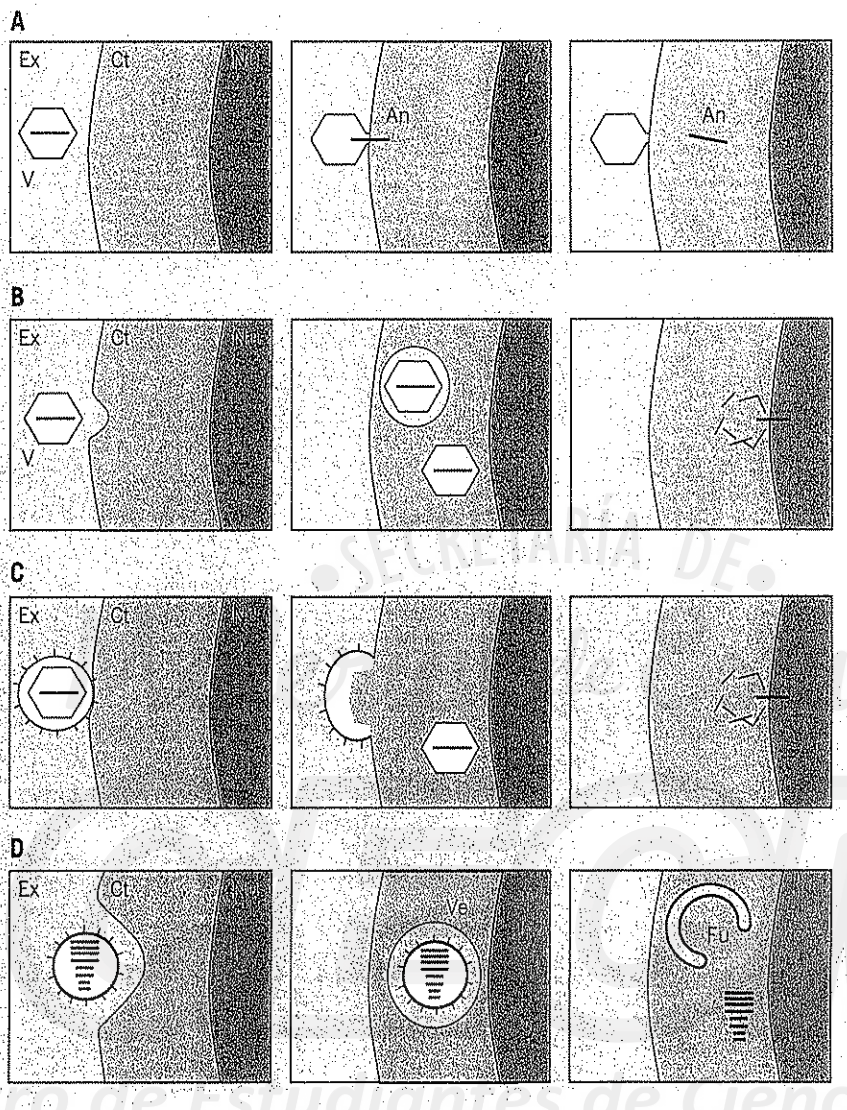


FIGURA 27-2 Penetración de los virus en las células.

A. Penetración directa del ácido nucleico de un virus desnudo por viropexis (poliovirus).

B. Penetración de un virus desnudo por endocitosis (adenovirus).

C. Penetración de un virus envuelto por fusión de las membranas vírica y celular (herpesvirus).

D. Penetración de un virus envuelto por endocitosis y posterior fusión de la membrana de la vacuola endocítica con la envoltura vírica (virus de la gripe).

Ex: exterior de la célula. Ct: citoplasma. Nu: núcleo. V: virus. Ve: vacuola endocítica. An: ácido nucleico. Fu: fusión entre la envoltura vírica y la membrana de la vacuola.

la especie animal que es susceptible al virus. Algunos virus como los arbovirus se unen a receptores expresados por muchos animales y artrópodos de donde su amplia difusión en el reino animal.

Posteriormente se produce la penetración al interior de la célula por un proceso que varía según el tipo de virus. En los desnudos, el ácido nucleico puede penetrar directamente (viropexis) o alternativamente el virus es endocitado en una vacuola de la que posteriormente sale el ácido nucleico y las enzimas asociadas a él para la replicación. En los envueltos se puede producir una fusión entre la envoltura del virus y la membrana celular, penetrando la cápside de la que saldrá el ácido nucleico o se puede producir una endocitosis de todo el virión con posterior fusión de las membranas endocítica y vírica para la salida de la cápside y del ácido nucleico.

Decapsidación. Excepto en los virus en los que el ácido nucleico penetra directamente al interior del citoplasma en la mayoría restante se produce la salida del ácido nucleico al citoplasma o directamente al núcleo. Los virus RNA se multiplican en el citoplasma, excepto los de la gripe y los retrovirus y los DNA pasan al núcleo para replicarse, excepto los poxvirus (viruela y otros) (**Figura 27-2**).

La formación del mensajero. Los virus RNA o bien son de polaridad positiva y actúan directamente como mensajero, entrando en el ribosoma directamente para iniciar la síntesis proteica o si son de polaridad negativa portan una RNA-polimerasa RNA dependiente que permite transcribir a partir del RNA genómico negativo un RNA positivo, mensajero (mRNA), que es el complementario del negativo. La mayoría de los virus DNA utilizan la maquinaria del núcleo celular, incluyendo las RNA-polimerasas, para transcribir el mensajero, excepto los poxvirus que acarrean toda la maquinaria de síntesis y pueden realizarla en el citoplasma sin ayuda celular.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

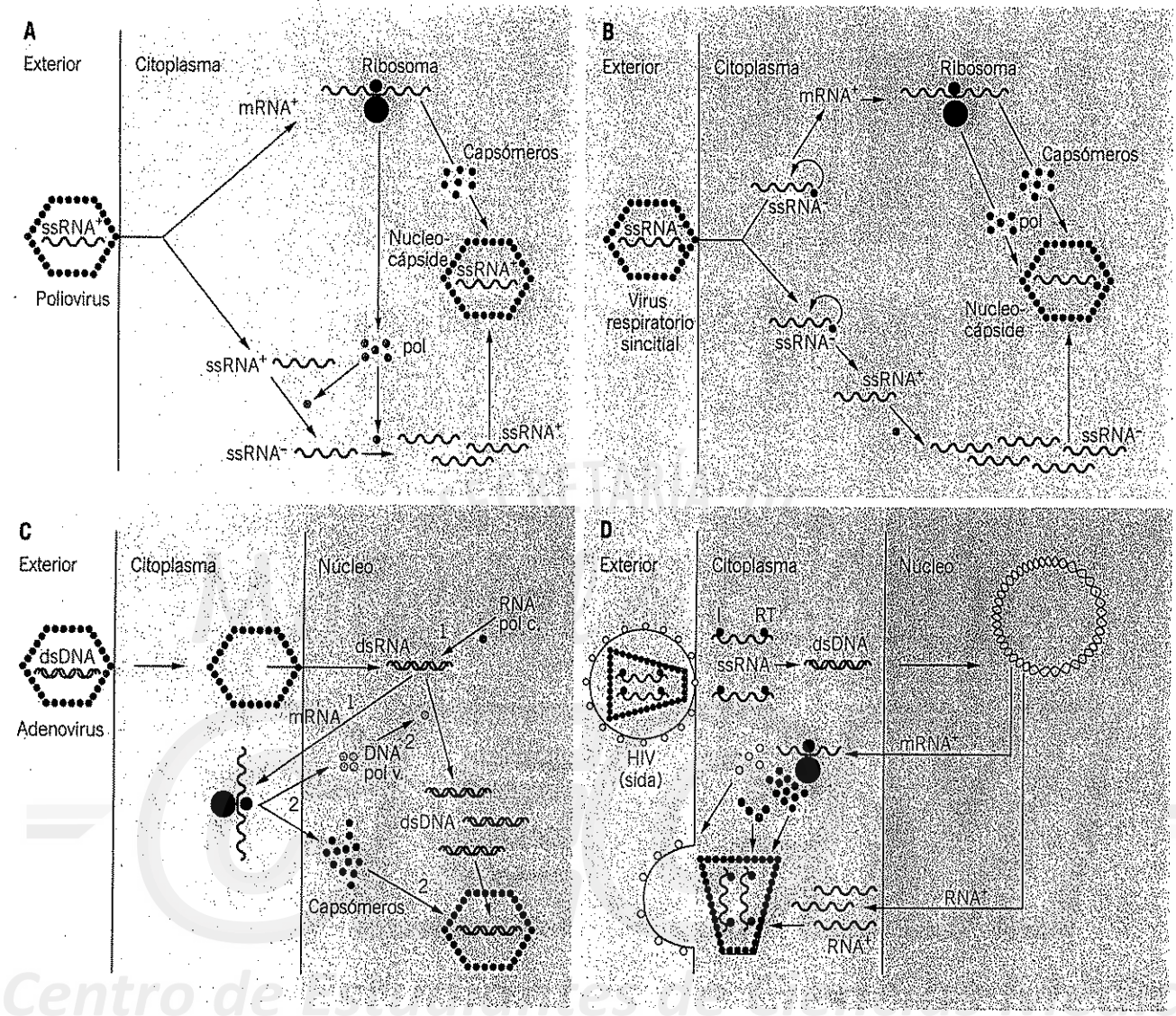


FIGURA 27-3 Esquema de la replicación de los virus.

A. Virus RNA monocatenario de polaridad positiva (ssRNA⁺) (p. ej., poliovirus). El RNA actúa directamente como mensajero. Dirige la síntesis de los capsómeros que formarán la cápside y la polimerasa que, a través de un intermediario de RNA de polaridad negativa, replicará al RNA⁺ genómico, que es encapsidado.

B. Virus RNA monocatenario de polaridad negativa (ssRNA⁻) (p. ej., virus respiratorio sincitial). El RNA al penetrar en el citoplasma celular es inactivo pero lleva asociada una RNA-polimerasa (pol) que transcribe el RNA⁻ a mRNA (polaridad positiva) el cual en los ribosomas produce los capsómeros y la polimerasa. La polimerasa, a través de un intermediario de RNA positivo, efectúa numerosas copias de RNA negativo que constituye el genoma del virus, el cual será encapsidado junto a la RNA-polimerasa. No se representa la salida del virus que ha de rodearse de la envoltura con las glucoproteínas.

C. Virus DNA bicatenario (dsDNA) (p. ej., adenovirus). El DNA entra en el núcleo donde la RNA-polimerasa celular (RNA-pol c.) transcribe los mensajeros; que en este estadio precoz dirigen la síntesis de la DNA-polimerasa (DNA pol v.) que permitirá la replicación del DNA vírico (genómico). Posteriormente una nueva oleada de mensajeros da lugar a la síntesis tardía en los ribosomas de los capsómeros encapsidándose en ellos el ácido nucleico genómico.

D. Retrovirus (ssRNA⁺ con retrotranscriptasa) (p. ej., virus de la inmunodeficiencia humana). Tras la penetración del RNA⁺ genómico, la retrotranscriptasa (RT) que porta el virus, lo retrotranscribe a cDNA (DNA bicatenario) el cual penetra en el núcleo y gracias a la integrasa (I), que también es acarreada por el virión, el cDNA se integra en el DNA cromosómico en forma de provirus. Allí la RNA-polimerasa celular hace copias de RNA mensajero que sintetizará la RT, la integrasa, la proteasa, los capsómeros y las glucoproteínas de la membrana, ya que es un virus envuelto. Otras copias de RNA positivo (genómico) serán encapsidadas junto a la RT, la proteasa y la integrasa (en el dibujo no se representa la proteasa).

El mRNA permite la síntesis de proteínas tempranas de acción enzimática relacionadas con la replicación, como son las polimerasas o las asociadas al ácido nucleico.

Replicación. En este momento puede empezar la replicación del ácido nucleico genómico puesto que se han sintetizado las polimerasas y otras proteínas asociadas a la replicación, si no formaban parte del virus.

Síntesis de proteínas estructurales. Simultánea o posteriormente a la replicación del ácido nucleico se va transcribiendo mRNA, que dirigirá en los ribosomas la síntesis

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

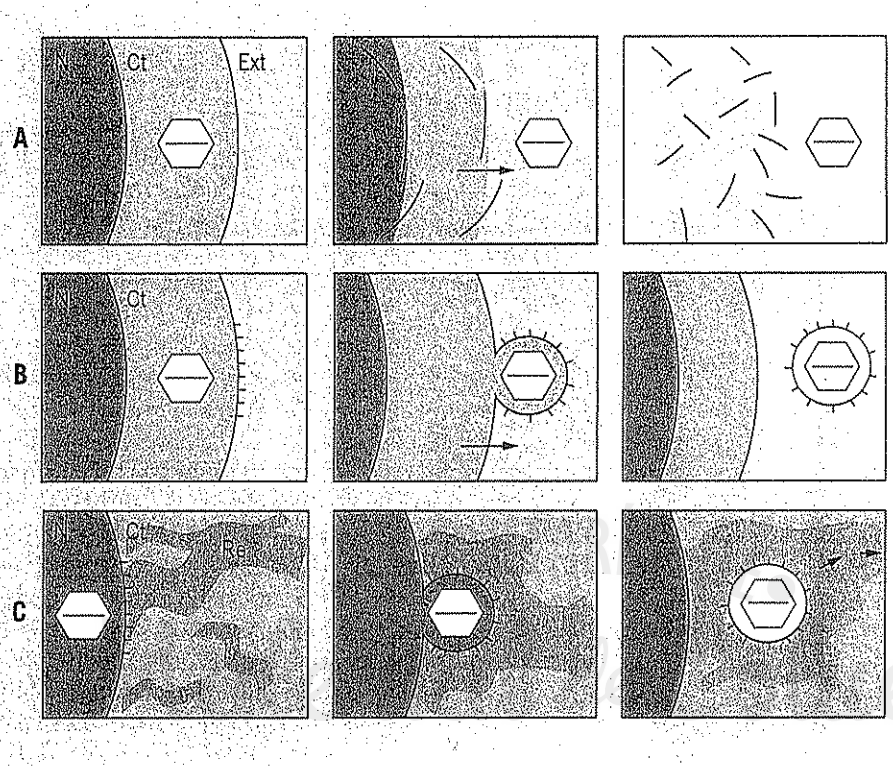


FIGURA 27-4 Salida de los virus de las células.

A. Los viriones maduros pueden salir de las células donde se han replicado por lisis celular.

B. Los virus envueltos salen al exterior después de rodearse de la membrana citoplasmática en la zona donde se han depositado las glucoproteínas.

C. Algunos virus que se ensamblan en el núcleo, salen al exterior por exocitosis a través de los sistemas canaliculares de la célula (retículo endoplásmico, aparato de Golgi). Si son envueltos se rodean de la envoltura en la membrana nuclear o en el retículo endoplásmico.

Ct: citoplasma. Ext: exterior. N: núcleo. Re: canalículos del retículo endoplásmico.

de las proteínas tardías estructurales, como los capsómeros y las glucoproteínas de superficie.

Algunos virus al traducir mensajeros policistrónicos sintetizan poliproteínas que deben fragmentarse para dar lugar a las proteínas funcionalmente activas, lo que consiguen a través de proteasas codificadas por el propio virus o de la célula.

Ensamblaje. El ensamblaje se produce o bien al colocarse los capsómeros alrededor de cada copia de ácido nucleico vírico o bien penetrando el ácido nucleico al interior de una cápside en formación. El ensamblaje puede efectuarse en el citoplasma o en el núcleo al que penetran los capsómeros sintetizados en los ribosomas, formándose la nucleocápside (**Figura 27-3**).

Salida del virus. La salida de las partículas víricas, en los virus desnudos se hace generalmente por lisis de la célula parasitada. Los virus envueltos que se ensamblan en el núcleo de la célula se rodean de un fragmento de la membrana nuclear o del retículo endoplásmico, atraviesan el citoplasma por el retículo endoplásmico y son liberados al exterior. Las nucleocápsides de los virus envueltos que se replican y ensamblan en el citoplasma sufren el proceso de envoltura a nivel de la membrana citoplasmática. En ambos casos, en las zonas de la membrana nuclear, del retículo endoplásmico o de la membrana citoplasmática que envolverán las nucleocápsides, previamente se han depositado glucoproteínas codificadas por el virus (**Figuras 27-4** y **27-5**).

Variabilidad genómica. La replicación de los virus comporta una cierta variabilidad genómica ya que, entre otras causas, durante la misma se pueden producir mutaciones debido a que las polimerasas producen errores de copia que no son corregidos. En el **recuadro 27-2** se expone muy resumidamente las causas y las consecuencia de esta variabilidad.

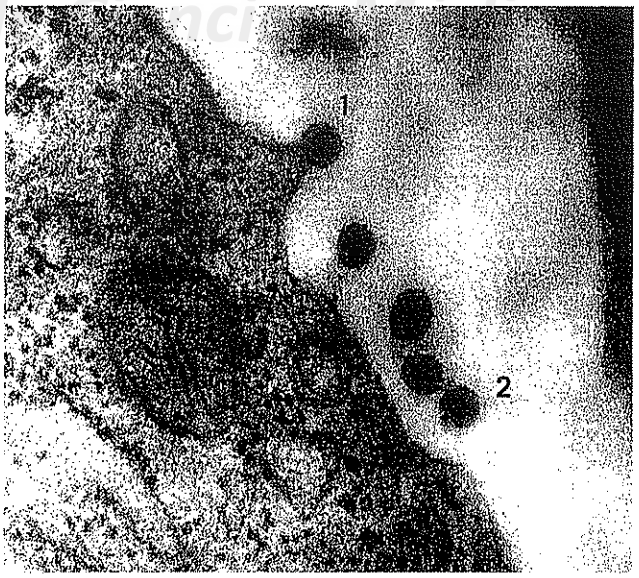


FIGURA 27-5 Salida de un virus envuelto.

Puede observarse el proceso de salida de un virus, como el señalado en el apartado B de la figura 27-4. El virus se envuelve en la membrana celular (1) «gemando», hasta desprenderse (2).

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 27-2
Variabilidad genética de los virus

Durante la replicación del genoma vírico se producen mutaciones, inserciones o deleciones de nucleótidos que comportan modificaciones de su secuencia. Este fenómeno es especialmente relevante en los virus RNA, debido a que las RNA-polimerasas de estos virus y la transcriptasa inversa de los retrovirus actúan con un elevado nivel de error durante la replicación del ácido nucleico.

Otros mecanismos de variabilidad son la recombinación genética o intercambio de dos fragmentos de DNA homólogos que se produce entre virus DNA bicatenarios relacionados *(crossover)* y por el intercambio genético de fragmentos en virus con genoma fragmentado, como sucede con los virus de la gripe *(reassortment)*. Así, la coexistencia en una misma célula de un animal o de una persona de virus relacionados, pero no idénticos, como por ejemplo, dos virus de la gripe A, cuyo genoma está formado por 8 fragmentos de RNA, permite la recombinación de fragmentos genéticos entre ellos, produciendo virus con propiedades diferentes (A B C D E F G H + a b c d e f g h → A b C D E F G H + a B c d e f g h); estas modificaciones son más importantes que las causadas por mutaciones puntuales.

La variabilidad genética de los virus originada por esos mecanismos tiene importantes consecuencias al comportar modificaciones fenotípicas. Si cambia la estructura de las adhesinas se puede alterar el tropismo del virus y con ello su virulencia si tras el cambio es capaz de afectar a nuevos órganos.

La modificación de los antígenos permite al virus evadir la inmunidad creada por infecciones previas o por las vacunas.

Asimismo, las variaciones genéticas pueden eliminar la atenuación de las cepas vacunales, como en el caso de los poliovirus. En la cepa atenuada del serotipo 3 de poliovirus, incluida en la vacuna oral de Sabin, la substitución de 1-2 bases es suficiente para la reversión a la neurovirulencia durante su replicación en la mucosa intestinal.

Las mutaciones en los genes víricos que codifican estructuras diana para los antivíricos son la principal causa de resistencia de los virus a estos fármacos.

Virus defectivos. Algunos virus de interés en patología humana no pueden propagarse en las células si no se asocian en la misma célula a otro virus, del que dependen para su replicación o ensamblaje. Así, los virus adenoasociados o el de la hepatitis delta requieren para su propagación y persistencia en la naturaleza su coinfección en una misma célula con aquellos de los que son satélites: los adenovirus y el virus de la hepatitis B respectivamente.

TAXONOMÍA

Clasificación de los virus. Los criterios actuales para la clasificación de los virus tienen en cuenta la clase de ácido nucleico (DNA o RNA), la simetría de la nucleocápside (icosaédrica, helicoidal o compleja), la presencia de envoltura (envueltos o desnudos), el tamaño y la existencia de enzimas específicas, particularmente polimerasas, el modo y lugar de replicación (citoplasma o núcleo) y la estructura antigénica. El hospedador natural, el tropismo celular y el mecanismo de transmisión del virus también constituyen elementos para la clasificación. Con todo ello los virus se clasifican en familias, subfamilias, géneros y especies.

Nomenclatura. Las diversas familias, subfamilias y géneros se denominan utilizando una palabra latina que acaba en... *viridae*,... *virinae* y... *virus* respectivamente (p. ej., familia: *Herpesviridae*, subfamilia: *Betaherpesvirinae*; género: *Cytomegalovirus*). En virología, la denominación de las especies no se rige por la nomenclatura de tipo binomial, sino que se utiliza una palabra o conjunto de palabras, incluso números, que definen en lo posible determinadas características del virus (p. ej., *Human parvovirus B19* o *Colorado tick fever virus*). Además, los nombres de las especies no son necesariamente latinos y en las publicaciones oficiales del Comité Internacional de Taxonomía de Virus, se hallan escritos en inglés.

En virología se utilizan frecuentemente siglas para abreviar los nombres de los virus como HIV por *Human immunodeficiency virus* o en castellano HIV por virus de la inmunodeficiencia humana. En este texto se han utilizado preferentemente las siglas utilizadas por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus, en el que el nombre de los virus que están oficialmente publicados en idioma inglés; en algún caso se han puesto otras siglas por ser más usadas o de más fácil comprensión.

ACCIÓN PATÓGENA

La mayoría de los virus que causan enfermedades a los humanos tienen su reservorio en el propio hombre. Algunos que tienen su reservorio en los animales, si llegan a infectar al hombre suelen producir enfermedades muy graves, como el virus de la rabia y algunos robovirus.

Las vías de penetración más comunes de los virus son las mucosas orofaríngea y respiratoria, el tubo digestivo, la mucosa genital y, con menor frecuencia, la piel.

La capacidad de un virus para penetrar por uno u otro territorio depende de que las células de ese lugar tengan receptores para las adhesinas del virus, ello condiciona no solo la puerta de entrada, sino también los territorios que el virus podrá afectar al difundir por el organismo humano.

Algunos virus patógenos solo producen infección en la puerta de entrada sin difundir a otros territorios como el virus de la gripe (vía respiratoria), el rotavirus (intestino) o el papilomavirus (piel y mucosas).

Otros, tras su multiplicación en la puerta de entrada, alcanzan la sangre (viremia primaria) multiplicándose en los linfocitos o monocitos o en el tejido retículo-endotelial, para producir una viremia secundaria que les lleva a los órganos diana, como el virus de las paperas, del sarampión y otros.

Algunos, en particular los de transmisión parenteral o por artrópodos, tras la penetración difunden directamente a los órganos diana a través de la sangre o de

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

los linfáticos como el virus de la hepatitis B (hígado), el citomegalovirus (diversos órganos) o arbovirus (sistema nervioso central).

Por último hay virus que difunden al sistema nervioso central a través de los nervios periféricos (virus de la rabia).

Una característica muy importante de los virus patógenos para el hombre, es que algunos después de curada la infección son erradicados del organismo, como sucede con el virus de la gripe, el rotavirus o el virus de la hepatitis A. Sin embargo, otros, tras la curación clínica de la enfermedad pueden persistir durante muchos años o incluso toda la vida, como el papilomavirus y el virus de la hepatitis B. Por último, algunos virus tras la primoinfección persisten toda la vida como los herpesvirus o el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

Los virus persistentes puede estar latentes o reactivarse causando enfermedad que puede ser más o menos grave y persistente. Algunos como el HIV se replican permanentemente aunque a bajo nivel.

Un grupo de virus denominados oncogénicos pueden cooperar en la producción de neoplasias, entre ellos destacan los papilomavirus, los virus de las hepatitis B y C, el virus de Epstein-Barr y otros (**Apéndice 27-1**).

Las defensas antivíricas se basan en la acción de los interferones α y β, de los anticuerpos, de las células citocidas naturales (NK) y de los linfocitos T CD8, dependiendo de la clase de virus (v. caps. 7 y 8).

DIAGNÓSTICO DE LAS INFECCIONES VÍRICAS

Tradicionalmente el diagnóstico de las infecciones víricas se ha hecho mediante aislamiento del virus en cultivos celulares. La identificación de los virus aislados en los cultivos se ha efectuado basándose en las características del efecto citopático y en la detección de los antígenos víricos. En la actualidad el diagnóstico de las infecciones víricas se efectúa por detección de antígenos víricos mediante técnicas inmunológicas o por detección del genoma vírico mediante técnicas de amplificación (PCR y otras).

La serología posee indicaciones tanto para el diagnóstico como para conocer el estado inmunitario de un paciente así como para estudios epidemiológicos.

A continuación se presenta un breve resumen de las técnicas utilizadas para el diagnóstico virológico.

Detección de antígenos víricos. La utilización de anticuerpos marcados con sustancias fluorescentes permite visualizar directamente los antígenos víricos específicos, en las células de las muestras clínicas, en las que se observan como acúmulos o como manchas difusas fluorescentes, según su distribución en la célula (v. **Figura 10-10**).

Aparte de las técnicas de inmunofluorescencia que se utilizan como una forma de examen microscópico directo para la detección de los virus, existen otras técnicas que permiten la detección de antígenos víricos en la muestra clínica como son las de EIA e inmunocromatografía, que son pruebas sensibles y específicas. Las pruebas de inmunocromatografía destacan por su rapidez ya que pueden obtenerse resultados en 15 a 30 min (v. **Figura 10-15**).

Aislamiento de los virus. Los virus solo pueden multiplicarse en el interior de células vivas, por ello los métodos utilizados para aislarlos en el laboratorio se basan en la inoculación de la muestra a: *a)* animales de experimentación; *b)* embriones animales, y *c)* cultivos celulares, siendo éstos últimos los más utilizados en el diagnóstico clínico para el aislamiento de los virus (**Recuadro 27-3**). Cuando los virus se propagan en un cultivo celular, los indicios de su replicación son las alteraciones que producen en las células del cultivo, que se conocen bajo la denominación de «efecto citopático». Con frecuencia el efecto citopático no se observa hasta varios días después de la inoculación de la muestra y puede consistir en la formación de sincitios, en la producción de cuerpos de inclusión, en la picnosis nuclear y en la destrucción total de la célula según el virus involucrado (v. **Figura 10-11**). Para obtener resultados precoces para la detección de algunos virus (citomegalovirus y otros) se utiliza la técnica de *shell vial* que ha sido descrita previamente (v. cap. 10).

La identificación de los virus aislados en los cultivos celulares se hace por inmunofluorescencia.

Técnicas de amplificación (PCR y otras). Las técnicas de detección de antígeno, descritas anteriormente, junto a las de amplificación genómica son las más utilizadas para el diagnóstico de las infecciones víricas, debido al mayor tiempo necesario para obtener un diagnóstico basado en el cultivo celular.

Entre las técnicas de amplificación, la PCR en tiempo real permite el diagnóstico de muchas infecciones víricas en pocas horas. Además, estas técnicas permiten determinar la cantidad de virus existente en la muestra estudiada, lo que se conoce como «carga vírica». Con frecuencia la carga vírica (o viral) está en relación con la respuesta al tratamiento y con el pronóstico de la infección. Estas técnicas se han descrito en el capítulo 10.

Serología. Las pruebas serológicas son muy útiles para el diagnóstico de las infecciones causadas por algunos virus como el de Epstein-Barr, los virus de las hepatitis y el del síndrome de la inmunodeficiencia humana. Además permiten conocer la inmunidad de una persona frente a la hepatitis A y B, la rubéola, la varicela, la poliomielitis y otras infecciones víricas.

BACTERIÓFAGOS Y VIROIDES

Bacteriófagos. Los bacteriófagos o fagos son virus cuyo hospedador natural son las bacterias. Su genoma puede ser DNA o RNA. Una vez que el material genético ha

-CECM-
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 27-3
Cultivos celulares

Un «cultivo celular» está constituido por células vegetales o animales que se mantienen o multiplican *in vitro*, en las que puede efectuarse diferentes experimentos, incluyendo la propagación de virus. Las células animales se obtienen de un fragmento de un órgano –como el riñón, el pulmón u otros– por trituración de un pequeño fragmento y posterior disgregación con tripsina, lo que permite obtener células aisladas que se introducen en frascos con medios de cultivo tamponados que contienen factores nutritivos, así como vitaminas, aminoácidos esenciales y albúmina, que permiten la persistencia y la multiplicación celular. Las más empleadas son las células epiteliales y los fibroblastos. Estas células pueden proceder de órganos de animales o humanos adultos y de embriones o de neoplasias. Las células obtenidas de órganos de animales adultos pueden multiplicarse «*in vitro*» en un frasco con nutrientes, pero no pueden resembrarse a otro frasco para proseguir su multiplicación, sino que deben obtenerse de nuevo del órgano. Las obtenidas de tejidos embrionarios pueden propagarse de frasco a frasco entre 40 y 70 veces. Por el contrario, las células de origen neoplásico pueden multiplicarse indefinidamente.

Las células en los frascos pueden estar en suspensión, es decir libres en el medio de cultivo líquido o adosadas a la pared del frasco, como unas baldosas, y bañadas por el medio. En el primer caso se trata de células en suspensión y en el segundo en monocapa. Estas últimas son las más utilizadas.

El aislamiento de los virus en líneas celulares detecta a los que poseen capacidad infectiva, en tanto que las técnicas de amplificación pueden detectar también virus latentes o ácidos nucleicos residuales que no están relacionados con la infección actual que se pretende diagnosticar. Probablemente, en los próximos años se adquirirá una experiencia muy valiosa sobre este aspecto.

Cuando los virus están causando una infección, pueden producir de modo directo alteraciones o destrucción de las células en las que se replican, ocasionando lesiones en el tejido u órgano afectado. En otras ocasiones la lesión se produce de modo indirecto, por acción de la respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T CD8 que reconocen como antígenos no propios a las glucoproteínas codificadas por el virus y localizadas en la superficie de las células y proceden a la destrucción de esas células, lo que contribuye a la lesión del órgano infectado.

En los cultivos celulares las lesiones de los virus dan lugar a una «acción citopática» en la célula infectada que comporta alteraciones características como picnosis nuclear, formación de sincitios y cuerpos de inclusión, que son acúmulos de estructuras víricas asociados a lesiones celulares. Estos cuerpos de inclusión pueden localizarse en el citoplasma o en el núcleo de la célula infectada, presentando, tras la tinción de hematoxilina eosina, aspecto propio de cada virus o familia de virus. Es decir, que los cuerpos de inclusión, en general, son suficientemente característicos, por lo que sus diferencias permiten catalogar presuntivamente el virus que los ha causado (v. Figura 10-11). Posteriormente puede confirmarse la identificación mediante anticuerpos marcados con fluoresceína (v. Figura 30-7). La acción citopática finalmente puede producir la muerte celular en horas o días.

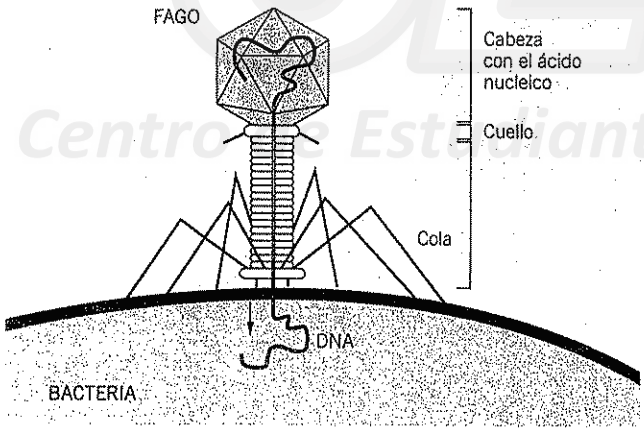


FIGURA 27-6 Estructura de un bacteriófago.

Los bacteriófagos poseen una cabeza en cuyo interior está el material genético y un sistema de inyección de dicho material a las bacterias, semejante a una jeringa con «patas de araña». En esta figura se esquematiza un bacteriófago inyectando el DNA a la bacteria.

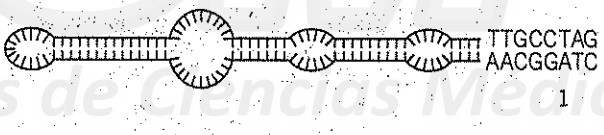


FIGURA 27-7 Estructura de un viroide.

Los viroides están formados por RNA desnudo, con elevada complementariedad interna de bases, lo que les confiere forma de horquilla. Se amplia un segmento para representar la complementariedad de las bases (1).

penetrado en la bacteria puede seguir dos patrones o ciclos. En el ciclo lítico, el genoma del bacteriófago se replica y dirige la síntesis de proteínas funcionales y estructurales. Éstas se ensamblan alrededor de cada una de las copias del genoma, para dar lugar a una gran cantidad de nuevos bacteriófagos que lisan la bacteria para salir de la misma e infectar nuevas bacterias. En el ciclo lisogénico el material genético se integra en el genoma de la bacteria o se queda en el citoplasma como un episoma replicándose en ambos casos de forma sincrónica con la bacteria. En este caso la bacteria no se lisa y puede sintetizar algunas proteínas codificadas en el genoma del fago (**Figura 27-6** y **Recuadro 27-4**).

Viroides. Los viroides son fragmentos lineales de RNA de 250 a 400 bases, carecen de cápside u otras envolturas. El filamento de RNA se dispone en forma de horquilla debido al apareamiento interno de las bases. Se hallan sobre todo en los vegetales, pasando de célula a célula desnudos. No codifican proteínas y se replican por acción de las RNA-polimerasas de las células vegetales. Algunos causan enfermedades a las plantas

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 27-4

Bacteriófagos

Los virus cuyo hospedador natural son las bacterias (células procariotas) se denominan bacteriófagos o «fagos». Muchos poseen una cápside poliédrica que contiene el material genético, y algunos además una estructura tubular, hueca, denominada cola o tallo, terminada en unos filamentos como patas de araña, que actúan como órgano de fijación. Desde la nucleocápside, a través de la estructura tubular se produce la inyección del material genético a la bacteria Los bacteriófagos se replican en la bacteria hospedadora liberándose posteriormente al exterior mediante la lisis de la bacteria para infectar a otras bacterias (ciclo lítico).

Algunos bacteriófagos son capaces de desarrollar una conducta alternativa; tras inyectar su DNA a la bacteria, éste no se replica sino que permanece libre en el citoplasma o integrado al genoma bacteriano, replicándose sincrónicamente con él. Ese estado se denomina lisogénico y el genoma vírico existente en el interior de la célula se denomina profago, fago latente o fago atemperado. Las bacterias lisogénicas pueden expresar caracteres fenotípicos codificados por el fago, como nuevas actividades metabólicas, expresión de estructuras antigénicas o de toxinas (v. Tabla 9-1). Este fenómeno se denomina conversión lisogénica.

Los fagos también poseen interés porque se pueden utilizar como marcadores epidemiológicos de infecciones bacterianas (fagotipia o lisotipia). En efecto, dentro de una misma especie bacteriana existen cepas sensibles a la infección (lisis) por un determinado fago y otras resistentes. La identidad o diferencia entre dos bacterias de la misma especie puede determinarse por la identidad o diferencia de su sensibilidad (o resistencia) a la infección (lisis) por un número determinado de fagos.

y otros son inocuos. Son los agentes patógenos más pequeños que se conocen. Los viroide no causan infecciones a los humanos (**Figura 27-7**).

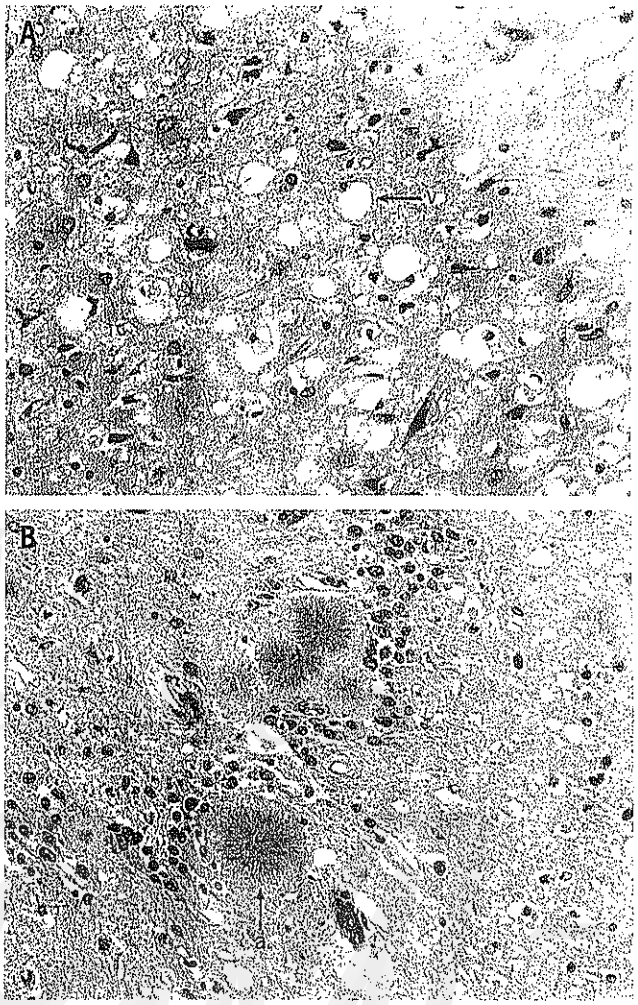


FIGURA 27-8 Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

A. Puede observarse las lesiones espongiformes (zonas vacuolares, v) y pérdida de neuronas en el cerebro en un caso de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. (Tinción de hematoxilina-eosina).

B. Microfotografía del tejido cerebral en la que se observan placas de amiloide (a) en un caso de variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Las placas son de tamaño diverso tienen una corona radiante de fibrillas y una zona clara alrededor. (Tinción de hematoxilina-eosina).

PRIONES

En la membrana de las células del sistema nervioso central (neuronas y glía) y en menor proporción en otros tejidos y en los leucocitos, existe normalmente una glucoproteína denominada PrP^c *(Protease resistant Protein^{celular})* cuya función fisiológica no se conoce con precisión, aunque se piensa que podría estar relacionada con funciones de adherencia intercelular, transmisión de señales o de endocitosis.

Esta proteína se halla en numerosos animales mamíferos incluyendo al hombre. El gen que codifica la PrP^c *(PRNP)* está en un cromosoma, como el de cualquier otra proteína, situándose en el hombre en el cromosoma 20.

Se ha observado que en personas y animales afectos de algunas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en los humanos, el scrapie en las cabras y ovejas, o la encefalitis espongiforme bovina del ganado, entre otras, esta proteína de la superficie celular presenta una conformación (plegamiento) diferente a la normal. La forma modificada se denomina PrP^{sc} ($PrP^{scrapie}$).

Estas enfermedades son de larga incubación y de evolución subaguda o crónica. El aspecto histológico de las lesiones del cerebro es el de una enfermedad degenerativa con vacuolización neuronal y depósitos proteináceos extracelulares característicos (**Figura 27-8**).

Lo que ha resultado más interesante en este caso, es que estas enfermedades son transmisibles, en general a través de la vía digestiva y algunas incluso entre especies diferentes. La ingestión de carne o derivados cárnicos de animales con encefalopatía espongiforme bovina (y por tanto con la forma PrP^{sc}), puede causar enfermedad en los animales o personas sanas que los consumen, observándose una gran cantidad de PrP^{sc} en las células y depositada en los tejidos, como si hubiera existido una multipli-

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

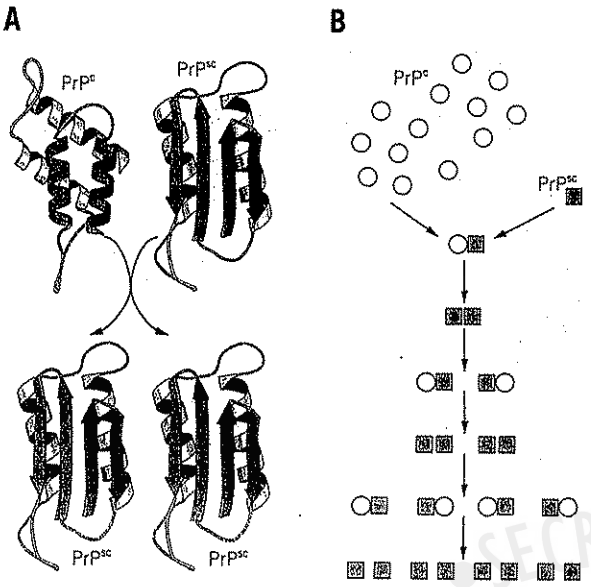


FIGURA 27-9 Priones.

A. Representación esquemática de la estructura terciaria de la PrP normal (PrP^c) y de la alterada (PrP^{sc}). También se identifican como CD230. La PrP^{sc} induce el cambio de conformación de la. PrP^c

B. La forma alterada, es decir, plegada anómalamente, cuando es endocitada y contacta con una PrP^c intracelular normal le induce un plegamiento anómalo semejante al suyo (PrP^{sc}), por lo que el proceso es progresivo y exponencial.

cación de la proteína. Sin embargo la PrP^{sc} es únicamente una proteína y no un ser vivo (carece de DNA o RNA).

La hipótesis es que, tras la ingestión, la proteína con la conformación anómala PrP^{sc}, al alcanzar las células es endocitada y promueve la transformación de la PrP^c normal producida por la célula, a la forma PrP^{sc} debido a que induce o cataliza el plegamiento anómalo de la proteína normal, al actuar la PrP^{sc} como un molde. Las nuevas PrP^{sc} formadas al actuar sobre nuevas PrP^c aceleran el proceso como una reacción en cadena (**Figura 27-9**).

Tampoco se conoce con precisión la forma en que la proteína anómala actúa para causar la enfermedad. La acción «catalítica» de estas proteínas, que tiene lugar en los tejidos, recuerda la de las chaperoninas y el proceso de depósito al de la amiloidosis. Por otra parte, esta proteína con conformación anómala puede ejercer su actividad «catalítica» aún después de tratada con antisépticos enérgicos o de ser sometida a elevadas temperaturas, por lo que la «infectividad» persiste en alimentos sometidos a esos tratamientos.

Existen formas familiares (hereditarias) de alguna de estas enfermedades que complican la interpretación de la patogenia de estos procesos. Las formas familiares podrían corresponder a familias con genes *PRNP* que han sufrido mutaciones que inducen la síntesis de PrP^c aparentemente normales, pero que son más susceptibles a la transición de PrP^c a PrP^{sc}.

ASPECTOS DE INTERÉS

- Los patrones estructurales básicos de los virus permiten dividirlos según la simetría de la cápside en icosaédricos y helicoidales y según la presencia de envoltura en envueltos y desnudos. Pon el ejemplo de dos viriones sensibles a los agentes físicos y químicos y señala la relación de su sensibilidad con la estructura.
- ¿Qué son los receptores y los correceptores celulares para los virus?
- ¿Qué importancia tienen las glucoproteínas de la membrana vírica para la fisiología del virus y qué papel desempeñan en relación a los mecanismos defensivos antivíricos?
- ¿Qué mecanismos de penetración tiene un virus envuelto?
- ¿Cómo se produce la biosíntesis de las proteínas de un virus RNA de polaridad positiva?
- ¿Qué son los cuerpos de inclusión y qué importancia tienen para el diagnóstico de las infecciones víricas?
- Cuando mediante una técnica de inmunofluorescencia se detecta una célula infectada por un virus ¿qué es lo que se está detectando?
- La introducción de las técnicas de detección de antígeno y biología molecular para el diagnóstico de las infecciones víricas ha significado un gran avance en relación al diagnóstico basado en el cultivo celular debido a la sencillez y la rapidez en la obtención de los resultados.
- La interpretación de los resultados de las pruebas de biología molecular aplicadas al diagnóstico virológico tiene algunos interrogantes que sin duda el futuro aclarará. Por ejemplo, la detección de un virus por PCR puede corresponder a una infección en curso o a una infección pasada hace tiempo y curada, ya que no se conoce el tiempo de persistencia en los tejidos del genoma de virus convencionales (es decir no persistentes). Asimismo, en los cuadros clínicos de infección respiratoria es frecuente detectar por PCR simultáneamente varios virus diferentes cuyo significado no se conoce.
- En el capítulo 9 se indicó que el material genético extracromosómico no codifica factores esenciales para la supervivencia de las bacterias, pero sí que se hallan codificadas determinadas funciones de interés médico, ¿recuerdas algunas actividades codificadas en bacteriófagos?
- Según los conocimientos actuales ¿cómo se «replican» los priones?

SECRETARÍA Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

APÉNDICE 27-1
Virus y cáncer

Desde los trabajos de Rous en 1911, en los que demostró que un virus podía inducir un sarcoma en el pollo, se ha ido poniendo de manifiesto la relación entre virus y cáncer. Progresivamente el número de virus asociados a tumores ha ido creciendo hasta el punto que cerca del 12-15% de neoplasias se han relacionado con virus. Los trabajos realizados sobre carcinogénesis vírica han sido fundamentales para entender los mecanismos moleculares del cáncer, ayudando a describir vías de señalización y de control del crecimiento celular implicadas en el desarrollo de las neoplasias. Sin embargo, la carcinogénesis es un proceso que se desarrolla en múltiples pasos y en el que intervienen diversos factores tanto ambientales, como inmunitarios y genéticos. Por ello, la atribución a un virus de la capacidad para producir un tumor determinado es un proceso complejo. Para considerar un virus como causante de un tumor es necesario que se cumplan ciertos criterios epidemiológicos de causalidad como los de B. Hill o A.S. Evans, en los que se tiene en cuenta diversos factores que correlacionan el virus con el cáncer, como son la fuerza, la consistencia y la especificidad de la asociación, la relación temporal, la existencia de una relación dosis-respuesta, la plausibilidad biológica, la coherencia y la evidencia experimental de la asociación.

Por otra parte, las inmunodeficiencias, las alteraciones genéticas o la exposición a tóxicos, pueden actuar como cofactores de los virus, siendo en muchos casos necesarios para que pueda desarrollarse el tumor. En otros casos, el virus no se considera directamente la causa, sino que contribuye al proceso de oncogénesis confiriendo un fenotipo tumoral diferente o un comportamiento más agresivo al tumor.

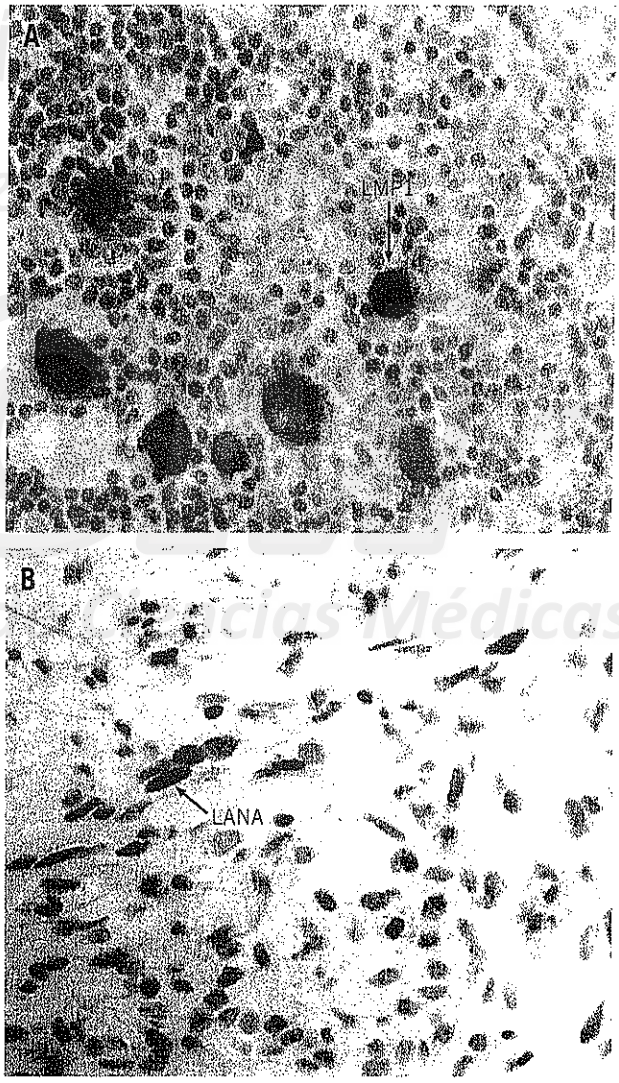
Entre los virus oncogénicos destacan miembros de varias familias de virus DNA y RNA. Los virus pueden encontrarse de forma episómica en el citoplasma o bien integrados en el DNA celular. Pueden actuar de manera directa si contienen oncogenes o de forma indirecta si el tumor se origina debido a los daños inducidos por el virus y por la respuesta inmune.

Entre los factores víricos de acción directa más importantes están las proteínas oncogénicas que son proteínas víricas que actúan interfiriendo en los procesos de control del crecimiento celular, del ciclo celular o de la apoptosis, favoreciendo en algunos casos la inestabilidad genética o acúmulo de mutaciones.

Entre los virus oncogénicos para el hombre más importantes están el virus Epstein-Barr, el virus del papiloma humano, el herpesvirus humano 8, el virus de las hepatitis B y C, el virus humano de la leucemia de células T tipo 1 y el poliomavirus de células de Merkel.

Virus Epstein-Barr (EBV). Este virus fue aislado inicialmente en linfomas de Burkitt endémico de niños africanos. Posteriormente también se detectó en carcinomas nasofaríngeos de tipo linfoepitelioma. También está implicado directamente en el desarrollo de procesos linfoproliferativos en pacientes trasplantados y se ha relacionado con linfomas de Hodgkin, carcinomas gástricos, linfomas T/NK, linfomas B asociados a la edad o postrasplante y algunos tumores de músculo liso en pacientes con sida. Diversas proteínas del virus tienen capacidad oncogénica, destacando las proteínas latentes de membrana LMP1 y LMP2, que pueden activar moléculas y vías tan importantes como NF-kB y β-catenina que vehiculan señales de transcripción y Bcl2 que inhibe la apoptosis procesos requeridos para la transformación neoplásica. Sin embargo, dado que >90% de la población se infecta por el EBV, el virus no es suficiente para el desarrollo de los tumores. Algunos cofactores como la inmunodepresión o infecciones como la malaria se han implicado en la carcinogénesis mediada por EBV.

Virus del papiloma humano (HPV). Este virus está implicado en la práctica totalidad de los carcinomas de cérvix uterino, en el 25% de carcinomas orofaríngeos y en el 85% de carcinomas anales. El virus se integra en el genoma humano y codifica 6 proteínas no estructurales (E1-E7) y 3 estructurales (L1 y L2). De ellas son especialmente importantes E6 que se une a p53 induciendo su degradación y por ello bloqueando la apoptosis que regula esa molécula y E7 que se une a la proteína del retinoblastoma (Rb), que inhibe la proliferación celular, y por tanto se suprime el control de esta proteína sobre el ciclo celular.



Proteínas víricas oncogénicas.

A. Tinción inmunohistoquímica para la detección de la proteína LMP1 del EBV en un linfoma de Hodgkin, en la que se observa la expresión de la misma en el citoplasma de las células tumorales.

B. Tinción inmunohistoquímica para la proteína LANA del HHV-8 en un sarcoma de Kaposi. Las células endoteliales tumorales expresan la proteína vírica en el núcleo.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

APÉNDICE 27-1
Virus y cáncer *(continuación)*

Ambos fenómenos tienen un efecto sinérgico, favoreciendo el crecimiento de las células y la acumulación de mutaciones. Como cofactores del virus se encuentra la susceptibilidad genética, el tabaco, la infección por HIV o la inmunosupresión. La detección de HPV en muestras del cérvix uterino se ha convertido en un sistema eficaz de cribado para la detección precoz de lesiones precursoras de cáncer de cérvix. Por otro lado, las vacunas contra los serotipos de alto riesgo representan un paradigma de prevención de un cáncer mediante la actuación sobre la causa infecciosa con la que está relacionado.

Herpesvirus humano 8 (HHV-8). A este virus también se le conoce como virus del sarcoma de Kaposi, ya que es la causa de este tumor en sus diferentes formas epidemiológicas (clásica, asociada a SIDA, yatrogénica y endémica). También se ha asociado a otras enfermedades linfoproliferativas que aparecen en el sida como la enfermedad de Castleman multicéntrica y el linfoma primario de cavidades. El HHV-8 expresa diversas proteínas entre las que destacan la K1, LANA y la GPCR, que se han demostrado oncogénicas y actúan inhibiendo la apoptosis (Bcl-2 y ciclinas) o induciendo angiogénesis (VEGF). Otras proteínas víricas actúan como homólogos de citocinas celulares como las interleucinas 2 o 6 que activan la proliferación celular. Como cofactores importantes del virus cabe destacar la inmunosupresión, el sida o, en la forma clásica, factores genéticos.

Virus de la hepatitis B (HBV) y virus de la hepatitis C (HCV). Son virus hepatótropos que causan hepatitis crónica activa, la cual es un factor de riesgo de hepatocarcinoma. Ambos virus se consideran ejemplos clásicos de virus oncogénicos de acción indirecta a través del daño crónico del hígado, inflamación y regeneración celular. Sin embargo, en el HBV se ha identificado la proteína HBx con potencial oncogénico directo al inhibir la proteína p53 supresora de tumores.

Virus T-linfotrópico humano tipo 1 (HTLV1). Fue el primer retrovirus que se describió asociado a tumores humanos. Causa la leucemia de células T del adulto, que es endémica en el sur de Japón. Su principal proteína oncogénica es Tax que actúa principalmente sobre proteínas reguladoras del ciclo celular como Rb, p21, varias ciclinas o cinasas dependientes de ciclinas.

Poliomavirus de células de Merkel (MCPyV). Es el virus oncogénico descrito más recientemente, en el 2008, en el tumor de células de Merkel, un carcinoma neuroendocrino principalmente cutáneo, poco frecuente. Una de sus proteínas, el antígeno T grande, tiene la capacidad de unirse a Rb, interfiriendo en el control del ciclo celular.

Además de los virus mencionados, se ha atribuido actividad oncogénica a otros virus, sin haberse podido establecer una causalidad clara. En otros casos, el virus se ha demostrado oncogénico experimentalmente, pero no se ha detectado en tumores humanos. Entre estos virus cabe destacar otros poliomavirus como el SV40 en mesoteliomas, osteosarcomas y linfomas, y los virus BK y JC en tumores del sistema nervioso central. Otros virus relacionados con cáncer son los adenovirus o el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), sin haberse podido demostrar causalidad directa en tumores humanos.

Prof. Santiago Ramón y Cajal y Dr. Josep Castellví
Servicio de Anatomía Patológica,
Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 28

Antivíricos

- Introducción
- Inhibidores de la penetración del virus (inhibidores de la fusión)
- Bloqueo de la decapsidación y salida de los ácidos nucleicos
- Inhibidores de la replicación de los ácidos nucleicos
- Inhibidores de las proteasas
- Bloqueo de la salida de los virus de las células
- Interferones

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los medicamentos antivíricos actúan incidiendo sobre alguno de los puntos del ciclo vital de los virus como son:

- La penetración del virus al interior de la célula.
- La decapsidación y salida de los ácidos nucleicos al citoplasma.
- La replicación de los ácidos nucleicos por las polimerasas.
- La fragmentación de las poliproteínas por proteasas víricas.
- La salida de los virus de las células.

Hay que destacar que muchos medicamentos antivíricos tienen una actividad restringida a una especie de virus determinada, así por ejemplo la amantadina es activa frente al virus de la gripe A e inactiva frente al B.

En la **tabla 28-1** se muestran los principales medicamentos antivíricos y en la **tabla 28-2** los virus para los que existe tratamiento y los antivíricos disponibles.

TABLA 28-1

Medicamentos antivíricos (excepto antirretrovíricos)

Inhibidores de la fusión[a]	Palivizumab[b]
Bloqueo de la decapsidación	Amantadina
Bloqueo de la replicación de los ácidos nucleicos[a]	
Análogos de los nucleósidos/nucleótidos	Aciclovir (Valaciclovir) Penciclovir (Famciclovir) Ganciclovir (Valganciclovir) Trifluridina Ribavirina Lamivudina Entecavir Telbivudina Tenofovir Adefovir Cidofovir
No análogos de los nucleósidos/nucleótidos	Foscarnet
Inhibidores de las proteasas[a]	Boceprevir Telaprevir
Bloqueo de la salida de los virus	Oseltamivir Zanamivir
Activación de la inmunidad	Interferones de tipo I (α,β) Imiquimod[c]

En esta tabla se muestran los medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones por virus distintos del HIV. Los profármacos se señalan entre paréntesis.
[a]Dentro de estos grupos hay medicamentos con actividad antirretrovírica que se muestran en la tabla 28-3.
[b]Palivizumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea la fusión (v. texto).
[c]Imiquimod es un medicamento tópico que se utiliza para el tratamiento del condiloma acuminado por papilomavirus; actúa estimulando la producción de IFN-α.

INHIBIDORES DE LA PENETRACIÓN DEL VIRUS (INHIBIDORES DE LA FUSIÓN)

Los medicamentos de este tipo disponibles en la actualidad solo son útiles para el tratamiento de las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), ya que son moléculas de diseño dirigidas a bloquear específicamente las adhesinas de este virus o los recep-

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 28-2

Tratamiento de algunas infecciones víricas

Virus del herpes simple 1 y 2	Aciclovir, Famciclovir, Valaciclovir, Trifluridina
Virus de la varicela-zóster	Aciclovir, Famciclovir, Valaciclovir
Citomegalovirus	Ganciclovir, Cidofovir, Foscarnet
Gripe A	Amantadina, Rimantadina
Gripe A y B	Oseltamivir, Zanamivir
Hepatitis B	Lamivudina, Adefovir, Entecavir, Telbivudina, Tenofovir, Interferón α pegilado
Hepatitis C	Ribavirina, Boceprevir, Telaprevir, Interferón α pegilado
Papilomavirus	Imiquimod tópico, Cidofovir intralesional, Interferón α intralesional
Virus respiratorio sincitial	Ribavirina[a], Palivizumab[b]

En algunas de estas infecciones es adecuado seguir los protocolos establecidos para el tratamiento por las Agencias de Salud (CDC, NIH) y Sociedades Científicas. Generalmente las indicaciones están efectuadas en función de diferentes situaciones clínicas y antecedentes de tratamiento de los pacientes.
[a]Hay opiniones controvertidas respecto al uso de ribavirina en las infecciones por el virus respiratorio sincitial.
[b]Palivizumab es un anticuerpo monoclonal de ratón humanizado reservado para la profilaxis o el tratamiento de pacientes de muy alto riesgo.

tores celulares con los que interaccionan para producir la fusión de las membranas y la penetración del virus.

El principal antirretrovírico de esta clase es enfuvirtida (**Figura 28-1**), que es un péptido lineal de 36 aminoácidos. Este péptido se une a la glucoproteína 41 (gp41) de la superficie del HIV, bloqueando los cambios conformacionales de gp41 y gp120 que permiten la fusión de la envoltura del virus con la membrana celular. Es un medicamento interesante ya que su acción tiene lugar fuera de la célula (v. **Figura 34-2**).

Se han diseñado otros medicamentos que bloquean la fusión como el maraviroc que inhibe la fusión al bloquear la molécula CCR5 de la superficie de las células humanas que es un correceptor de la gp120 del HIV.

Palivizumab es un anticuerpo monoclonal de ratón, humanizado, producido mediante biotecnología recombinante. Está dirigido contra la proteína F de la superficie del virus respiratorio sincitial, que es la proteína que lleva a cabo la fusión del virus con la membrana de la célula. Sus indicaciones se reservan para la profilaxis o el tratamiento de pacientes pediátricos de muy alto riesgo infectados por el virus respiratorio sincitial.

BLOQUEO DE LA DECAPSIDACIÓN Y SALIDA DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS

Los únicos medicamentos antivíricos que actúan sobre el proceso de decapsidación y salida al citoplasma de los ácidos nucleicos son los adamantanos, que por otra parte solo actúan frente al virus de la gripe A.

En la envoltura del virus de la gripe, además de la hemaglutinina y la neuraminidasa se inserta la proteína M2 que actúa como un canal iónico.

Por debajo de la envoltura está situada la proteína M1 que forma a manera de una capa de recubrimiento interno o matriz. Las ocho nucleocápsides del virus de la gripe A están unidas a la proteína M1 de la matriz.

El virus penetra en las células del aparato respiratorio por un proceso de endocitosis. Tras la endocitosis se produce la fusión entre la envoltura del virus y la membrana de la vacuola endocítica; pero antes en el interior del virus se ha producido una acidificación por acción de la proteína M2 que transporta iones H^+ hacia el interior. Este pH ácido induce la disociación de las proteínas de la matriz M1 y las nucleocápsides permitiendo la salida de estas al citoplasma (v. **Figura 32-3**).

Los adamantanos, como la amantadina que es una amina tricíclica y su derivado rimantadina, actúan bloqueando la actividad de la proteína M2 y por tanto impidiendo la salida de las nucleocápsides al citoplasma, por lo que no puede producirse la replicación del virus (**Figura 28-2**).

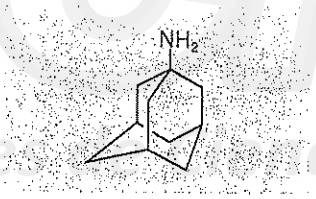


FIGURA 28-2 Amantadina.
Es una amina tricíclica que al bloquear la acción de la proteína M2 del virus de la gripe impide que las 8 nucleocápsides se desprendan de la matriz a la que están adheridas para salir al citoplasma de la célula como se representa en la **figura 32-3**.

INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS

Análogos de los nucleósidos/nucleótidos

La síntesis de DNA o RNA se efectúa incorporando al extremo 5' de la cadena naciente el nucleótido complementario de la cadena molde.

Los nucleótidos están constituidos por una pentosa (ribosa o desoxirribosa) unida a una base purínica (ade-

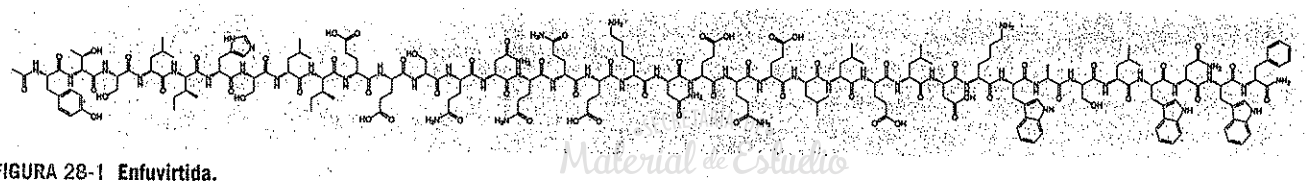


FIGURA 28-1 Enfuvirtida.
Enfuvirtida es un péptido sintético formado por 36 aminoácidos que actúa como inhibidor de la fusión entre la envoltura del HIV y la membrana de la célula, por lo que el virus no puede penetrar al interior de esta.

Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

nina o guanina) o pirimidínica (uracilo, timina o citosina) y uno o más radicales fosfato unido(s) a la pentosa [base + pentosa + fosfato(s)]. Cuando estos compuestos carecen del fosfato y están formados únicamente por la pentosa y la base se denominan nucleósidos. El sustrato de la polimerasa es un nucleótido en forma trifosfato que es incorporado al DNA como monofosfato.

Algunos medicamentos antivíricos son análogos de los nucleósidos o de los nucleótidos. Para su clasificación en ocasiones se mantienen ambos grupos, pero en otras ocasiones se recogen conjuntamente bajo el apartado de análogos de los nucleósidos.

Los análogos de los nucleósidos/nucleótidos son una familia de compuestos derivados de las bases purínicas o pirimidínicas en la que se ha modificado la pentosa, la base o ambas.

Para ejercer su acción, los nucleósidos/nucleótidos son fosforilados intracelularmente por las enzimas del virus y/o por las de la célula a la forma de trifosfato.

Cuando la polimerasa vírica utiliza el nucleótido análogo y no el natural se inhibe la replicación de los ácidos nucleicos víricos, bien porque bloquea la función de la polimerasa al unirse a él o bien porque se incorporan a la cadena en formación, pero bloquean su síntesis posterior.

En este apartado se describen los medicamentos antivíricos análogos de los nucleósidos y nucleótidos, que son esencialmente efectivos contra los herpesvirus, los virus de la gripe, virus de las hepatitis, los papilomavirus y el virus respiratorio sincitial.

Aciclovir. Es un nucleósido análogo de la guanosina con una cadena lateral acíclica (**Figura 28-3**). Para ser activo requiere ser trifosforilado. La primera fosforilación es llevada a cabo por la timidina-cinasa vírica mientras que las dos siguientes lo son por enzimas celulares. El trifosfato de aciclovir es el compuesto activo que inhibe la síntesis del DNA vírico.

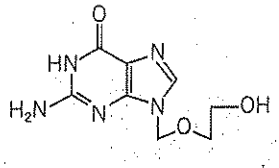


FIGURA 28-3 Aciclovir.
Es un análogo de la guanosina, pero tiene una estructura parcial de nucleósido, ya que el azúcar ha sido reemplazado por una cadena lateral abierta.

El valaciclovir es un profármaco que se convierte rápidamente en aciclovir después de la administración oral. Es mejor absorbido que el aciclovir.

Penciclovir. Es un análogo acíclico de la guanosina estructuralmente parecido al aciclovir. El famciclovir es un profármaco del penciclovir.

Trifluridina. Es un análogo de la timidina activo frente a virus del herpes simple y citomegalovirus. Es muy tóxico por lo que se utiliza únicamente por vía tópica.

Todos los antivíricos análogos de nucleósidos que se acaban se señalar se utilizan para el tratamiento de las infecciones por los herpesvirus humanos 1 y 2 y el virus de la varicela-zóster.

Ganciclovir. Es un análogo a la guanosina con estructura similar al aciclovir (**Figura 28-4**). Para ser activo requiere ser trifosforilado. La primera fosforilación se debe a una enzima vírica, la timidina-cinasa de los virus del herpes simple 1 y 2 y del citomegalovirus. Las siguientes fosforilaciones son debidas a enzimas celulares. El trifosfato de ganciclovir inhibe la polimerasa vírica, pero no es un finalizador de cadena dando lugar a la acumulación en el núcleo de fragmentos de DNA vírico incompletos y no infecciosos.

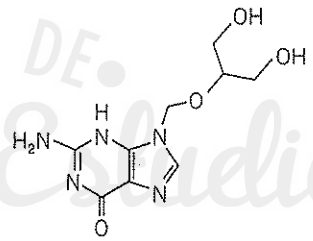


FIGURA 28-4 Ganciclovir.
Es un análogo de la guanosina como el aciclovir y como aquél tiene una estructura parcial de nucleósido.

El valganciclovir es un profármaco del ganciclovir. Su mecanismo de acción y sus efectos secundarios son los mismos. El valganciclovir se absorbe rápidamente por vía oral.

El ganciclovir y valganciclovir se utilizan fundamentalmente para el tratamiento de las infecciones por citomegalovirus.

Ribavirina. La ribavirina es un nucleósido análogo de la guanosina (**Figura 28-5**). Su efecto antivírico *in vitro* es amplio incluyendo el virus respiratorio sincitial, el virus del sarampión, los virus de la gripe A y B, los virus parainfluenza, los adenovirus, los arenavirus, el virus de la fiebre de Lassa, el virus de la hepatitis C y el HIV.

El mecanismo de acción no es bien conocido pero podría ser distinto para los diferentes grupos de virus. La ribavirina se fosforila gracias a enzimas celulares. La ribavirina no ha alcanzado las expectativas que se tenía de ella para el tratamiento de las infecciones por virus respiratorio sincitial. Se utiliza para el tratamiento de la hepatitis C junto al interferón α pegilado; sorprendentemente cuando se utiliza en monoterapia, sin IFN, no es eficaz.

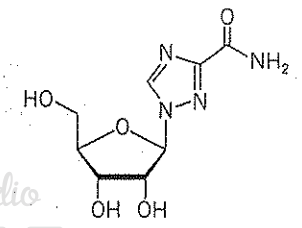


FIGURA 28-5 Ribavirina.
La ribavirina puede ser considerada como un análogo de la guanosina (ribosil purina) aunque posee el anillo de la purina incompleto.

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Lamivudina. Es un análogo de los nucleósidos (citidina) que es activo frente al virus de la inmunodeficiencia humana y el virus de la hepatitis B (HBV) (**Figura 28-6**). Se utiliza para el tratamiento de los pacientes con hepatitis B y los pacientes coinfectados. La aparición de resistencias en el HBV es más frecuente en los coinfectados.

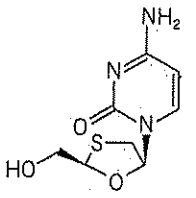


FIGURA 28-6 Lamivudina.
La lamivudina es un análogo de la citidina (citosina) que inhibe la retrotranscriptasa del HIV y de la hepatitis B.

Cidofovir. Es un nucleótido análogo del monofosfato de desoxicitidina. El cidofovir es convertido intracelularmente en su metabolito activo por sucesivas fosforilaciones, presumiblemente por enzimas celulares. Actúa como sustrato alternativo inhibiendo competitivamente la DNA-polimerasa vírica. El cidofovir es activo *in vitro* frente a los herpesvirus, adenovirus, papilomavirus, poliomavirus y poxvirus.

En clínica el cidofovir se administra por vía endovenosa para el tratamiento de las infecciones por citomegalovirus.

Adefovir. Es un nucleótido análogo del monofosfato de adenosina. El adefovir actúa como inhibidor competitivo de la DNA-polimerasa vírica y finalizador de cadena interfiriendo en la replicación vírica. Es activo frente a las DNA-polimerasas y las retrotranscriptasas. El adefovir se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la hepatitis crónica causada por el virus de la hepatitis B. Se administra por vía oral el profármaco (adefovir dipivoxil) que rápidamente es convertido a adefovir.

Análogos de los nucleósidos con actividad antirretrovírica

En la **tabla 28-3** se presentan de una manera resumida los principales antirretrovíricos utilizados en clínica.

Zidovudina, ZDV (Azidotimidina, AZT). Fue el primer fármaco eficaz para el tratamiento de los pacientes infectados por el HIV. Es un nucleósido análogo de la timidina que inhibe la retrotranscriptasa (RT) del HIV (**Figura 28-7**).

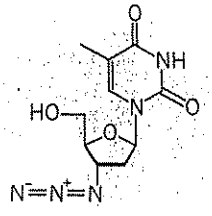


FIGURA 28-7 Zidovudina.
La zidovudina (ZDV, AZT) es un análogo de la timidina que bloquea la retrotranscriptasa del HIV. AZT fue el primer medicamento aprobado en los 1990 para el tratamiento del sida.

Es fosforilada por enzimas celulares y su afinidad por las DNA-polimerasas celulares es 100 veces menor que por la RT. Atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta.

Otros análogos utilizados para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana son la didanosina, estavudina, lamivudina, emtricitabina, abacavir, y tenofovir.

Inhibidores de la replicación de los ácidos nucleicos no análogos de los nucleósidos

Inhibidores de las polimerasas

Análogos de los pirofosfatos. El foscarnet es un análogo de los pirofosfatos. Actúa como inhibidor de las DNA-polimerasas víricas y de la retrotranscriptasa bloqueando el punto de unión del pirofosfato e impidiendo la unión de nuevos nucleótidos a la cadena en formación. No requiere ser activado por enzimas víricas (**Figura 28-8**). Es activo *in vitro* frente a la mayoría de los herpesvirus, el virus de la hepatitis B y el HIV-1. El foscarnet se administra exclusivamente por vía endovenosa. Se utiliza para el tratamiento de las infecciones por citomegalovirus.

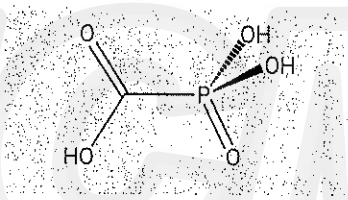


FIGURA 28-8 Foscarnet.
Es un derivado del acido fosfónico que se asemeja al anión pirofosfato por lo que inhibe selectivamente las DNA-polimerasas víricas en el lugar de unión de estas con el fosfato de los nucleótidos naturales.

Inhibidores de la retrotranscriptasa del HIV

Hay un conjunto de medicamentos químicamente heterogéneos que inhiben la transcriptasa inversa del HIV: la nevirapina, el efavirenz y la etravirina (**Figura 28-9**). Este grupo constituye el de los inhibidores de la retrotranscriptasa no análogos de los nucleósidos (**Tabla 28-3**). Al actuar en un lugar catalítico diferente de los análogos de los nucleótidos no presentan resistencia cruzada con ellos.

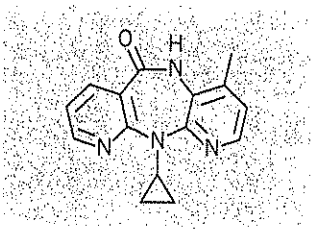


FIGURA 28-9 Nevirapina.
La nevirapina es un derivado de las dipirido-diazepinonas. Fue el primer inhibidor de la retrotranscriptasa no nucleósido. Su lugar de unión en esta enzima es diferente del de los nucleósidos. Se utiliza únicamente para el tratamiento de la infección por HIV-1.

INHIBIDORES DE LAS PROTEASAS

Algunos virus y entre ellos el HIV codifican poliproteínas que después de su síntesis han de ser fragmentadas, para dar lugar a las proteínas funcionales. La fragmentación se produce por la acción de diversas proteasas.

CEOM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 28-3

Medicamentos antirretrovíricos

Inhibidores de la fusión	Enfuvirtida, Maraviroc
Bloqueo de la replicación de los ácidos nucleicos	
Análogos de los nucleósido/nucleótidos	Zidovudina, Abacavir, Lamivudina, Tenofovir, Emtricitabina, Didanosina, Estavudina
No análogos de los nucleósidos/nucleótidos	Efavirenz, Nevirapina, Etravirina, Delavirdina
Inhibidores de las proteasas	Atazanavir, Darunavir, Saquinavir, Fosamprenavir, Lopinavir, Tipranavir, Ritonavir, Nelfinavir, Indinavir
Inhibidores de la integrasa	Raltegravir

Algunos medicamentos se hallan asociados en formulaciones fijas para facilitar el tratamiento (v. Recuadro 28-1).

RECUADRO 28-1

Tratamiento antirretrovírico de gran actividad

En la actualidad, el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana se hace mediante la asociación de antirretrovíricos, lo que constituye el denominado «tratamiento antirretrovírico de gran actividad» (TARGA; en inglés HAART).

El tratamiento antirretrovírico de alta eficacia consiste en la administración de pautas de 3 fármacos antirretrovíricos como mínimo. Estas pautas de tratamiento han demostrado una notable disminución de los procesos que se asociaban al sida y de la mortalidad que comportaban.

En general se basan en la administración de tres antivíricos, dos de los cuales son análogos de nucleósidos como las asociaciones de abacavir con lamivudina, tenofovir con emtricitabina o zidovudina con lamibudina que actualmente se comercializan en combinación en un solo comprimido, y como tercer fármaco un antivírico no análogo como efavirenz o bien, un inhibidor de la proteasa como atazanavir (Tabla 28-3).

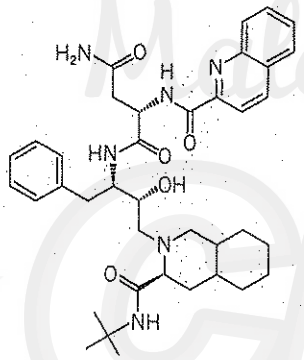


FIGURA 28-10 Saquinavir. Saquinavir fue el primer inhibidor de las proteasas aprobado por la FDA americana. Es activo frente al HIV-1 y HIV-2. Posee una estructura mimética de la de un enlace peptídico y se une a las proteasas víricas inactivándolas.

Algunos medicamentos actúan como inhibidores de las proteasas, entre ellos y como más utilizados en la actualidad están el saquinavir (**Figura 28-10**), fosamprenavir, lopinavir, atazanavir, tipranavir y darunavir que se utilizan para el tratamiento de las infecciones por HIV; en tanto que el boceprevir y telaprevir se utilizan en las infecciones por el virus de la hepatitis C.

En el **recuadro 28-1** se comenta el tratamiento antirretrovírico de gran actividad.

BLOQUEO DE LA SALIDA DE LOS VIRUS DE LAS CÉLULAS

Con este mecanismo de acción solo se dispone de antivíricos eficaces frente a los virus de la gripe ya que actúan inhibiendo la acción de la neuraminidasa que permite la liberación de estos virus al medio.

Inhibidores de la neuraminidasa

La hemaglutinina de los virus de la gripe es la estructura de unión a las células del epitelio respiratorio; esta unión es el paso previo a la penetración al interior de la célula para replicarse. La hemaglutinina se une a los residuos de ácido siálico existentes en las glucoproteínas de la superficie celular. Por el contrario, para la salida del virus de la célula y su difusión por el epitelio respiratorio a través del moco, se requiere que la neuraminidasa destruya los residuos de ácido siálico que se hallan tanto en las glucoproteínas del epitelio como libres en el moco para que los virus no queden unidos a ellos y aglutinados entre sí.

El oseltamivir y el zanamivir son análogos del ácido siálico que bloquean la acción de la neuraminidasa y por tanto la salida del virus de la célula y su difusión. Actúan específicamente contra los virus de la gripe, tanto el A como el B.

El oseltamivir (**Figura 28-11**) es un profármaco que por la acción de las esterasas hepáticas se convierte a oseltamivir carboxilato, que es la forma activa frente a la neuraminidasa. Se administra por vía oral. El zanamivir se administra en aerosol. Ambos medicamentos son poco tóxicos.

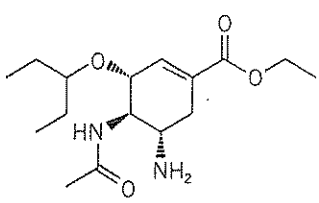


FIGURA 28-11 Oseltamivir. Es un análogo del ácido siálico que se une a la neuraminidasa del virus de la gripe. Bloquea esta enzima impidiendo la liberación de los virus, que quedan atrapados en el ácido siálico de la superficie de las células donde se han multiplicado.

INTERFERONES

Los interferones de clase I, α y β (IFN-α e IFN-β) están producidos por la mayoría de las células del organismo cuando están infectadas por un virus. Los IFN salen de las células para actuar sobre las células contiguas, confiriendo a estas un estado refractario a la infección

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

vírica a través de diversos procesos que bloquean diferentes etapas de la replicación del virus, principalmente la síntesis proteica (v. **Figura 7-9**).

Gracias al desarrollo de las técnicas de recombinación de DNA ha sido posible obtener IFN-α e IFN-β altamente purificados que se han evaluado en el tratamiento de diferentes infecciones víricas.

Los interferones α y β se han utilizado para el tratamiento de la hepatitis B, en las coinfecciones B/D y en la hepatitis C, así como en administración local en los condilomas causados por papilomavirus. También se han utilizado en el sarcoma de Kaposi causado por el herpesvirus 8 y en otras infecciones víricas.

Interferones pegilados. El proceso de pegilación de los interferones consiste en unir a las moléculas de interferón una molécula inerte de polietilenglicol. Con ello se consigue mejorar la farmacocinética del IFN, lo que permite una dosificación de una vez a la semana, manteniéndose niveles adecuados para inhibir la replicación vírica, también se han mejorado aspectos farmacodinámicos como la absorción, la disminución del volumen de distribución y la eliminación renal.

El IFN-α se aprobó para el tratamiento de la hepatitis B crónica en 1992. Aunque posteriormente han aparecido fármacos antivíricos como el adefovir, la lamivudina y otros, el IFN-α, en la forma pegilada, todavía sigue siendo el fármaco de elección.

Para el tratamiento de la hepatitis B, los resultados de la terapéutica combinada (IFN-α más lamivudina) no mejoran los resultados del tratamiento del IFN-α en monoterapia. Recientemente se han presentado datos utilizando las formulaciones pegiladas que sí mejoran la respuesta antivírica.

Las opciones de tratamiento de la hepatitis crónica por virus C han ido evolucionando desde la utilización de IFN-α en monoterapia al tratamiento combinado de IFN más ribavirina y actualmente a la terapéutica combinada de ribavirina con IFN-α pegilado. Esta última opción es la más recomendada.

Los efectos secundarios ocasionados por los IFN de tipo I son variados y frecuentes, destacando un síndrome gripal de aparición precoz, fatiga, depresión psíquica, así como anemia, trombopenia y especialmente neutropenia que puede obligar a suspender la medicación. Alguno de estos efectos secundarios son menores o inexistentes con el interferón pegilado.

ASPECTOS DE INTERÉS

- ¿Cuáles son los mecanismos por los que actúan los antivíricos?
- ¿Cuál es el mecanismo de acción de los análogos de los nucleósidos?
- ¿Cuál es el tratamiento de las infecciones no complicadas causadas por virus del herpes simple?
- ¿Cuál es la principal indicación clínica del ganciclovir?
- ¿Con que antivírico se trata la encefalitis herpética?
- ¿Cuándo hay que tratar la hepatitis C y cómo?
- ¿Los medicamentos antivíricos poseen indicaciones restringidas a un número limitado de virus o la mayoría son de amplio espectro? Pon algunos ejemplos.
- ¿Qué es el tratamiento antirretrovírico de alta eficacia?
- ¿Qué efectos secundarios tienen los interferones de tipo I?

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 29

Virus DNA sin envoltura

- Introducción
- Familia *Adenoviridae*
- Géneros *Papillomavirus* y *Polyomavirus*
- Familia *Parvoviridae*

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

Un conjunto heterogéneo de virus formado por los adenovirus, los papilomavirus, los poliomavirus y los eritrovirus, a pesar de sus diferencias, poseen algunas características estructurales comunes, como son tener un genoma constituido por DNA, presentar simetría icosaédrica y carecer de envoltura (virus DNA, icosaédricos, desnudos).

Los diferentes componentes de este grupo causan enfermedades muy diversas. Los adenovirus producen principalmente infecciones respiratorias, conjuntivitis y enteritis; los papilomavirus causan verrugas cutáneas y mucosas y cooperan al desarrollo del cáncer de cérvix uterino; los poliomavirus son virus latentes que solo causan enfermedad en personas inmunodeprimidas y los eritrovirus producen una enfermedad exantemática (el eritema infeccioso) y anemia.

FAMILIA *ADENOVIRIDAE*

Virología. Los virus de la familia *Adenoviridae* (los adenovirus) tienen un genoma constituido por DNA lineal de doble cadena. Su cápside es icosaédrica y carecen de envoltura. Tienen un diámetro de 70 a 90 nm.

La cápside consta de 252 capsómeros de dos tipos, los hexones y los pentones. Los 12 pentones se localizan en cada uno de los vértices del icosaedro; y en ellos se origina una fibra que se proyecta a manera de antena y posee actividad de hemaglutinina. Esta fibra es la adhesina del virión a diferentes receptores celulares según el adenovirus, pero predominantemente a la proteína CAR que también es la molécula receptora para los virus Coxsackie (CAR: *Coxsackie-Adenovirus Receptor*).

En el virión además de los capsómeros existen en su interior diversas proteínas asociadas al DNA y libres, que realizan diversas funciones relacionadas con la replicación y la estabilidad del virus (**Figura 29-1**).

Los adenovirus después de adherirse a la célula diana son endocitados, penetrando a la célula en una vacuola, de la que salen para situarse en el citoplasma. El DNA sale de la cápside junto al núcleo celular y penetra en él, donde se transcribe el RNA mensajero por acción de las RNA-polimerasas celulares. Las diferentes proteínas codificadas por el virus que se sintetizan en los ribosomas, entre ellas los capsómeros, la DNA-polimerasa y proteínas reguladoras de la replicación penetran al núcleo iniciándose la replicación del DNA vírico. Posteriormente tiene lugar el ensamblaje de las diferentes estructuras para formar los viriones. Finalmente estos salen al exterior por un proceso que probablemente comporta la lisis celular.

Dentro de la familia *Adenoviridae* el género *Mastadenovirus* está formado por los adenovirus que infectan a los mamíferos. Entre los 22 grupos (especies) que lo constituyen, siete afectan específicamente al hombre y se han designado por letras A a G (adenovirus humanos A-G). Los grupos se han definido por las diferencias en diversas propiedades físicas, químicas y biológicas como el patrón de hemaglutinación y su homología genómica. En los adenovirus humanos se han detectado hasta la actualidad 51 serotipos que se han establecido por las diferencias antigénicas de las fibras asociadas a los pentones. Existe una correlación entre los grupos y los serotipos (**Recuadro 29-1**).

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

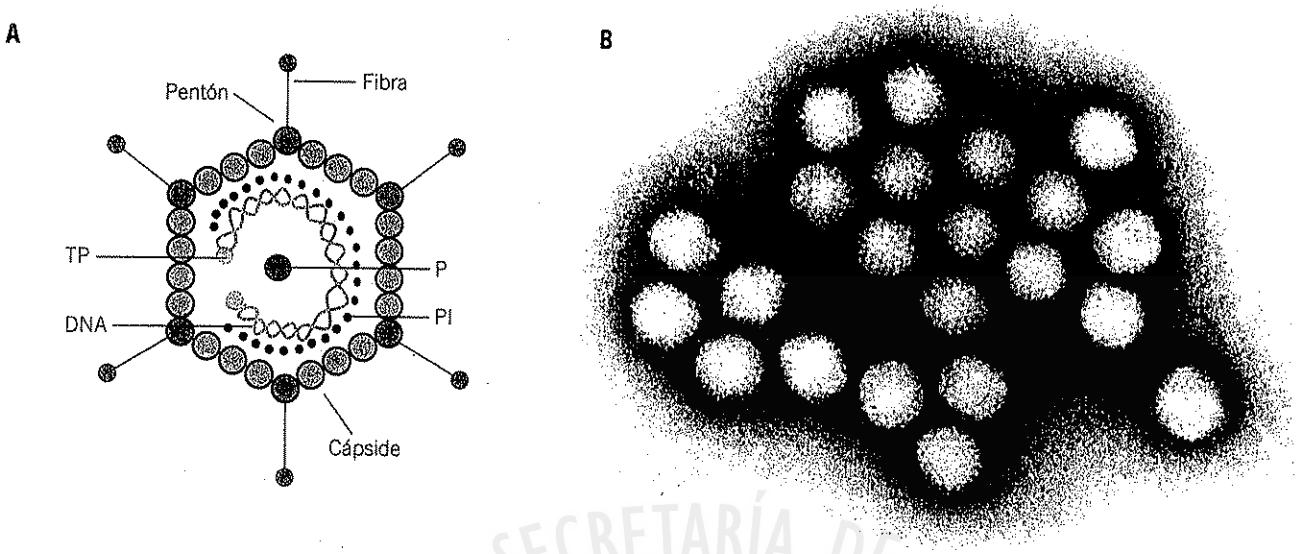


FIGURA 29-1 Adenovirus.

A. En el esquema puede observarse la estructura icosaédrica de los adenovirus. El genoma esta formado por una molécula lineal de dsDNA asociada en cada extremo a una proteína terminal (TP). En la zona interna hay diversas proteínas (proteasa, P; proteínas asociadas al DNA, PI). Estos elementos nucleares están envueltos por los capsómeros formando la cápside. Son virus desnudos. Los pentones son los capsómeros de los que surgen las fibras, que son las estructuras que se unen a un receptor de las células que es común para Coxsackie y adenovirus (CAR).

B. Aspecto de los adenovirus observados por microscopia electrónica.

RECUADRO 29-1

Algunas características de los adenovirus. Descubrimiento del RNA *splicing*

La adherencia de los adenovirus se produce entre la fibra del pentón y los receptores CAR de las células diana. CAR es una molécula que actúa como receptor tanto para los coxsackievirus como para los adenovirus *(Coxsackie-Adenovirus Receptor)*. Existen otros receptores específicos para un pequeño número de adenovirus. CAR es una proteína de transmembrana que en las células humanas actúa fisiológicamente como molécula de adhesión intercelular. Tras la unión del pentón con CAR se produce la interacción de la base del pentón con la integrina αvβ3 o la αvβ5 de la célula que actúa como correceptor, desencadenado la endocitosis del virus, que se localiza en una vacuola de la que rápidamente sale al citoplasma trasladándose junto al núcleo, donde la desestabilización de los capsómeros permite la salida de DNA y su penetración al núcleo.

En el núcleo de la célula se produce la transcripción del DNA a pre-mRNA por acción de las RNA-polimerasa II y III celulares. El pre-mRNA, después de ser procesado (pre-mRNA *splicing*, véase más adelante) sale al citoplasma para sintetizar en los ribosomas diversas proteínas incluyendo los capsómeros y la DNA-polimerasa que penetran al núcleo para replicar al DNA y después se ensamblan los diversos componentes víricos para formar el virión. El ensamblaje de las diferentes estructuras que se inicia por la formación de la nucleocápside en la que penetran los diferentes elementos del virión (DNA, proteasa, proteínas internas, etc.) es muy ineficiente, de modo que la mayoría de los viriones que se forman son incompletos y tan solo del 1 al 5% son viables; a pesar de lo cual su número es extraordinariamente elevado (10^5 viriones producidos por célula). Estos elementos fragmentarios forman los cuerpos de inclusión nucleares característicos de las infecciones por este virus.

No se conoce con precisión como se produce la salida de los viriones de las células, pero podría producirse por lisis celular.

Es interesante señalar que los adenovirus, como otros virus, en una primera fase necesitan activar la replicación de las células que infectan llevándolas a la fase S del ciclo celular para poder utilizar los elementos de la maquinaria replicativa celular para su propia multiplicación. Esta función está realizada por el producto del gen *E1A*. Asimismo, la proteína codificada por el gen *E1B* inhibe la apoptosis precoz de la célula, ya que si esta muere, obviamente, el virus no puede replicarse. Los adenovirus también inactivan la acción del interferón evitando que este induzca el bloqueo del EF2 y disminuyen la expresión del CMH de clase I evitando la presentación de sus antígenos y por tanto evaden la acción del los linfocitos citocidas (CD8).

Estudios sobre la transcripción del DNA de los adenovirus permitieron publicar independientemente por los grupos de P. Sharp y de R. Roberts en 1977 el descubrimiento del proceso del mRNA *splicing* (corte y empalme del RNA mensajero). Este proceso consiste en que el mRNA transcrito (denominado pre-mRNA) es cortado en varios fragmentos, algunos de los cuales denominados exones son empalmados entre sí para formar el mensajero maduro, que será traducido en los ribosomas formando la correspondiente proteína y otros fragmentos denominados intrones serán eliminados. Este proceso que se da entre algunos virus, pero no en las bacterias está muy generalizado en las células eucariotas.

El mRNA *splicing* permite unir diferentes secuencias de un fragmento de DNA obteniendo proteínas con diferentes propiedades.

Dada la capacidad de algunos adenovirus para integrarse en el genoma celular, se han utilizado en la terapia génica, es decir como vectores para introducir genes que pueden compensar a genes defectivos del paciente y para la vacunación. También se ha utilizado para introducirlos selectivamente en células cancerosas y destruirlas por su acción lítica.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 29-1

Principales procesos patológicos causados por adenovirus

Patología	Serotipos[a]	Edad[b]
Resfriado común y faringitis	1-7	Lactantes y niños
Fiebre faringoconjuntival	3,7	Niños
Conjuntivitis folicular	1-4, 7	Niños
Queratoconjuntivitis epidémica	8,11,19,37	Todas las edades
Enfermedad respiratoria aguda	3,4,7,14,21	Jóvenes en instituciones cerradas
Neumonía	1,3,21	Niños
Enteritis	40,41	Lactantes y niños
Cistitis hemorrágica	7,11,21	Niños e inmunodeprimidos
Infección sistémica en inmunodeprimidos[c]	Diversos serotipos	Pacientes inmunodeprimidos

[a]Se señalan los serotipos más frecuentes, pero estos procesos también pueden estar causados por otros serotipos.
[b]Se indica la edad en que son más frecuentes, pero pueden darse en otras edades.
[c]Se producen diferentes localizaciones (v. texto).

Epidemiología. Los adenovirus como todos los virus desnudos, son resistentes a los agentes físicos y se transmiten por gotas respiratorias, por contacto directo o por vía fecal-oral desde las personas infectadas a las sanas. Mediante los dedos se pueden transmitir los virus a los ojos. El agua de las piscinas, las toallas y otros fómites pueden ser vehículo de estos virus dada su elevada pervivencia en el ambiente.

Patología y patogenia. Infectan al epitelio de las vías respiratorias, a la conjuntiva y al tubo digestivo dependiendo del serotipo, existiendo una correlación entre el serotipo y el proceso patológico (**Tabla 29-1**).

Los adenovirus se multiplican en esos epitelios y penetran a los linfáticos de la submucosa pudiendo alcanzar los ganglios tributarios de la región infectada. Causan procesos agudos, pero muchas infecciones son asintomáticas.

Estos virus pueden persistir en latencia en los linfáticos, particularmente en los tejidos adenoides y tonsilar de la garganta, probablemente en los linfocitos T CD4. Esporádicamente pueden replicarse de forma asintomática y ser eliminados con las heces. En los pacientes inmunodeprimidos pueden reactivarse causando infecciones muy graves.

Infecciones respiratorias. Los adenovirus en los niños, causan infecciones en las vías respiratorias superiores, como el resfriado común, faringitis y la fiebre faringoconjuntival en la que la faringitis se acompaña de conjuntivitis bilateral y suele tener carácter epidémico durante el verano (piscinas, campamentos, etc.). También pueden producir bronquiolitis, un síndrome pertusoide y neumonía.

En los adultos causan la denominada enfermedad respiratoria aguda, que cursa con fiebre, faringitis, bronquitis y en ocasiones neumonía atípica. Son característicos los brotes que se producen en instituciones militares y otras como resultado de las condiciones de vida que facilitan la transmisión.

Infecciones oculares. Pueden ser benignas, como la conjuntivitis folicular que se presenta aislada o asociada a la fiebre faringoconjuntival, o grave como la queratoconjuntivitis epidémica que puede causar lesiones corneales, tratándose de un proceso muy contagioso.

Enteritis. Durante algún tiempo se pensó que numerosos adenovirus causaban enteritis, ya que se detectaban en las heces de pacientes diarreicos; pero ello era debido a que se excretan con las heces durante mucho tiempo después de curada una infección orofaríngea. Posteriormente se ha visto que tan solo los serotipos 40 y 41 causan inequívocamente gastroenteritis infantil, que cursa con diarrea sin sangre en niños menores de 2 años de edad.

Cistitis hemorrágica. Es un proceso muy infrecuente en niños sanos, pero no es excepcional en personas inmunodeprimidas.

Pacientes inmunodeprimidos. En los pacientes inmunocompetentes las infecciones por adenovirus se resuelven espontáneamente y sin secuelas. En niños y adultos inmunodeprimidos (granulopénicos y trasplantados) se producen diferentes cuadros clínicos graves, a partir de virus latentes reactivados, como la cistitis hemorrágica y nefritis, que se dan en trasplantados renales y las hepatitis en trasplantados hepáticos. Estos procesos y otros, como las neumonías, en estos pacientes pueden evolucionar a formas diseminadas extraordinariamente graves, pudiendo persistir la eliminación del virus por la faringe, la orina y las heces hasta un año después de controlada la infección.

Se ha constatado la capacidad oncogénica de los adenovirus humanos de los serotipos 12, 18 y 31 para algunos animales; pero no para el hombre.

Diagnóstico. La muestra clínica adecuada para el diagnóstico de las infecciones respiratorias es el aspirado nasofaríngeo o alternativamente la toma del exudado con un escobillón que se introducirá en un medio de transporte

SECRETARIA DE ESTUDIANTES CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 29-2
Género *Polyomavirus*

Los poliomavirus son virus con DNA bicatenario circular, icosaédricos y desnudos de un tamaño de alrededor de 45 nm, que se replican en el núcleo de las células parasitadas y salen de ellas lisándolas.

En este género se encuentran tres virus de interés; dos de ellos, *BK polyomavirus* y *JC polyomavirus* infectan específicamente al hombre. Otro, el *Simian virus 40*, infecta únicamente a los simios y ha sido tomado como modelo para el estudio de la oncogénesis en esos animales, en los que produce tumores.

No se conoce con exactitud el mecanismo de transmisión de los virus BK y JC, aunque lo más probable es que sea por vía respiratoria, pero infectan a la mayoría de la población probablemente durante la infancia. En las personas sanas la primoinfección por estos virus es asintomática o da lugar a síntomas benignos e inespecíficos (febrícula, síntomas de infección respiratoria de vías altas), produciéndose una viremia a través de la cual los virus se localizan en las células de diversos órganos donde permanecen en latencia.

Solo cuando se produce un estado de inmunodepresión grave, como en los pacientes con sida o trasplantados bajo inmunosupresión intensa, los virus se reactivan y pueden dar lugar a cuadros clínicos graves y diferentes según el virus.

Virus BK. En la reactivación se replica en el riñón y la vía urinaria pudiendo causar nefropatía, estenosis uretral en trasplantados renales y cistitis hemorrágica en receptores de trasplantes de médula ósea.

El diagnóstico de la infección se efectúa por técnicas de amplificación (PCR) en la orina o la sangre.

Virus JC. El virus se reactiva en personas con sida y trasplantados que reciben tratamiento inmunodepresor intenso. Suele causar viremia, localizándose en el sistema nervioso central produciendo la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

La enfermedad progresa rápidamente causando trastornos motores, ceguera y demencia. La mayoría de los pacientes fallece en un período de tiempo de alrededor de seis meses.

El diagnóstico de la infección se efectúa por técnicas de amplificación (PCR) en el líquido cefalorraquídeo.

No existe tratamiento específico para estas infecciones, salvo mejorar el estado de inmunodeficiencia mediante el tratamiento antirretrovírico en los pacientes con sida y disminuyendo el grado de inmunosupresión en los pacientes trasplantados.

adecuado para virus. En las infecciones oculares se toma una muestra del exudado conjuntival con un escobillón, que se introduce en un medio de transporte adecuado. Las heces se recogen en un frasco sin conservante.

Los métodos de diagnóstico más frecuentes en las infecciones respiratorias son la detección de antígeno por técnicas de inmunofluorescencia o EIA y el aislamiento del virus en cultivos de células epiteliales (como la línea A549). El crecimiento es lento; entre 2 y 7 días; pero puede aplicarse la técnica de *shell vial* con lo que pueden obtenerse resultados en uno o dos días. Como en otros virus respiratorios el diagnóstico también puede hacerse mediante amplificación genómica.

Los adenovirus 40 y 41 causantes de enteritis son muy difíciles de propagar en las líneas celulares, por lo que para su diagnóstico se utiliza la detección de antígeno o la amplificación genómica a partir de una muestra fecal.

Tratamiento. No existe un tratamiento específico frente a estos virus.

GÉNEROS *PAPILLOMAVIRUS* Y *POLYOMAVIRUS*

Anteriormente, los géneros *Papillomavirus* y *Polyomavirus* se incluían en una misma familia: *Papillomaviridae*. Sin embargo, como consecuencia de estudios más detallados, actualmente esos géneros se han reclasificado e incluido en dos familias diferentes *Papillomaviridae* y *Polyomaviridae*, respectivamente.

La familia *Papillomaviridae* está formada por 16 géneros en varios de los cuales se incluyen papilomavirus humanos que causan procesos proliferativos como las verrugas y los papilomas en la piel y en las mucosas, algunos de los cuales pueden tener carácter neoplásico. En este capítulo se ha utilizado la clasificación antigua haciendo referencia al género *Papillomavirus* que incluye a todos los papilomavirus humanos.

El género *Polyomavirus*, se ha conservado como tal en la familia *Polyomaviridae* y en él destacan dos especies de interés en patología humana: BK *polyomavirus* y JC *polyomavirus*, que causan infecciones oportunistas (**Recuadro 29-2**).

Dentro de este género también posee gran interés el *Simian virus 40* utilizado en muchos estudios como modelo biológico.

Género *Papillomavirus*

Virología. Los virus del género *Papillomavirus* (virus del papiloma) causan verrugas y tienen capacidad oncogénica. Poseen un genoma constituido por DNA de cadena doble, circular, y una nucleocápside icosaédrica formada por 72 capsómeros, constituidos por dos tipos de proteínas (mayor y menor). Carecen de envoltura y su tamaño es de alrededor de 50 a 55 nm (**Figura 29-2**).

El DNA posee diez secuencias codificantes (*open reading frames*, ORF). Las E1 a E8, de expresión precoz tras la infección de una célula y las L1 y L2 de expresión tardía. Las proteínas codificadas por las ORF E1 y E2 realizan diferentes funciones relacionadas con la replicación del DNA vírico, por acción de la DNA-polimerasa celular y las E6 y E7 están relacionadas con los procesos oncogénicos. Las proteínas L1 y L2 codifican respectivamente la proteína mayor y menor de la cápside. Los papilomavirus se replican y ensamblan en el núcleo de las células infectadas.

Los virus del papiloma humano se han clasificado en más de 118 genotipos basándose en la homología de la secuencia del gen L1. Existe una correlación entre los diferentes genotipos, el tejido u órgano que infectan y la patología que causan (**Tabla 29-2**).

Material de Estudio
CEEM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

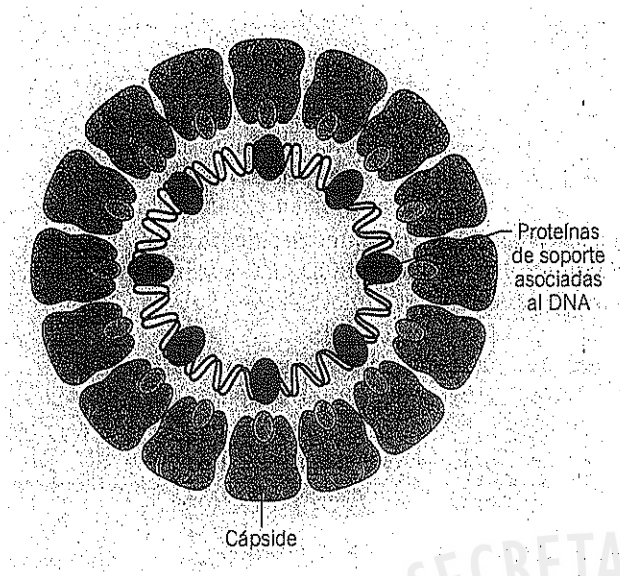


FIGURA 29-2 Papilomavirus.

Se representa esquemáticamente la estructura de los papilomavirus. El genoma está formado por dsDNA circular que se organiza alrededor de proteínas de soporte que son histonas celulares. Posee una cápside icosaédrica formada por 72 capsómeros y carece de envoltura.

Patología. Los papilomavirus humanos infectan la piel y las mucosas a través de pequeñas excoriaciones o microtraumas; alcanzando y penetrando en las células de los estratos basales de esos epitelios. A medida que las células maduran y ascienden en el proceso normal regenerativo epitelial, los virus van desarrollando los diferentes estadios de su proceso de replicación, alcanzando su madurez en el estrato granuloso, para ser liberados cuando las células infectadas alcanzan el estrato superficial de las mucosas o el córneo en la piel.

Los papilomavirus producen diferentes tipos de hiperplasia en la piel y las mucosas. En la piel causan varias clases de verrugas, que son pequeñas excrecencias benignas, como la verruga vulgar, las verrugas plantares, las verrugas planas caracterizadas por su superficie lisa y otras. Las excrecencias en las mucosas se denominan papilomas. En general la localización y aspecto macroscópico de estas lesiones depende del genotipo de papilomavirus infectante.

En la piel las verrugas vulgares son las más frecuentes, se localizan preferentemente en las manos. Son pequeñas pápulas amarronadas con la superficie dura y rasposa (**Figura 29-3**). Las plantares se sitúan en la planta de los pies, son poco prominentes y se clavan al interior, como una duricia, pudiendo causar dolor al pisar; en ocasiones se encuentran varias juntas en mosaico. Otro tipo de excrecencia son las verrugas acuminadas en las que los elementos papulosos se juntan para formar como una mora o cresta de gallo (condilomas acuminados) localizándose preferentemente en las zonas húmedas como la región perianal y en el introito vaginal (**Figura 29-4**).

En la mucosa oral y respiratoria, incluyendo la laringe, así como en la mucosa genital, estos virus cau-

TABLA 29-2

Procesos patológicos causados por los papilomavirus

Patología	Genotipos frecuentes
Localización en la piel	
Verruga vulgar	1,2,4
Verruga plantar	1,2
Verruga plana	3,10
Epidermodisplasia verruciforme[a]	5,8,17,20,36
Localización en las mucosas	
Papiloma oral	6,11
Papiloma laríngeo	6,11
Papiloma conjuntival	11
Condiloma acuminado[b]	6,11
Neoplasia cervical	16,18

Solo se señalan algunos de los genotipos más frecuentes en cada proceso patológico.

[a]La epidermodisplasia verruciforme es una enfermedad congénita muy rara, debida a una mutación en el cromosoma 17. Estos pacientes tienen una gran susceptibilidad a las infecciones por papilomavirus, que les causan lesiones de muy diferente aspecto y pronóstico: desde lesiones semejantes a la pitiriasis versicolor o la dermatosis seborreica, hasta verrugas planas y lesiones carcinomatosas.

[b]Los condilomas acuminados son protuberancias sésiles o pediculadas de tamaño variable situadas en el introito genital, labios, prepucio, piel del pene, así como en localización perianal.

FIGURA 29-3 Verrugas vulgares.

Las verrugas son pequeñas excrecencias rugosas de aspecto característico que se localizan en diversos lugares de la piel sobre todo en las manos y los pies.

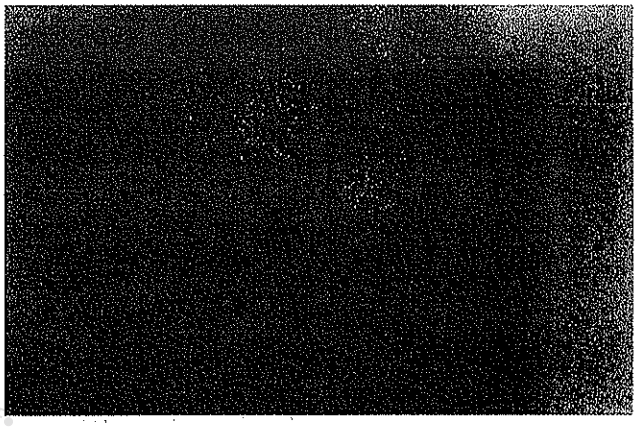


FIGURA 29-4 Condilomas acuminados.

Son verrugas con aspecto de coliflor o cresta de gallo que se localizan casi exclusivamente en el epitelio vulvar y perianal.

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

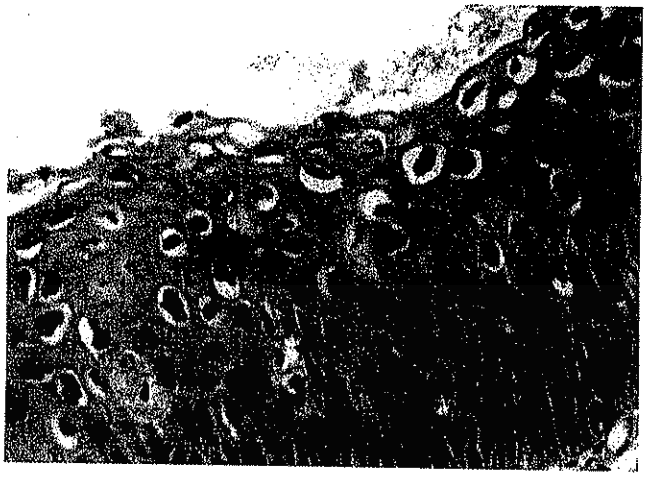


FIGURA 29-5 Lesiones del cérvix uterino.

Las lesiones displásicas del epitelio escamoso del cuello uterino, desde el punto de vista anatomopatológico, se catalogan como lesiones leves (CIN I) y lesiones graves (CIN II y CIN III) que pueden abocar al carcinoma escamoso. El cribado de estas lesiones se hace mediante citología o por la detección de papilomavirus de alto riesgo (16 y 18) (v. **Apéndice 49-1**).

En esta imagen puede observarse una displasia leve del cérvix uterino causada por papilomavirus catalogada como CIN I. Se observa desorganización del tercio inferior del epitelio y alteraciones nucleares con presencia de coilocitos (células vacuoladas, C) en los estratos superiores. Tinción de hematoxilina-eosina (×400).

san papilomas. Entre los papilomavirus que infectan la mucosa genital, algunos genotipos como el 16, el 18 y otros, están implicados en la producción de carcinomas de células escamosas, especialmente del cuello de útero, por lo que se denominan de «alto riesgo oncogénico». Sin embargo, la mayoría de las infecciones por virus pertenecientes a estos genotipos no progresan a tumores malignos y acaban siendo erradicados por las defensas del organismo.

La hiperplasia de la piel y de las mucosas y las neoplasias causadas por los papilomavirus son de patogenia compleja, pero las proteínas E6 y E7 de este virus son elementos muy importantes en el proceso ya que al unirse a las proteínas celulares p53 y Rb, respectivamente, y bloquear su acción facilitan la proliferación celular, puesto que p53 regula la apoptosis y Rb inhibe la proliferación celular (v. **Apéndice 27-1**).

Epidemiología. Los papilomavirus se transmiten principalmente por contacto de la piel de una persona sana con las lesiones de la piel de una persona infectada. Los virus del papiloma, debido a su resistencia pueden transmitirse a través de fómites como toallas o el suelo de las duchas. Las infecciones anogenitales se producen generalmente por transmisión sexual. También pueden producirse infecciones perinatales. Los virus penetran a través de pequeñas excoriaciones de la piel.

Diagnóstico y profilaxis. El diagnóstico de la mayoría de las lesiones causadas por papilomavirus se basa en su aspecto clínico. Los papilomavirus no se propagan en líneas celulares convencionales por lo que su diagnóstico no se hace por cultivo.

Actualmente, los procedimientos utilizados para el cribado del cáncer del cuello uterino asociado a la infección por papilomavirus oncogénicos combinan la citología y las técnicas genéticas.

El principal objetivo del cribado es detectar precozmente las lesiones consideradas precancerosas, y tratarlas para evitar su progresión a cáncer invasivo. Los genotipos que causan estas lesiones con más frecuencia además del 16 y 18 son el 31, 45, 6 y 11.

Hasta hace unos años el cribado de cáncer de cuello uterino se realizaba anualmente por citología cervical (prueba de Papanicolau). Con esta técnica puede detectarse la presencia de células con diferente grado de atipia y de significado diagnóstico (**Figura 29-5** y v. **Apén-**

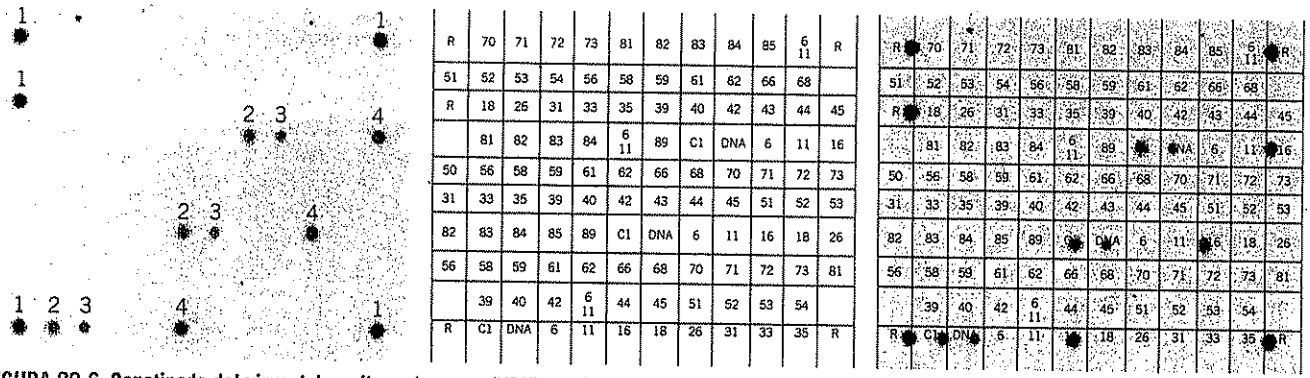


FIGURA 29-6 Genotipado del virus del papiloma humano (VPH) mediante PCR más hibridación en chips.

Mediante esta técnica, la identificación de los principales genotipos de VPH se basa en la amplificación de una secuencia de 450 pares de bases de la región L1 del virus. Esta región está altamente conservada entre los distintos tipos de VPH pero presenta suficientes variaciones como para poder diferenciar cada genotipo mediante hibridación con sondas de captura específicas inmovilizadas en un chip. Los cebadores utilizados en la PCR van marcados con biotina por lo que los productos amplificados quedan también marcados con biotina. La PCR amplifica simultáneamente un control interno y una región de DNA humano (controles). En la fase de hibridación, las sondas de VPH y controles del chip capturan los productos amplificados complementarios marcados con biotina. El revelado se realiza con un conjugado de estreptavidina-peroxidasa que se une a la biotina de los DNA amplificados y capturados en el chip. Al añadir el sustrato de la peroxidasa se produce un precipitado sobre las zonas en la que existe DNA hibridado con la sonda específica.

1: controles de revelado. 2: control interno. 3: control DNA humano. 4: genotipo 16.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

dice 49-1). Gracias a ello se consiguió una importante reducción en la incidencia y mortalidad del carcinoma cervical. Las nuevas técnicas genómicas de detección de DNA y de genotipificación se basan en la amplificación del gen que codifica la proteína mayor de la cápside L1 y posteriormente la hibridación (captura) de los amplicones obtenidos, mediante sondas que se hallan inmovilizadas en tiras de nitrocelulosa o en chips. Cada una de estas sondas posee la secuencia complementaria de las diferentes secuencias de L1 propias de los genotipos de alto riesgo oncogénico.

Estas pruebas son más sensibles que la citología y su valor predictivo negativo está próximo al 100%. Actualmente se considera que los resultados negativos de ambas pruebas, citología y detección de DNA del virus, permiten espaciar con seguridad el período de cribado a 3 años (**Figura 29-6**).

Las vacunas bivalentes (tipos 16 y 18) o tetravalentes (tipos 6, 11, 16 y 18) se están utilizando en programas de prevención de la infección en niñas de 11 a 14 años. Para valorar su eficacia habrá que esperar los resultados a largo plazo ya que otros genotipos oncogénicos podrían desplazar a los genotipos de las vacunas; por lo que no se puede prescindir de las pruebas de cribado.

FAMILIA *PARVOVIRIDAE*

Los virus de la familia *Parvoviridae* son los virus DNA más sencillos entre los que infectan a los animales. Su pequeño genoma hace que algunos parvovirus no puedan replicarse autónomamente, sino asociados a otros virus. En efecto, dentro de esta familia, los virus del género *Dependovirus* requieren la coinfección con otros virus como por ejemplo los virus adenoasociados que se asocian a los adenovirus para replicarse (coinfección). Los *Dependovirus* no causan patología al hombre.

Dentro de esta familia el único patógeno para el hombre es el *Human parvovirus B19* (parvovirus humano B19) que pertenece al género *Erythrovirus*. Es capaz de replicación autónoma, y causa diversas enfermedades.

Parvovirus humano B19

Virología. El parvovirus humano B19 es un virus con un genoma inusual, ya que está formado por DNA monocatenario lineal, presenta una simetría icosaédrica y carece de envoltura; tiene un tamaño muy pequeño de 18-26 nm de diámetro. Se conoce un único serotipo.

El DNA se replica en el núcleo de las células mediante DNA-polimerasas celulares. Es interesante señalar que los capsómeros al formar la cápside en el núcleo, donde tiene lugar el ensamblaje, incorporan separada e individualmente las dos cadenas del DNA monocatenario que se forman durante la replicación, por lo que hay cápsides con la cadena 5'-3' y otras con la cadena complementaria 3'-5'.

Epidemiología. El virus se transmite por vía respiratoria en forma esporádica o epidémica y más frecuentemente al inicio de la primavera. Es estable en el medio ambiente por lo que se puede producir la contaminación a partir de fómites. También se puede transmitir por vía transplacentaria (infección congénita). Las transfusiones pueden ser una fuente de contagio del virus.

La mayoría de la población adulta posee anticuerpos frente al virus lo que indica su elevada prevalencia.

Patología. El B19 inicialmente se multiplica en el epitelio respiratorio, pasa a la sangre, alcanza la médula ósea replicándose en las células progenitoras de la serie roja (eritroblastos) por las que tiene gran afinidad. El receptor para el virus es el antígeno del grupo sanguíneo P que se halla en los eritroblastos, en algunas células epiteliales, en células de la placenta y de tejidos fetales (hígado).

Este virus se ha asociado inequívocamente a cuatro procesos: al eritema infeccioso, a un cuadro de poliartritis aguda, a la anemia aplásica transitoria y a infección fetal. Ya se ha señalado que la infección es muy frecuente y proporciona inmunidad de por vida.

Eritema infeccioso (quinta enfermedad). Es propio de los niños, el cuadro clínico se caracteriza por febrícula, rinitis, dolor de garganta y un eritema rojo brillante en las mejillas («cara abofeteada»); en el cuerpo aparece un eritema menos intenso y puede asociarse una anemia discreta y a artralgias (**Figura 29-7**).

Poliartritis. El virus B19 en los adultos, especialmente en mujeres, puede causar poliartritis en las articulaciones pequeñas de las manos y de los pies.

En la patogenia de ambos cuadros, eritema y artralgias, se hallaría involucrado un mecanismo inmunitario de depósito de complejos inmunes.

Aplasia transitoria. Otro cuadro clínico que se da en personas previamente sanas es la crisis de aplasia transitoria que se manifiesta por anemia (y plaquetopenia)

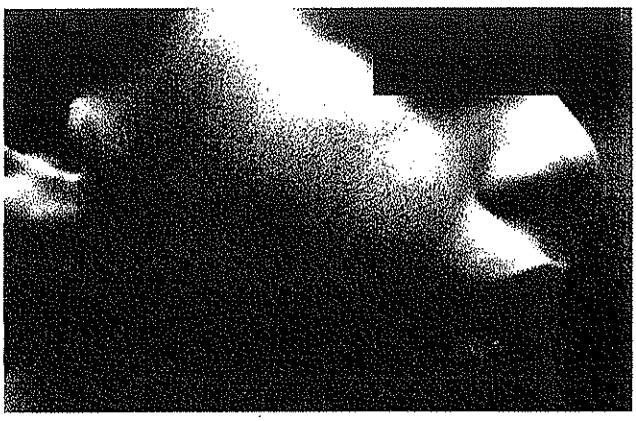


FIGURA 29-7 Eritema infeccioso.
El eritema infeccioso o quinta enfermedad se caracteriza por presentar un cuadro de resfriado con fiebre o febrícula y un exantema corporal discreto, en el que destaca la presencia de un eritema marcado en las mejillas, que recuerda el aspecto de una cara abofeteada.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

transitoria, autolimitada. Sin embargo, en las personas con anemia crónica, como la anemia falciforme, la talasemia y la esferocitosis, al infectarse con el parvovirus B19 pueden presentar anemia persistente.

Las personas con inmunodeficiencias, especialmente en los pacientes infectados por el HIV, en los tratados con quimioterapia antineoplásica o en trasplantados, también pueden presentar anemia crónica, trombopenia o leucocitopenia graves como resultado de la infección persistente del virus B19.

Infección congénita. Si una mujer se infecta por el virus B19 durante el primer o segundo trimestre del embarazo, el virus puede atravesar la placenta e infectar al feto. La infección durante el primer trimestre está asociada con muerte fetal, mientras que durante el segundo trimestre da lugar a hidropesía fetal. La hidropesía fetal se manifiesta como un edema masivo del feto y es secundaria a la insuficiencia cardíaca congestiva desencadenada a su vez por la anemia grave causada por la destrucción de los eritroblastos infectados por el B19 en el feto. Las infecciones durante el tercer trimestre no originan manifestaciones clínicas importantes.

Diagnóstico. La quinta enfermedad y la anemia aplásica se diagnostican detectando anticuerpos de la clase IgM específicos para el virus. El DNA vírico en sangre o en el líquido amniótico puede detectarse por técnicas de amplificación genómica.

Tratamiento. No existe un tratamiento específico para la infección por el parvovirus B19.

Bocavirus

Es un virus de la familia *Parvoviridae* descrito por primera vez en el año 2005 como agente de infecciones de las vías respiratorias inferiores en niños; la infección a menudo se acompaña de fiebre alta y diarrea. Clínicamente parece que los niños afectados son mayores que en el caso de infecciones por el virus respiratorio sincitial. Actualmente se acepta su papel como patógeno respiratorio, pero se desconocen aún muchos aspectos de la epidemiología y patogenia de las infecciones causadas por este virus, en parte debido a su frecuente coaislamiento con otros virus patógenos y a su largo período de eliminación posterior.

ASPECTOS DE INTERÉS

- ¿Cuál es la estructura básica de los adenovirus? ¿Recuerdas qué estructura antigénica se utiliza para la clasificación de los adenovirus en serotipos?
- ¿Recuerdas qué es el mRNA pre-mensajero (pre-mRNA) y su relación con en el adenovirus?
- ¿Cuáles son los principales síndromes clínicos causados por los adenovirus?
- Los adenovirus son junto a los enterovirus los dos agentes víricos que causan infecciones oculares con mayor frecuencia y con transmisibilidad muy elevada. ¿Recuerdas las formas clínicas de las infecciones oculares causadas por adenovirus? ¿Puedes evaluar el pronóstico de cada una de ellas?
- La mayoría de los serotipos de adenovirus causan enteritis, como se demuestra por el hecho de que se detectan con frecuencia en las muestras de heces de pacientes con procesos diarreicos. ¿Es cierta esta afirmación?
- ¿Cuáles son las localizaciones más frecuentes de las verrugas y los papilomas causados por papilomavirus?
- ¿Cuál es la localización más frecuente de los adenocarcinomas causados por papilomavirus?
- La gran frecuencia de adenocarcinomas causados por estos virus se debe a que cualquiera de los más de cien genotipos existentes los pueden producir. ¿Estás de acuerdo con esta afirmación?
- El parvovirus humano B19 es un virus DNA icosaédrico y desnudo que se sitúa entre los virus de tamaño más pequeño que infectan al hombre (media de 20 nm).
- Es curioso el hecho de que el DNA del parvovirus sea monocatenario. Sin embargo, para su replicación se produce un DNA bicatenario. ¿Podrías ampliar el estudio de este proceso replicativo que es muy interesante?
- El parvovirus humano B19 causa cuatro procesos patológicos clínicamente diferenciados. ¿Cuáles son?

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 30 Virus DNA con envoltura

- Familia *Herpesviridae*
- Familia *Poxviridae*

SECRETARÍA DE Material de Estudio

FAMILIA *HERPESVIRIDAE*

En la familia *Herpesviridae* los herpesvirus humanos están agrupados en tres subfamilias que contienen ocho especies de virus patógenos para el hombre. La subfamilia *Alphaherpesvirinae* incluye a los virus del herpes simple 1 y del herpes simple 2 y al virus de la varicela-zóster; la *Betaherpesvirinae* al citomegalovirus y a los herpesvirus 6 y 7 y la *Gammaherpesvirinae* al virus de Epstein-Barr, y al herpesvirus 8 (**Tabla 30-1**).

Virología. Todos los miembros de esta familia son similares estructuralmente. Su genoma esta formado por DNA de doble cadena, que en el virión es lineal, pero cuando infecta las células se circulariza. Tienen una cápside icosaédrica rodeada por una envoltura lipídica en la que hay diferentes glucoproteínas. Entre la cápside y la envoltura existe una zona denominada tegumento o matriz formada por diferentes proteínas que intervienen en los procesos iniciales de la replicación. El tamaño de los viriones oscila entre 160 a 300 nm de diámetro.

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 30-1

Familia *Herpesviridae*. Virus de interés en patología humana

Subfamilia/Género	Especie	Nombre común	Patología
Alphaherpesvirinae			
Simplexvirus	*Human herpesvirus 1* (HHV-1)	Virus del herpes simple 1 (VHS-1)	Herpes simple
	Human herpesvirus 2 (HHV-2)	Virus del herpes simple 2 (VHS-2)	Herpes simple
Varicellovirus	*Human herpesvirus 3* (HHV-3)	Virus de la varicela-zóster (VVZ)	Varicela y herpes zóster
Betaherpesvirinae			
Cytomegalovirus	*Human herpesvirus 5* (HHV-5)	Citomegalovirus humano (CMV)	Síndrome mononucleósico Infecciones congénitas
Roseolovirus	*Human herpesvirus 6* (HHV-6)	Herpesvirus humano 6 (HVH-6)	Exantema súbito. Anemia
	Human herpesvirus 7 (HHV-7)	Herpesvirus humano 7 (HVH-7)	Febrícula? Exantema?
Gammaherpesvirinae			
Limphocryptovirus	*Human herpesvirus 4* (HHV-4)	Virus de Epstein-Barr (VEB)	Mononucleosis infecciosa Tumores malignos
Rhadinovirus	*Human herpesvirus 8* (HHV-8)	Herpesvirus humano 8 (HVH-8)	Sarcoma de Kaposi

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

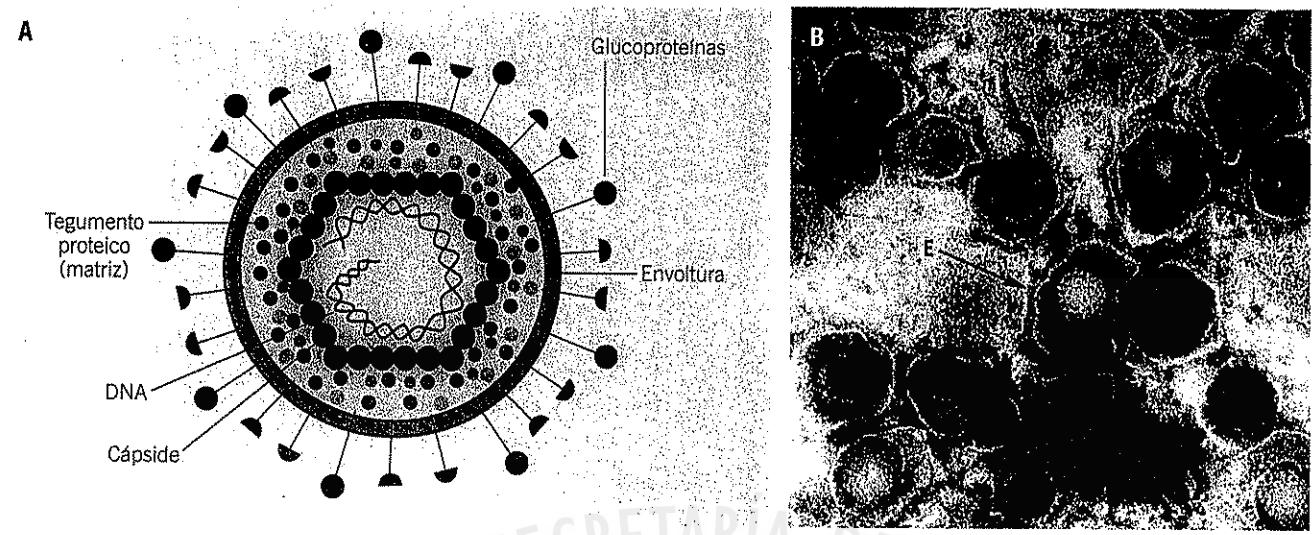


FIGURA 30-1 Estructura de los herpesvirus.

A. Esquema de la estructura de los herpesvirus. Se observa el genoma del virus formado por dsDNA lineal; la nucleocápside de simetría icosaédrica, la matriz (o tegumento) con diversas proteínas y la envoltura con diversas glucoproteínas insertadas.

B. Microfotografía electrónica del virus. Se observan numerosos viriones del herpes simple con la cápside (C) y la envoltura (E).

Como otros virus envueltos, los herpesvirus son lábiles y sensibles a la desecación, al pH ácido y a los detergentes (**Figura 30-1**).

A pesar de la semejanza de los diferentes herpesvirus en su estructura, en su replicación y en otros aspectos de su biología, la homología genómica entre los diferentes virus de la familia es sorprendentemente baja; incluso dentro de la misma especie pueden establecerse diferencias genómicas mediante enzimas de restricción lo que permite efectuar estudios epidemiológicos (v. cap. 9, «Enzimas de restricción»).

Tras la adherencia de las glucoproteínas de la envoltura de los virus a sus receptores en las células, la nucleocápside penetra por fusión de las membranas vírica y celular, aproximándose a la membrana nuclear y liberando el DNA al interior del núcleo. La transcripción se produce por acción de la polimerasa celular (RNA-polimerasa II). La replicación tiene lugar en el núcleo, por acción de una DNA-polimerasa de codificación vírica.

El ensamblaje de los diversos componentes para formar la nucleocápside se produce en el núcleo. El proceso de envoltura es complejo, primero tiene lugar en la membrana nuclear interna, después la nucleocápside es desenvuelta para volver a envolverse en la membrana del retículo endoplásmico, siendo liberado los viriones al exterior por exocitosis.

Los herpesvirus son virus persistentes, durante la latencia el DNA del virus esta circularizado en el núcleo y los únicos productos sintetizados en cantidad significativa son fragmentos transcritos de DNA a los que se considera intrones, por tanto no codificantes que participarían en la regulación y el mantenimiento de la latencia.

Patogenia. Cada especie de herpesvirus infecta en el hombre a distintos tipos de células y como consecuencia da lugar a diferentes cuadros clínicos. En efecto, la enfermedad aguda que sigue a la infección inicial (infección primaria o primoinfección) es característica de cada especie de virus: los virus del herpes simple producen vesículas en la boca, en los labios y en los genitales externos, el de la varicela causa esta enfermedad caracterizada por la aparición de vesículas en todo el cuerpo y el virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus causan un cuadro de mononucleosis. Sin embargo, con frecuencia, la infección primaria por estos virus es asintomática, excepto el de la varicela que en la gran mayoría de los casos da lugar a manifestaciones clínicas.

Tras la infección, los virus permanecen latentes durante toda la vida en diferentes células del organismo lo que constituye una característica muy importante de todos los miembros de esta familia. Cuando el paciente se expone a un estimulo reactivante como la fiebre, cambios hormonales, traumatismos, estrés, inmunodepresión y otros factores, se activa la multiplicación vírica causando una enfermedad que con frecuencia presenta un cuadro clínico diferente al de la infección primaria. Cuando el motivo de la reactivación es la inmunodepresión la enfermedad puede ser grave (**Tabla 30-2**).

Algunos herpesvirus, como los del herpes simple 1 y 2, el de la varicela y en particular el citomegalovirus, pueden atravesar la barrera placentaria infectando al feto y causando infección congénita.

El virus de Epstein-Barr y el herpesvirus humano 8 poseen capacidad oncogénica, el primero causa el linfoma de Burkitt y otros linfomas así como el carcinoma nasofaríngeo y el segundo el sarcoma de Kaposi.

El efecto citopático de los herpesvirus sobre las células, tanto las de los tejidos infectados como en las cultivadas *in vitro* son diferentes según la especie; pero en general las células infectadas tienen inclusiones intranu-

SECRETARÍA DE Material de Estudio CEEM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 30-2

Características de las infecciones por herpesvirus humanos

Virus	Vías de transmisión	Infección primaria[a]	Lugar de latencia más frecuente	Infección recurrente
Alphaherpesvirinae				
VHS-1 (HHV-1)	• Secreciones respiratorias y saliva	• Gingivoestomatitis	Ganglio sensitivo del trigémino	• Herpes labial • Queratitis • Encefalitis
VHS-2 (HHV-2)	• Contacto sexual • Infección perinatal	• Herpes genital • Infección perinatal diseminada	Ganglios sensitivos lumbosacros	• Herpes genital • Meningitis
VVZ (HHV-3)	• Secreciones respiratorias y saliva	• Varicela	Ganglios sensitivos craneales o torácicos	• Herpes zóster
Betaherpesvirinae				
CMV (HHV-5)	• Secreciones (saliva, orina, etc.) • Contacto sexual • Infección intrauterina • Transfusiones	• Mononucleosis • Infección congénita (transplacentaria)	Células linfoides, monocitos y células epiteliales	• En pacientes inmunodeprimidos: retinitis, diseminación sistémica: colitis, neumonía, encefalitis
HHV-6	• Secreciones	• Exantema súbito (roséola) • Mononucleosis y linfadenopatía en adultos	Linfocitos T, monocitos y células epiteliales	• En pacientes inmunodeprimidos: encefalitis, diseminación sistémica
HHV-7	• Secreciones orofaríngeas	• Fiebre • Leucopenia	Linfocitos T	• Indeterminado
Gammaherpesvirinae				
VEB (HHV-4)	• Secreciones orofaríngeas	• Mononucleosis infecciosa	Linfocitos B	• Afectación sistémica[b] • Diversas neoplasias
HHV-8	• Sexual o trasplante de órgano	• No determinado	Indeterminado	• Sarcoma de Kaposi

[a]Excepto en la varicela, la mayoría de las infecciones primarias son asintomáticas.
[b]La relación entre la infección por el VEB y el síndrome de la «fatiga crónica» no está bien establecida.

cleares que pueden observarse mediante tinciones específicas. Algunos virus como el citomegalovirus forman también inclusiones citoplasmáticas. La destrucción celular puede ser precoz (1-2 días, herpes simple) o tardía (6-10 días, citomegalovirus).

Epidemiología. Los virus de la familia *Herpesviridae* se caracterizan por infectar a la mayoría de la población. Es muy habitual su eliminación continua y asintomática por lo que la transmisión es mucho más frecuente durante los períodos de latencia clínica que durante los de enfermedad activa, excepto el virus de la varicela que solo se transmite durante la enfermedad.

La transmisión se produce por contacto directo con la saliva, pero el virus de la varicela también se transmite a pequeñas distancias por gotitas de secreciones respiratorias. El virus del herpes simple y el citomegalovirus pueden transmitirse por contacto sexual. Los virus del herpes simple, de la varicela y el citomegalovirus pueden causar infección perinatal. El citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr pueden transmitirse a través de transfusiones y de órganos trasplantados.

Virus del herpes simple 1 y 2

Los virus del herpes simple incluyen dos especies claramente diferenciadas *Human herpesvirus 1* y *2*, que poseen las características generales de los herpesvirus. La homología genética entre ambos es relativamente baja, situándose alrededor del 50%. Muestran reacción serológica cruzada, pero algunas proteínas como las glucoproteínas G (G1 y G2) son específicas para cada especie y permiten diferenciarlas antigénicamente.

Patología

Infección primaria. El virus del herpes simple 1 infecta la mucosa orofaríngea de forma asintomática o bien causa lesiones vesiculosas en las encías y en la mucosa oral (gingivoestomatitis) o en la faringe (faringitis vesiculosa) (**Figura 30-2**).

El virus del herpes simple 2 causa el herpes genital caracterizado por la aparición de vesículas en el prepucio, glande, vulva, vagina, cérvix y en la región perianal. Se transmite por contacto sexual.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

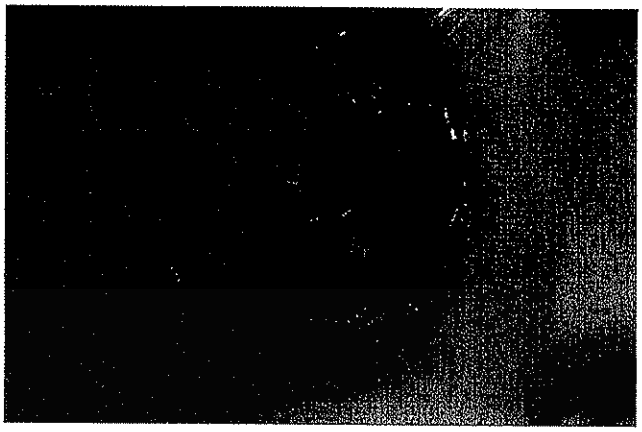


FIGURA 30-2 Gingivoestomatitis herpética.
Lesiones vesiculares gingivales y de la mucosa labial en un niño, correspondientes a una gingivoestomatitis herpética que es la primoinfección por el virus del herpes simple 1.

FIGURA 30-3 Herpes labial.
Lesión vesiculosa característica de la reactivación del herpes simple, generalmente causado por el virus del herpes simple 1.

En ambos casos las lesiones son vesiculares relativamente pequeñas y dolorosas, se rompen para formar úlceras y después costras, curando sin dejar lesiones residuales.

Aunque el VHS-1 produce con mayor frecuencia infecciones en la mucosa oral, labios y cara y el VHS-2 en los genitales, cabe precisar que ambos virus pueden producir infecciones orales y genitales.

Otras localizaciones menos frecuentes de las infecciones herpéticas son los panadizos periungueales, las lesiones en el tórax u otras zonas de la piel (herpes del gladiador) y las infecciones esofágicas.

Latencia. Desde el epitelio oral o genital el virus asciende a través de los axones neuronales que inervan esas zonas afectadas, hasta alcanzar el cuerpo de las neuronas sensitivas situadas en el ganglio del trigémino para las lesiones orofaciales y los ganglios lumbosacros para las genitales; donde permanecen en latencia.

Reactivaciones. La reactivación de los virus del herpes simple latentes se produce por diferentes estímulos como son el sol intenso (radiación UV), la menstruación, el estrés síquico o físico, la fiebre o la inmunosupresión producida por diversas causas, como terapéuticas biológicas, trasplante de progenitores hematopoyéticos y de órganos sólidos, etc., así como en diversas infecciones, siendo clásico el herpes labial en la neumonía neumocócica.

Cuando los virus se reactivan, descienden desde el cuerpo de las neuronas por los axones hasta la piel o las mucosas para producir lesiones vesiculares, como son el herpes labial o el herpes genital. Estas lesiones en las personas inmunocompetentes son circunscritas dolorosas, pero en general evolucionan rápidamente a la curación (**Figura 30-3**).

Las infecciones primarias y las reactivaciones que se producen en pacientes con inmunosupresión importante suelen ser graves. Se producen lesiones cutáneomucosas extensas y/o una diseminación sistémica con lesiones viscerales graves (**Recuadro 30-1**).

Epidemiología

Las infecciones causadas por los virus del herpes simple 1 y 2, son muy frecuentes. Del 70 al 90% de los adultos están infectados por VHS-1 y el 20% por el VHS-2. Los virus debido a su labilidad se transmiten por contacto directo (beso o contacto sexual) con frecuencia desde personas asintomáticas que lo excretan.

Las infecciones primarias en la piel (herpes del gladiador y panadizos periungueales) se producen por el contacto con lesiones herpéticas activas de la piel de otras personas Las queratitis se suelen producir por autoinoculación. La infección perinatal se produce a través de las secreciones del cérvix en mujeres que son excretoras asintomáticas o con una infección genital activa.

Diagnóstico y tratamiento

Diagnóstico. La observación de la extensión de una muestra de líquido vesicular o del exudado de la úlcera teñida por el método de Giemsa permite detectar las inclusiones intranucleares (cuerpos de inclusión de tipo A de Cowdry) que son propias de las infecciones por los virus del herpes simple 1 y 2 y de la varicela-zóster. La técnica de inmunofluorescencia utilizando anticuerpos marcados es la de elección para efectuar el diagnóstico directo.

El diagnóstico también puede hacerse por cultivo celular ya que la acción citopática consistente en la formación de sincitios y la lisis celular suele aparecer en alrededor de un día. La identificación en los cultivos positivos se hace por detección de los antígenos específicos mediante técnicas de inmunofluorescencia, procedimiento semejante al utilizado para el diagnóstico directo (v. **Figuras 10-10** y **10-11**).

Aunque la clínica y las exploraciones por técnicas de imagen pueden sugerir la existencia de una encefalitis herpética, el diagnóstico definitivo se efectúa por

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 30-1
Infecciones graves causadas por virus del herpes simple 1 y del herpes simple 2

La mayoría de las infecciones primarias causadas por los virus de la familia *Herpesviridae* en personas inmunocompetentes son asintomáticas o tienen una evolución autolimitada, como la gingivoestomatitis herpética (VHS-1), la mononucleosis infecciosa (VEB) o el exantema súbito (HHV-6).

Las reactivaciones de estos virus en personas inmunocompetentes tienen una localización circunscrita y buen pronóstico como sucede en el herpes labial, el herpes genital o el zóster, aunque, efectivamente, son procesos muy molestos (**Tabla 30-2**).

Sin embargo, las reactivaciones en pacientes inmunodeprimidos como los trasplantados, los pacientes con tratamientos inmunosupresores o citostáticos y pacientes con sida son graves, con afectación sistémica de uno o varios órganos.

En el caso de las infecciones por los virus del herpes simple, en determinadas circunstancias como las que se señalan a continuación, la enfermedad puede ser grave y de mal pronóstico.

Eccema herpético. Se produce en personas con eccema o quemaduras extensas en las que se multiplica el virus. Es muy grave y difícil de controlar, y puede ser el origen de una afectación sistémica, por lo que debe evitarse el contacto de los pacientes con estas enfermedades con las personas afectadas por lesiones herpéticas.

Queratitis herpética. La lesión corneal casi siempre está limitada a un solo ojo y está causada preferentemente por el VHS-1. Pueden producirse recurrencias causando afectación del estroma corneal que da lugar a opacificación y ceguera. La lesión empeora cuando se administran corticoides tópicos.

Meningoencefalitis herpética. Producida durante la primoinfección o una reactivación se presenta de forma esporádica en personas de todas las edades con dos picos de mayor incidencia entre los 5-20 años y después de los 50. Afecta al lóbulo temporal. Presenta una elevada tasa de letalidad y en los pacientes que sobreviven causa con frecuencia secuelas neurológicas graves.

La encefalitis está producida más frecuentemente por el VHS-1 y la meningitis por el VHS-2.

Herpes neonatal. Está causado principalmente por el VHS-2. Se origina por contacto con lesiones vesiculares en el canal del parto. Puede dar lugar a varios cuadros clínicos, como amplias lesiones cutaneomucosas, encefalitis y diseminación a través de una viremia que afecta al pulmón, al hígado y al sistema nervioso central. El pronóstico de la enfermedad es infausto y en caso de sobrevivencia aparecen secuelas graves.

Pacientes inmunodeprimidos. Las infecciones o reactivaciones de los virus del herpes simple, en pacientes inmunodeprimidos por desnutrición, por tratamiento con inmunosupresores o por el sida dan lugar a diseminaciones que afectan al pulmón, esófago y mucosa intestinal. El pronóstico es grave dependiendo de la intensidad y la duración de la inmunosupresión.

pruebas genéticas (PCR) en una muestra de líquido cefalorraquídeo. Estas técnicas también pueden utilizarse para el diagnóstico de infecciones en otras localizaciones como las cutáneas y mucosas.

Tratamiento. El aciclovir y sus derivados son los antivíricos utilizados para las infecciones por estos virus. El medicamento específico, la vía y la dosis dependen del proceso. Ante la sospecha de infección grave el tratamiento debe instaurarse de una manera precoz.

Virus de la varicela-zóster

El virus de la varicela-zóster (VVZ, *Human herpesvirus* 3) es semejante estructural y morfológicamente a los otros herpesvirus, pero es antigénicamente diferente y posee un único serotipo. En la infección primaria el virus causa la varicela y cuando se reactiva causa el zóster.

Patogenia. Durante la varicela el virus se transmite muy eficazmente mediante gotitas de saliva y secreciones respiratorias (aerosoles) alcanzando la vía respiratoria de las personas sanas en cuya mucosa y en los ganglios regionales tributarios se multiplica. A partir de esa localización se produce una viremia, tras la que se localiza y replica en el hígado y el bazo para causar una segunda viremia mediante la cual el virus se localiza en la piel y las mucosas, dando lugar a las lesiones cutáneo-mucosas típicas de la varicela.

El virus desde la piel asciende por los axones neuronales hasta el cuerpo de las neuronas de los ganglios sensitivos de la médula espinal y del trigémino, donde quedan en latencia y desde donde se producirá la reactivación.

Clínica. La varicela se caracteriza por faringitis y aparición del típico exantema papulovesicular en la mucosa oral y en la piel. Las lesiones vesiculares cutáneas se inician en el tronco y se extienden a la cabeza y las extremidades. Estas vesículas se ulceran y posteriormente forman costras. Es característico de la varicela la aparición de varias oleadas de lesiones cutáneas; por lo que pueden observarse simultáneamente lesiones papulosas, vesiculosas y costrosas a diferencia de las de la viruela que todas están en el mismo estadio (**Figura 30-4**).

La varicela es una enfermedad de la infancia, altamente contagiosa y relativamente benigna. La enfermedad es más grave en los adultos. En los que puede producirse neumonía, aunque esta complicación es más frecuente en las infecciones neonatales y en inmunodeprimidos. La encefalitis es una complicación muy infrecuente, pero grave. La infección neonatal tiene carácter de infección sistémica con un pronóstico grave y en caso de curación deja secuelas permanentes.

En los pacientes inmunodeprimidos se produce una infección diseminada con afectación visceral muy grave.

Reactivación. El virus, desde su reservorio en los ganglios sensitivos craneales, torácicos o lumbosacros se reactiva y causa el herpes zóster, que es la forma re-

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

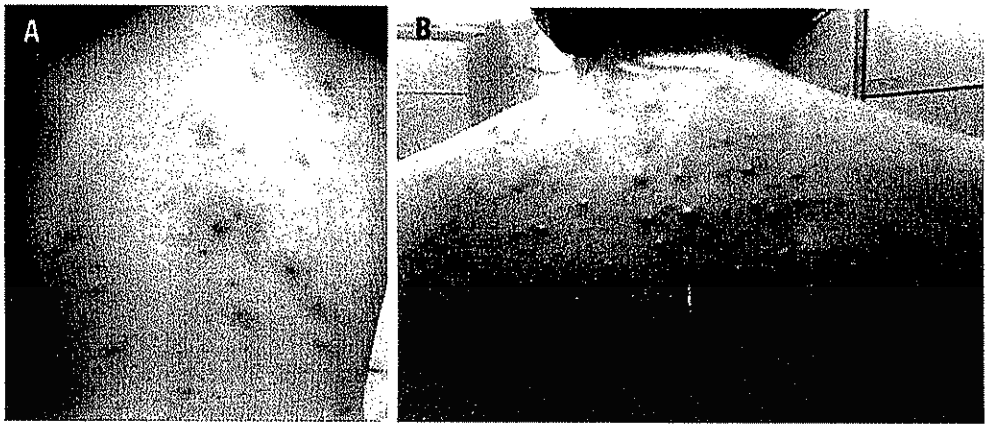


FIGURA 30-4 Varicela.
La varicela se caracteriza por la aparición de lesiones en oleadas, por lo que coexisten pequeñas lesiones vesiculares, ulceradas y costrosas (signo del cielo estrellado). La enfermedad en los niños (**A**) suele ser más benigna que en los adultos (**B**).

currente de la enfermedad. La reactivación tiene lugar en un ganglio sensitivo, ocasionando la migración del virus hacia la piel, localizándose únicamente en la zona inervada por los nervios de ese ganglio (metámera), produciendo las lesiones vesiculares circunscritas a ese territorio acompañadas del dolor propio del zóster (**Figura 30-5**).

La neuralgia que aparece tras el zóster en alrededor de un tercio de los pacientes, puede durar años y ser debilitante.

El zóster suele darse en pacientes inmunodeprimidos; pero también puede aparecer en personas inmunocompetentes y entre ellas es más frecuente en los ancianos.

En los pacientes que tienen una inmunodepresión intensa, el cuadro clínico de la reactivación no se asemeja al zóster sino que recuerda a la varicela ya que las lesiones vesiculares se extienden por todo el territorio cutáneo siendo frecuente la difusión del virus afectando a varios órganos, incrementándose la tasa de letalidad. La aparición de la varicela o el zóster en un hospital constituye un peligro potencial y grave para los pacientes inmunodeprimidos, por lo que debe aislarse a los pacientes para evitar la transmisión.

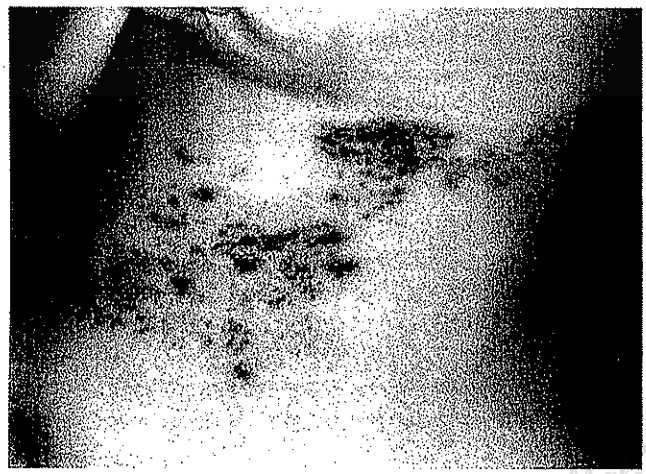


FIGURA 30-5 Herpes zóster.
La reactivación de la varicela causa el herpes zóster, en el que las lesiones aparecen a lo largo de una metámera nerviosa.

Diagnóstico. La mayoría de las veces el diagnóstico es clínico. El diagnóstico virológico tradicionalmente se ha realizado observando las lesiones citopáticas características (cuerpos de inclusión y sincitios) en una extensión de una muestra tomada de la base de las vesícula, teñida por el método de Giemsa (técnica de Tzanck).

El virus puede aislarse en cultivos celulares e identificarse con anticuerpos fluorescentes específicos, pero los resultados, obtenidos a los 3-7 días, son tardíos en relación a las técnicas rápidas inmunológicas y genéticas que son de elección. Entre ellas destacan la detección de antígeno, mediante tinción con anticuerpos fluorescentes específicos, de las extensiones tomadas de la base de la lesión y las técnicas genéticas (PCR) que se han aplicado con éxito a muestras vesiculares y otras.

La detección de anticuerpos frente al virus de la varicela, mediante pruebas serológicas se utiliza para determinar el estado inmunitario de una persona frente al virus.

Tratamiento. En los niños inmunocompetentes no es necesario el tratamiento antivírico de la varicela. En los neonatos, los mayores de 10 años y las personas inmunodeprimidas, la varicela o el zóster deben tratarse con aciclovir o sus derivados. Los pacientes inmunodeprimidos tras un contacto de riesgo deben ser protegidos con la administración de inmunoglobulina específica.

La forma principal de prevención para la población general es la vacuna con virus vivo atenuado que no puede administrarse a los pacientes inmunodeprimidos.

Citomegalovirus

Virología. El citomegalovirus (CMV, *Human herpesvirus* 5) es estructuralmente similar a los otros herpesvirus y presenta un único serotipo; además, constituye una especie genéticamente muy homogénea.

Epidemiología. El citomegalovirus se transmite por diversos mecanismos, el más común es por contacto íntimo a través de la saliva. En los adultos también se transmite por vía sexual. Asimismo, puede transmitirse mediante

Material de Estudio
CECIM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

transfusiones sanguíneas y a través de órganos trasplantados. El feto puede infectarse por vía transplacentaria.

Se trata de un virus muy difundido a nivel mundial; más del 80% de la población adulta tiene anticuerpos frente a él.

Clínica. Habitualmente la primoinfección es asintomática o bien origina un síndrome mononucleósico leve, caracterizado por faringitis, poliadenomegalias y exantema junto a una linfomonocitosis sanguínea.

Tras la primoinfección el citomegalovirus puede permanecer latente en muy diversas células y tejidos, tanto linfocitos y monocitos, como células endoteliales vasculares, células de las glándulas salivales, del riñón, del pulmón de los músculos voluntarios y otras. Esto explica, junto a la difusión sanguínea, las diferentes localizaciones de la infección en las reactivaciones.

En efecto, el CMV reviste una especial relevancia como patógeno oportunista en pacientes inmunodeprimidos, en los que produce infecciones sistémicas, especialmente neumonitis y hepatitis. En los pacientes con sida u otros procesos que causan inmunodepresión importante, el CMV en su difusión sistémica infecta comúnmente el pulmón ocasionando una neumonía grave, el tubo digestivo produciendo una diarrea sanguinolenta y la retina ocasionando una retinitis que si no se trata puede causar ceguera.

El citomegalovirus se transmite por vía transplacentaria siendo la causa vírica más frecuente de enfermedades congénitas. La afectación fetal se produce cuando la madre padece una infección primaria y raramente durante las reactivaciones. El proceso patológico en el feto oscila desde la muerte hasta un cuadro con hepatoesplenomegalia, microcefalia y coriorretinitis que pueden producir retardo mental, sordera o anomalías de la visión.

Diagnóstico. Las muestras remitidas para estudio microbiológico más frecuentes provienen de pacientes inmunodeprimidos; son muestras pulmonares o sanguíneas, estas últimas para determinar la carga vírica. En las mujeres embarazadas se estudia el líquido amniótico para descartar la infección congénita. Para efectuar el diagnóstico por cultivo ha de tenerse en cuenta que el CMV solo se multiplica en cultivos celulares de fibroblastos diploides y lo hace muy lentamente. La identificación se efectúa por las características del efecto citopático y se confirma mediante técnica de inmunofluorescencia. Se pueden conseguir resultados más rápidos mediante la técnica del *shell vial* que consiste en centrifugar la muestra sobre las células, lo que acelera la adherencia y penetración de los virus y examinando los cultivos a las 48-72 h mediante inmunofluorescencia indirecta, para detectar el virus aunque no se observen alteraciones citopáticas (**Figura 30-6** y **30-7**).

La detección de DNA por PCR en fluidos corporales (sangre, LCR o líquido amniótico) es rápida y útil para el diagnóstico.

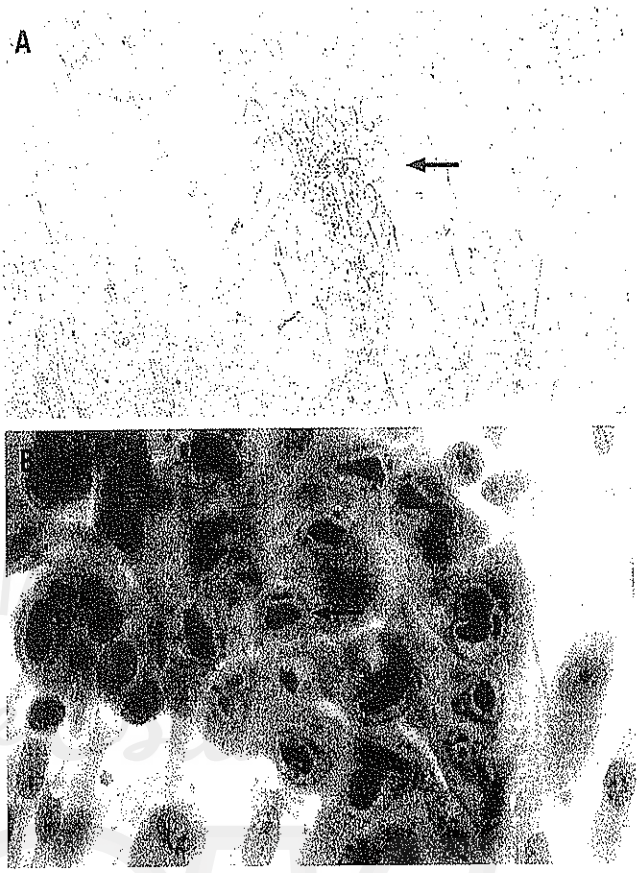


FIGURA 30-6 Efecto citopático de citomegalovirus.

A. Se observan focos circunscritos de células lesionadas por la acción de citomegalovirus (efecto citopático).

B. Se observan las inclusiones intranucleares eosinófilas centrales rodeadas por un halo claro, características de citomegalovirus (ojo de búho).

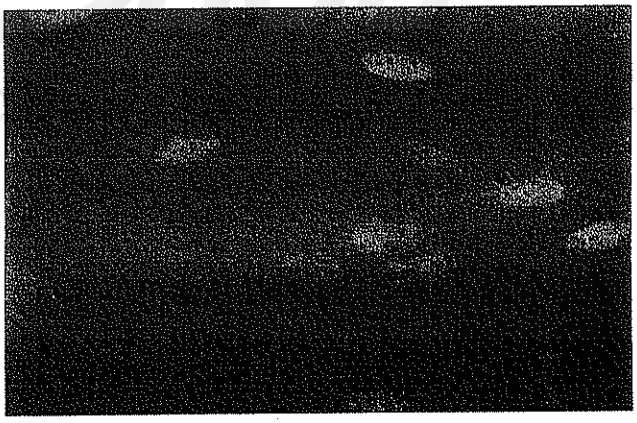


FIGURA 30-7 Citomegalovirus. *Shell vial*.

En un cultivo efectuado por la técnica de *Shell vial* la tinción realizada a las 24 h mediante anticuerpos marcados con fluoresceína permite detectar la presencia de citomegalovirus antes de la aparición del efecto citopático. En este cultivo positivo se observan en las células los núcleos fluorescentes.

La carga vírica determinada mediante la detección de la proteína pp65 de la matriz del virus en los leucocitos de la sangre periférica por inmunofluorescencia o alternativamente del DNA del virus por PCR en tiempo real, son técnicas recomendadas para el seguimiento de

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

la enfermedad diseminada y el control del tratamiento en pacientes inmunodeprimidos.

La detección del virus en la saliva o la orina no indica por sí misma la existencia de patología asociada ya que el virus se elimina durante largos períodos en personas asintomáticas. El aislamiento del virus a partir de la sangre es significativo de infección activa.

La seroconversión es el mejor marcador serológico para el diagnóstico de una infección primaria por CMV. La presencia de IgM específica también indica la existencia de una infección actual. Sin embargo, la serología no es útil para el diagnóstico de las reactivaciones.

Tratamiento. En las personas sanas las infecciones benignas no requieren tratamiento. El ganciclovir y sus derivados y foscarnet (ácido fosfonofórmico) están autorizados para el tratamiento de enfermedades específicas asociadas a la infección por CMV en pacientes inmunodeprimidos. En la coriorretinitis puede ser necesaria la administración intraocular del antivírico.

No se dispone de una vacuna frente a este virus.

Herpesvirus humano 6

El HHV-6 se aisló por primera vez a partir de cultivos de linfocitos T obtenidos de la sangre de pacientes con sida y se identificó como un herpesvirus por su morfología característica. Al igual que el CMV, con el que tiene gran semejanza en la organización de su genoma, es un virus linfótropo y ubicuo. El 80% de los lactantes a los 2 años se han infectado con el virus y casi un 100% de la población adulta está infectada. Se transmite con la saliva. En 1988 se asoció serológicamente con la roséola (exantema súbito o sexta enfermedad) que es una enfermedad exantemática (**Figura 30-8**).

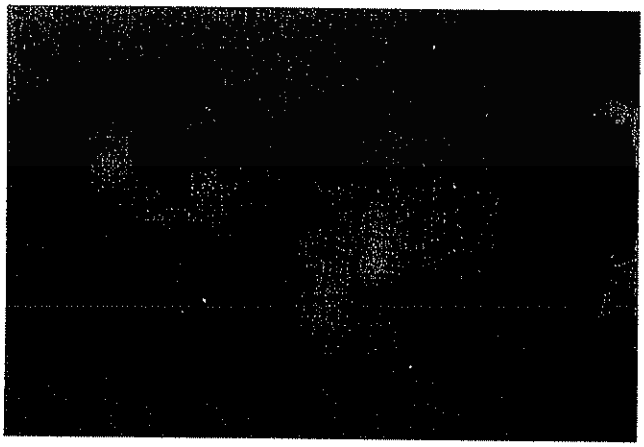


FIGURA 30-8 Exantema súbito o roséola (sexta enfermedad).

Es una enfermedad propia de la infancia causada por el herpesvirus humano 6 (HHV-6). Se caracteriza porque tras 4 a 6 días de incubación aparece fiebre elevada que dura 3 días y desaparece bruscamente. Un día después aparece el exantema morbiliforme, aunque muy tenue, que se inicia por el tronco y se extiende al resto del cuerpo, desapareciendo sin que la enfermedad cause complicaciones.

El HHV-6 también puede provocar un síndrome mononucleósico y linfadenomegalias en adultos. Existen dos variantes antigénicas del HHV-6, la A y la B. El exantema súbito o roséola parece deberse con mayor frecuencia a la variante B.

Este virus establece una infección latente en los linfocitos T y los monocitos. Como sucede con el CMV, la replicación de HHV-6 está controlada por la inmunidad celular. El virus puede activarse en pacientes con trasplantes de médula ósea, trastornos linfoproliferativos o con tratamiento inmunosupresor ocasionando infecciones diseminadas semejantes a las del citomegalovirus. La encefalitis por HHV-6 da lugar a un cuadro grave asociado a elevada mortalidad y característico del paciente trasplantado.

Herpesvirus humano 7

El HHV-7 se aisló en 1990 a partir de linfocitos T procedentes de un paciente con sida que también estaba infectado por el HHV-6. Su acción patógena no ha sido precisada. Es probable que en algunos casos, en la primoinfección se produzca febrícula y en otros un exantema discreto (roséola). La coinfección con otros virus, como el virus de la inmunodeficiencia humana, el HHV-6, y el citomegalovirus hace difícil atribuirle las manifestaciones clínicas observadas.

Virus de Epstein-Barr

El virus de Epstein-Barr (VEB; *Human herpesvirus* 4) causa la mononucleosis infecciosa y es un cofactor esencial para la producción de algunos linfomas y del carcinoma nasofaríngeo. Infecta a los linfocitos B y permanece latente en ellos toda la vida. La transmisión se produce a través de la saliva, por contacto íntimo, como en otros herpesvirus, pero este tipo de transmisión se ha particularizado en este virus y la enfermedad se conoce como «enfermedad del beso».

Virología. El VEB estructuralmente posee las características generales de los herpesvirus. En su envoltura la glucoproteína 350/220 actúa como adhesina, uniéndose a su receptor específico el CD21, que se halla en las células del epitelio faríngeo y especialmente de los linfocitos B (el CD21 es el receptor del factor del complemento C3d que procede de la hidrólisis del C3b) y tras su adhesión, la nucleocápside penetra al interior de las células.

En este virus se han estudiado con detalle los diversos antígenos que se expresan en las células infectadas, lo que ha permitido diferenciar mediante pruebas serológicas el estadio replicativo o latente en que se encuentra el virus. En las fases de replicación activa se expresan los dos antígenos tempranos, difuso y restringido (*early antigens* D y R), el antígeno de la cápside vírica (*viral capsid antigen*, VCA) y los antígenos de membra-

Material de Secretaría de Estudiantes de Ciencias Médicas
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 30-3

Infección por el virus de Epstein-Barr. Perfiles serológicos

Estadios clínicos	Presencia de anticuerpos			
	VCA, IgM	VCA, IgG	EA/D, IgG	EBNA, Ig total
Persona no infectada	–	–	–	–
Primoinfección	+++	++	+	–
Infección pasada	–	+	–	+
Infección crónica activa	+	+++	++	±
Carcinoma nasofaríngeo	–	+++	+++	+++
Síndrome linfoproliferativo	–	±	–	–

–: negativo. +: positivo. EA/D: componente difuso del antígeno temprano. EBNA: antígenos nucleares del virus de Epstein-Barr. VCA: antígeno de la cápside.

na (*membrane antigens,* MA) que corresponden a las glucoproteínas de la envoltura. En la fase de latencia se expresan, entre otros, los antígenos nucleares conocidos como EBNA *(Epstein-Barr nuclear antigens).* Los anticuerpos neutralizantes están dirigidos contra el antígeno MA de la membrana vírica.

Es interesante señalar que en los pacientes infectados por el virus de Epstein-Barr, aparecen anticuerpos denominados heterófilos que no reaccionan con los antígenos víricos, pero reaccionan con antígenos de hematíes de oveja, de buey y de caballo siendo muy específicos de esta enfermedad.

El término «heterófilo» se refiere a anticuerpos que reaccionan con antígenos diferentes de los antígenos que los han inducido.

Epidemiología. Los seres humanos son los hospedadores naturales de este virus. Es una infección muy común a nivel mundial; más del 90% de los adultos presenta anticuerpos. La saliva de las personas con una infección activa o con una reactivación de una infección latente es la fuente de la infección. En contraste con el citomegalovirus la transmisión sanguínea del VEB es rara.

Patogenia. La infección se produce primero en la orofaringe y glándulas salivales, después el virus pasa a la sangre donde infecta a los linfocitos B. Unas pocas copias del DNA vírico se integran en el genoma celular; pero en el citoplasma se hallan en forma circular muchas copias del genoma.

Como consecuencia de la infección de los linfocitos B se produce gran cantidad de linfocitos T citotóxicos (T CD8) específicos contra las células infectadas, los cuales son los responsables de la característica linfomonocitosis observada en la sangre de estos pacientes. Los linfocitos T eliminan a la mayoría de los B infectados, pero generalmente queda en una pequeña proporción (1 por cada 10^6 linfocitos B) en los que el virus permanece latente.

Clínica. Cuando la infección por el VEB se adquiere en los primeros años de la vida suele ser asintomática. En su forma sintomática, clínicamente expresiva, que es frecuente en adultos jóvenes causa la mononucleosis infecciosa que se caracteriza por fiebre, anorexia, faringitis exudativa o pultácea con dolor de garganta, linfadenopatías, y esplenomegalia. En ocasiones puede observarse la aparición de un exantema macular. Es frecuente la hepatitis subclínica y en algunos pacientes se produce encefalitis. En el frotis sanguíneo se observa la presencia de un gran número de células mononucleares grandes, «atípicas» (linfomonocitosis) que son mayoritariamente linfocitos T CD8 reactivos frente a los linfocitos B infectados (v. **Figura 46-3**).

La recuperación espontánea se produce en 2-3 semanas; pero no es infrecuente que la astenia e incluso la febrícula se prolongue durante semanas o meses.

Diagnóstico. El diagnóstico de la mononucleosis infecciosa se hace habitualmente por serología. Según la presencia de anticuerpos frente a uno u otro antígeno se puede deducir el estadio de la enfermedad (**Tabla 30-3**).

La respuesta inmune a la infección por el VEB se caracteriza por producir inicialmente anticuerpos de la clase M contra el antígeno de la cápside VCA y simultáneamente aparecen los anticuerpos IgG contra el VCA, que persisten toda la vida. La duración de las IgM anti-VCA es de 4 a 8 semanas por lo tanto su detección es útil para diagnosticar la infección aguda. El hallazgo de anticuerpos de la clase IgG frente al VCA y EBNA en el suero indica que la persona ha padecido una infección anterior.

Además de los anticuerpos específicos contra el VEB, se producen anticuerpos heterófilos no específicos que aglutinan a los glóbulos rojos de oveja, buey y caballo. Estos anticuerpos aunque son muy específicos de la infección por este virus también se observan en personas con hepatitis B y con enfermedad del suero. Desaparecen seis meses después de la recuperación. Las pruebas de aglutinación y de inmunocromatografía que detectan a los anticuerpos heterófilos son rápidas y útiles para el diagnóstico de la mononucleosis infecciosa; normalmente se positivizan durante la segunda semana de la

SECRETARÍA DE Estudiantes
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

enfermedad. Estas pruebas tienen una sensibilidad del 80 al 90% en los jóvenes y adultos y solo del 50% en los niños menores de 5 años.

La PCR en tiempo real cuantifica la carga vírica del VEB en la sangre permitiendo controlar la evolución de la reactivación de la enfermedad en los pacientes inmunodeprimidos.

Tratamiento. No existe ningún tratamiento específico ni vacuna eficaz frente al VEB.

Herpesvirus humano 8

El herpesvirus humano 8 (HHV-8, también denominado *Kaposi's sarcoma associated herpesvirus*) fue descubierto en las células de un sarcoma de Kaposi (SK). Es un virus linfótropo, siendo los linfocitos B su principal diana, pero también infecta a los monocitos y a las células endoteliales. Bien adaptado al hombre, no le produce enfermedad si no aparece una importante inmunodepresión.

El SK es una neoplasia endotelial caracterizada por una importante neoangiogénesis, infiltración de células inflamatorias y proliferación de células fusiformes características cuyo origen es muy probablemente endotelial, que contienen gran cantidad de virus. Las lesiones son de color púrpura oscuro y a menudo se localizan en múltiples sitios (piel, cavidad oral y plantas de los pies) (**Figura 30-9**). Ocasionalmente se producen lesiones en el tubo digestivo y en los pulmones.

Es una enfermedad que –como se ha señalado– solo se da en pacientes muy inmunodeprimidos como los que padecen el sida o trasplantados. El virus se ha asociado a procesos proliferativos malignos de los linfocitos B.

FIGURA 30-9 Sarcoma de Kaposi.

El sarcoma de Kaposi es una neoplasia que en la piel presenta un aspecto característico, prominente, de color violáceo, marrón u obscuro, que afecta a diferentes células del endotelio vascular y linfático que se acompaña de extravasación de hematíes. Posee una patogenia compleja, siendo la inmunosupresión un factor importante pero no único.

No se conoce con precisión el modo de transmisión del virus, se supone que se produce a través de la saliva y probablemente también es transmisible por contacto sexual y a través de órganos trasplantados. La distribución mundial de la infección es muy irregular y la edad de la primoinfección varía mucho según los países y culturas; precoz en África, es más tardía en Europa y EE.UU., lo que puede depender del modo de transmisión.

Se sabe poco de la clínica de la primoinfección que probablemente es asintomática, excepto en personas inmunodeprimidas.

El HHV-8 causa transformación maligna mediante un mecanismo muy interesante que depende de la síntesis por el virus de proteínas semejantes a proteínas celulares naturales, como una ciclina de tipo D y homólogos de la interleucina 6 que estimulan la proliferación y de Bcl-2 que inhibe la apoptosis celular.

El diagnóstico clínico debe confirmarse por PCR o por inmunohistoquímica a partir de una biopsia de la lesión.

No existe tratamiento específico frente al HHV-8; pero se han propuesto diversas estrategias para el tratamiento del SK, que esencialmente pasan por mejorar la inmunodepresión en los pacientes con sida o trasplantados.

FAMILIA *POXVIRIDAE*

Los poxvirus son los virus de mayor tamaño conocido de 400 nm de largo y 230 de ancho. Los viriones tienen forma ovalada o de ladrillo con la superficie recorrida por unas estructuras en forma de cordones. Contienen DNA de doble cadena; un core con forma de disco con una doble membrana, y una envoltura lipoproteica. El virión contiene una RNA-polimerasa que es necesaria porque a diferencia de la mayoría de los virus con DNA, los poxvirus se multiplican en el citoplasma y no tienen acceso a la RNA-polimerasa celular, que se localiza en el núcleo. El mRNA codifica las RNA y DNA-polimerasas y otras proteínas necesarias para la replicación; el ensamblaje es complejo y probablemente es la única familia de virus envuelto que sintetiza *de novo* sus envolturas (**Figura 30-10**).

Virus de la viruela

Este virus se transmite por aerosoles respiratorios o por contacto directo con él, ya sea en lesiones cutáneas o por fómites como la ropa de cama. Infecta las vías respiratorias superiores y los ganglios linfáticos locales y después pasa a la sangre (viremia primaria) como consecuencia de lo cual se localiza en los órganos internos donde se replica y vuelve a entrar en la sangre (viremia secundaria) diseminándose por la piel. El exantema, de distri-

Material de uso exclusivo
CECIM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

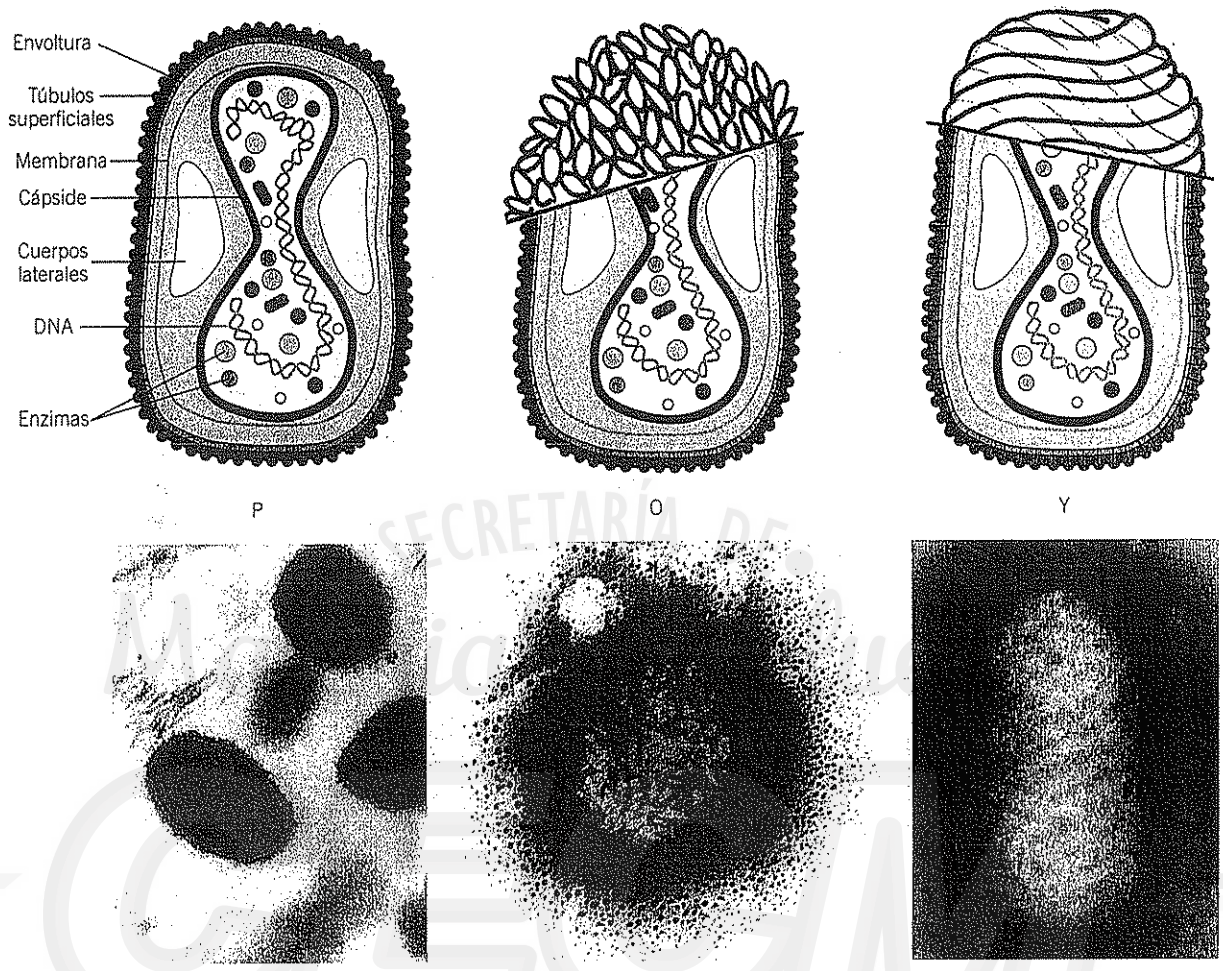


FIGURA 30-10 Poxvirus.

Los poxvirus tienen un aspecto ovoide o de ladrillo de gran tamaño 250-300 nm. Poseen un genoma formado por dsDNA abierto pero en cuyos extremos las dos cadenas se cierran sobre sí mismas, al que se asocian diversas enzimas como la RNA-polimerasa, ya que todo su ciclo replicativo se realiza en el citoplasma. Esta nucleocápside limitada por una membrana, tiene forma toroidal y a cada lado se sitúan los cuerpos laterales. En la envoltura (membrana externa) de los ortopoxvirus (O) se hallan estructuras con aspecto morular o de granos de avena y en la envoltura de los para y yatapoxvirus (P, Y) estructuras tubulares.

bución centrífuga, afecta más a las extremidades y a la cara que al tronco, y evoluciona en 2-3 semanas a través de estadios (máculas, pápulas, vesículas, pústulas y costras). La enfermedad, de carácter sistémico es muy grave.

La inmunidad que sigue a la enfermedad de la viruela es permanente y la inmunidad tras la vacunación dura unos 10 años. La enfermedad fue erradicada mediante la vacunación sistémica de la población mundial.

Existe una preocupación sobre el posible uso de este virus como agente de bioterrorismo.

Otros poxvirus

El virus del molusco contagioso es un poxvirus que causa tumores benignos, pequeños, rosados, papulares, similares a verrugas, en la piel o en las membranas mucosas.

Las lesiones presentan un cráter característico con un centro blanco. Se transmiten por contacto personal estrecho, incluida la transmisión sexual. Las lesiones son autolimitadas, pero pueden durar meses. La eliminación de las lesiones por raspado o con nitrógeno líquido suele ser efectiva.

Los virus de la viruela de diversos animales como el virus de la viruela bovina *(cowpox)*, utilizado por E. Jenner para la vacunación frente a la viruela, el virus de la dermatitis pustulosa ovina o virus Orf y el virus de la viruela de los simios causan enfermedad en animales y, ocasionalmente, producen en el hombre lesiones cutáneas pustulosas. Estos virus se transmiten por contacto directo.

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

ASPECTOS DE INTERÉS

- A la mononucleosis infecciosa causada por el virus de Epstein-Barr se le denomina «enfermedad del beso». En realidad ese nombre se podría aplicar a muchas de las infecciones causadas por herpesvirus (Herpes simple, varicela, HHV-6). ¿Recuerdas a qué se debe ese nombre y por qué sería aplicable a otros virus de esta familia?
- Los herpesvirus son virus persistentes lo que justifica sus reactivaciones. ¿En qué células tiene lugar la latencia del VHS-1, VHS-2, del citomegalovirus y del virus de Epstein-Barr?
- Qué cuadros clínicos se producen durante la primoinfección y la reactivación de los virus del herpes simple 1 y 2, virus de la varicela-zóster y virus de Epstein-Barr?
- La inmunodepresión es una causa de reactivación de los virus del herpes simple 1 y 2. Pero, ¿siempre que se producen reactivaciones, son consecuencia de una inmunodepresión importante?
- El cultivo convencional de citomegalovirus da resultados tardíos. ¿Qué modificaciones técnicas del cultivo permiten obtener resultados precoces?
- ¿Qué cuadro(s) clínico(s) produce el HHV-6?
- ¿Por qué hay una gran linfomonocitosis sanguínea en la mononucleosis infecciosa causada por el virus de Epstein-Barr?
- ¿Cómo diagnosticarías una primoinfección causada por el virus del Epstein-Barr? ¿A qué puede deberse que los anticuerpos heterófilos (AH) sean negativos? ¿Si el cuadro clínico fuera muy característico y los AH negativos qué prueba serológica solicitarías?
- Algunos virus de la familia *Herpesviridae* tienen potencial oncogénico para los humanos. ¿Qué virus tienen potencial oncogénico y que neoplasia causan?
- Un paciente con sida presenta dificultades en la visión y es diagnosticado de coriorretinitis por citomegalovirus. ¿Es un proceso grave? ¿Cómo se efectúa el tratamiento?
- ¿En qué se diferencian las lesiones de la varicela de las de la viruela?
- ¿Qué es el molusco contagioso? ¿Qué microorganismo lo causa?
- ¿Qué polimerasas requieren los poxvirus? ¿Por qué? ¿Cuál está en el virión y cuál se sintetiza tras la penetración a la célula?

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 31 Virus RNA sin envoltura

- Introducción
- Familia *Picornaviridae*
- Virus RNA causantes de enteritis

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

Los virus de la familia *Picornaviridae* tienen un genoma formado por RNA, recubierto por una cápside icosaédrica carente de envoltura. Entre los picornavirus se hallan varios grupos de virus de gran interés en patología humana como los enterovirus causantes de enfermedades tan diversas como la poliomielitis, la meningitis, exantemas e infecciones respiratorias; los rinovirus, causantes de infecciones respiratorias y el hepatovirus que incluye el virus de la hepatitis A.

Al margen de la familia de los picornavirus, los virus pertenecientes a los géneros *Rotavirus, Norovirus* y *Astrovirus,* son virus RNA, icosaédricos y desnudos, que se caracterizan por causar gastroenteritis.

FAMILIA *PICORNAVIRIDAE*

Los picornavirus (*picco*[*lo*]: pequeño, rna: RNA, virus) son virus con RNA monocatenario de polaridad positiva, icosaédricos y desnudos. Su tamaño es pequeño, oscilando entre 20 y 30 nm (**Figura 31-1**).

Aunque los picornavirus se encuentran entre los grupos de virus más sencillos causantes de infección a los animales, su genoma posee toda la información necesaria para su replicación, de modo que la introducción experimental del RNA vírico desnudo en una célula da lugar a la formación de viriones maduros. El RNA, en cuyo extremo 5' se halla unida la proteína VPg, posee polaridad positiva por lo que, de hecho, es un RNA mensajero que se incorpora directamente a los ribosomas de la célula y codifica una poliproteína que es cortada enzimáticamente por las proteasas dando lugar a las diferentes proteínas funcionales y estructurales del virus como una RNA-polimerasa RNA dependiente, la VPg y las proteínas VP1 a VP4 que forman los capsómeros (**Figuras 31-2** y **31-3**).

Los picornavirus se unen a las células diana a través de los capsómeros pentaméricos que conforman los vértices de la cápside. Los diferentes picornavirus reconocen diferentes receptores celulares, lo que comporta el tipo de células infectadas y por tanto la enfermedad causada por cada virus.

Recientemente se ha modificado la clasificación tradicional de la familia *Picornaviridae.* En la nueva clasificación el género *Enterovirus* incluye los antiguos géneros *Enterovirus* y *Rhinovirus,* se ha creado el género *Parechovirus* y se mantiene el género *Hepatovirus,* junto a otros de menor trascendencia médica. En este capítulo se conserva la clasificación tradicional (**Tablas 31-1** y **31-2**).

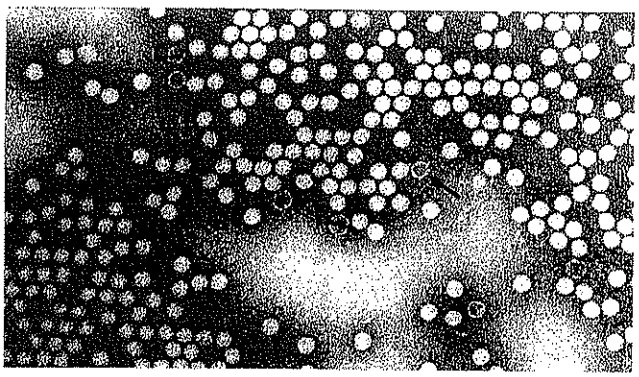


FIGURA 31-1 Picornavirus.
Puede verse por microscopia electrónica el aspecto icosaédrico y desnudo típico de un picornavirus (poliovirus). Su tamaño no excede los 30 nm. La flecha señala una cápside vacía.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

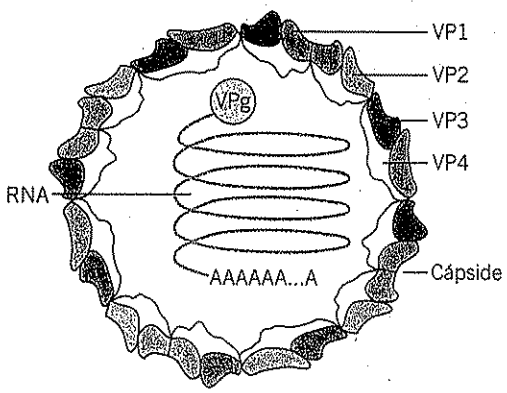


FIGURA 31-2 Estructura de los picornavirus.

Se muestra esquemáticamente la estructura de los picornavirus que posee una gran sencillez. Están formados por RNA de polaridad positiva y una cápside icosaédrica desnuda. Se señalan las cuatro proteínas principales de la cápside VP1, VP2, VP3 y VP4 y la VPg unida al RNA.

TABLA 31-1

Clasificación tradicional de la familia *Picornaviridae*

Género	Grupo	Especie	Serotipos
Enterovirus	Poliovirus,	–	1-3
	Coxsackie A	–	1-22, 24
	Coxsackie B	–	1-6
	Echovirus	–	1-9, 11-27, 29-34
	Enterovirus	–	68-71[a]
Rhinovirus	Rinovirus A y B	–	1 a más de 100
Hepatovirus		*Hepatitis A virus*	1

Esta es la clasificación que se ha seguido en este texto. Solo incluye los géneros de interés en medicina. La tabla 31-2 referente a la taxonomía actual de los picornavirus se ha incluido a título informativo.

[a]Estos son serotipos de enterovirus que no se incluyeron en los grupos anteriores (poliovirus, Coxsackie o echo) y se agruparon bajo el amparo del nombre genérico de enterovirus.

Enterovirus

Tradicionalmente, dentro de los enterovirus, se han reconocido cinco grupos: poliovirus, Coxsackie A, Coxsackie B, echovirus y un grupo para los enterovirus que no se adscriben a ninguno de los anteriores.

Son muy resistentes a los agentes físicos y químicos por lo que persisten en el medio ambiente y su transmisión se hace preferentemente por vía fecal-oral ya que resisten el pH ácido del estómago.

Los enterovirus son biológicamente semejantes entre sí, pero con una acción patógena diferente por penetrar cada uno en células de distintos órganos (**Tabla 31-3**).

Virus de la poliomielitis (poliovirus)

El virus de la poliomielitis incluye tres serotipos 1, 2 y 3. Su único reservorio es humano. Se transmite por vía fecal-oral. Su receptor celular es la molécula CD 155 de la superfamilia de las Ig cuya función normal es la de establecer enlaces intercelulares y con la vitronectina. Una vez el virus ha penetrado en las células de la mucosa digestiva y de los linfáticos de la submucosa se multiplica en ellas para producir después una viremia que coincide con la fase febril inespecífica de la enfermedad pudiendo localizarse en las neuronas del sistema nervioso central, aunque es posible que pueda llegar a ellas por otras vías como son los axones de los nervios periféricos.

Alrededor del 90% de las infecciones son asintomáticas y en aproximadamente un 5% de los casos da lugar a una enfermedad febril inespecífica con vómitos. Del 1 al 2% de los infectados sufren una viremia que causa una meningitis aséptica y en un caso de cada mil se produce una poliomielitis paralítica o enfermedad *major* por lesión de las neuronas motoras de la médula espinal, la enfermedad se caracteriza por producir una parálisis de los músculos proximales en una de las extremidades inferiores; más raramente puede afectar a los brazos e incluso a más de una extremidad. La afectación del tronco encefálico es muy rara, pero muy grave ya que produce parálisis respi-

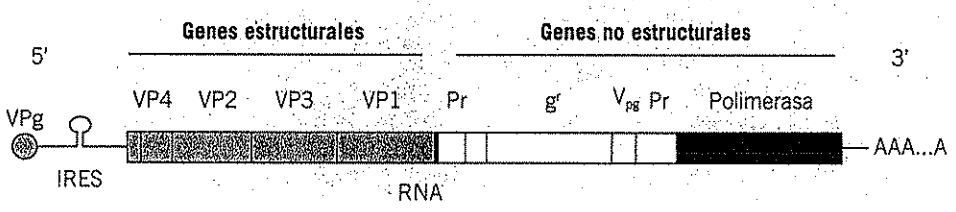


FIGURA 31-3 Genoma de los picornavirus.

El genoma de los picornavirus es una molécula de RNA de polaridad positiva formada por 7200 a 8500 pares de bases, que actúa directamente como mensajero (mRNA). En 5' tiene una pequeña proteína (VPg) que facilitará la acción de la RNA-polimerasa (actúa como proteína-primer) para replicar el RNA, y a continuación una secuencia denominada IRES que es la que permite su inserción en los ribosomas para iniciar la traducción proteica. El RNA genómico es traducido como una única proteína (poliproteína) que será fragmentada por las proteasas que se escinden de la poliproteína por auto-catálisis para fragmentar el resto de la poliproteína. Fruto de esta fragmentación se producen cuatro proteínas estructurales que forman los capsómeros (VP1-VP4) y 7 proteínas no estructurales entre las que destacan la RNA-polimerasa que sintetizara los RNA^+ genómicos a través de un intermediario de RNA^- y la VPg. En el extremo 3' el RNA tiene un tallo de poliadenilato que regula la vida media del RNA en su actividad como mensajero.

Material de Estudiantes de Ciencias Médicas
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 31-2

Familia *Picornaviridae*. Géneros y especies de interés en medicina. Clasificación actual

Géneros	Especies (clasificación actual)	Clasificación tradicional[a]
Enterovirus	*Human enterovirus A*	Coxsackie A: serotipos 2-8, 10, 12, 14, 16 Enterovirus: serotipos 71, 76, 89-91
	Human enterovirus B	Coxsackie A: serotipo 9 Coxsackie B: serotipos 1-6 Echo: serotipos 1-7, 9, 11-21, 24-27, 29-33 Enterovirus: serotipos 69, 73-75, 77-88, 100-101
	Human enterovirus C[b]	Poliovirus: serotipos 1-3 Coxsackie A: serotipos 1, 11, 13, 17, 19-22, 24 Enterovirus: serotipos 95, 96, 99, 102, 104, 105, 109
	Human enterovirus D	Enterovirus: serotipos 68, 70, 194
	Human rhinovirus A	74 serotipos
	Human rhinovirus B	25 serotipos
	Human rhinovirus C	–[c]
Parechovirus	*Human parechovirus*[d]	Serotipos 1-14
Hepatovirus	*Hepatitis A virus*	1 serotipo
Aphthovirus	*Foot and mouth disease virus*[e]	–
Kobuvirus	*Aichi virus*[f]	–

Esta tabla recoge los recientes criterios taxonómicos según los cuales se suprimen los grupos poliovirus, Coxsackie A y B y echovirus, así como el género *Rhinovirus* que se incluyen en el género *Enterovirus*. Asimismo incluye nuevos serotipos descritos que no existían en la anterior clasificación.
[a]En esta columna se indica la correspondencia entre los serotipos de los grupos tradicionales (poliovirus, Coxsackie A y B y echovirus) y las especies actuales. Por lo que respecta a los rinovirus en 1987 se pararon en gran medida las investigaciones sistemáticas para la detección de nuevos serotipos.
[b]*Human enterovirus C* es la especie tipo del género e incluye los poliovirus 1, 2 y 3.
[c]*Human rhinovirus C* es un grupo (especie) detectado por técnicas genéticas en las muestras clínicas; los virus no se han cultivado, por lo que no se ha determinado su serotipo.
[d]Véase en el texto: Otros enterovirus. *Parechovirus*.
[e]Es una enfermedad de los animales a los que causa viremia y lesiones vesiculosas en la mucosa oral y las extremidades. No hay que confundirla con la enfermedad mano-pie-boca causada por Coxsackie A.
[f]Esta especie causa gastroenteritis esporádica en el hombre, probablemente se transmite por vía fecal-oral, afecta a niños y adultos; pero su verdadera incidencia es desconocida.

TABLA 31-3

Síndromes clínicos causados por poliovirus, Coxsackie A y B y echovirus

Síndrome/enfermedad	Frecuencia[a]	Poliovirus[b]	Coxsackie A	Coxsackie B	Echovirus
Fiebre sin focalidad	Frecuente	+	+	+	+
Exantema	Frecuente		+	+	+
Encefalitis, meningitis	Brotes	+	+	+	+
Infecciones de las vías respiratorias	Frecuente		+	+	+
Herpangina[c]	Frecuente		+		
Enfermedad mano-pie-boca[c]	Frecuente		+		
Pleurodinia[c]	Brotes			+	
Conjuntivitis hemorrágica aguda[c]	Epidemias		+		
Miocarditis, pericarditis	Esporádica		+	+	+
Parálisis	Esporádica	+	+	+	+
Enfermedad neonatal	Brotes			+	+
Infecciones en pacientes inmunodeprimidos	–		+		+

[a]La frecuencia es referida como una estimación global, pero varía notablemente según el grupo de virus, el nivel de higiene ambiental y el grado de inmunidad de la población.
[b]Los poliovirus han sido erradicados de algunas zonas del planeta por la vacunación.
[c]Enfermedades con un perfil clínico relativamente bien definido. Obsérvese que cada una corresponde a un único grupo de enterovirus, pero dentro de cada uno de ellos pueden causarlas diferentes serotipos.

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

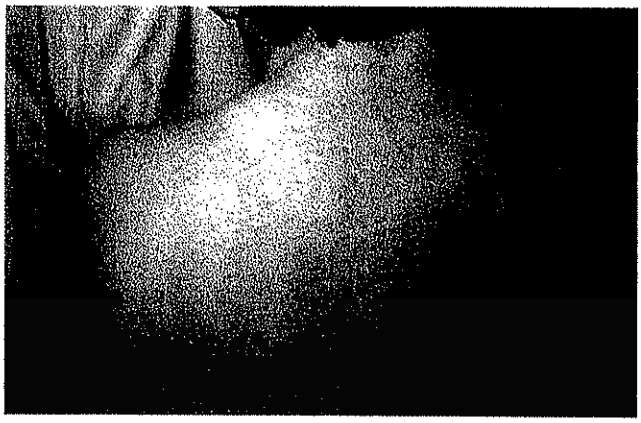


FIGURA 31-4 Exantema por echovirus.
La mayoría de los procesos patológicos causados por enterovirus son clínicamente inespecíficos. En esta figura se representa un exantema causado por echovirus serotipo 9, carente de características clínicamente distintivas.

ratoria que obliga a efectuar una respiración asistida, para la que se habían utilizado pulmones de acero.

Hay un síndrome pospoliomielítico caracterizado porque años después de padecida la enfermedad la región afectada empeora. En este proceso no se detecta la presencia de virus, por lo que se supone que se debe una pérdida de neuronas por causas no infecciosas.

La enfermedad en zonas endémicas es más frecuente en verano. Los virus se eliminan por vía fecal, transmitiéndose de modo directo, así como por alimentos y aguas.

Diagnóstico. El diagnóstico virológico se efectúa por cultivo de un frotis faríngeo o de una muestra de heces. El efecto citopático se detecta entre 3 y 6 días después de la inoculación. El aislamiento del virus a partir del líquido cefalorraquídeo en las meningitis es muy infrecuente.

Tratamiento y prevención. No existe tratamiento específico frente a los virus de la poliomielitis. Existe una vacuna oral atenuada y otra parenteral inactivada que han permitido su erradicación en la mayoría del planeta: América, Australia y Europa, manteniéndose la infección en algunos países de África y del continente asiático. La vacuna oral atenuada puede revertir a la forma virulenta, lo que no sucede con la inactivada.

Otros enterovirus

Los grupos Coxsackie A, Coxsackie B, echovirus y enterovirus (de la antigua clasificación), incluyen cada uno de ellos numerosos serotipos.

Causan infecciones asintomáticas y procesos patológicos muy variados y cabe señalar que un mismo virus puede producir diferentes enfermedades y que una misma enfermedad puede estar causada por diferentes enterovirus (**Tabla 31-3**).

Entre estas enfermedades destacan la meningitis aséptica, la miocarditis y pericarditis que son graves en el recién nacido, los exantemas maculares y vesiculosos, un síndrome febril sin focalidad, las conjuntivitis que son muy contagiosas, y otros procesos que, como estos, clínicamente cursan de forma bastante indiferenciada, es decir, son cuadros clínicos semejantes a los causados por otros virus (**Figura 31-4**).

Las infecciones neonatales por enterovirus pueden causar un cuadro de sepsis muy grave con coagulación intravascular diseminada y fracaso multiorgánico.

Cabe señalar que algunos serotipos de Coxsackie y echo, causan con frecuencia diversos procesos respiratorios, por lo que se les agrupa entre los virus respiratorios. Estas infecciones son más frecuentes durante la primavera y el verano («gripe de verano»).

También hay que puntualizar que, aunque es poco frecuente, muchos de estos virus pueden producir cuadros paralíticos que recuerdan los de la poliomielitis.

Algunos procesos causados por determinados serotipos de los grupos Coxsackie y echo tienen un perfil clínico más específico. Entre estos se encuentran la herpangina, caracterizada por fiebre y dolor a la deglución, observándose unas lesiones vesiculares en el paladar blando alrededor de la úvula (Coxsackie A).

La pleurodinia o enfermedad de Bornholm caracterizada por la aparición súbita de fiebre y dolor torácico de carácter pleurítico e hipersensibilidad dolorosa de la piel en el área afectada (Coxsackie B).

La conjuntivitis hemorrágica, que puede dar lugar a brotes epidérmicos, se caracteriza por la aparición de hemorragia subconjuntival, queratitis y dolor ocular (Coxsackie A y enterovirus 70).

La enfermedad mano-pie-boca se da en el contexto de un cuadro febril en el que aparecen lesiones vesiculosas en las manos, los pies, la boca y la lengua (**Figura 31-5**). No se ha de confundir este cuadro clínico causado por virus del grupo Coxsackie A, con la enfermedad pie-boca que afecta a los animales y está causada por un aftovirus que fue el primer virus animal descubierto (F. Loeffler y P. Frosch. 1898) (**Tabla 31-2**).

Parechovirus

El género *Parechovirus* se creó con los echovirus de los serotipos 22 y 23 porque aunque estos virus tienen las características propias de los enterovirus presentan algunas diferencias genómicas y en la estructura de la cápside con los echovirus. A ellos se ha unido 12 serotipos más descritos posteriormente que poseen las características de este grupo. El espectro de la patología atribuida a estos virus es idéntico al de los virus echo (**Tabla 31-3**).

Epidemiología. Aunque los enterovirus y los parechovirus se transmiten por vía fecal-oral, algunos, en particular los que causan infecciones respiratorias, se encuentran con abundancia en la mucosa nasal y faríngea y difunden con gran rapidez entre los miembros de una familia, lo que hace sospechar una transmisión por vía aérea.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECGM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

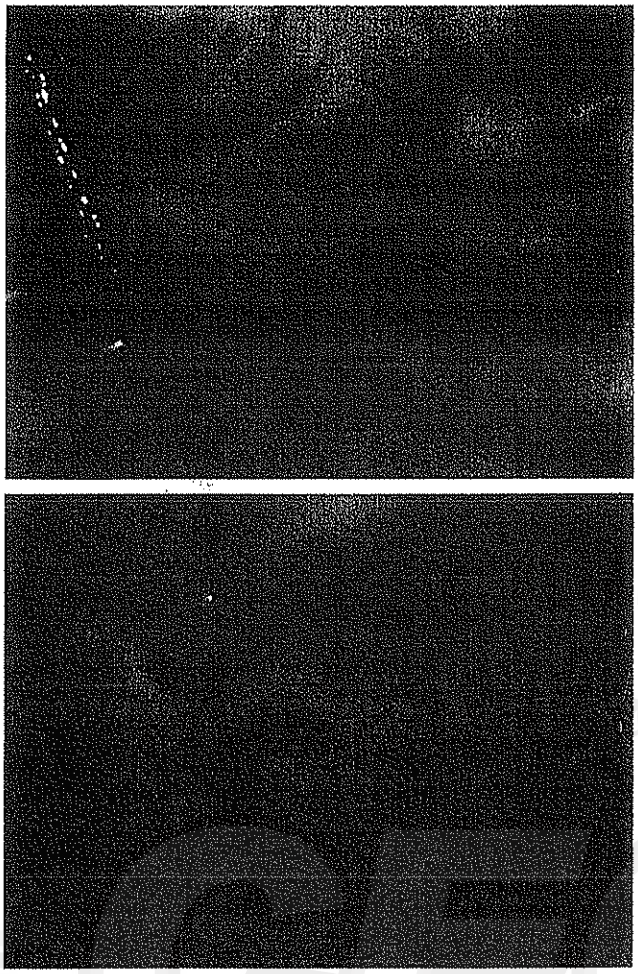


FIGURA 31-5 Enfermedad mano-pie-boca.
Se muestran las lesiones vesiculares propias de la enfermedad mano-pie-boca causada por diversos serotipos de Coxsackie A.

Diagnóstico. Algunos de estos virus se propagan bien en líneas celulares, pero otros, en particular los virus Coxsackie A, requieren para su aislamiento la inoculación al ratón lactante.

Actualmente el diagnóstico virológico de estas infecciones se hace por cultivo celular cuando es factible.

Para el diagnóstico de las meningitis se utilizan las técnicas de amplificación genómica, que permiten obtener resultados rápidos (2-6 h) y son mucho más sensibles que el cultivo, permitiendo diferenciarlas de las meningitis de etiología bacteriana que tienen un pronóstico más grave y son tributarias de tratamiento antibiótico.

Tratamiento. Estas enfermedades carecen de tratamiento específico y tampoco se dispone de vacunas.

Rhinovirus

Estos virus que antes constituían el género *Rhinovirus*, han sido transferidos al género *Enterovirus* constituyendo tres especies (**Tabla 31-2**). Poseen las características generales de los picornavirus, aunque son más lábiles frente a los agentes físicos y químicos y no resisten el pH ácido. Se conocen más de 100 serotipos que infectan al hombre, al que alcanzan por vía aérea limitándose su afectación en la gran mayoría de los casos a las mucosas de las vías respiratorias altas, fundamentalmente la nasal, para producir el resfriado común que es más frecuente en los meses fríos del año. Los rinovirus se multiplican *in vitro* en los cultivos celulares a la temperatura óptima de 33 °C, en concordancia con la temperatura de la mucosa nasal. La sensibilidad al pH ácido, como el del estómago, y la baja temperatura de replicación, confina estos virus a la vía respiratoria superior.

Debido al gran número de serotipos es frecuente sufrir varios episodios de resfriado de esta etiología durante la vida. Se transmiten a través del estornudo o del contacto con las manos, pero son más lábiles que otros picornavirus.

Debido a la benignidad del cuadro que ocasionan, no se solicitan pruebas de laboratorio. Carecen de tratamiento específico. La infección puede prevenirse evitando el contacto y usando mascarillas.

Hepatovirus

El género *Hepatovirus* incluye al virus de la hepatitis A que posee la estructura característica de los picornavirus. El virus se describe en el capítulo 33, junto al resto de virus productores de hepatitis.

VIRUS RNA CAUSANTES DE ENTERITIS

La capacidad de producir enteritis ha sido atribuida a muy diversos virus, entre ellos a varios enterovirus, como consecuencia de observaciones circunstanciales o anecdóticas. Sin embargo, los virus para los que se ha demostrado inequívocamente capacidad enteropatógena son los rotavirus, los norovirus, los sapovirus y los astrovirus que son virus RNA desnudos, así como los adenovirus 40 y 41, que son virus cuyo genoma está formado por DNA, que han sido descritos en el capítulo 29 (**Tabla 31-4**).

Kobuvirus es un nuevo género de la familia *Picornaviridae* en el que se incluye el virus Aichi que se considera causante de enteritis al hombre aunque se desconoce su importancia real (**Tabla 31-2**).

Rotavirus

Virología. El género *Rotavirus* (familia *Reoviridae*) esta formado por virus desnudos con un tamaño de 75 nm que al microscopio electrónico muestran una forma de rueda (*rota* = rueda) (**Figura 31-6**). Su genoma está constituido por 11 segmentos de RNA de doble cadena que codifican seis proteínas estructurales (VP1-VP7, la VP5

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 31-4

Agentes de gastroenteritis vírica

Familia	Género	Virus	Genoma	Grupo de edad susceptible	Gravedad
Reoviridae	*Rotavirus*	Rotavirus A	dsRNA segmentado	Niños menores de 5 años	+++
Caliciviridae	*Norovirus*	Virus Norwalk	ssRNA	Todas las edades	++
	Sapovirus	Virus Sapporo	ssRNA	Niños menores de 5 años	+
Astroviridae	*Mamastrovirus*	Astrovirus humano	ssRNA	Niños menores de 5 años	+
Adenoviridae	*Adenovirus*	Adenovirus 40 y 41	dsDNA	Niños menores de 5 años	+/++

Al virus Aichi *(Kobovirus)* se le considera enteropatógeno (Tabla 31-2). A los enterovirus, coronavirus y torovirus se les ha considerado agentes causantes de enteritis; pero no existen datos que confirmen su capacidad enteropatógena.

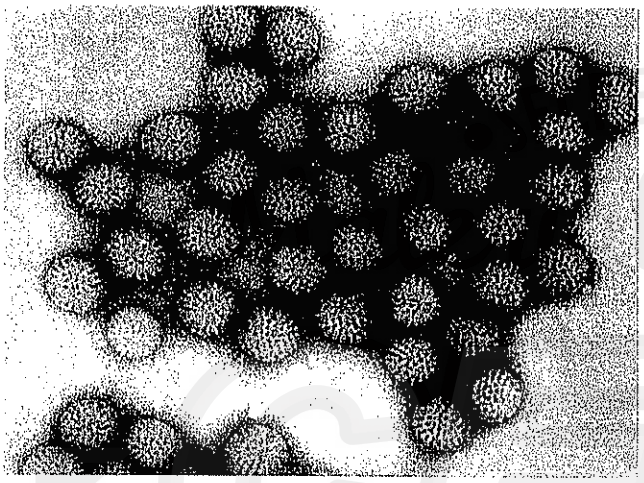


FIGURA 31-6 Rotavirus.

Aspecto de los rotavirus observados por microscopia electrónica. Su tamaño oscila alrededor de 75 nm. Son virus cuyo genoma está formado por 11 segmentos de RNA de doble cadena. Son icosaédricos y su cápside está formada por tres capas proteicas. Son virus desnudos.

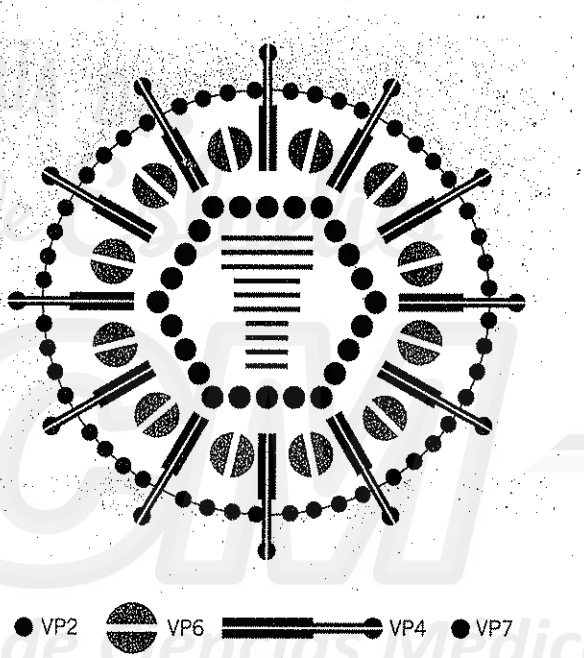


FIGURA 31-7 Estructura de los rotavirus.

Estructura de la triple capa de la cápside de los rotavirus. La VP2 forma la capa más interna que limita el núcleo vírico *(core)*. En esta capa hay otras proteínas minoritarias que no se representan. La capa media está formada por la VP6 y la VP4. Esta última cuando es modificada por las proteasas intestinales da lugar a dos subunidades la VP5 y VP8 actúan como adhesinas (no representado). La capa más externa está formada por la VP7.

no existe) que son esencialmente estructuras de la cápside y seis no estructurales (NSP 1-6) que participan en la replicación y ensamblaje del virus. La cápside es de estructura icosaédrica y está formada por tres capas concéntricas de capsómeros. La proteína VP2 forma la capa más interna que limita el núcleo (core). La capa media está formada por las proteínas VP6 y la VP4. La capa más externa está formada por la proteína VP7. Cuando la protusión que forma la VP4 es modificada por las proteasas intestinales experimenta cambios que le permiten actuar como adhesina (**Figuras 31-6** y **31-7**).

Epidemiología. Los rotavirus tienen una distribución universal. Son una causa muy frecuente de enteritis esporádica en los niños menores de 5 años y especialmente entre 6 meses y 2 años. En los países templados son más frecuentes durante los meses fríos del año. Pueden ocasionar brotes de infección hospitalaria en salas de lactantes y también se han descrito como causa de diarrea del viajero.

Su transmisión es fecal-oral; los virus se multiplican en los enterocitos de la mucosa intestinal y se eliminan con las heces. La eliminación es masiva y la dosis infectiva mínima es muy pequeña (entre 1 y 10 viriones), por lo que la transmisibilidad es alta. Además son resistentes a los agentes físicos y químicos, persistiendo en el medio ambiente lo que facilita su transmisión.

Los rotavirus del serogrupo A son los que causan con más frecuencia enteritis esporádicas al hombre, seguidos por los de los serogrupos B y C. Los otros (D-G) solo afectan a los animales.

Clínica. Tras un período de incubación de 24 a 48 h, el cuadro clínico suele empezar con vómitos y fiebre a los que siguen diarrea intensa y dolor abdominal. Los vómi-

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 31-1
Rotavirus. Estructura, clasificación y patogenia

Estructura. Los rotavirus tienen una estructura muy singular, el genoma está formado por once segmentos diferentes de RNA de doble cadena (dsRNA) asociados a una RNA-polimerasa y otras enzimas necesarias para la formación de los mensajeros. Todos estos componentes se hallan recubiertos por una cápside formada por tres capas, la interna incluye la proteína VP2, la intermedia la VP6 y la externa la VP7, a través de la que emergen 60 dímeros de la proteína VP4 que constituyen las espículas del virión (Figura 31-7).

Las enzimas del tubo digestivo (tripsina) causan una proteólisis de la capa externa, modificando la VP4, lo que transforma al virión en una «partícula subvírica intermedia infecciosa» (ISVP) en la que la VP4 adquiere la capacidad de actuar como adhesina al unirse a glucoproteínas de las células intestinales que contienen ácido siálico o a receptores minoritarios o correceptores (integrinas).

Para su penetración la partícula atraviesa la membrana celular o bien es endocitada en una vacuola y después sale al citoplasma tras perder las proteínas VP7 y VP4 de la capa externa de la cápside. En el citoplasma, las proteínas VP2 y VP6 conforman una cápside incompleta o «partícula de doble capa», en cuyo interior se encuentran el genoma (11dsRNA) y las enzimas (RNA-polimerasa y otras) que no se decapsidan y por tanto no salen nunca al citoplasma. La proteólisis parcial de la cápside que se ha producido anteriormente activa la maquinaria biosintética y el complejo RNA-polimerasa sintetiza los mRNA a partir los dsRNA.

El mRNA desde el interior del core, que constituye una partícula transcripcionalmente activa, sale al citoplasma a través de unos poros situados en los vértices del icosaedro de la cápside incompleta formada por VP2 y VP6.

Los mRNA dirigen la síntesis de las proteínas estructurales y no estructurales en los ribosomas. En el citoplasma, con las proteínas sintetizadas, se forman unas partículas semejantes a las cápsides pero de dos capas (*double-layered subviral particle*, DLP) en cuyo interior se sitúa una copia de cada uno de los diferentes RNA con polaridad positiva y las enzimas señaladas. Obviamente han de incorporarse los 11 segmentos genómicos. Estas estructuras subvíricas de encapsidación se agrupan en conglomerados (inclusiones) citoplasmáticos denominados viroplasmas.

En el interior de cada partícula de doble cápside localizadas en los viroplasmas se produce la síntesis de la cadena de RNA negativa complementaria del RNA positivo encapsidado y de ahí puede producirse más mensajero que sale y repite el ciclo, o pasar a la formación del virión maduro al constituirse el dsRNA.

Para salir el virus de la célula, desde el citoplasma el core gema al interior del retículo endoplásmico envolviéndose en la membrana lipídica del retículo, incorporando las proteínas de la cápside VP4 y VP7 para perder a continuación la envoltura lipídica y salir de la célula después de lisarla.

Hay tres aspectos de los reovirus (rotavirus) que les asemejan a los virus envueltos: *1)* la VP7 es una glucoproteína como la que hay en la envoltura de aquellos virus y no se halla en los desnudos; *2)* la VP4 actúa sobre la membrana celular como una proteína de fusión, de modo que el virus puede atravesar la membrana de manera semejante a los virus envueltos, y *3)* antes de salir el virus se rodea de una envoltura (en el retículo endoplásmico) y se incorpora la VP7 glucosilada; aunque finalmente pierde la envoltura.

Clasificación. La clasificación de los rotavirus en serogrupos y serotipos / genotipos se basa en las propiedades antigénicas de las proteínas de la cápside y en la secuencia de los genes que codifican esas proteínas.

La proteína VP6 determina la clasificación en 7 serogrupos (A-G). Solo los serogrupos A, B y C causan infección a los humanos y los animales, siendo el A el que causa con mayor frecuencia infecciones en los humanos, en particular en los niños. Los serogrupos D a G solo infectan a los animales.

La clasificación en serotipos/genotipos se basa en las características antigénicas de las proteínas VP7 y VP4.

La VP7 determina los serotipos G, denominados así por tratarse de una glucoproteína. La VP4 determina los serotipos P, así denominados debido a la sensibilidad de VP4 a las proteasas.

Actualmente se conocen 15 serotipos G. Para los serotipos G se ha encontrado una correlación absoluta entre serotipos y genotipos, que son por tanto superponibles. En cuanto a los serotipos P se reconocen 14.

Actualmente se prefieren las clasificaciones basadas en el genotipado por la dificultad de disponer de buenos antisueros para el serotipado. Se han descrito 27 genotipos G y 35 genotipos P, escribiéndose estos últimos entre corchetes, después del serotipo si se conoce éste. Por ejemplo, G2P1B [4], corresponde a un rotavirus del serotipo G2; serotipo P 1B; genotipo P 4.

La combinación de genotipos G/P más prevalente en nuestro medio es G1P[8], y son emergentes G8P[4] y G12P[8].

Patogenia. Los rotavirus se multiplican en los enterocitos de la mucosa del intestino delgado y la infección puede cursar con antigenemia y viremia, cuyo significado patogénico y para el diagnóstico está en evaluación. La patogenia de la enfermedad no se conoce en detalle. Se han utilizado diversos modelos experimentales de los que se deduce que podrían intervenir diversos factores, como malabsorción por lesión de las células de la mucosa intestinal y disminución de la producción de disacaridasas, por lo que disminuye la absorción de glucosa y se concentran disacáridos en la luz intestinal que incrementan la diarrea osmótica. Otros factores incluyen la estimulación de la secreción por acción del sistema nervioso vegetativo del intestino, así como por la acción de una proteína vírica no estructural, la NSP4, que se comporta como una enterotoxina. Es posible que algunos de estos mecanismos actúen simultáneamente.

Dra. Rosa Bartolomé
Profesora Titular de Microbiología,
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona

tos, que son persistentes, complican el proceso de rehidratación oral la duración del cuadro clínico oscila entre 3 y 7 días (**Recuadro 31-1**).

La importancia de este virus radica en su frecuencia y potencial gravedad: es responsable del 30-50 % de los casos de gastroenteritis en niños que ingresan por deshidratación en los centros hospitalarios en países desarrollados y las infecciones tienen mayor gravedad en los lactantes. Entre los virus enteropatógenos puede considerarse como el que produce infecciones más graves, siendo una importante causa de mortalidad entre la población infantil en los países subdesarrollados.

Diagnóstico. Los rotavirus no se multiplican en cultivos celulares convencionales. El diagnóstico se hace habitualmente por detección del antígeno vírico en heces me-

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

diante técnica de enzimoinmunoanálisis (EIA) u otras. También puede utilizarse la detección de fragmentos específicos de RNA por RT-PCR (retrotranscripción seguida de amplificación). Las técnicas de detección de antígeno son más rápidas, pero menos sensibles que las de PCR.

Tratamiento y profilaxis. No existe tratamiento específico. El tratamiento sintomático debe dirigirse a la corrección de la deshidratación y de los trastornos hidroelectrolíticos. Cuando los vómitos son intensos, la rehidratación oral es difícil y es necesario ingresar al paciente en el hospital para efectuar la rehidratación por vía parenteral. Existen vacunas para su prevención.

Norovirus

La familia *Caliciviridae* tiene dos géneros *Norovirus* y *Sapovirus* en los que se incluyen virus causantes de enteritis.

Los norovirus son virus pequeños de 30 a 35 nm con RNA monocatenario, de simetría icosaédrica y sin envoltura. Al microscopio electrónico presentan en su periferia unas depresiones en forma de copa o cáliz y de ahí el nombre de calicivirus propio de la familia. No se multiplican en cultivos celulares. *Norovirus* tiene una sola especie, *Norwalk virus*, que incluye cinco genogrupos (I-V) siendo el I, el II y el IV los que causan infección al hombre.

Sapporo virus, que es la única especie del género *Sapovirus*, también causa enteritis, aunque con menor frecuencia que los norovirus.

Epidemiología. El ser humano es el único reservorio confirmado de norovirus. Se transmiten por vía fecal-oral. La transmisión por contacto directo de persona a persona por falta de higiene es importante y frecuente. Los norovirus son excretados en cantidades elevadas en las heces de los individuos infectados y pueden ser contaminantes de aguas y alimentos (moluscos bivalvos, hortalizas y frutas). La dosis infectante es tan baja como 20 viriones; este hecho junto a su resistencia en el medio ambiente, justifica su eficaz difusión.

Los norovirus son responsables de más del 90% de los casos de gastroenteritis asociados al consumo de alimentos; son por tanto la primera causa de toxiinfección alimentaria.

Suelen provocar brotes de gastroenteritis en cualquier época del año que afectan fundamentalmente a adultos y son el resultado de un foco de contaminación común.

Los norovirus también pueden causar casos de gastroenteritis esporádica en personas de todas las edades, pero en los niños con menor frecuencia que los rotavirus.

Clínica. Los norovirus alteran las vellosidades intestinales, impidiendo la correcta absorción de agua y nutrientes. Los síntomas tras 24-48 h de incubación pueden aparecer de modo abrupto o progresivamente con dolor abdominal y náuseas. Generalmente existen vómitos y diarrea, no obstante, los vómitos pueden ser el único síntoma. Alrededor de la mitad de los pacientes presentan febrícula. La enfermedad suele remitir en un plazo de 48-72 h sin complicaciones.

Se debe sospechar que un brote está causado por norovirus cuando el período de incubación es de 24-48 h, los vómitos constituyen el síntoma predominante entre la mayoría de las personas afectadas (>50%), la enfermedad no dura más de 24 a 60 h y existe un número elevado de casos secundarios (transmisión persona a persona).

Diagnóstico. Las técnicas genéticas de amplificación, en particular la RT-PCR, constituyen el diagnóstico de elección para la detección de norovirus en las heces, ya que son mucho más sensibles que las técnicas de detección de antígeno.

Tratamiento. No existe tratamiento específico. El tratamiento sintomático se basa esencialmente en la rehidratación.

Astrovirus

Los astrovirus pertenecen a la familia *Astroviridae*. Son virus cuyo genoma está formado por RNA monocatenario rodeado por una cápside icosaédrica; carecen de envoltura y tienen un tamaño de 30 nm. Vistos al microscopio electrónico algunos viriones presentan un aspecto de estrella, de ahí su nombre *(astrum)*. Se han clasificado en serotipos y genotipos, que muestran una buena correlación entre sí, y cada uno de los cuales es específico de un animal, por lo que el reservorio de los astrovirus humanos es el propio hombre.

Estos virus causan infecciones asintomáticas y cuadros de diarrea acuosa moderada en niños, generalmente menores de 2 años de edad. La sintomatología es similar a la gastroenteritis por rotavirus, pero más leve y los niños raramente presentan deshidratación.

Son de distribución universal y presentan un pico invernal de incidencia en países de clima templado. Se ha considerado que entre el 2 y el 8% de las gastroenteritis infantiles podrían estar causadas por astrovirus. La transmisión tiene lugar por vía fecal-oral a través del agua o alimentos contaminados. La dosis infectante es muy baja por lo que también es posible la transmisión directa de persona a persona. Se han descrito brotes en guarderías, escuelas y salas pediátricas de hospital; pero globalmente su incidencia es menor que la de los rotavirus.

El diagnóstico se hace habitualmente por detección del antígeno vírico en las heces mediante técnica EIA o por técnicas genéticas (PCR).

El tratamiento es sintomático y dirigido a prevenir o corregir la deshidratación.

SECRETARÍA DE Material de Estudio GEOM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

ASPECTOS DE INTERÉS

- El virus de la poliomielitis, como todos los picornavirus, posee un RNA de polaridad positiva, es decir que actúa directamente como mensajero (mRNA). Codifica proteínas estructurales y no estructurales (funcionales), entre estas últimas se encuentran dos proteasas. ¿Qué función desempeñan?
- Puedes establecer una relación entre la estructura de estos virus y su resistencia a los agentes físicos. ¿Este hecho comporta consecuencias epidemiológicas?
- La mayoría de los casos de poliomielitis paralítica afecta a una de las extremidades inferiores. ¿Por qué en muchos países ricos en los que la enfermedad era endémica se construyeron pulmones de acero?
- La vacunación frente a la poliomielitis ha erradicado esta enfermedad de muchas áreas de nuestro planeta. ¿Por qué se prefiere la vacuna inactivada, a pesar de ser de administración parenteral, frente a la oral atenuada?
- Pocos grupos de virus causan procesos patológicos tan variados como los enterovirus. Son procesos muy inespecíficos desde el punto de vista clínico, ya que un mismo cuadro clínico puede estar causado por diferentes enterovirus e incluso por virus de muchas otras familias. ¿Podrías señalar algún cuadro clínico causado por enterovirus con suficiente personalidad como para poder diferenciarlo clínicamente?
- ¿En qué época del año son más frecuentes las infecciones por enterovirus respiratorios?
- ¿Puedes señalar una razón por la que los rinovirus no causan infecciones intestinales?
- ¿Recuerdas cuáles son los virus para los que se ha demostrado una acción enteropatógena inequívoca?
- Una diarrea que aparece en el mes de enero como un caso esporádico en un lactante y se acompaña de fiebre, vómitos, deshidratación discreta, pero sin sangre en las heces. ¿En que microorganismo te haría pensar?
- El genoma de los rotavirus está formado por dsRNA, que tras la penetración en las células permanece dentro de la cápside sin salir al citoplasma. Si miras las **figuras 7-2** y **7-3** encontrarás en ellas una de las razones que podría explicar esta peculiaridad del virus.
- Norovirus es un virus enteropatógeno como rotavirus. ¿Qué aspectos diferenciales entre ellos destacarías?
- El diagnóstico de las infecciones por rotavirus y norovirus puede hacerse por detección de antígeno o por PCR. ¿Qué técnica es preferible y porqué?

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 32 Virus RNA con envoltura

- Familia *Orthomyxoviridae*
- Familia *Paramyxoviridae*
- Familia *Togaviridae*

SECRETARÍA DE Material de Estudio

FAMILIA *ORTHOMYXOVIRIDAE*

La familia *Orthomyxoviridae* está compuesta por tres géneros de interés en medicina: *Influenzavirus* A, B y C, cada uno de los cuales posee una única especie *Influenza A virus, Influenza B virus, Influenza C virus* (en castellano, virus de la gripe A, B y C).

Virología. Los virus de la gripe A y B y están formados por 8 fragmentos de RNA de cadena sencilla y polaridad negativa y el virus C está formado por siete fragmentos. Cada fragmento está asociado a proteínas formando las ribonucleoproteínas de simetría helicoidal. En uno de los extremos de cada una de ellas hay tres proteínas, PA, PB1 y PB2 que constituyen la RNA-polimerasa, que realiza los procesos de transcripción y replicación del RNA. Las nucleocápsides están rodeadas por un tegumento proteico o matriz formada por la proteína M1. Exteriormente a la matriz está la envoltura lipídica; que tiene tres tipos diferentes de proteínas, dos glucoproteínas: la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA) y la proteína M2 que actúa como un canal iónico. Los géneros y especies de esta familia se establecen basándose en las diferencias antigénicas de la nucleoproteína (capsómeros) y las proteínas M1 y M2.

Por tanto, los ortomixovirus son virus con genoma RNA segmentado de polaridad negativa, helicoidales y envueltos, con un tamaño que oscila entre los 80 y 120 nm (**Figura 32-1** y **32-2**).

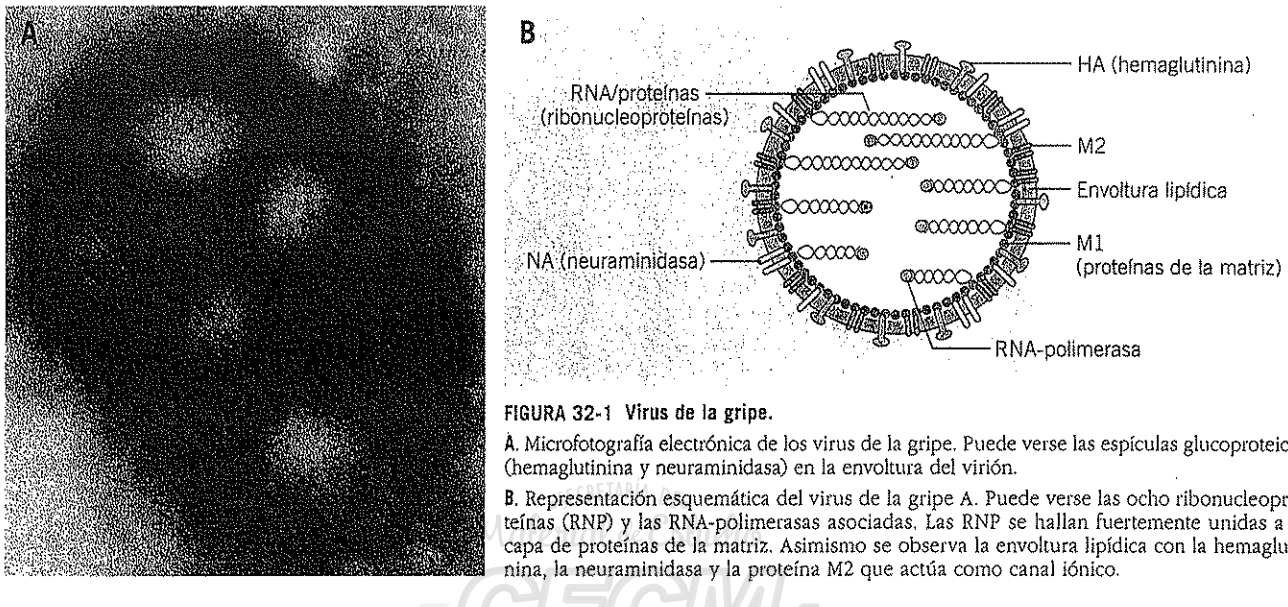


FIGURA 32-1 Virus de la gripe.

A. Microfotografía electrónica de los virus de la gripe. Puede verse las espículas glucoproteicas (hemaglutinina y neuraminidasa) en la envoltura del virión.

B. Representación esquemática del virus de la gripe A. Puede verse las ocho ribonucleoproteínas (RNP) y las RNA-polimerasas asociadas. Las RNP se hallan fuertemente unidas a la capa de proteínas de la matriz. Asimismo se observa la envoltura lipídica con la hemaglutinina, la neuraminidasa y la proteína M2 que actúa como canal iónico.

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

FIGURA 32-2 Virus de la gripe.

Representación artística, pero fiel, del virus de la gripe A. Puede verse la envoltura lipídica en la que hallan incrustadas la hemaglutinina, la neuraminidasa y la proteína M2 (canal iónico). En el interior se hallan las 8 ribonucleoproteínas, y adosada a la envoltura se encuentra la matriz proteica.

La función de la HA es unirse a su receptor, que son los residuos de ácido siálico que se encuentran en las glucoproteínas o glucolípidos de la superficie de las células del epitelio respiratorio, para iniciar la infección. La NA degrada la capa protectora de moco de la vía respiratoria, potenciando la capacidad del virus para infectar el epitelio. También hidroliza el ácido siálico para facilitar la salida de los virus producidos en la célula infectada, evitando que queden atrapados al ácido siálico de la superficie de las células y evitando también que los viriones se agreguen entre sí.

Para el virus de la gripe A se conocen 16 subtipos antigénicos de HA y 9 de NA. Los anticuerpos contra la HA neutralizan la infectividad del virus y previenen la enfermedad. Por el contrario, los anticuerpos contra la NA no neutralizan la infectividad, pero reducen la gravedad de la enfermedad, tal vez disminuyendo la cantidad de virus liberados de la célula infectada y, por lo tanto, reduciendo la diseminación a las células contiguas.

Después de la unión de la hemaglutinina a su receptor, el virus es endocitado en una vacuola. La fusión de la envoltura del virus con la membrana de la vacuola permite la salida de las ribonucleoproteínas al citoplasma (**Figura 32-3**), posteriormente penetra al núcleo con las

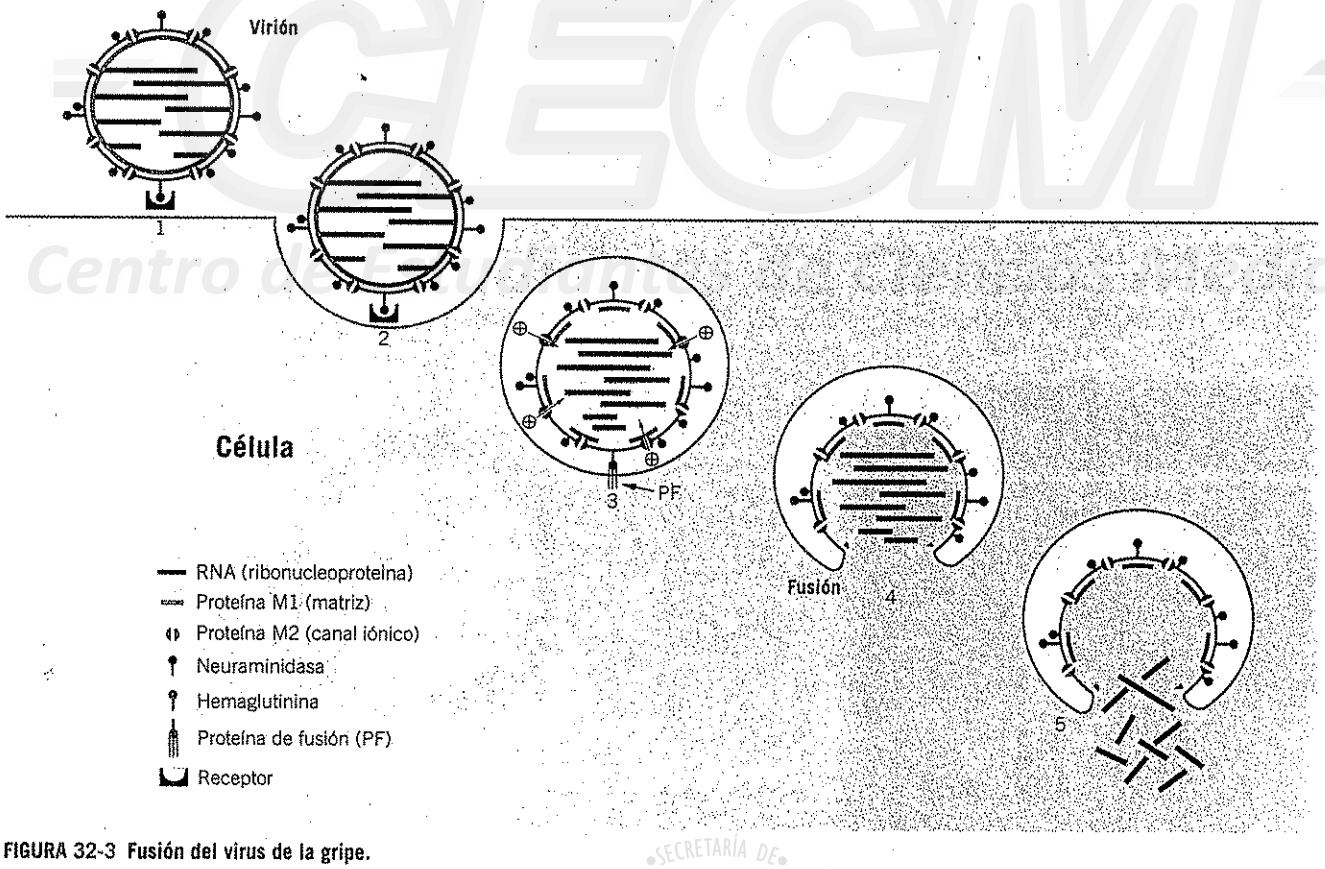


FIGURA 32-3 Fusión del virus de la gripe.

1. El virión se une a su receptor a través de la hemaglutinina. 2. El virus es endocitado. 3. La proteína M2 actúa como una bomba de protones dirigiéndolos hacia el interior del virión, lo que permite disociar las nucleoproteínas de las proteínas M1 de la matriz. Posteriormente la hemaglutinina, en el contexto ácido que se ha formado en la vacuola endocítica, se modifica estructuralmente (3) actuando como una proteína de fusión. 4. La fusión se produce entre la membrana vírica y la de la vacuola. 5. Todo ello permite la salida de las nucleocápsides al citoplasma, para después penetrar en el núcleo donde se replican (**Recuadro 32-1**).

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 32-1
El virus de la gripe A/H5N1

En la primavera de 1997, un niño murió en Hong Kong por una gripe causada por la cepa A/Hong Kong/258/1997 (H5N1). Hasta ese momento el subtipo H5N1 se había considerado que estaba confinado exclusivamente en las aves. En Hong Kong, a finales de ese año el virus causó enfermedad a 18 personas, en el contexto de una gran epidemia que afectaba a los pollos a partir de los que se infectaron las personas afectadas. No existían antecedentes conocidos del paso de un virus de la gripe de las aves al hombre sin pasar primero por el cerdo. La enfermedad fue muy grave, la mortalidad alcanzó el 33% (6 de 18 personas), muy superior a la de la «gripe española» que fue del 4% y que había sido considerada como la pandemia conocida más mortífera de la historia.

La unión de la hemaglutinina (HA) con los residuos de ácido siálico de las glucoproteínas de las células de la mucosa respiratoria, que actúan como receptores, constituye la primera etapa del proceso infectivo. Las variantes de HA (H1, H3, H5, etc.) tienen diferente susceptibilidad a las proteasas producidas en las diferentes mucosas. Estas proteasas actúan sobre la HA produciendo el paso del monómero H0 a al dímero funcionalmente activo H1:H2 que permite la unión al ácido siálico y la posterior penetración a las células del aparto respiratorio o a las de otros epitelios mucosos cuando en ellos hay proteasa activas para la HA. Las HA humanas (H1, H3) solo son susceptibles a las proteasas del aparato respiratorio por lo que solo causan infecciones en este territorio. Tras la unión del virus al receptor de la membrana celular, es endocitado en una vacuola. En ella el pH desciende progresivamente y en primer lugar se activan las proteínas M2 que actúan como canal iónico induciendo la entrada de protones al interior del virus que disocian la unión entre las proteínas de la matriz y las ribonucleoproteínas por lo que estas quedan libres. Al continuar bajando el pH en el interior de la vacuola, se producen cambios conformacionales en la hemaglutinina y el fragmento H2 actúa como péptido de fusión uniendo la envoltura del virus con la membrana de la vacuola, saliendo las ribonucleoproteínas al citoplasma las cuales posteriormente penetraran al núcleo para replicarse (Figura 32-3).

En los virus humanos de la gripe solo la proteasa de las células del aparato respiratorio son capaces de actuar sobre la hemaglutinina. Sin embargo, la H5 del virus de Hong Kong de 1997 podría ser hidrolizada por otras proteasas afectando por tanto no solo al aparato respiratorio, sino también a células de los vasos sanguíneos, del corazón y del cerebro.

La cepa H5N1 que causó la epidemia en los pollos no tiene capacidad para pasar de persona a persona y los pacientes la adquirieron directamente de las aves; pero si se produjera una recombinación con genes de cepas adaptadas a los seres humanos, que permitieran la transmisibilidad interpersonal, los efectos podrían ser devastadores.

enzimas, donde se produce la síntesis de los RNA mensajeros y, consecuentemente, la formación de las proteínas estructurales y enzimáticas en los ribosomas. En el núcleo se produce la replicación de los diferentes fragmentos del genoma vírico, que se recubren de las nucleoproteínas para después salir al citoplasma y envolverse con la membrana celular en la que se ha depositado la proteína de la matriz, e insertado la M2, la NA y la HA.

Por tanto, los virus de la gripe se replican en el núcleo de la célula infectada, a diferencia de la mayoría de los virus RNA que lo hacen en el citoplasma.

La nomenclatura de las diferentes cepas de los virus de la gripe incluye la especie A, B, C (también denominada tipo), el lugar en que fue aislado, el número de laboratorio, el año del aislamiento y el subtipo de HA y NA. Por ejemplo, A/New Caledonia/20/1999 (H1N1). Si el virus no es de origen humano se hace constar el animal del que se ha aislado. En los virus del tipo B y C no se considera el subtipo; por ejemplo, B/Malaysia/2506/2004. Esta forma de anotación permite identificar con precisión la variante antigénica del virus.

Variaciones antigénicas. Los virus de la gripe, especialmente el virus de la gripe A, muestra cambios en la antigenicidad de sus glucoproteínas HA y NA; esta propiedad contribuye a su capacidad para causar epidemias y pandemias a nivel mundial como consecuencia de que la población no posee anticuerpos frente a las nuevas variantes antigénicas. Existen dos tipos de cambios antigénicos:

1. Derivas antigénicas *(drift)*, que se dan en los tres tipos de virus (A, B, C) que son cambios menores basados en mutaciones puntuales del RNA en los segmentos que codifican la HA y la NA.
2. Cambios antigénicos *(shift)*, que se producen solo en los virus del tipo A, y son grandes cambios basados en la recombinación entre dos virus de extensos segmentos o incluso de fragmentos enteros del genoma que pueden codificar una proteína, como la hemaglutinina.

Aunque muchas especies animales como los cerdos, los caballos, los pollos y el hombre albergan sus propios subtipos HA y NA; existen evidencias de que las aves acuáticas son el reservorio de todas las variantes HA y NA de los virus de la gripe.

El hombre es un reservorio de las variantes antigénicas, H1N1, H2N2 y H3N2, circulando en la actualidad la H3N2 y la H1N1.

Los cerdos, además de las variantes propias pueden infectarse por el amplio abanico de variantes aviares y por las humanas, pudiéndose producir, cuando están infectados simultáneamente por dos variantes diferentes, una recombinación genética *(shift)* que da lugar a una nueva variante que puede alcanzar al hombre causando infecciones que pueden ser muy graves y de posible expansión mundial (pandemia) debido a la ausencia de anticuerpos protectores en la población. Por ejemplo, si un virus de la gripe A de origen humano y otro de origen aviar infectan la misma célula en las vías respiratorias de un cerdo, puede producirse un reordenamiento génico y aparecer una nueva variante del virus de la gripe A humano portando la hemaglutinina del virus aviar (**Figura 32-4** y **Recuadro 32-1**).

Facultad de Estudios Superiores Iztacala
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

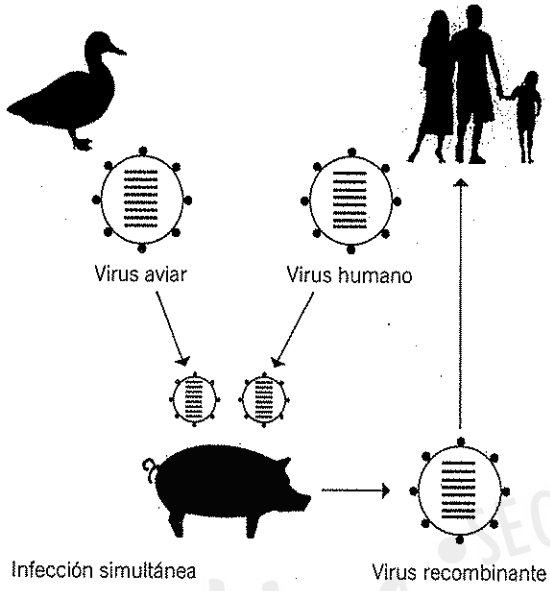


FIGURA 32-4 Recombinación del genoma del virus de la gripe A.

Mecanismo propuesto para explicar la recombinación de los diferentes fragmentos genómicos del los virus de la gripe. Los cerdos pueden infectarse simultáneamente con cepas de origen aviar y humano. Cuando coinciden en una misma célula porcina dos virus diferentes, durante el ensamblaje de los viriones, los diferentes fragmentos génicos pueden recombinarse al azar, dando lugar a nuevas combinaciones que pueden comportar cambios antigénicos de la HA y/o la NA, causando pandemias, ya que la población carece de anticuerpos protectores.

Se muestra la hipotética recombinación en 1968 de un virus humano H2N2 que circulaba entre la población desde 1957, con un virus aviar cuya hemaglutinina era H3 para dar la variante H3N2 que apareció y difundió en 1968.

El virus de la gripe B es un virus únicamente humano y no experimenta cambios antigénicos mayores, aunque sí suficiente deriva antigénica como para que la cepa circulante deba ser incluida en la nueva versión de la vacuna de la gripe producida cada año.

Epidemiología. Los virus de la gripe se multiplican en el epitelio respiratorio, desde donde se transmiten por gotitas de saliva a otras personas. El período de incubación oscila entre 1 y 4 días. La transmisibilidad es elevada durante los primeros 3 a 5 días de la enfermedad, aunque puede ser más prolongada.

La gripe aparece principalmente en los meses de invierno. El virus de la gripe A causa epidemias a nivel mundial (pandemias); el virus de la gripe B causa epidemias importantes y el virus de la gripe C causa infecciones respiratorias leves, pero no causa epidemias.

Las pandemias causadas por el virus de la gripe A se producen aproximadamente cada 10-20 años, pero prácticamente cada año ocurren epidemias importantes causadas por este virus en varios países. Son históricamente reconocidas las pandemias de la «gripe española», la «gripe asiática» y la «gripe de Hong Kong» (**Tabla 32-1**). Ya se ha señalado que las epidemias y pandemias se producen cuando la antigenicidad del virus ha cambiado suficientemente como para que la inmunidad preexistente de la mayoría de las personas no sea efectiva. La OMS realiza una vigilancia universal de la circulación de los virus de la gripe (**Recuadro 32-2**).

TABLA 32-1
Pandemias causadas por virus de la gripe A

Nombre	Año	Variantes de HA y NA
«Gripe española»	1918-57	H1N1
«Gripe asiática»	1957-68	H2N2
«Gripe de Hong Kong»	1968	H3N2
Gripe de 1977	1977	H1N1[a]
Pandemia de 2009	2009	H1N1[b]

[a]En 1977 se reintroduce la variante H1N1 que cocircula con la H3N2.
[b]En 2009 se produce la difusión mundial de una cepa H1N1 diferente de la cepa estacional (epidémica) introducida en 1977. Actualmente circula en paralelo a las otras dos (H3N2 de 1968 y H1N1 de 1977) Esta variante es fruto de una recombinación con cepas porcinas.

Patogenia y clínica. El virus se replica en el epitelio de las vías respiratorias sin difundir significativamente a otros territorios.

Clínicamente la infección se caracteriza por la aparición de un cuadro febril con cefalea, mialgias postración y signos de faringitis y traqueitis con tos seca y afectación importante del estado general. A este cuadro clínico que aparece en procesos muy dispares, pero especialmente en las infecciones por otros virus respiratorios, se denomina «cuadro gripal» o «síndrome gripal»; pero solo puede hablarse de «gripe» en sentido estricto cuando se dispone del diagnóstico del laboratorio.

Más raramente aparece bronquiolitis o neumonía vírica primaria. La neumonía bacteriana secundaria causa un número significativo de muertes, especialmente en personas mayores.

Diagnóstico. Como se acaba de señalar, el cuadro clínico de la gripe se observa en muchos otros procesos de etiología infecciosa; es por tanto característico, pero poco específico. A pesar de que la mayoría de los diagnósticos de gripe se establecen por el cuadro clínico, que adquiere mayor especificidad cuando se está en período epidémico, cuando se requiere un diagnóstico etiológico preciso deben utilizarse diferentes pruebas microbiológicas.

Los virus pueden detectarse en aspirados nasofaríngeos por pruebas rápidas de detección de antígeno (inmunofluorescencia, inmunocromatografía, EIA).

Las pruebas de amplificación genómica detectan fragmentos específicos del genoma que permiten determinar el tipo (A, B) y subtipo (H, N) del virus. Estas pruebas también pueden considerarse rápidas. La razón del uso de pruebas rápidas, aparte de permitir aislar el paciente si es pertinente, es que el tratamiento con inhibidores de

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 32-2

Vigilancia epidemiológica de la gripe

Los virus de la gripe se hallan en constante evolución. La variabilidad genética es determinante en aspectos tan importantes como la especificidad de los virus para infectar una determinada especie animal, la capacidad de transmisión, la virulencia, la resistencia a los antivíricos y la eficacia vacunal. De especial relevancia es la existencia de evolución vírica en ausencia de presión selectiva ambiental, como se demostró en el año 2008 con los virus de la gripe estacional A/H1N1. En un período de dos años pasaron a ser resistentes al oseltamivir, desplazando en su totalidad a las cepas sensibles, en ausencia de presión farmacológica.

El reconocimiento de la variabilidad vírica, después del aislamiento del primer virus de la gripe humana en el año 1933, llevó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a establecer una red internacional de laboratorios para la vigilancia de los virus de la gripe (*Global Influenza Surveillance Network,* GISN), que abarca a más de 100 países y genera información semanal a lo largo de todo el año. Los principales objetivos del GISN son monitorizar la evolución de los antígenos víricos, detectar precozmente la aparición de virus pandémicos o con potencial pandémico y el desarrollo de resistencias a los antivíricos, así como determinar la composición anual de las vacunas.

Sin embargo, el momento, el lugar de aparición, los mecanismos de adquisición del potencial pandémico y las características patogénicas de las nuevas variantes víricas son imposibles de predecir por el GISN, debido en gran medida al conocimiento limitado de los aspectos más básicos de la ecología y biología de los virus de la gripe. En este sentido, la obtención de factores de predicción tan solo será posible a través del establecimiento de una estrecha colaboración entre la vigilancia virológica humana y animal, algo que todavía no ha sido posible en la actualidad.

Uno de los principales interrogantes, en el momento de realizar predicciones, es el origen de los virus de la gripe estacional en cada brote epidémico anual y cual es su circulación a escala mundial. Una clave para contestar a estas preguntas es si las epidemias están causadas por virus que persisten a baja intensidad, una vez finalizado el brote epidémico o si son reintroducidos desde otras zonas del mundo y en este caso de cuales. Estudios recientes de los *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC) de los Estados Unidos apuntan a la posibilidad de que los brotes anuales de gripe estén causados por virus reintroducidos desde el Este y Sudeste Asiático, donde los virus circulan constantemente debido a la superposición de brotes epidémicos. Las nuevas variantes se distribuirían en primer lugar a Oceanía, América del Norte y Europa y posteriormente a América del Sur. Las importantes conexiones, en términos de viajes y comercio, con las áreas asiáticas, condicionarían este ciclo temporal. Estos virus serían finalistas, es decir, no volverían a sus áreas de origen. Por tanto, no contribuirían a la evolución vírica a largo plazo. Dicho de otra manera, todo aquello que no tuviera lugar en el Este y Sudeste Asiático tendría poco interés evolutivamente hablando.

Finalmente, la variabilidad genética determina la circulación paralela de un número importante de variantes de los virus de la gripe a nivel humano y animal. Tan solo a través del estudio de todas las variantes, no tan solo de las mayoritarias o de las poblaciones consenso, utilizando las nuevas tecnologías como la secuenciación masiva, se podrá llegar a tener una mejor compresión de las complejas dinámicas que se establecen entre las diferentes poblaciones víricas y conocer mejor las presiones selectivas que determinan la evolución de los virus, pudiendo llegar, incluso, a predecir que virus será causante del próximo brote estacional o pandemia.

Profs. Tomás Pumarola y Mª Teresa Jiménez de Anta
Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Clínic, Universidad de Barcelona

la neuraminidasa, para que sea eficaz debe iniciarse dentro de las 48 h posteriores a la aparición de los síntomas.

Los virus de la gripe pueden aislarse en cultivo celular en la línea MDCK de riñón de perro.

La gripe también puede diagnosticarse mediante detección de anticuerpos en el suero del paciente (seroconversión).

Tratamiento y prevención. La amantadina y su derivado la rimantadina son inhibidores de la proteína M2, que funciona como canal iónico por lo que no se produce la salida de las nucleocápsides de la vacuola fagocítica al citoplasma (**Figura 32-3**). Se utilizan principalmente para la prevención de la gripe A en personas mayores, no inmunizadas, y otras personas con riesgo de infección, en particular inmunodeprimidos. La amantadina y la rimantadina no son activas frente al virus B, su eficacia es baja y la resistencia muy elevada, actualmente la mayoría de las cepas circulantes son resistentes a la amantadina.

Los inhibidores de la neuraminidasa (zanamivir y oseltamivir) también se utilizan para el tratamiento de la gripe y actúan inhibiendo la liberación del virus de las células infectadas. Son activos frente al virus A y B. Para que sean eficaces deben administrarse en las primeras 48 h desde el inicio del cuadro. Estudios clínicos han demostrado que estos nuevos fármacos reducen los síntomas de 1 a 2 días. A diferencia de la amantadina o rimantadina, no son comunes las cepas del virus de la gripe resistentes al zanamivir, pero si al oseltamivir.

El principal modo de prevención de la gripe es la vacuna, que contiene dos cepas circulantes del virus A y una del B; que se reformula cada año para que contenga las cepas antigénicas circulantes.

FAMILIA *PARAMYXOVIRIDAE*

La familia *Paramyxoviridae* contiene seis géneros de virus patógenos humanos destacables. El virus respiratorio sincitial y los virus parainfluenza causan infecciones respiratorias que oscilan desde un cuadro leve de resfriado común hasta cuadros gripales graves cuando afectan a niños y ancianos. El metaneumovirus, descubierto más recientemente, también es un agente causal de infección respiratoria. El virus del sarampión es el arquetipo de los virus causantes de enfermedades exantemáticas. El virus de la parotiditis produce un cuadro

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 32-2

Familia *Paramyxoviridae*

Género	Virus	Proceso patológico
Pneumovirus	Virus respiratorio sincitial	Infecciones respiratorias
Respirovirus	Virus parainfluenza 1 y 3	Infecciones respiratorias
Rubulavirus	Virus parainfluenzae 2 y 4 Virus de la parotiditis	Infecciones respiratorias Parotiditis
Metapneumovirus	Metaneumovirus	Infecciones respiratorias
Morbillivirus	Virus del sarampión	Sarampión
Henipavirus	Virus Hendra	Infecciones respiratorias
	Virus Nipah	Encefalitis

clínico típico, caracterizado por la inflamación de las glándulas parótidas, aunque también afecta a otros órganos. Todos los virus de esta familia se transmiten por vía respiratoria (**Tabla 32-2**).

Virología. Los paramixovirus, aunque son globalmente semejantes a los ortomixovirus, difieren de ellos en que su genoma no está segmentado, tienen mayor tamaño (150-200 nm de diámetro) y las glucoproteínas de su envoltura son diferentes. Están formados por una molécula de RNA de cadena sencilla, lineal, de polaridad negativa, envuelta por capsómeros que forman una nucleocápside helicoidal rodeada por proteínas de la matriz y por una envoltura externa lipídica frágil, en la que se insertan glucoproteínas.

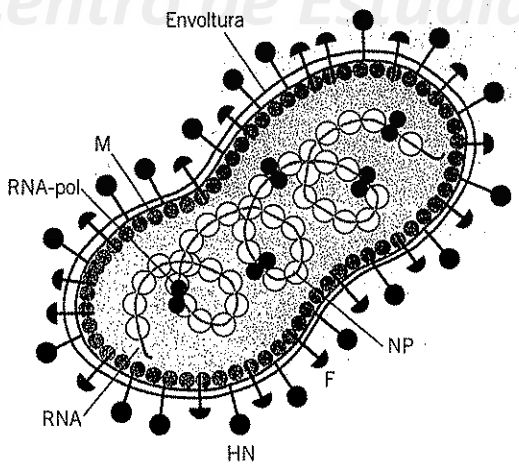


FIGURA 32-5 Estructura de los paramixovirus.

Los paramixovirus tienen una estructura semejante a los virus de la gripe; pero el genoma (RNA) está formado por un único fragmento rodeado por las nucleoproteínas (NP) y asociada a una RNA-polimerasa (RNA-pol). La envoltura tiene dos tipos de glucoproteínas: HN que puede tener actividad hemaglutinante, neuraminidásica o carecer de ellas y una glucoproteína F que actúa como proteína de fusión. Por debajo de la envoltura están las proteínas de la matriz (M).

Internamente, junto a la nucleocápside el virión contiene una RNA-polimerasa RNA dependiente (proteína L) y la proteína P que participa junto a la polimerasa en la transcripción del genoma de polaridad negativa a RNAm y que también es responsable de su replicación. En la envoltura se encuentran esencialmente dos glucoproteínas una HN puede tener o no funciones de hemaglutinina y de neuraminidasa según el género de paramixovirus y actúa como adhesina a los receptores de las células diana; la otra es la proteína F que tiene actividad hemolítica y que promueve la fusión entre la envoltura vírica y la membrana celular, permitiendo la penetración de la nucleocápside al citoplasma (**Figura 32-5**).

Los paramixovirus son antigénicamente estables ya que al tener un genoma único no se producen recombinaciones; además, sorprendentemente, a pesar de que su replicación esta realizada por una RNA-polimerasa, enzima que es prona al error, no se producen mutaciones.

Debido a su carácter de virus envueltos y a otras propiedades estructurales los paramixovirus son muy lábiles, pero a pesar de ello poseen un alto índice de infectividad.

Virus respiratorio sincitial (VRS)

El virus respiratorio sincitial posee las características generales de los paramixovirus. La glucoproteína G es la adhesina del virión; carece de actividad hemaglutinante y neuraminidásica y la glucoproteína F promueve la fusión. Existen dos serotipos A y B cuyas diferencias dependen esencialmente de las diferencias de la glucoproteína G.

Epidemiología. La transmisión se produce por gotitas respiratorias y por contacto de las manos contaminadas con la nariz y la boca. Causa epidemias durante los meses fríos del año. También da lugar a epidemias de infecciones respiratorias en niños hospitalizados.

Clínica. Este virus es la causa más importante de infección respiratoria grave en lactantes, siendo responsable de uno de cada cuatro ingresos de niños en el hospital por infección respiratoria. La infección puede ser grave causando bronquiolitis y neumonía. La hipersecreción obstruye los bronquiolos condicionando el carácter grave de la enfermedad en los niños pequeños. En los ancianos la infección también puede revestir gravedad.

En los niños mayores y adultos, causa infecciones de la vía respiratoria superior, que se parecen al resfriado común. Las infecciones se localizan en el árbol respiratorio y no se produce viremia. La infección en los pa-

Material de Estudio CECIM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

cientes inmunodeprimidos es especialmente grave y la eliminación del virus es muy prolongada.

La gravedad de la infección podría estar en relación con una predisposición genética. Además el virus es un mal inductor de interferón.

Muchas personas inmunocompetentes tienen múltiples infecciones causadas por el VRS, lo que indica que la inmunidad es incompleta.

Diagnóstico. Tanto en las infecciones de las vías respiratorias como en la bronquiolitis y la neumonía la muestra clínica es el aspirado nasofaríngeo y en su defecto un escobillonado nasofaríngeo o faríngeo.

El diagnóstico se hace por detección de antígeno mediante inmunofluorescencia indirecta (visualización de células infectadas de la vía respiratoria inferior) y en caso de urgencia por inmunocromatografía.

El cultivo en HeLa o HEp-2 es poco empleado actualmente, sus resultados son tardíos (10 días), pero se puede utilizar una técnica de *shell vial* que permite obtener resultados precoces.

El diagnóstico también puede efectuarse por detección de fragmentos específicos del genoma mediante PCR previa transcripción inversa u otras técnicas de amplificación que son muy sensibles.

Tratamiento. Es prioritario eliminar las secreciones que obstruyen la vía respiratoria y corregir la posible hipoxia. Actualmente la ribavirina aerosolizada, cuya eficacia no está demostrada, únicamente se administra en infecciones muy graves o en niños inmunodeprimidos. Se están evaluando otras estrategias de tratamiento, como los anticuerpos dirigidos contra la proteína de fusión. No existen vacunas disponibles.

Virus parainfluenza

Los virus parainfluenza se han segregado en dos géneros diferentes (Tabla 32-2). Los de interés en patología humana corresponden a cuatro tipos serológicos 1, 2, 3, 4 (4a y 4b) que se diferencian por su antigenicidad y patogenicidad.

Son virus de distribución universal. Se transmiten por vía aérea mediante gotitas respiratorias y causan con frecuencia infecciones respiratorias en los niños.

El cuadro clínico es variable como en todos los virus respiratorios, oscilando desde un resfriado común a una neumonía, pero no causan viremia.

En niños los serotipos 1 y 2 pueden causar laringitis, crup (laringotraqueítis aguda fibrinosa obstructiva) o bronquiolitis. El serotipo 3 causa con más frecuencia neumonía. En los adultos producen una enfermedad más benigna predominando el cuadro del resfriado común. El serotipo 4 es prácticamente avirulento, causando infecciones extraordinariamente benignas.

Las reinfecciones, incluso por el mismo serotipo, son relativamente frecuentes, pero mucho más benignas.

Diagnóstico. La muestra clínica para estudiar es el aspirado nasofaríngeo y alternativamente el escobillonado nasofaríngeo o faríngeo.

El diagnóstico se efectúa por detección de antígeno (IFI, EIA). El diagnóstico genético por amplificación (PCR previa retrotranscripción) se está introduciendo progresivamente. El cultivo es poco utilizado.

Metaneumovirus

El metaneumovirus es un paramixovirus que fue descrito por primera vez en el año 2001 en Holanda, como agente responsable de bronquitis aguda y neumonía en niños pequeños. Es similar al VRS en el tipo de enfermedad respiratoria que produce. Probablemente las infecciones sintomáticas son menos frecuentes que las causadas por VRS, pero más que las de los parainfluenza. Los estudios serológicos muestran que prácticamente la totalidad de los adultos han pasado la infección.

Virus del sarampión

Este paramixovirus perteneciente al género *Morbillivirus* causa una enfermedad exantemática clínicamente característica denominada sarampión.

Este virus a diferencia del de la gripe, del VRS y parainfluenza tiene una fase virémica, difundiendo por todo el organismo produciendo una enfermedad exantemática febril con afectación del estado general.

Epidemiología. El virus se transmite por vía aérea mediante gotitas de pequeño tamaño de las secreciones respiratorias producidas al toser y estornudar. La transmisión tiene lugar durante el período prodrómico y durante unos pocos días tras la aparición de exantema.

Clínica. El período de incubación es de 10-14 días. La clínica se inicia con una fase prodrómica caracterizada por fiebre, conjuntivitis con fotofobia, rinorrea y tos. Unos pocos días después aparece un exantema maculopapular en la cara que avanza hacia el cuerpo y las extremidades, afectando las palmas de las manos y las plantas de los pies. Las manchas de Koplik son pequeñas lesiones que se localizan en la mucosa bucal, son rojas, brillantes con un punto central blanco y son patognomónicas de la enfermedad (v. **Figura 5-6** y **32-6**).

La otitis media bacteriana es bastante común. Además, se puede producir tanto neumonía primaria, causada por el propio virus, como neumonía bacteriana secundaria.

En ocasiones las complicaciones del sarampión pueden ser graves. Se produce encefalitis posinfecciosa en 1 por 1.000 casos con una tasa de mortalidad del 10% y causa secuelas permanentes, como sordera o retraso mental en un 40% de los casos. La patogenia de este proceso es inmunitaria. La panencefalitis esclerosante subagu-

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

FIGURA 32-6 Sarampión. Manchas de Koplik.

En el sarampión, junto al exantema cutáneo, se produce un enantema bucal muy característico. En este, las lesiones que son eritematosas, irregulares y con un centro blanco-azulado se denominan manchas de Koplik y son patognomónicas de la enfermedad.

FIGURA 32-7 Parotiditis.

Puede verse la hipertrofia característica de las parótidas en un niño afecto de parotiditis urliana.

da es una complicación rara del sistema nervioso central (SNC) de muy mal pronóstico, que se produce alrededor de 5 a 10 años después de pasada la enfermedad. En el SNC se encuentran estructuras víricas que no son capaces de replicarse, pudiendo tratarse de un proceso de base inmunitaria.

Patogenia. El virus infecta a las células de las vías respiratorias superiores, pasa a los linfáticos y desde allí causa una viremia que afecta a múltiples órganos (riñón, vejiga urinaria, intestino, vías respiratorias, conjuntiva y otros) donde se replica para producir una viremia secundaria tras la que aparecen las lesiones de la mucosa bucal y el exantema cutáneo. El exantema está causado principalmente por células T citotóxicas que inciden sobre las células del endotelio vascular de la piel infectadas por el virus.

En los individuos que han sufrido la enfermedad se produce inmunidad permanente.

Diagnóstico. El diagnóstico es generalmente clínico basado en las características del exantema y por las manchas de Koplik en un paciente con fiebre, tos, rinorrea y conjuntivitis.

En el laboratorio puede confirmarse la sospecha clínica por detección de antígeno por inmunofluorescencia en las células de las secreciones nasofaríngeas.

El aislamiento del virus por cultivo celular es complejo. No se observan los efectos citopáticos hasta el cabo de 7-10 días. La técnica de *shell vial* permite obtener resultados más tempranos. Esta técnica no es utilizada para el diagnóstico convencional.

La técnica de PCR a partir de una muestra nasofaríngea es un método de diagnóstico sensible, sencillo y rápido.

El diagnóstico también puede efectuarse demostrando la seroconversión o la presencia de IgM específicas por una técnica de EIA. Los pacientes con panencefalitis esclerosante subaguda presentan un título de anticuerpos muy elevado en el líquido cefalorraquídeo como índice de la producción local de anticuerpos.

Tratamiento y prevención. El tratamiento es sintomático. Aunque el virus es sensible a la ribavirina, no se conoce su eficacia clínica. Existe una vacuna elaborada con virus atenuados.

Virus de la parotiditis

El virus de la parotiditis es un paramixovirus que infecta las vías respiratorias superiores y después se disemina a través de la sangre para infectar las glándulas parótidas, el tiroides, los testículos, los ovarios, el páncreas y, en algunos casos, las meninges. En alrededor de un tercio de los casos la infección es asintomática.

Se transmite por gotitas respiratorias y tras un período de incubación de 14 a 18 días aparece un estado prodrómico caracterizado por fiebre, malestar general y anorexia, seguido por tumefacción dolorosa uni o bilateral de las glándulas parótidas (**Figura 32-7** e imágenes del **Apéndice 53-1**). La enfermedad denominada parotiditis o fiebre urliana es relativamente benigna y se resuelve espontáneamente en una semana. Puede presentarse meningitis benigna, autolimitada, que no da lugar a secuelas y orquitis en varones pospuberales, que si es bilateral, lo que suele ser muy infrecuente, puede dar lugar a esterilidad.

En las áreas donde se ha implantado la vacunación, la enfermedad es muy infrecuente.

Diagnóstico. Suele ser clínico, pero hay disponibles pruebas de laboratorio para su confirmación. El virus puede aislarse en cultivo celular a partir del exudado faríngeo, el LCR o la orina. La PCR de una muestra de exudado faríngeo es una prueba más sensible que el cultivo.

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

También puede diagnosticarse por serología demostrando la presencia de IgM específicas o una seroconversión.

No hay tratamiento antivírico específico y la prevención consiste en la inmunización con la vacuna viva atenuada.

Otros paramixovirus

Los virus de Nipah y Hendra son paramixovirus zoonóticos que cuando alcanzan al hombre producen infecciones respiratorias y encefalitis muy graves (**Recuadro 32-3**).

RECUADRO 32-3
Virus Nipah y Hendra

Los virus Nipah y Hendra son dos paramixovirus zoonóticos cuyo reservorio natural lo constituyen algunos murciélagos (zorros voladores) y pueden afectar a diversos animales. En 1998, un brote de encefalitis grave en Malasia y Singapur estuvo causado por el virus Nipah, que posee gran virulencia (>35% de mortalidad en las personas afectadas) el cual había sido transmitido al hombre desde los cerdos. El virus Hendra afecta a los équidos y ha producido infecciones respiratorias y encefalitis mortales al hombre.

Estos virus y el material sospechoso de acarrearlos deben manipularse bajo las mayores medidas de seguridad (Nivel 4 de bioseguridad).

FAMILIA *TOGAVIRIDAE*

Esta familia incluye dos géneros *Alphavirus* y *Rubivirus*. El género, *Alphavirus* al que se adscriben diversas especies de virus transmitidos por artrópodos se estudia en el capítulo 35 en el que se revisan los arbovirus. El género *Rubivirus*, que tiene al virus de la rubéola como único representante se transmite por vía aérea.

Virus de la rubéola

El virus de la rubéola es un virus RNA monocatenario con polaridad positiva; la cápside tiene simetría icosaédrica y se halla recubierta por una envoltura lipídica con glucoproteínas. Las glucoproteínas actúan como hemaglutinina. Tiene un único serotipo. Los anticuerpos contra la hemaglutinina neutralizan la infectividad.

El virus de la rubéola da lugar a un cuadro clínico caracterizado por fiebre, astenia, artromialgias, poliadenomegalias y un exantema característico; perfil que en ocasiones recuerda un síndrome mononucleósico (**Figura 32-8**). Su único reservorio es el hombre. Se transmite por vía aérea durante el período de incubación, que es de 15 a 20 días, y hasta una semana después de la aparición del exantema.

Se multiplica en el epitelio respiratorio y pasa a los ganglios linfáticos donde se replica ocasionando la linfadenomegalia y dando lugar a una viremia persistente a través de la cuál se localiza en diversos órganos incluyendo la piel en la que causa un exantema característico acompañado de artralgias, que posiblemente son consecuencia del depósito de inmunocomplejos en los capilares cutáneos y en la serosa articular. Estos síntomas coinciden con la aparición de anticuerpos que confieren protección permanente.

Cuando una mujer no inmune se infecta durante el primer trimestre del embarazo puede producirse infección fetal y secuentemente malformaciones congénitas. Las malformaciones son generalizadas e implican al corazón (conducto arterioso persistente) a los ojos (cataratas) y el cerebro (hipoacusia y retraso mental).

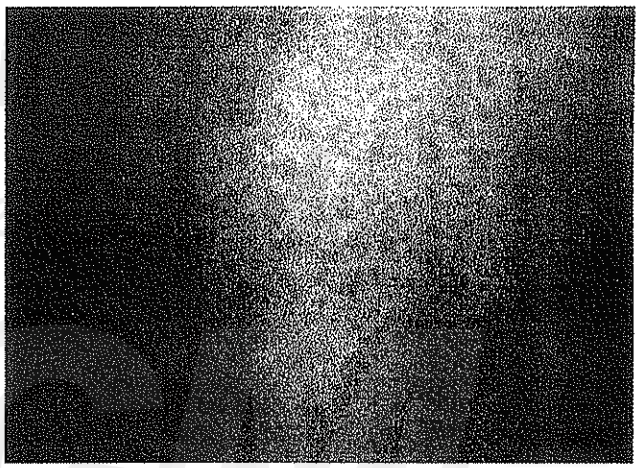


FIGURA 32-8 Rubéola.
Exantema maculopapular compatible con rubéola.

Diagnóstico. Suele ser clínico, pero si es necesario, se puede confirmar mediante pruebas serológicas. La presencia de IgM específica o la seroconversión indica infección actual. Por tanto, en una mujer embarazada, expuesta al virus de la rubéola, la presencia de un título significativo de anticuerpos IgG indica inmunidad y la consiguiente protección para el feto. Una amniocentesis puede revelar por cultivo o PCR si hay virus de la rubéola en el líquido amniótico, lo que indica con seguridad una infección fetal.

En el recién nacido la presencia de IgM específica, que no atraviesa la barrera placentaria, es índice de infección fetal, no así la detección de IgG que puede indicar paso de anticuerpos desde la madre al feto. Es útil el seguimiento del título en el recién nacido ya que en caso de infección fetal el título de IgG incrementa y en caso de transferencia pasiva de anticuerpos maternales, disminuye.

Tratamiento y profilaxis. No existe una terapéutica antivírica específica. Es importante conocer el estado inmunitario de la mujer antes del embarazo. La prevención implica la inmunización con la vacuna atenuada.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

ASPECTOS DE INTERÉS

- ¿Cómo se producen los cambios de la HA y NA del virus de la gripe? ¿Qué importancia tiene en ellas el hecho de tratarse de un virus con el genoma segmentado?
- ¿Cuál es el papel de los cerdos en los procesos de variación antigénica del virus de la gripe A?
- La proteína M2 es una proteína que se localiza en la envoltura del virus de la gripe. Actúa como un canal iónico acidificando el interior del virión y facilitando la salida de la nucleocápside al citoplasma, que pasará al núcleo para iniciar la replicación.
- M2 es la diana de un antivírico. ¿Recuerdas cuál? ¿Cuáles son las dianas de otros antivíricos antigripales? Puedes consultar el capítulo 28.
- Si en un niño se sospecha una gripe sin afectación pulmonar ¿qué muestra clínica tomaría para efectuar el diagnóstico directo (detección de antígeno, cultivo, PCR)? ¿Y si se tratara de una neumonía primaria de la que se sospecha que su etiología es el virus respiratorio sincitial?
- ¿Qué diferencia hay en la patogenia de la infección por los virus de la gripe, respiratorio sincitial y parainfluenza *versus* los virus del sarampión y la parotiditis?
- En el sarampión se puede producir una neumonía primaria, es decir causada por el propio virus, o secundaria causada por bacterias como el neumococo, el estafilococo u otros. La neumonía es una complicación grave de la enfermedad, pero recuerdas ¿cuál es la complicación más grave, que cuando se produce comporta una mortalidad del 10 %?
- Hay unas lesiones patognomónicas del sarampión. ¿Cuál es su localización y su aspecto?
- Una de las complicaciones de la parotiditis es la meningitis urliana. ¿Recuerdas qué pronóstico tiene esta complicación cuando se da en niños sanos?
- ¿Cómo se determina si una persona ha pasado la rubéola en algún momento de su vida?
- ¿Cómo se diagnostica la infección congénita causada por el virus de la rubéola en un feto?, ¿y en un recién nacido?

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 33

Virus de las hepatitis

- Concepto de hepatitis vírica
- Virus de la hepatitis A
- Virus de la hepatitis E
- Virus de la hepatitis B
- Virus de la hepatitis D (virus delta)
- Virus de la hepatitis C

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CONCEPTO DE HEPATITIS VÍRICA

Algunos virus tienen un tropismo específico para el hígado en el que se replican causando inflamación y necrosis difusa (hepatitis). Estos virus se denominan conjuntamente «virus de las hepatitis». En este momento se considera la existencia de cinco virus formando parte de este grupo, que son los virus de las hepatitis A, B, C, D y E.

Algunos virus que afectan prioritariamente a otros órganos o tejidos, ocasionalmente pueden causar hepatitis asintomática o clínicamente expresiva, como sucede con el virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus; pero no se incluyen en este grupo.

Las hepatitis agudas suelen presentar un cuadro clínico relativamente homogéneo, caracterizado por astenia, inapetencia, náuseas, molestias en el hipocondrio derecho, ictericia, coluria y febrícula, todo ello de intensidad variable (**Figura 33-1**).

La necrosis de las células hepáticas característica de las hepatitis, da lugar al incremento en el suero de las transaminasas (aminotransferasas), que son enzimas intracelulares. El aumento de la aspartato-aminotransferasa (AST), y de la alanina-aminotransferasa (ALT), constituye el mejor marcador de hepatitis activa. Asimismo, como consecuencia de la obstrucción canalicular hepática por la inflamación, se produce un incremento de la bilirrubina en el plasma –responsable de la ictericia y de la pigmentación oscura de la orina (coluria)– así como de la fosfatasa alcalina y la γ-glutamil-transferasa (γ-GT).

Los virus de las hepatitis no se replican en las líneas celulares convencionales, por lo que el diagnóstico etiológico no se efectúa por cultivo, sino mediante técnicas de detección de antígeno, pruebas serológicas y genéticas.

Los principales aspectos que diferencian a los virus de las hepatitis entre sí son:

- La vía de transmisión.
- El período de incubación.
- La posibilidad de establecer una infección persistente.
- La disponibilidad de vacunas para su profilaxis.

En la **tabla 33-1** se muestra la clasificación de los virus de las hepatitis y en la **tabla 33-2** se comparan sus principales características.

FIGURA 33-1 Ictericia.
La ictericia, caracterizada por la aparición de una pigmentación amarilla en la piel y las mucosas es uno de los signos propios de las hepatitis víricas, junto con la coluria, el incremento de las transaminasas y de la γ-GT. La ictericia es consecuencia del incremento de la bilirrubina plasmática. La esclerótica es un lugar adecuado para explorar la ictericia.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 33-1

Clasificación de los virus de las hepatitis

Virus de las hepatitis	Familia	Género	Especie	Características
A	*Picornaviridae*	*Hepatovirus*	*Hepatitis A virus*	ssRNA. Icosaédrico. Desnudo. 27 nm
B	*Hepadnaviridae*	*Orthohepadnavirus*	*Hepatitis B virus*	dsDNA. Esferoidal. Envuelto. 42 nm
C	*Flaviviridae*	*Hepacivirus*	*Hepatitis C virus*	ssRNA. Esferoidal. Envuelto. 57 nm
D	No determinada	*Deltavirus*	*Hepatitis delta virus*	ssRNA. Esferoidal. Envuelto. 37 nm
E	*Hepeviridae*	*Hepevirus*	*Hepatitis E virus*	ssRNA. Esferoidal. Desnudo. 32 nm

ds, *double strand* = bicatenario. ss, *single strand* = monocatenario.

TABLA 33-2

Algunas características de las hepatitis víricas

Virus de las hepatitis	Transmisión	Período de incubación en días[a]	Primoinfección asintomática	Evolución a la cronicidad	Vacuna
A	Oral	15-50 (25-30)	Frecuente en niños (<5 a: 80-95%) (>5 a: 10-25%)	No	Sí
B	Parenteral[b]	45-180 (60-90)	Frecuente (65-80%)	Sí[c,d] (5-10% en adultos) (70-100% en recién nacidos)	Sí
C	Parenteral[b]	15-180 (45-60)	Frecuente >90%	Sí[d] (60-80%)	No
D	Parenteral[b]	15-60	Rara	Sí (5% en coinfección) (80% en superinfección)	No[e]
E	Oral	15-65 (25-40)	Frecuente (65-80%)	No	No

[a]Se indican los valores extremos y entre paréntesis el promedio.
[b]También se transmite con frecuencia variable por vía sexual. Se puede transmitir al recién nacido.
[c]La cronicidad se define por la persistencia del HBsAg más de 6 meses o el HBeAg más de 3 meses.
[d]Tardíamente puede causar cirrosis y carcinoma hepatocelular.
[e]La vacuna de la hepatitis B previene la infección por la hepatitis D.

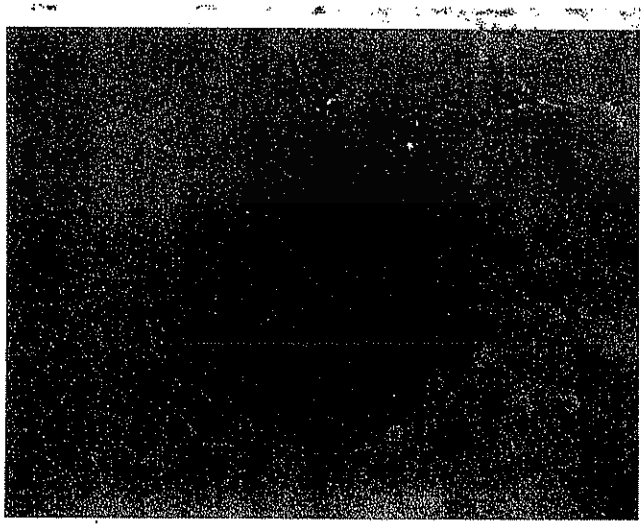


FIGURA 33-2 Virus de la hepatitis A.
El virus de la hepatitis A es un picornavirus con un tamaño pequeño, de 27 nm, característico de los virus de esta familia. Son virus cuyo genoma está constituido por RNA de polaridad positiva, envuelto en una cápside icosaédrica y desnudos. Microfotografía electrónica del virus de la hepatitis A.

VIRUS DE LA HEPATITIS A

Virología. El virus de la hepatitis A (*Hepatitis A virus*, HAV) es un virus, cuyo genoma está formado por RNA monocatenario de polaridad positiva, rodeado por una cápside icosaédrica; el virión carece de envoltura y su tamaño es de 27 nm (**Figura 33-2**). Tiene un único serotipo. Se replica de modo semejante a otros picornavirus (v. **Figura 27-3**). Es un virus muy resistente a la exposición ambiental incluso a altas temperaturas (80 °C 10 min o 60 °C 30 min).

Epidemiología. El hombre es el único reservorio del HAV. Se transmite por vía fecal-oral. El virus se elimina en grandes cantidades con las heces durante el período de incubación, que es de unas tres a cuatro semanas, y durante los primeros días de la enfermedad. Los niños son el grupo de población más afectado. No son infrecuentes las epidemias en instituciones cerradas. La fuente más común de las epidemias es el agua o los alimentos contaminados con materias fecales.

Material de Estudio - CECM - Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Patogenia. El virus atraviesa el epitelio digestivo y pasa a la sangre para alcanzar el hígado en cuyas células se multiplica. Tras la replicación se elimina por exocitosis, por lo que no produce lisis celular directa. Es probable que la necrosis de las células hepáticas se deba a la acción de las células T citocidas (LT CD8) más que a la multiplicación del virus en los hepatocitos.

Clínica. En el 95% de los casos, en particular en niños y jóvenes, la infección es asintomática, aunque en esas condiciones el virus, replicándose en el hígado, también se elimina por las heces. En las formas clínicamente expresivas, los síntomas son los característicos de una hepatitis aguda: febrícula, anorexia, náuseas, vómitos, ictericia, coluria y elevación de las transaminasas. La enfermedad es autolimitada, no evoluciona a la cronicidad y cura sin secuelas por lo que el pronóstico general es muy bueno; aunque excepcionalmente pueden darse formas fulminantes sobre todo en adultos.

Diagnóstico. La infección se diagnostica mediante la detección de anticuerpos anti-HAV de clase IgM en el suero de los pacientes. Los anticuerpos anti-HAV de la clase IgG al persistir toda la vida constatan que se ha pasado la enfermedad y constituyen un signo de inmunidad.

Tratamiento. No hay terapéutica antivírica específica. Se dispone de una vacuna que contiene HAV inactivado.

VIRUS DE LA HEPATITIS E

Virología. El virus de la hepatitis E (*Hepatitis E virus*, HEV) es un virus RNA monocatenario de polaridad positiva rodeado por una cápside icosaédrica y desnudo. Tiene un tamaño de 32 nm y es menos resistente que el HAV.

Posee muchas características semejantes a las del virus de la hepatitis A, como son:

- La transmisión fecal-oral.
- El período de incubación.
- Las manifestaciones clínicas y biológicas.
- La ausencia de evolución a la cronicidad.
- Su capacidad para producir brotes epidémicos.

Epidemiología. El VHE tiene 4 genotipos, los genotipos 1 y 2 infectan exclusivamente a humanos mientras que los genotipos 3 y 4 infectan también a los animales, en particular a cerdos.

Tiene una distribución universal, aunque irregular, siendo frecuente en el mundo subdesarrollado y muy infrecuente en Europa Occidental y América del Norte. Se han constatado epidemias vehiculadas por agua.

Clínica. La infección es asintomática o, tras un período medio de incubación de 25 a 40 días, presenta una clínica semejante a la de la hepatitis A. Tiene buen pronóstico, pero por razones desconocidas, cuando la enfermedad afecta a mujeres embarazadas durante el tercer trimestre son frecuentes las formas fulminantes con elevada mortalidad.

Cabe señalar que se han descrito casos de infección crónica en pacientes inmunodeprimidos receptores de trasplante hepático.

El período de excreción del virus con las heces no se conoce con exactitud, pero se inicia poco después de la infección.

Al hacer el diagnóstico diferencial debe pensarse en la hepatitis E en los viajeros a zonas endémicas (Extremo Oriente, Asia, África, México, Chile y otros) que retornan con una hepatitis. En las zonas no endémicas se han descrito casos ocasionales de hepatitis autóctona y de hepatitis E relacionada con zoonosis.

Diagnóstico. El diagnóstico etiológico se efectúa mediante la detección de anticuerpos específicos de la clase M en el suero o por la determinación de RNA del virus. La detección de anti-VHE IgG indica una infección pasada.

No hay tratamiento específico ni vacuna frente a este virus.

VIRUS DE LA HEPATITIS B

Virología. El virus de la hepatitis B (*Hepatitis B virus*, HBV) está formado por DNA circular y parcialmente bicatenario ya que una de las dos cadenas no está completa. Junto al DNA hay una polimerasa que actúa como retrotranscriptasa (RT, transcriptasa inversa). Esta estructura genómica está rodeada por una cápside icosaédrica de aspecto esferoidal de 27 nm de diámetro; la cual a su vez está recubierta por una envoltura lipídica en la que se hallan insertas glucoproteínas. El diámetro del virión completo es de 42 nm (Figura 33-3).

Replicación. El DNA genómico es procesado a una forma bicatenaria completa en el citoplasma del hepatocito, pero se desconoce cómo se produce esta «reparación» del DNA que adquiere una forma cerrada covalentemente (cccDNA) y penetra al núcleo. El DNA es transcrito a RNA por la RNA-polimerasa II de la célula para formar los mensajeros para la síntesis de los capsómeros, las glucoproteínas y la RT, asimismo se producen las copias del RNA pregenómico. Este RNA pregenómico es encapsidado junto con varias proteínas, entre ellas la retrotranscriptasa que dentro de la cápside transcribe el RNA a DNA bicatenario incompleto característico del virus. La cápside se recubre por una envoltura lipídica que adquiere al gemar a la luz del retículo endoplásmico en el que previamente se han depositado glucoproteínas específicas del virus. La transcriptasa inversa vírica tiene una alta tasa de error por lo este virus posee una importante variabilidad genómica, de modo que en una misma persona se encuentra

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

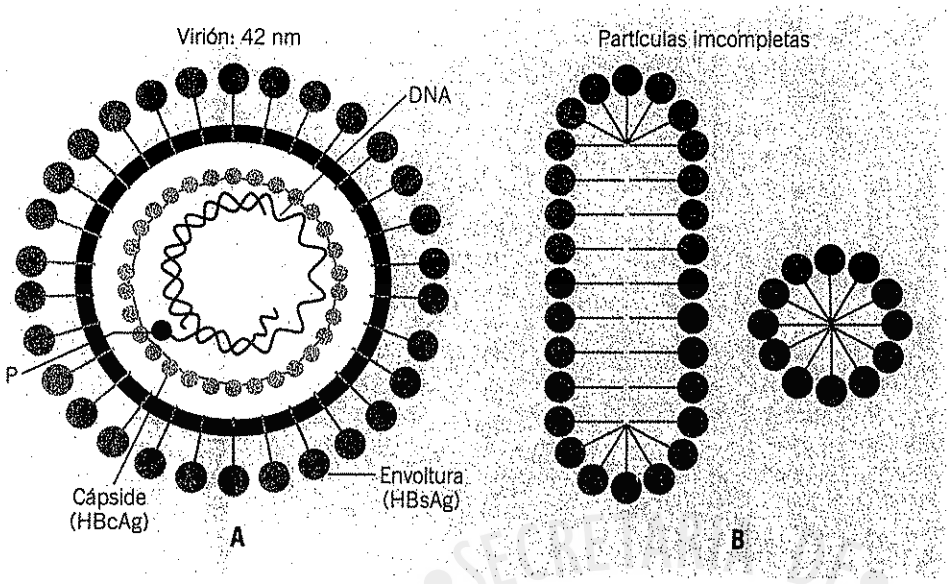


FIGURA 33-3 Virus de la hepatitis B. Representación esquemática.

A. Puede observarse la estructura del virus formado por el DNA de doble cadena incompleta, la proteína P (que actúa como retrotranscriptasa, como primasa y coopera en la encapsidación), la cápside que constituye el antígeno c (HBcAg) y la envoltura con el antígeno de superficie (HBsAg).

B. El antígeno de superficie se produce en exceso y es eliminado a la sangre donde adquiere formas «autoagregativas» tubulares o esféricas.

una mezcla compleja de variantes con diferencias en su secuencia (quasiespecies). Esta variabilidad se expresa a nivel filogenético en la existencia de 8 genotipos diferentes (A a H) con una distribución geográfica característica (p. ej., en España se encuentran los genotipos A y D, en Asia B y C).

Antígenos víricos. Algunas estructuras del virus que poseen carácter antigénico son muy importantes para el diagnóstico de la enfermedad. El antígeno de superficie denominado HBsAg *(Hepatitis B surface Antigen)*, también denominado «antígeno Australia», está formado por las glucoproteínas que se hallan en la envoltura del virión. Una particularidad de este virus es que estas glucoproteínas antigénicas son producidas en gran exceso y son secretadas al plasma en forma de agregados libres de morfología esférica o alargada con un diámetro de 20 a 25 nm (**Figuras 33-3** y **33-4**).

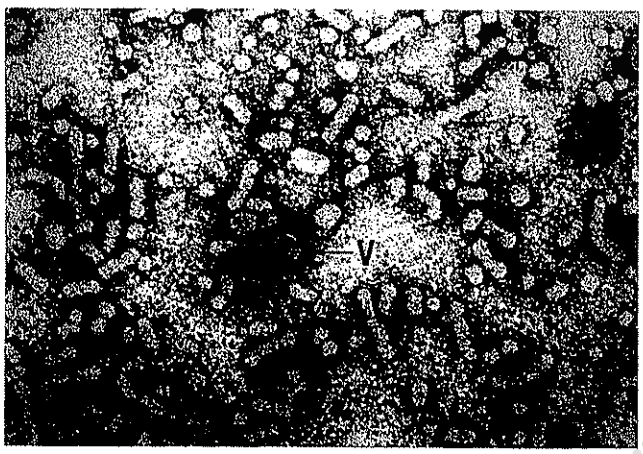


FIGURA 33-4 Virus de la hepatitis B.

Observación por microscopia electrónica del plasma de un paciente con hepatitis. Pueden verse los viriones (V) y los agregados tubulares y esféricos del antígeno de superficie (A).

Otro antígeno de interés es el denominado antígeno del «*core*» abreviado como HBcAg *(Hepatitis B core Antigen)*; que corresponde a las proteínas de la cápside. El HBcAg a diferencia del HBsAg no se detecta nunca libre en el plasma de los enfermos. Además del HBsAg y del HBcAg, posee interés el antígeno e (HBeAg, *Hepatitis B e Antigen*). El gen que codifica el antígeno c da lugar a una proteína que es hidrolizada en dos fragmentos el c propiamente dicho y el e. El HBeAg no forma parte de la estructura de la partícula vírica, siendo secretado al espacio extracelular, detectándose en la sangre.

En las fases de replicación activa del virus se detecta el DNA vírico (DNA-HBV) en el plasma del paciente y en la mayoría de los casos también se detecta el HBeAg. La desaparición del HBeAg y la aparición concomitante de anti-HBe, se asocia con la remisión bioquímica e histológica y es consecuencia de la supresión de la replicación del HBV. Sin embargo, existe un número significativo de pacientes HBeAg negativo/anti-HBe positivo que presentan DNA-HBV detectable, situación frecuente en el área Mediterránea. Estos casos son debidos a variantes víricas con mutaciones que impiden la detección de este antígeno. Una última proteína vírica, la HBx (HBxAg) que tampoco forma parte de la partícula vírica y que no es utilizada para el diagnóstico serológico, presenta múltiples actividades regulatorias, incluso sobre la célula hospedadora y parece asociarse con la capacidad oncogénica del HBV.

Todos los antígenos víricos dan lugar a la producción de sus respectivos anticuerpos específicos: anti-HBs frente al HBsAg, anti-HBc frente al HBcAg y anti-HBe frente al HBeAg.

Epidemiología. Su incidencia a nivel mundial varía según las regiones, pero es extraordinariamente elevada, de modo que una de cada tres personas se ha infectado por el HBV, existiendo zonas de alta endemicidad como

SECRETARÍA Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

el Sudeste Asiático. Se transmite por vía parenteral, fundamentalmente a través de transfusiones de sangre y plasma y de la administración de factores de la coagulación a hemofílicos (factor VIII). Hoy estos productos terapéuticos están controlados y raramente son causa de transmisión de éste y otros virus que pueden ser vehiculados por estos productos, como los virus de las hepatitis B y C o el virus de la inmunodeficiencia humana. También se transmite a través de jeringas compartidas (drogadictos), por contacto con sangre en actividades médicas, en particular dentistas, cirujanos, ginecólogos y pinchazos con jeringas que se acaban de utilizar en pacientes con hepatitis (accidentes laborales). También es importante su transmisión por contacto sexual.

La transmisión materno-infantil durante el parto es frecuente, en particular en madres positivas para HBeAg, que como se ha señalado, junto al DNA-HBV son marcadores de replicación y transmisibilidad del virus. Este mecanismo de transmisión es el principal en las zonas más endémicas de esta infección.

Clínica. El período medio de incubación oscila entre 60 y 90 días. La infección puede ser asintomática. En los casos sintomáticos, las manifestaciones clínicas son las comunes a las hepatitis: febrícula, astenia, inapetencia, náuseas y finalmente ictericia con coluria y acolia. Excepcionalmente, se puede producir una hepatitis fulminante mortal. En los adultos alrededor del 10% de los casos de hepatitis aguda progresan a la cronicidad, mientras que en los niños esta proporción es mucho más elevada (p. ej., en niños con edad menor de 5 años un 60% de casos evoluciona a hepatitis crónica). Cuando la positividad del HBsAg se prolonga más de 6 meses después del inicio de la infección aguda, el paso a la cronicidad es prácticamente la regla. El curso clínico de los pacientes con infección crónica es muy variado, pudiendo ser benigno o evolucionar hacia la cirrosis o el hepatocarcinoma.

Diagnóstico. Ante la sospecha clínica de hepatitis B aguda el diagnóstico se efectúa como en las demás hepatitis, mediante la detección de la alteración de los parámetros biológicos hepáticos: incremento de la bilirrubina, de las transaminasas (principalmente la ALT), de la γ-GT y de las fosfatasas.

El diagnóstico de hepatitis B aguda se basa en la detección del HBsAg y de anticuerpos anti-HBc de la clase IgM. La detección aislada del HBsAg no diferencia una hepatitis aguda de una infección crónica por el HBV.

Cuando el paciente cura, deja de detectarse el HBsAg y los anti-HBc IgM; aparecen los anti-HBc de la clase IgG y posteriormente los anticuerpos anti-HBs.

En la infección crónica se detecta el HBsAg, los anti-HBc de la clase IgG, el HBeAg o bien su anticuerpo correspondiente anti-HBe. El título de las transaminasas orienta sobre el grado de actividad de la hepatitis. Sin embargo, la cuantificación de DNA-HBV (carga vírica) en la sangre periférica es la técnica de referencia para evaluar la actividad replicativa del HBV en la hepatitis crónica, presentando una buena correlación con los marcadores serológicos y bioquímicos de enfermedad hepática.

En general, los estadios de mejoría en las formas crónicas se caracterizan por la disminución de los títulos de DNA-HBV y del HBeAg y por la aparición de anticuerpos anti-HBe (**Tabla 33-3**).

En la infección crónica puede ser necesaria la biopsia para conocer con precisión el grado de lesión exis-

TABLA 33-3

Marcadores virológicos de los estadios de la hepatitis B

Marcador	Fase aguda	Infección crónica		Infección curada	Vacunación
		Activa	Inactiva		
HBsAg[a]	+	+	+	−	−
HBeAg[b]	+	+[d]	−	−	−
HBV DNA[b]	+	+[e]	±[e]	−	−
Anti-HBc IgM	+	±	−	−	−
Anti-HBc Ig totales[c]	±	+	+	+	−
Anti-HBe[b]	−	−[d]	+	+	−
Anti-HBs	−	−	−	±[f]	+[g]

[a]Es el marcador más precoz de infección.
[b]La presencia de estos marcadores (HBeAg y HBV-DNA) en las formas crónicas se relaciona con la actividad replicativa (replicación activa: HBeAg⁺; anti-HBe⁻; ausencia de replicación: HBeAg⁻, anti-HBe⁺).
[c]Es el marcador persistente de una infección pasada, independientemente de su evolución.
[d]Algunas personas en este estadio pueden presentar HBeAg negativo y anti-HBe positivo.
[e]Algunas personas en este estadio pueden presentar niveles muy bajos.
[f]En función de la sensibilidad del método de detección y el tipo de respuesta inmunológica de cada paciente, en muchos caso de curación de esta infección estos anticuerpos pueden ser negativos por lo que el mejor marcador de curación es la presencia de anti-HBc IgG positiva en ausencia de HBsAg.
[g]En la vacuna, como solo se inyecta HBsAg, solo aparecen anticuerpos frente a él.

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 33-1
Precauciones estándar para evitar las infecciones por HBV, HCV y HIV

La manipulación de material sanitario como jeringas, muestras de sangre y otras muestras clínicas, o el contacto con la piel lesionada, las mucosas o fluidos corporales de un paciente, comportan un riesgo de infección potencial con virus de transmisión parenteral como los virus de las hepatitis B y C y el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

Para minimizar este riesgo deben adoptarse unas medidas denominadas de «precaución estándar» que comportan: *1)* utilizar guantes y bata protectora para explorar un paciente y manipular muestras biológicas; *2)* usar mascarilla y protección ocular cuando exista riesgo de salpicaduras de sangre u otros fluidos a la mucosa oral u ocular del sanitario; *3)* depositar las agujas de las jeringas y otros objetos punzantes o cortantes en contenedores específicos para agujas (no se debe volver a poner jamás la aguja en la jeringa, y mucho menos ponerle a continuación el capuchón: ¡el riesgo de pinchazo es muy grande!); *4)* limpiar la superficie de trabajo potencialmente contaminada con sangre o fluidos corporales con hipoclorito sódico (lejía), y *5)* esterilizar el material e instrumental usado mediante calor o si es termolábil y no desechable con óxido de etileno.

Además, debe vacunarse frente a la hepatitis B a todo el personal sanitario no inmune que está en contacto con pacientes o manipula muestras biológicas.

tente. La hepatitis crónica activa puede causar fibrosis hepática (cirrosis) y carcinoma hepatocelular primario.

Tratamiento y profilaxis. Debido a que en la replicación del HBV interviene una transcriptasa inversa, la infección crónica se trata con fármacos con actividad inhibidora de esa polimerasa como los análogos de los nucleósidos como la lamivudina, el entecavir o análogos de los nucleótidos como el adefovir o el tenofovir.

En la hepatitis crónica el tratamiento con interferón α pegilado también es eficaz, aunque se tiene que valorar su indicación dada la frecuencia de efectos secundarios.

Para evitar el contagio con el HBV a partir de sangre y líquidos corporales se aplican las precauciones universales (**Recuadro 33-1**). La transmisión se ha reducido enormemente con el cribado de los donantes de sangre y con la aplicación de un programa universal de vacunación. Se recomienda la vacunación en lactantes, niños y personas de grupos de riesgo.

VIRUS DE LA HEPATITIS D (VIRUS DELTA)

Virología. El virus de la hepatitis D (*Hepatitis delta virus*, HDV o virus delta), es un virus defectivo que no puede multiplicarse por sí mismo por no poseer genes que codifiquen proteínas para formar la envoltura externa; por ello solo puede multiplicarse en células que están infectadas simultáneamente por él y el HBV, porque el virus delta usa el antígeno de superficie del virus B (HBsAg) para formar la envoltura externa. El genoma del virus está formado por RNA monocatenario circular que codifica la proteína de la cápside que durante el ensamblaje del virión se sitúa alrededor del RNA y constituyendo el antígeno D del virus (HDAg). A su vez, esta zona interna del virus está recubierta por el HBsAg que actúa como envoltura –que, como se ha señalado está codificado por el virus B–. El tamaño del virión es de 37 nm.

Desde el punto vista biológico el virus delta posee diversas peculiaridades, como son la semejanza estructural de su RNA con los viroides y su replicación en el núcleo de las células por la RNA-polimerasa II celular, aspecto singular para un virus RNA, que también comparte con los viroides.

Epidemiología. El virus delta como el HBV, se transmite por vía parenteral, sexual y perinatal. Muchas infecciones por el HDV se producen en usuarios de drogas por vía parenteral que comparten agujas.

La infección por el HDV puede producirse simultáneamente con el HBV (coinfección) o posteriormente, como una sobreinfección en un portador crónico de HBV, siendo en este caso el período de incubación de 15 a 60 días.

Clínica. El cuadro clínico en las coinfecciones es semejante al de la infección por HBV, pero suele ser bifásico, con dos elevaciones de las transaminasas separadas por un mes; apareciendo en la segunda los anticuerpos anti-HD. Cuando la coinfección evoluciona hacia la curación (>90% de los casos), los títulos de anticuerpos anti-HD suelen ser bajos y transitorios, haciendo el diagnóstico retrospectivo difícil. Cuando se produce la sobreinfección, que se da en alrededor del 10% de los portadores crónicos del virus de la hepatitis B, el cuadro clínico es mucho más grave y la incidencia de hepatitis fulminante y el fallo hepático son más frecuentes.

La acción patógena sobre las células hepáticas se debe a la causada por el virus B, predominantemente de origen inmunopatológico, más la ocasionada por el virus delta que podría deberse a una acción citopática directa.

Diagnóstico. El diagnóstico de coinfección B y D se realiza por la detección serológica de los marcadores de infección aguda por el HBV (HBsAg, anti-HBc de la clase IgM) y de infección delta (HDAg y anti-HD IgM). Si la evolución es favorable, posteriormente se negativiza el HBsAg y se detectan anticuerpos anti-HD IgG que son indicativos de infección pasada. El diagnóstico de sobreinfección se realiza cuando en un portador previo del HBV (HBsAg positivo y anti-HBc IgM negativo) se positivizan los marcadores del HDV. El diagnóstico y monitorización de la infección crónica HDV se realiza mediante la determinación cuantitativa de RNA-VHD mediante RT-PCR.

Prevención. Debido a que la infección por el VHD no puede producirse en las personas que no están infectadas por HBV, la vacunación frente a este virus es el mejor método de profilaxis.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

VIRUS DE LA HEPATITIS C

Virología. El virus de la hepatitis C (*Hepatitis C virus,* HCV) es un virus cuyo genoma está formado por RNA monocatenario de polaridad positiva, tiene una nucleocápside icosaédrica y es envuelto, su tamaño es de unos 50 nm de diámetro. El virus se replica en el citoplasma del hepatocito mediante una RNA-polimerasa codificada en el genoma vírico que tiene una tasa de error muy alta por lo que este virus posee una gran variabilidad genómica, de modo que en una misma persona hay una mezcla compleja de variantes con diferencias en su secuencia (quasiespecies). Estudios filogenéticos han permitido dividirlo en 6 genotipos (1 a 6) y diversos subgenotipos que se han correlacionado con diferentes áreas geográficas y diferente nivel de respuesta terapéutica al interferón.

Epidemiología. Su prevalencia en la población general varía según la zona considerada, siendo globalmente de alrededor del 1-2% (~170 millones de portadores en el mundo). Antes del riguroso control de las donaciones de sangre, fue reconocido como la causa principal de hepatitis postransfusional. El HCV se transmite por vía parenteral, perinatal y sexual, aunque por estas dos últimas vías, especialmente la sexual, la transmisión es mucho menos frecuente que en la infección por el HBV o el virus de la inmunodeficiencia humana.

Clínica. La mayoría de las infecciones son asintomáticas. En las formas sintomáticas el cuadro inicial aparece tras un período medio de incubación de 45 a 60 días y cursa como otras hepatitis agudas. La infección tiene una gran tendencia a la cronicidad (65-85%), superior a la del HBV. En el 20 al 30% de estos pacientes se produce cirrosis hepática en un período medio de 20 años. Por otra parte, estos pacientes también tienen un mayor riesgo para el desarrollo del carcinoma hepatocelular.

La respuesta inmunitaria de tipo celular contribuye a la lesión hepática y a la curación de la enfermedad, aunque como en otras infecciones no se conoce en detalle los motivos de una u otra evolución. Los anticuerpos posen poca eficacia defensiva y la variabilidad de las glucoproteínas, como consecuencia de la variabilidad genómica, dificulta la elaboración de una vacuna.

Diagnóstico. El uso de determinaciones serológicas y virológicas es esencial para el diagnóstico de la infección por el HCV así como para la indicación y monitorización del tratamiento antivírico.

Los principales marcadores de infección son los anticuerpos anti-HCV, que están dirigidos contra las proteínas no estructurales NS 3, 4 y 5, que forman parte de enzimas del complejo replicativo, y proteínas estructurales de la nucleocápside. La determinación del RNA-HCV permite disponer de un indicador directo de actividad replicativa vírica (carga vírica). El antígeno de la nucleocápside del HCV es un indicador de replicación vírica activa, con una sensibilidad ligeramente inferior a la de la carga vírica.

Para realizar el diagnóstico de infección aguda por el VHC se deben efectuar las determinaciones de los anticuerpos anti-VHC y del RNA-HCV. La especificidad de la determinación de anti-HCV se puede comprobar mediante una prueba de EIA frente a antígenos individualizados y purificados. No se utiliza la detección de los anticuerpos de la clase IgM para el diagnóstico de la fase aguda de esta infección.

El estudio de los niveles de RNA-HCV es especialmente útil para caracterizar la infección aguda HCV en el período de ventana de la respuesta inmunológica. La posterior detección de anti-HCV suele confirmar el diagnóstico. En el seguimiento de la infección aguda, la normalización de ALT se acompaña frecuentemente de la desaparición transitoria de RNA-HCV, sin embargo, la resolución espontánea se asume cuando estos niveles son indetectables a los 3-6 meses después de la normalización de ALT.

Cuando las pruebas hepáticas sugieren una hepatitis aguda en pacientes inmunodeprimidos, que pueden no desarrollar anticuerpos específicos, la determinación de RNA-HCV permite el diagnóstico de hepatitis C.

Debido a la transferencia pasiva de anticuerpos maternos en neonatos con infección activa por VHC la infección solo puede confirmarse durante los primeros doce meses de vida mediante la detección del RNA-HCV circulante.

El diagnóstico de laboratorio de hepatitis crónica se lleva a cabo mediante la detección de anti-VHC y RNA-VHC, asociados generalmente a elevación de la ALT. Sin embargo, estas dos determinaciones por sí mismas carecen de utilidad para establecer el pronóstico de la enfermedad hepática. En caso de realizarse una determinación aislada de anti-HCV y ser positiva es necesario siempre determinar RNA-HCV para comprobar si se trata de una infección activa o de un portador inactivo. La medida de los niveles de RNA-HCV y la determinación del genotipo son imprescindibles para la monitorización del tratamiento y la valoración de la respuesta al mismo.

Tratamiento y profilaxis. Las complicaciones de la infección por el virus de la hepatitis C se pueden prevenir mediante la terapéutica antivírica con interferón pegilado y ribavirina.

El cribado sistemático y obligatorio de las donaciones de sangre para descartar a los portadores de HBV, HCV y HIV, es una de las mejores medidas de control.

No existe vacuna frente al VHC, aunque los pacientes con infección crónica por el VHC deben ser aconsejados pera que reduzcan o eliminen el alcohol con el fin de disminuir el riesgo de cirrosis y carcinoma hepatocelular.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

ASPECTOS DE INTERÉS

- ¿Cuáles son las principales características diferenciales entre las hepatitis que se denominan con una vocal: A y E y las que se denominan con una consonante: B, D y C?
- ¿Cuál es el mejor marcador de replicación (de actividad) de una hepatitis independientemente del virus que la causa?
- ¿Cómo se diagnostica una hepatitis A?
- ¿En qué población la hepatitis E posee mayor gravedad?
- ¿Cómo se diagnostica: *1)* una hepatitis B en la primoinfección. *2)* Una hepatitis B crónica activa y cuáles son los patrones biológicos de remisión de la actividad. *3)* Cómo se diferencia con datos biológicos una persona vacunada frente a una infectada?
- ¿Cómo se produce temporalmente la coinfección B con D (delta) y cómo se diagnostica?
- La hepatitis B posee una retrotranscriptasa para transcribir el RNA pregenómico a DNA bicatenario incompleto. ¿Qué medicamentos se podrían utilizar teniendo en cuenta estos datos referentes al ciclo replicativo?
- El virus de la hepatitis delta (D) solo puede replicarse en una célula hepática que esté parasitada por el virus de la hepatitis B. ¿Cuál es la razón de esta dependencia y cuál es la mejor profilaxis para la infección por el virus D?
- ¿Cómo se diagnostica una infección por el virus de la hepatitis C y cuál es el tratamiento en las de evolución crónica?
- ¿Frente a qué virus de las hepatitis se dispone de una vacuna eficaz?

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

SECRETARÍA DE
Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO

34 Virus del sida y otros retrovirus

- Introducción
- Virus de la inmunodeficiencia humana
- Virus linfotrópico humano de células T

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

Los retrovirus tienen un genoma formado por RNA monocateriano, una cápside en forma esferoidal troncocónica y una envoltura lipídica. Se caracterizan por poseer una forma de multiplicación única ya que el RNA para replicarse forma un intermediario de DNA. En 1970 Temin y Baltimore, independientemente, demostraron que los retrovirus poseían una DNA-polimerasa, denominada retrotranscriptasa (RT) que sintetiza DNA tomando como molde al RNA (ssRNA $\xrightarrow{RT}$ dsDNA). Este descubrimiento no solo permitió explicar el mecanismo de replicación de estos virus, sino que al demostrar la existencia de una transcripción inversa rompía el dogma de la biología que aseveraba que la información biológica pasaba únicamente del DNA a RNA (transcripción) y del RNA a las proteínas (traducción).

La familia *Retroviridae* comprende dos subfamilias, *Orthoretrovirinae* y *Spumaretrovirinae*, en esta última no hay virus patógenos para el hombre. Dentro de la subfamilia *Orthoretrovirinae* hay dos géneros de interés en patología humana: el género *Lentivirus* que incluye los virus de la inmunodeficiencia humana tipos 1 y 2, (HIV-1 y HIV-2) causantes del síndrome de inmunodeficiencia humana o sida y *Deltaretrovirus* que incluye los virus linfótropos de células T humanas (HTLV) (**Tabla 34-1** y **Recuadro 34-1**).

Los virus de la inmunodeficiencia humana 1 y 2 causan el sida.

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 34-1

Familia *Retroviridae*

Subfamilia	Género	Especie[a]
Orthoretrovirinae	*Alpharetrovirus*	*Avian leukosis virus* *Rous sarcoma virus*
	Betaretrovirus	Varios retrovirus animales
	Deltaretrovirus[b]	*Human T lymphotropic virus 1* (HTLV-1) *Human T lymphotropic virus 2* (HTLV-2)
	Epsilonretrovirus	Varios retrovirus animales
	Gammaretrovirus	*Murine leukemia virus* (MLV)
	Lentivirus	*Human immunodeficiency virus 1* (HIV-1) *Human immunodeficiency virus 2* (HIV-2)
Spumaretrovirinae	*Spumavirus*[c]	Retrovirus animales

[a]Se citan las especies de más interés, pero todos los géneros incluyen otras especies.
[b]Aparte del HTLV-1 y 2 recientemente se han descrito dos especies, HTLV-3 y HTLV-4, que podrían afectar al hombre.
[c]Existen numerosos spumavirus que tienen como hospedador natural diversas especies animales en las que aparentemente no causan enfermedad.

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 34-1

Retrovirus. Antecedentes históricos

A principios del siglo xx se observó que los extractos de tumores animales que habían sido filtrados a través de filtros que no dejan pasar las bacterias, podían transferir a otros animales neoplasias como el sarcoma de Rous (1911) o la linfomatosis aviar (1933). Años después pudo comprobarse que los elementos filtrables transferidos eran retrovirus.

Los primeros casos de leucemia de células T en el hombre se describieron en 1977 y en 1980 se aisló en linfocitos T el primer retrovirus humano, el HTLV-1, que en 1981 se asoció a la leucemia humana de células T.

En ese mismo año, se describieron los primeros casos de sida en EE.UU. y en 1983 se aisló en Francia su agente causal el HTLV-III, también denominado LAV-1, que posteriormente se denominó *Human immunodeficiency virus 1* (HIV-1). En 1985 se comunicaron casos de sida en África Occidental que no presentaban anticuerpos frente al HIV-1, constatándose en 1986 que se trataba de un virus distinto, al que se denominó LAV-2 y luego HIV-2 y se ha clasificado como una especie diferente del HIV-1; *Human immunodeficiency virus 2* (HIV-2).

En este capítulo se presentan fundamentalmente los aspectos virológicos del HIV-1, la mayoría de los cuales comparte con el HIV-2, y en el capítulo 57 se describen los aspectos clínicos y de diagnóstico del sida.

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El sida es el estadio final de la infección por el HIV en el que se produce una importante inmunodeficiencia que tiene como consecuencia la aparición de infecciones oportunistas graves y procesos neoproliferativos. El HIV infecta y destruye preferentemente los linfocitos T cooperadores (T CD4) que coordinan toda la respuesta inmunitaria, por lo que su disminución afecta en mayor o menor medida a las dos ramas de la respuesta inmunitaria, la celular y la humoral (v. **Figura 8-1**).

Estructura del virus. El genoma del HIV consiste en dos moléculas idénticas de RNA monocatenario y polaridad positiva de aproximadamente 10.000 pares de bases; es por tanto un virus diploide. Las moléculas de RNA tienen adosada la proteína estructural p7 y se hallan situadas en el interior de una cápside en forma de tronco de cono formada por la proteína p24 y rodeada por la proteína p17 que forma la matriz. En el interior de la cápside se localizan tres proteínas enzimáticas: la retrotranscriptasa, la integrasa y la proteasa. La nucleocápside está rodeada por una envoltura lipídica procedente de la membrana citoplasmática de la célula hospedadora; en ella se halla insertada la glucoproteína de transmembrana gp41, a la que se halla unida la glucoproteína de superficie gp120, que actúa como adhesina para unirse a los receptores de la célula hospedadora. El virión tiene un tamaño de 80 a 110 nm (**Figuras 34-1** y **34-2**, **Tabla 34-2**).

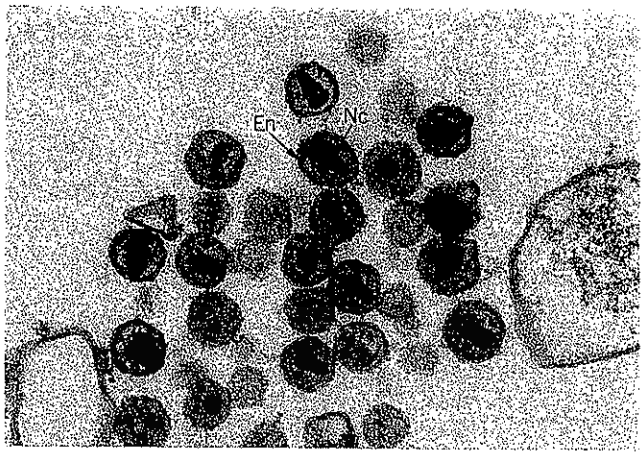


FIGURA 34-1 Virus de la inmunodeficiencia humana.
Se observa la morfología característica del HIV, con su envoltura (En) y la nucleocápside troncocónica (Nc).

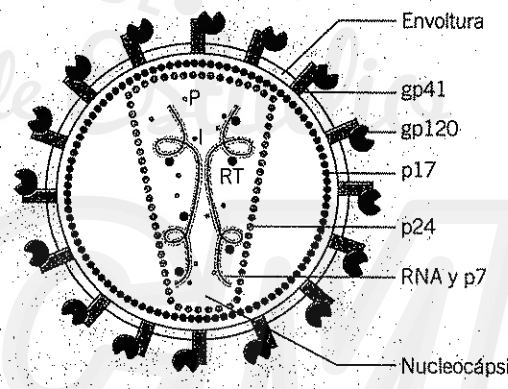


FIGURA 34-2 Representación esquemática del virus de la inmunodeficiencia humana.
El HIV está formado por una nucleocápside que contiene dos copias de RNA recubierto por una nucleoproteína, la p7. Junto al ácido nucleico se encuentra una transcriptasa inversa, p66/51 (RT); una integrasa, p31 (I); y una proteasa, p10 (P). Todo ello está envuelto por una cápside troncocónica formada por la proteína p24. A su vez, por fuera de la cápside y por debajo de la envoltura están las proteínas de la matriz p17. En la envoltura se hallan insertas glucoproteínas como la gp41 y la gp120.
La cifra que acompaña a las iniciales de proteína (p)y glucoproteína (gp) indican su masa en KDa.

TABLA 34-2
Principales proteínas componentes del HIV-1

Proteínas	Función
gp120	Glucoproteína de superficie que actúa como adhesina
gp41	Glucoproteína inmersa en la envoltura. Actúa como proteína de fusión. A ella está unida la gp120
p17	Proteína de la matriz
p24	Proteína de la cápside
p7	Proteína íntimamente asociada al RNA, al que recubre
p66-51	Retrotranscriptasa
p32	Integrasa
p10	Proteasa

SECRETARÍA DE... Material de Estudio... CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

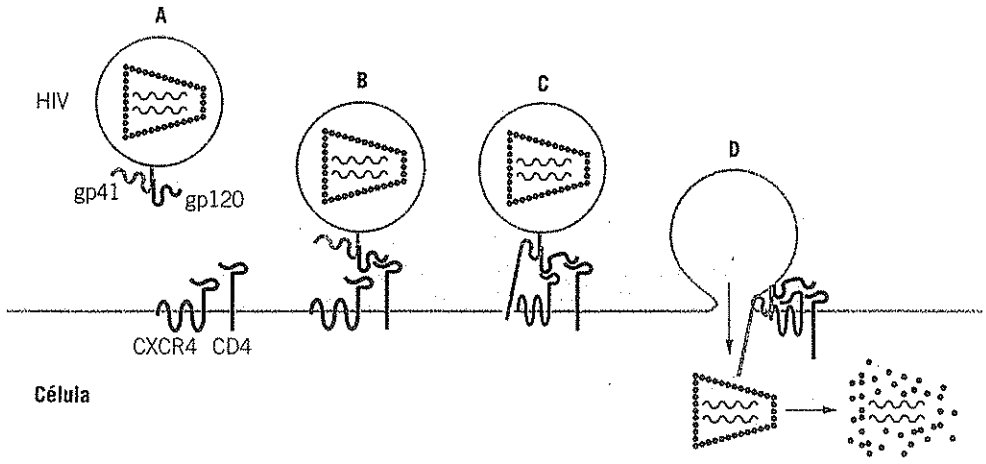


FIGURA 34-3 **Fusión de las membranas vírica y celular.**
La adhesina gp120 se une a su receptor el CD4 de la célula diana. Esta unión se sigue de su unión al correceptor CXCR4. Ello comporta un cambio conformacional de la gp120 y la gp41 lo que permite que esta última se exponga e interaccione con la membrana celular para producir la fusión de ambas membranas. Piénsese que es necesario un proceso activo de fusión ya que hay una enorme repulsión entre las membranas lipídicas, lo que impide su fusión en los contactos entre las membranas celulares.

Ciclo replicativo

Los retrovirus poseen una forma singular de replicación. A través de la glucoproteína 120 (gp120) asociada a la gp41, se une a la molécula CD4 que es una de las proteínas de membrana de los linfocitos T cooperadores (T CD4). Estos receptores están fundamentalmente en los linfocitos T CD4, pero también se hallan en otras células como los macrófagos y la microglía. Tras la unión se produce un cambio conformacional en la gp120 que le permite unirse al correceptor (CXCR4 o CCR5) que son receptores para quimiocinas existentes en la membrana de los linfocitos. Esta segunda unión hace que la gp41 modifique su estructura y exponga una región con actividad de fusión lo que permite unir la membrana del virus con la de la célula hospedadora, produciéndose la penetración de la nucleocápside en el citoplasma de la célula (Figura 34-3). Tras la salida del RNA vírico del interior de la cápside al citoplasma, el RNA del virus es transcrito a DNA bicatenario por acción de la retrotranscriptasa y transportado hasta el núcleo de la célula, integrándose en el genoma celular por acción de la integrasa, constituyendo el DNA provírico o provirus que persistirá en la célula hospedadora toda la vida.

Una vez integrado el DNA se inicia la síntesis del mRNA y consecuentemente de las proteínas víricas. El genoma del HIV está organizado en tres genes estructurales: el gen *pol* que codifica las proteínas enzimáticas, el gen *gag*, las proteínas de la nucleocápside y el gen *env* las glucoproteínas de la envoltura. Algunas proteínas son sintetizadas como poliproteínas, que son cortadas por la proteasa en varios fragmentos que constituyen las diferentes proteínas estructural y funcionalmente maduras. El genoma del virus posee además diversos genes reguladores.

A partir del DNA provírico también se forman las copias del RNA genómico. Después tiene lugar el ensamblaje de la nucleocápside y la salida del virus mediante gemación a través de la membrana citoplasmática (v. Figura 27-3).

Este proceso ocasiona una progresiva destrucción de los linfocitos T CD4. La transcriptasa inversa posee poca fidelidad de copia por lo que se producen numerosas mutaciones que se traducen en cambios en la estructura antigénica de las proteínas en particular la gp120, lo que dificulta el diseño de una vacuna, y cambios en la estructura de las proteínas enzimáticas: la transcriptasa inversa, la proteasa y la integrasa, lo que facilita la aparición de virus resistentes al tratamiento, dado que estas enzimas son las principales dianas para los antirretrovíricos.

Epidemiología y vías de transmisión. El HIV es un virus con gran variabilidad genética que se ha agrupado en dos tipos, el HIV-1 y el HIV-2, cada uno de ellos con varios subtipos (Recuadro 34-2). El HIV-1 se encuentra distribuido por todo el mundo, mientras que el HIV-2 se encuentra principalmente en África Occidental. Su patogenicidad es diferente. En general, la infección por HIV-1 sin tratamiento evoluciona a sida en 8-10 años, mientras que el HIV-2 causa el sida después de un largo período de latencia que puede prolongarse más de 20 años.

Se estima que actualmente en el mundo hay entre 30-36 millones de personas infectadas por el HIV, de los cuales alrededor de 15 millones serían mujeres y 2 millones niños, aunque estas cifras varían en el tiempo.

El HIV se transmite a través de tres vías principales: parenteral (por transfusión de sangre o sus derivados o por intercambio de jeringuillas contaminadas), sexual (contacto homo o heterosexual) y vertical, fundamentalmente durante el parto, pero también por vía transplacentaria y a través de la lactancia.

Patología. El período de incubación de los síntomas que se manifiestan en la primoinfección es de 2 a 4 semanas. El cuadro clínico inicial es variado, generalmente benigno e incluso en alrededor de la mitad de los casos es asintomático. Puede expresarse como un síndrome gripal o con el perfil de una mononucleosis infecciosa y más tardíamente puede aparecer un exantema o una meningitis linfocitaria.

SECRETARÍA DE CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 34-2
Grupos y subtipos del HIV

Human immunodeficiency virus 1 y *Human immunodeficiency virus 2*, se consideran dos especies diferentes dentro del género *Lentivirus*. Poseen una homología genómica de alrededor del 50%. HIV-1 se ha dividido en tres grupos basándose en su secuencia, el M (*main*, principal), el O (*outlier*, alejado) y un tercero denominado N. Los grupos O y N son minoritarios y se describieron inicialmente en África Ecuatorial en 1994 y 1998, respectivamente. El grupo M es mayoritario y se subdivide en nueve subtipos (de A-D, F-H, J y K) que presentan diferentes distribuciones geográficas. Estos subtipos se han establecido en función de la secuencia de los genes *env* y *gag*.

Los subtipos del tipo M no presentan grandes diferencias antigénicas entre sí, pero sí que las presentan con el grupo O y con los subtipos de HIV-2, principalmente en las proteínas de la envoltura, codificadas por el gen *env*. Por ello es imprescindible que los reactivos para el diagnóstico serológico incluyan antígenos de los grupos M y O de HIV-1 y antígenos de HIV-2.

En Europa Occidental y América del Norte prevalece el subtipo B del HIV-1, aunque en la pandemia global predomina el subtipo C.

El HIV-2 se ha subdividido en 5 subtipos (A-G) pero no presentan grandes diferencias antigénicas entre ellos.

El HIV-2 produce una viremia mucho menor que el HIV-1 y su transmisibilidad es inferior; la mayoría de las infecciones se mantienen asintomáticas durante mucho más tiempo y por tanto su evolución a sida es más lenta. Se localiza principalmente en África Occidental, Angola, Mozambique, India y Portugal y puede detectarse en emigrantes procedentes de estas zonas.

Tras la remisión de las manifestaciones de la primoinfección, sigue un período de latencia asintomática, que en algunos pacientes se acompaña de linfadenomegalias generalizadas persistentes.

La duración de este período de latencia es variable dependiendo de una serie de factores y en la mayoría de los pacientes no tratados evoluciona hacia un estadio en el que como consecuencia de la disminución de los linfocitos T CD4, que coordinan la respuesta inmunitaria, aparece un conjunto de infecciones oportunistas de gravedad variable. Cuando la cifra de T CD4 cae por debajo de 200/µl (normal 1.200/µl), las infecciones están causadas por muy diversos microorganismos y son numerosas y graves. Asimismo pueden producirse neoplasias como el sarcoma de Kaposi (v. **Figura 30-9**). El deterioro de la inmunidad se acompaña de una activa replicación del virus, pudiendo detectarse en el plasma niveles de carga vírica elevada (**Recuadro 34-3**).

La introducción de tratamientos basados en la administración de tres o más medicamentos, que constituye el denominado tratamiento de alta eficacia, ha cambiado la evolución clínica de estos pacientes evitando las infecciones oportunistas (v. **Recuadro 28-1**).

Patogenia

El HIV se une a la molécula CD4 y otros correceptores de las células CXCR4 o CCR5 a través de la glucoproteína gp120. Estos receptores están fundamentalmente en los linfocitos T CD4 pero también se hallan en otras células como los macrófagos, la microglía y los astrocitos. Tras la penetración el virus produce una progresiva destrucción de los linfocitos T CD4. El mecanismo por el que se destruyen los linfocitos es poco conocido y aunque el virus posee capacidad citolítica directa, intervienen otros facto-

RECUADRO 34-3
Características biológicas de las infecciones por HIV

La primera exploración que se solicita en todo paciente sospechoso de una infección por HIV es la determinación de los anticuerpos contra el virus que permiten confirmar el diagnóstico clínico.

Constituyen datos complementarios para el diagnóstico las técnicas que permiten la determinación directa del virus a través de la detección de antígeno p24 o del RNA vírico (carga vírica).

La determinación en el momento de la primoinfección de la «carga vírica», definida por el número de viriones por ml de plasma, detectados por técnicas moleculares (PCR en tiempo real y otras), es un factor pronóstico de la evolución de la enfermedad.

Durante la primoinfección hay una replicación del virus que se traduce en un incremento progresivo de la carga vírica en el plasma que puede llegar a valores entre 10^5 a 10^7 copias por ml y de la proteína p24, que alcanzan un máximo alrededor de las tres semanas de iniciada la sintomatología. Asimismo se produce una disminución de los linfocitos T CD4 con inversión del cociente CD4/CD8 (normal 2). Los anticuerpos son detectables a partir de las cuatro semanas (período ventana).

Se denomina «período de ventana» el que va desde la infección hasta la aparición de los anticuerpos. Obviamente, durante ese período no se puede efectuar el diagnóstico serológico de la enfermedad; el diagnóstico debe efectuarse por detección directa del microorganismo, bien sea por detección de antígeno o del genoma (PCR). Después el incremento de los CD8 específicos condiciona la disminución de la carga vírica y de la proteína p24.

Después de desaparecer los síntomas asociados a la primoinfección, la carga vírica baja y al cabo de unos meses se estabiliza a un nivel basal *(set-point)* que posee valor pronóstico.

La determinación del número de linfocitos T CD4 y CD8, y de la carga vírica constituyen junto con la evaluación clínica los parámetros más importantes para el seguimiento de la evolución de los pacientes infectados por HIV.

A pesar de la importancia pronóstica como marcador independiente que tiene la carga vírica, la determinación del número de linfocitos T CD4 es un marcador muy útil del estadio y pronóstico de la infección de forma que la cifra de CD4 ha sido considerada por el CDC como criterio de clasificación de los estadios de la infección junto con la aparición de infecciones oportunistas y neoplasias. Hay riesgo de infección con recuentos de CD4 por debajo de 500/ml y las infecciones suelen ser frecuentes y graves por debajo de 200/ml. Cargas víricas por enzima de 10^5 también indican riesgo de progresión.

Material de Estudio
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

res poco precisados. Cabe destacar que el virus carece de capacidad citolítica para los macrófagos y los astrocitos.

Como los linfocitos CD4 están involucrados en la respuesta inmune global, su destrucción da lugar a una inmunodeficiencia que facilita la aparición de graves infecciones causadas por muy diversos microorganismos o de neoplasias como el sarcoma de Kaposi y linfomas.

La respuesta defensiva se dirige frente al HIV y después frente a los microorganismos oportunistas infectantes.

La respuesta inmunitaria a la infección por el HIV esta mediada por los linfocitos T citotóxicos (LT CD8). Además de destruir las células infectadas, los CTL producen quimiocinas como RANTES y MIP-α que al unirse a los correceptores dificultan la difusión del virus en el organismo. Tras la primoinfección, que se manifiesta por síntomas discretos, los CD8 controlan la infección durante años, pero la replicación del virus, aunque a niveles muy bajos no se detiene nunca. Durante este período aparecen mutantes del HIV, especialmente en el gen *env*, que codifica la proteína gp120, pero también proliferan nuevos clones de linfocitos T citotóxicos que controlan las cepas mutantes.

El cuadro clínico dominado por las infecciones oportunistas, que se conoce como sida, no aparece hasta que a causa del elevado número de linfocitos T CD4 que han sido destruidos, los restantes resultan insuficientes para activar la respuesta defensiva a través de la producción de linfocinas como por ejemplo la IL-2, necesaria para activar las células T citotóxicas. El fracaso defensivo frente al HIV se constata por el enorme incremento de la replicación del virus y su presencia en la sangre en grandes cantidades, pero también se constata el fracaso global de las defensas del paciente frente a otros microorganismos patógenos y oportunistas que ocasionan graves infecciones.

VIRUS LINFOTRÓPICO HUMANO DE CÉLULAS T

El virus T-linfotrópico humano de tipo 1 (HTLV-1) causa dos enfermedades diferentes: una neoplasia denominada leucemia/linfoma de células T del adulto, y una enfermedad neurológica denominada mielopatía asociada al HTLV-1, también conocida como paraparesia espástica tropical o mielopatía crónica progresiva. El HTLV de tipo 2 también podría causar estas enfermedades, pero la asociación no está inequívocamente documentada.

Como el resto de retrovirus, ambos son virus envueltos, poseen un genoma con dos copias de RNA monocatenario y de polaridad positiva y una transcriptasa inversa en la nucleocápside. Los virus HTLV pertenecen al género *Deltaretrovirus* distinto del género *Lentivirus* al que pertenecen los HIV. A diferencia de éstos no destruyen los linfocitos T a los que también infectan. De hecho los HTLV hacen justamente lo contrario; causan una transformación maligna que «inmortaliza» las células T infectadas y les permite proliferar de un modo incontrolado.

El HTLV no produce viremia (virus libre en la sangre) y se transmite mediante células infectadas. Sus principales vías de transmisión son la vía parenteral por transfusiones u órganos contaminados, el uso de jeringuillas contaminadas en los adictos a drogas intravenosas, el contacto sexual o la lactancia materna. Rara vez se ha demostrado transmisión transplacentaria. Las infecciones por HTLV son endémicas en ciertas áreas geográficas (Caribe, América del Sur Oriental, África Occidental, Irán y el sur de Japón). El diagnóstico se realiza detectando anticuerpos en el suero del paciente usando una prueba de cribado de EIA y confirmando los resultados positivos por Western blot (WB) o inmunoanálisis en línea (LIA).

Frente a estos virus no se dispone de tratamiento antivírico específico ni de vacuna.

La principal medida de tipo preventivo se basa en el análisis de la sangre y los órganos en caso de donantes que provengan de las áreas endémicas, hayan residido en ellas o mantenido relaciones sexuales con personas provenientes de ellas. Es importante el diagnóstico de la infección en embarazadas con las mismas características epidemiológicas ya mencionadas y en caso positivo debería contraindicarse la lactancia materna, principal mecanismo de transmisión vertical.

ASPECTOS DE INTERÉS

- Los virus tienen una adhesina que se une a un receptor principal de las células en las que posteriormente penetrará, de manera que este hecho marca de una manera muy decisiva el tipo de células y por tanto los órganos, que serán infectados por el virus. ¿Recuerdas qué es un correceptor y cuál es su importancia biológica en el caso del HIV?
- ¿Qué es una retrotranscriptasa o transcriptasa inversa? ¿Conoces otro virus de gran importancia en patología humana que también tiene una retrotranscriptasa?
- En el HIV junto a proteínas estructurales como p7, p17, p24 o gp120 hay tres proteínas funcionales. ¿Qué funciones realizan?
- ¿Cómo actúa el HIV para que se produzcan las infecciones oportunistas? ¿Por qué el perfil de infecciones oportunistas es tan heterogéneo y variado?
- ¿Cómo se efectúa el diagnóstico de la infección por HIV?
- ¿Qué se entiende por carga vírica y por que se determina?
- ¿Tiene la misma capacidad patógena y pronóstica la infección por HIV-1 y HIV-2?
- ¿Cuáles son los marcadores biológicos que indican la susceptibilidad a las infecciones oportunistas?
- En el HTLV-1 la proteían Tax (p24) participa en la transformación neoplásica de los linfocitos T. ¿Por qué no revisas en la bibliografía cómo actúa?

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 35 Arbovirus, robovirus y filovirus

- Introducción
- Arbovirus
- Robovirus
- Filovirus

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

Los arbovirus y los robovirus son dos grupos de virus que causan infecciones a los humanos, pero se caracterizan por tener un reservorio animal en diferentes vertebrados. Los arbovirus se transmiten entre sus hospedadores mediante artrópodos y los robovirus se transmiten a través de aerosoles o por contacto con fluidos y excreciones de los animales infectados, sin la intervención de artrópodos.

Causan enfermedades de gravedad y pronóstico muy diferente, incluso para un mismo virus, que van desde infecciones asintomáticas o un síndrome febril indiferenciado con artromialgias, generalmente de buen pronóstico, hasta cuadros de encefalitis y de fiebres hemorrágicas graves.

Los filovirus constituyen un grupo de virus de los que no se conoce con precisión el reservorio ni el modo de transmisión, pero podrían tener su hábitat natural en roedores y murciélagos, y dan lugar a un cuadro clínico de fiebre hemorrágica muy grave semejante al de alguno de los arbo y robovirus, por lo que se incluyen en este capítulo.

ARBOVIRUS

La palabra «arbovirus» es un acrónimo de *arthropod-borne virus*, es decir, virus transmitidos por artrópodos, principalmente por mosquitos y garrapatas, cuyo reservorio son diferentes vertebrados. Actualmente se conocen más de 400 virus, que se denominan por la enfermedad que causan (p. ej., virus de la fiebre amarilla) o por el lugar en el que se aislaron por primera vez (p. ej., virus de la encefalitis de San Luís).

La mayoría de los arbovirus pertenecen a cuatro familias *Flaviviridae, Togaviridae, Bunyaviridae* y *Reoviridae*.

El ciclo biológico en la naturaleza se establece entre el animal reservorio y el artrópodo, a los que generalmente no causan enfermedad, quedando las personas al margen del ciclo, hasta que una picadura esporádica causa la enfermedad humana. Para la mayoría de estos virus los seres humanos son hospedadores finales, porque durante la infección la concentración del virus en la sangre es demasiado baja y la duración de la viremia demasiado breve para que el virus pueda ser transmitido por el artrópodo. Sin embargo, en algunas enfermedades como la fiebre amarilla y el dengue, los seres humanos presentan un elevado nivel de viremia lo que permite la transmisión de la enfermedad.

En los artrópodos tiene lugar la transmisión vertical a su progenie de algunos arbovirus por vía transovárica. Esto tiene un importante papel para la supervivencia del virus si no está disponible un hospedador vertebrado y en los climas templados durante el invierno, período durante el que los vectores no están activos.

Cuando los arbovirus producen una infección sintomática, causan fundamentalmente tres cuadros clínicos:

1. Fiebre indiferenciada, sin focalidad, asociada a artromialgias y en ocasiones a un exantema maculopapular; este cuadro clínico de buen pronóstico, puede causarlo la mayoría de arbovirus y robovirus.
2. Encefalitis, en general de pronóstico grave.
3. Fiebres hemorrágicas que presentan una elevada mortalidad. Algunos arbovirus pueden producir varios de estos cuadros clínicos.

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 35-1

Virus transmitidos por artrópodos: arbovirus

Familia y características virológicas	Género	Especie	Clínica	Vector	Distribución geográfica
Flaviviridae[a] ssRNA+ Icos/Env 40-60 nm	*Flavivirus*	Virus de la fiebre amarilla	FH	Mosquitos	América del Sur, África
		Virus del dengue	FM, FH	Mosquitos	Oriente Medio, Este Asiático, Sudeste Asiático, África, Australia. En las regiones tropicales y muchas regiones subtropicales de todo el mundo
		Virus de la encefalitis japonesa	E	Mosquitos	Este de Asia, Sudoeste Asiático, Sudeste Asiático
		Virus del Nilo Occidental *(West Nile)*	E	Mosquitos	América del Norte, Europa, Oriente Medio, Sudoeste Asiático
		Virus de la encefalitis de San Luis	E	Mosquitos	América del Norte
		Virus de la fiebre vernoestival	E	Garrapatas	Europa Oriental, Este de Asia
		Virus de la fiebre hemorrágica de Omsk	FH	Garrapatas	Este de Asia
Togaviridae[b] ssRNA+ Icos/Env 60-70 nm	*Alphavirus*	Virus de la encefalitis equina del Este	E	Mosquitos	EE.UU. (zona oriental)
		Virus de la encefalitis equina del Oeste	E	Mosquitos	EE.UU. (zona occidental)
		Virus de la encefalitis equina venezolana	E	Mosquitos	América del Sur
Bunyaviridae[c] ssRNA segmentado en 3 fragmentos Heli/Env 80-120 nm	*Orthobunyavirus*	Virus de la encefalitis de California	E	Mosquitos	América del Norte
	Nairovirus	Virus de la fiebre hemorrágica de Crimea/Congo	FH	Garrapatas	África, Oriente Medio, Balcanes, Sur de Rusia, China Occidental
	Phlebovirus	Virus Toscana	FM, M	Mosquitos	Cuenca mediterránea
		Virus de la fiebre del Valle del Rift	FM, E, FH	Mosquitos	África Oriental
Reoviridae[d] dsRNA segmentado en 10-12 fragmentos Icos/Des 60 a 80 nm	*Coltivirus*	Virus de la fiebre del Colorado	FM, E	Mosquitos	Zonas montañosas del oeste de los EE.UU.

[a]El género *Hepacivirus*, que pertenece a esta familia tiene una única especie: el virus de la hepatitis C.
[b]En el género *Rubivirus*, perteneciente a esta familia, se halla el virus de la rubéola.
[c]El género *Hantavirus* pertenece a esta familia, pero es un robovirus (**Tabla 35-2**).
[d]En esta familia se encuentra también el género *Rotavirus* cuyos componentes son causantes de enteritis.
FM: fiebre y artromialgias. M: meningitis. E: encefalitis. FH: fiebre hemorrágica. Icos: icosaédricos. Env: envueltos. Heli: helicoidales. Des: desnudos. ssRNA: RNA monocatenario. dsRNA: RNA bicatenario.

En la patogenia de estas enfermedades no solo tiene importancia la acción citocida del virus, sino también, en alguna de ellas, hay un importante componente inmunopatológico. Tras recuperarse de una de estas enfermedades, la inmunidad generalmente es de por vida.

En la **tabla 35-1** se muestran los principales arbovirus de interés en patología humana.

Características biológicas de los arbovirus

Como se ha señalado en la **tabla 35-1** los virus transmitidos por artrópodos pertenecen a diversas familias y géneros, por lo que tienen diferencias en su estructura y su replicación.

Entre los arbovirus los virus de la fiebre amarilla, del dengue y del Nilo Occidental son *Flavivirus*. Estos virus tienen el genoma formado por RNA monocatenario de polaridad positiva y una cápside icosaédrica. El genoma se traduce como una única poliproteína que será cortada por la proteasa para formar las proteínas funcionales. Son virus envueltos cuya envoltura se forma a partir de las membranas citoplasmáticas y en ella hay una gran cantidad de glucoproteínas de dos tipos E1 y E2, que vienen a recubrir toda la envoltura lipídica formando a modo de una cubierta proteica. El tamaño de los viriones oscila entre 40 y 60 nm (**Figura 35-1**).

Otros arbovirus de interés como los que causan las encefalitis equinas del este y del oeste son *Alphavirus*, que pertenecen a la familia *Togaviridae*. Los togavirus son virus RNA monocatenario de polaridad positiva rodeados por una cápside icosaédrica y recubiertos por una envoltura lipídica adherida a la cápside que proviene de la membrana celular. Esto se debe a que las gluco-

Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

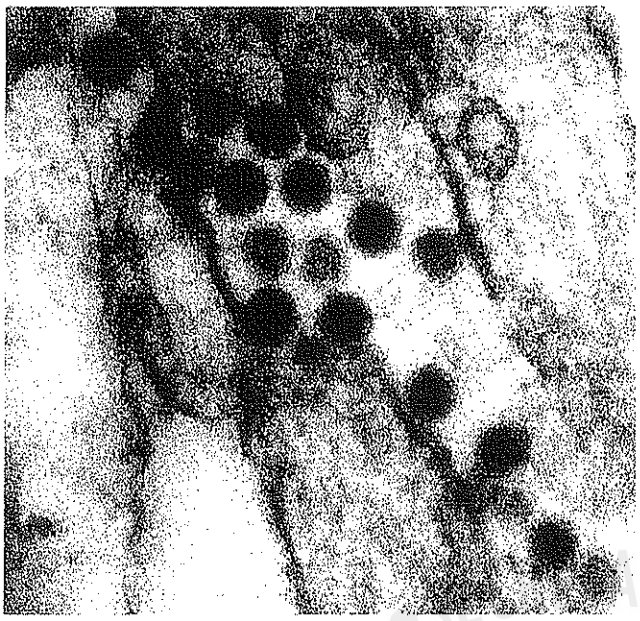


FIGURA 35-1 Flavivirus.

Los flavivirus se rodean de la envoltura al pasar al retículo endoplásmico o al aparato de Golgi. En esta imagen puede verse al virus de la encefalitis de San Luis en los canalículos membranosos de una neurona.

proteínas de la envoltura (proteínas de transmembrana) están ancladas en la cápside, ciñendo a ella la envoltura. Su tamaño es de 60 a 70 nm (**Figura 35-2**).

El virus de la rubéola pertenece al género *Rubivirus* que pertenece a la familia *Togaviridae*; aunque su estructura es semejante a la de los otros togavirus su transmisión se realiza por vía aérea.

La familia *Bunyaviridae,* incluye varios géneros de arbovirus, entre ellos están el virus de la encefalitis de California y el virus Toscana que es autóctono de la cuenca mediterránea. Otros virus de esta familia como el virus Hantaan y el virus Sin Nombre pertenecientes al género *Hantavirus* son robovirus, ya que no se transmiten mediante artrópodos (**Tablas 35-1** y **35-2**).

Estos virus se caracterizan por tener un genoma formado por tres fragmentos de RNA de diferente tamaño y de polaridad negativa o ambipolares recubiertos por capsómeros formando tres nucleocápsides helicoidales. Junto a ellas se encuentra una RNA-polimerasa RNA dependiente. Las nucleocápsides están rodeadas por una única envoltura con glucoproteínas espiculares. El virión tiene un tamaño de 80 a 120 nm y presenta un aspecto esferoidal (**Figura 35-3**).

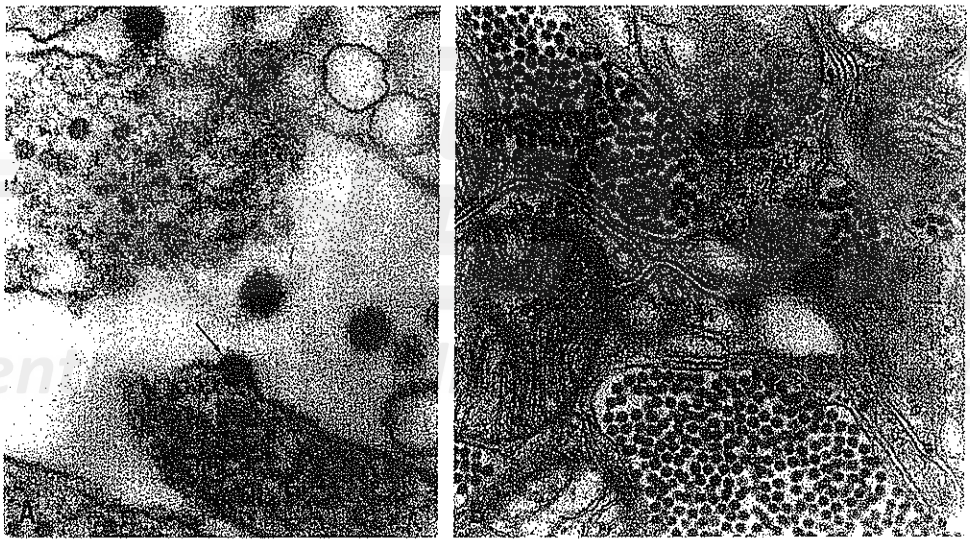


FIGURA 35-2 *Alphavirus*.

A. Puede observarse una microfotografía electrónica del virus de la encefalitis equina del Este, que es un *Alphavirus* (familia *Togaviridae*). Se visualiza el virus envolviéndose con la membrana celular, en la que se han depositado las glucoproteínas, y gemando (flecha). También pueden verse viriones libres.

B. Se muestra una microfotografía electrónica coloreada artificialmente de la glándula salival de un mosquito infectada con el virus de la encefalitis equina del Este.

TABLA 35-2

Robovirus. Virus zoonóticos transmitidos al hombre por aerosoles o por fluidos corporales

Familia y características virológicas	Género	Especie	Clínica	Distribución geográfica
Bunyaviridae[a] ssRNA segmentado en 3 fragmentos Heli/Env 80-120 nm	*Hantavirus*	Virus Hantaan (fiebre hemorrágica de Corea)	FH	Corea, China Oriental
		Virus Sin Nombre (síndrome pulmonar por hantavirus)	SP	Norte, América Central y del Sur
Arenaviridae ssRNA segmentado en 2 fragmentos Heli/Env 100-130 nm	*Arenavirus*	Virus Machupo, Junin, Guaranito, Sabia, etc. (fiebres hemorrágicas sudamericanas)	FH	América del Sur
		Virus Lassa (fiebre de Lassa)	FH	África Occidental
		Virus de la coriomeningitis linfocitaria	FM/M	Europa y América

[a]Véase en la tabla 35-1 los virus de esta familia transmitidos por artrópodos (arbovirus).
FH: fiebres hemorrágicas. SP: síndrome pulmonar. FM: fiebre y mialgias. M: meningitis. Heli: helicoidales. Env: envueltos. ssRNA: RNA monocatenario.

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

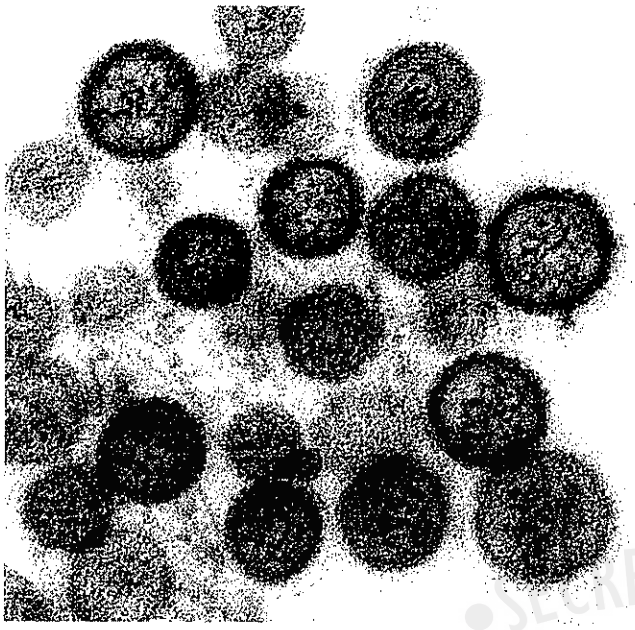


FIGURA 35-3 Virus Sin Nombre.

Imagen obtenida por microscopia electrónica del virus Sin Nombre. Es un *Hantavirus* que pertenece a la familia *Bunyaviridae*. Los hantavirus se transmiten por vía aérea, por tanto no son arbovirus sino robovirus, llamados así por tener su reservorio en los roedores.

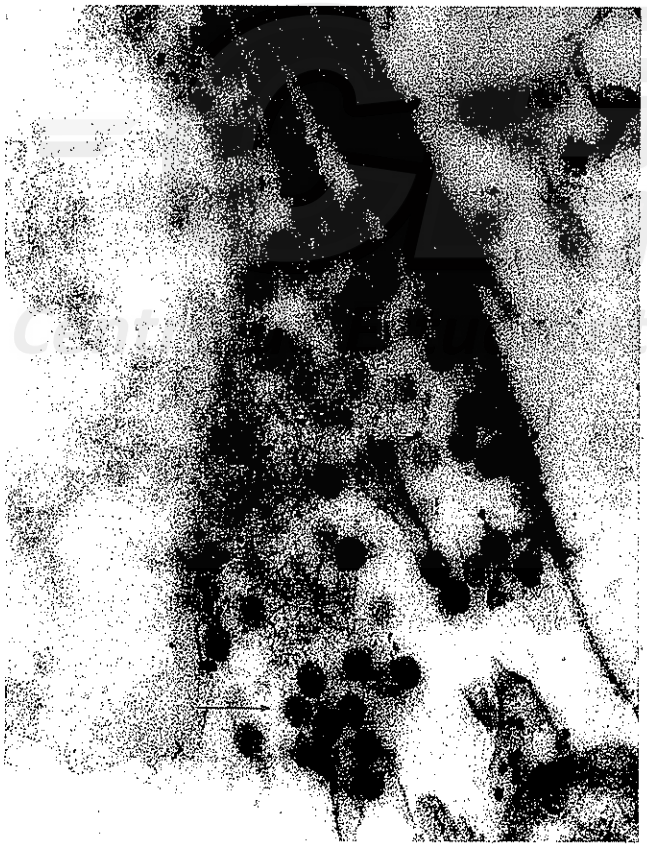


FIGURA 35-4 Coltivirus.

Microfotografía electrónica del virus de la fiebre del colorado. Es un *Coltivirus* de la familia *Reoviridae*. Los reovirus son virus con el genoma segmentado, desnudos y con una cápside formada por dos o tres capas de capsómeros según el género, por lo que, como se observa en la imagen, presentan una cápside relativamente gruesa (flecha).

En la familia *Reoviridae* se encuentran géneros como *Coltivirus* en el que se clasifica el virus de la fiebre del Colorado. Son virus con un genoma formado por 10 a 12 fragmentos de RNA bicatenario rodeados por una cápside de simetría icosaédrica formada por dos capas de capsómeros; los viriones son desnudos. En esta familia también se clasifican los rotavirus que se transmiten por vía fecal-oral y causan enteritis (**Figura 35-4**).

Arbovirus causantes de fiebre y artromialgias

La mayoría de los arbovirus pueden causar una infección subclínica o un cuadro caracterizado por fiebre y artromialgias. El virus del dengue, el virus Toscana, el virus de la fiebre del valle del Rift o el virus de la fiebre del colorado son ejemplos de arbovirus que causan un síndrome febril con artromialgias; aunque alternativamente pueden dar lugar a otros cuadros clínicos (**Tabla 35-1**).

El cuadro clínico del síndrome febril con mialgias se caracteriza por la aparición brusca de fiebre con escalofríos junto a intensas artromialgias. Generalmente hay cefalea intensa, vómitos, fotofobia y dolor retroorbital con congestión (hiperemia) conjuntival. El proceso dura entre 3 y 5 días y el proceso puede tener un curso bifásico.

Arbovirus causantes de meningitis y encefalitis

En España los únicos casos autóctonos de infecciones por arbovirus han sido los causados por el virus Toscana y cuatro casos por el virus del Nilo Occidental hasta mayo del 2011.

El virus Toscana se transmite por *Phlebotomus*. Se aisló por primera vez en 1971 de estos mosquitos en la región de La Toscana. Se cree que existe un reservorio animal, aunque no se ha identificado. La distribución del virus es típicamente mediterránea, estando ampliamente distribuido en España. Muchas infecciones cursan de forma asintomática y solo ocasionalmente provoca cuadros neurológicos, fundamentalmente meningitis aséptica y muy rara vez encefalitis. Las manifestaciones clínicas son más frecuentes en adultos jóvenes, aunque también ocurren en niños.

El virus del Nilo Occidental *(West Nile virus)* se halla ampliamente distribuido en el mundo. Un 80% de las infecciones son asintomáticas y el resto se manifiestan como una enfermedad febril ligera con manifestaciones sistémicas y linfadenopatía, que dura de 3 a 6 días. Solo uno de cada 150-300 casos da lugar a una enfermedad neurológica grave, siendo más frecuente la encefalitis que la meningitis. América del Norte estaba libre de este virus hasta 1999 cuando se produjo en New York un brote que constituyó una muestra más de cómo estos virus pueden saltar las barreras continentales.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Los virus epizoóticos de la encefalitis equina venezolana se distribuyen por América Central y del Sur, causan extensas epidemias entre los animales que pueden afectar al hombre a través de diversas especies de mosquito. Causan sintomatología en el 10 al 60% de las personas infectadas, en la mayoría de los casos como un síndrome febril, siendo bajo el porcentaje de encefalitis.

Otros arbovirus causantes de encefalitis son el virus de la encefalitis japonesa, el virus de la encefalitis equina del Este y del Oeste, el virus de la encefalitis de California, virus de la encefalitis equina venezolana y el virus de San Luis (**Figura 35-1** y **Tabla 35-1**).

Arbovirus causantes de fiebres hemorrágicas

La fiebre amarilla es una enfermedad transmitida por mosquitos, endémica de América Central y del Sur y África Ecuatorial. En la jungla los primates constituyen un reservorio del virus transmitido entre ellos por mosquitos los cuales permanecen infecciosos durante toda su vida constituyendo el «ciclo selvático» de la enfermedad. Cuando en la selva el hombre es picado por un mosquito infectado adquiere la enfermedad.

La enfermedad se expresa clínicamente en un 10% de personas infectadas y se caracteriza por fiebre, escalofríos, cefalea y artromialgias apareciendo después náuseas y vómitos y los pacientes se recuperan excepto en un 15% de los casos que evolucionan hacia una forma grave con necrosis hepática (ictericia) insuficiencia renal y hemorragias, con elevada mortalidad.

El virus en la sangre de las personas infectadas alcanza una concentración que permite su transmisión de persona a persona, dando lugar a un «ciclo urbano» a través del mosquito domestico *(Aedes)*.

La profilaxis se basa en la erradicación de los vectores (mosquitos) y en la vacunación.

El virus del dengue se halla prácticamente en todas las zonas tropicales y subtropicales del mundo. Es un flavivirus transmitido por mosquitos, que causa un cuadro de inicio brusco con fiebre, dolor ocular, dolor intenso en la espalda, mialgia intensa y dolor en los huesos y las articulaciones característicos por lo que se ha denominado «fiebre quebrantahuesos». En algunos casos, particularmente en niños, se produce un cuadro grave de dengue hemorrágico que puede abocar al shock.

La patogenia de este síndrome parece deberse a la existencia de anticuerpos no neutralizantes, por una infección previa por virus de otro serotipo, que facilitan la endocitosis masiva del virus por los macrófagos, en los que desencadena la producción de una cascada de interleucinas proinflamatorias que causan un proceso de coagulación intravascular diseminada y el shock.

Otros arbovirus causantes de fiebres hemorrágicas son el virus de la fiebre del valle del Rift, el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea/Congo y el virus de la fiebre de Omsk entre otros (**Tabla 35-1**).

ROBOVIRUS

El término robovirus, acrónimo de *rodent-borne virus*, hace referencia a un grupo de virus cuyo reservorio son los roedores y se transmiten directamente al hombre sin un vector artrópodo. La transmisión se produce por la inhalación o contacto con excrementos secos de animales infectados.

La mayoría causan fiebres hemorrágicas, aunque algunos pueden causar infección pulmonar grave o meningitis.

Los robovirus pertenecen a dos géneros diferentes *Hantavirus* y *Arenavirus* (**Tabla 35-2**).

Características biológicas de los robovirus

Algunos robovirus como los *Hantavirus* pertenecen a la familia *Bunyaviridae* en la que también se hallan diversos arbovirus y cuya morfología ha sido descrita previamente.

Sin embargo otros robovirus como el virus de la fiebre de Lassa o el de la coriomeningitis linfocitaria pertenecen al género *Arenavirus,* que forma parte de la familia *Arenaviridae*, cuyos componentes poseen una estructura peculiar. Al observarlos al microscopio se ven como viriones envueltos, de unos 100 a 130 nm de diámetro, aunque su tamaño puede ser mayor por su pleomorfismo, tienen aspecto granuloso debido a que han incorporado a su interior ribosomas de la célula que no parecen realizar ninguna función en el virus. El genoma está formado por dos fragmentos de RNA monocatenario con pautas de lectura en los dos sentidos (**Figura 35-5**).

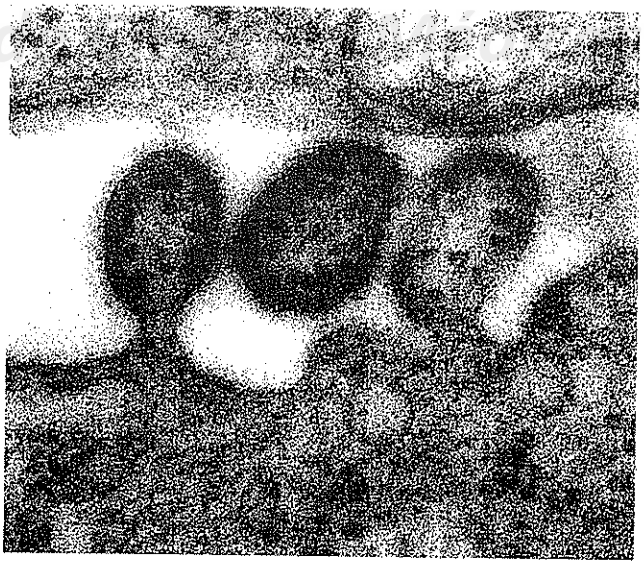


FIGURA 35-5 Arenavirus.
Los arenavirus tienen un aspecto característico, como si en su interior tuvieran granos de arena, como puede constatarse en esta imagen del virus Lassa. Esto se debe a un fenómeno excepcional, consistente en incorporar en su interior ribosomas de las células en los que se multiplican. Estos ribosomas no desarrollan ninguna función fisiológica para el virus.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Hantavirus

Dentro del género *Hantavirus,* el virus Hantaan es el prototipo del grupo y causa la fiebre hemorrágica coreana. Otros virus de este género que también son de distribución euroasiática (Dobrava, Seoul, Puumala) causan cuadros clínicos semejantes que se caracterizan por fiebre, hemorragias y nefritis intersticial de gravedad variable; por lo que se conocen como «fiebres hemorrágicas con síndrome renal». El virus Puumala puede causar un síndrome de nefritis (epidémica), sin cuadro hemorrágico, de buen pronóstico.

Otros virus incluidos en este género, prevalentes en el Nuevo Mundo, como el virus Sin Nombre, causan una enfermedad conocida como «síndrome pulmonar por hantavirus». La enfermedad se caracteriza por fiebre, cefalea y mialgias pudiendo producirse edema pulmonar que aboca a una insuficiencia respiratoria grave. No hay lesiones hemorrágicas. Estas infecciones tienen una tasa de mortalidad elevada (30% o más). Estos virus se adquieren por inhalación de aerosoles de las heces y la orina de los roedores (**Figuras 35-3** y **35-6**). La transmisión interhumana es realmente excepcional. No existe vacuna ni tratamiento antivírico para ningún hantavirus (**Tabla 35-2**).

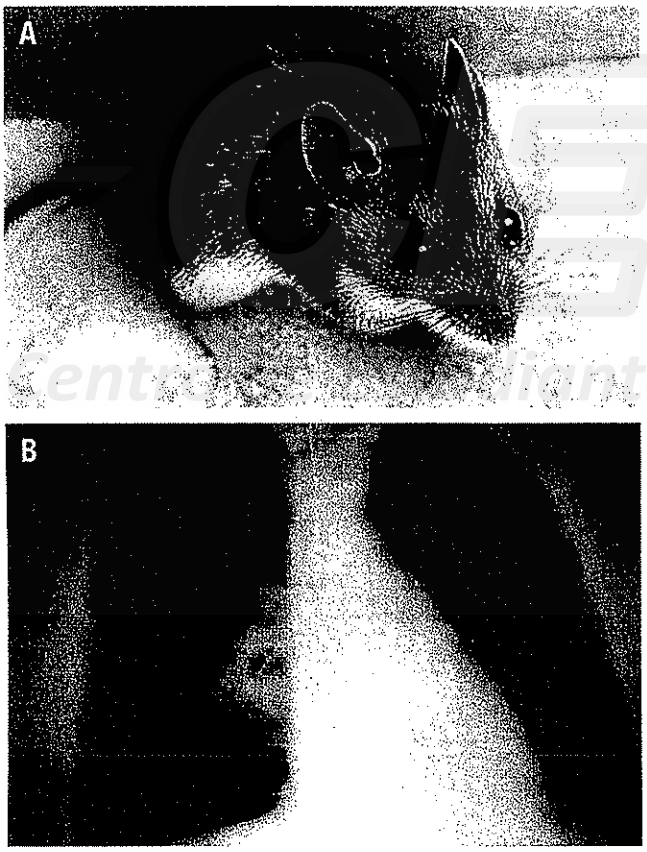


FIGURA 35-6 ***Hantavirus.***

A. El reservorio de los hantavirus son los roedores. La infección alcanza al hombre a través de aerosoles provinentes de la orina, las heces u otros productos orgánicos de estos animales.

B. En la radiografía pede verse un edema alveolo-intersticial consecuencia de la infección pulmonar por el virus Sin Nombre *(Hantavirus).* La lesión puede ser muy extensa, bilateral y acompañada de derrame pleural. Este proceso es de pronóstico grave.

Arenavirus

Entre los arenavirus se encuentran virus causantes de fiebres hemorrágicas (virus de la fiebre de Lassa y virus de las fiebres hemorrágicas sudamericanas) y otros causantes de meningitis como el virus de la coriomeningitis linfocitaria.

El virus de la fiebre de Lassa se halla en el oeste del África Subsahariana. El hospedador natural de este virus son ratas del género *Mastomys,* que padecen una infección crónica a lo largo de toda su vida. Se transmite al hombre por aerosoles o contaminación de la comida o el agua con orina animal. También puede producirse transmisión secundaria de persona a persona en particular entre el personal sanitario.

Causa un cuadro febril de inicio progresivo con exantema maculopapular y intensas artromialgias. Si la enfermedad empeora aparecen úlceras bucales, postración, neumonía, afectación cardíaca y renal y hemorragias en el 15 al 30% de los casos. La sordera es una complicación tardía.

La mortalidad puede alcanzar el 15% entre los pacientes con cuadro de fiebre hemorrágica. Las mujeres embarazadas y el feto tienen tasas de mortalidad muy elevadas. Se ha propuesto el tratamiento con ribavirina.

Varios virus de este género como el virus Junin, el virus de Machupo, el virus de Guaranito y el virus Sabia causan fiebres hemorrágicas en el continente sudamericano (Argentina, Bolivia, Venezuela y Brasil).

El virus de la coriomeningitis linfocitaria se halla distribuido por las Américas y Europa; causa una infección asintomática o un cuadro gripal, siendo en Europa Occidental, una causa muy poco frecuente de meningitis, y cuando se produce es clínicamente indistinguible de otras meningitis víricas. Puede transmitirse al feto por vía placentaria causando enfermedad congénita.

El virus es endémico en ratones, en los que produce una infección crónica y se transmite al hombre a través de la comida o el agua contaminados por la orina o la heces del ratón. No se produce contagio interhumano, por lo que el hombre se convierte accidentalmente en un hospedador accidental y último del virus. Excepcionalmente se ha documentado su transmisión en trasplantes.

FILOVIRUS

Los virus de la familia *Filoviridae* poseen una estructura particular, están formados por RNA monocatenario, junto al que se halla una RNA-polimerasa RNA dependiente, rodeado por los capsómeros formando una nucleocápside helicoidal, por fuera de la cual hay una matriz proteica a la que se ciñe una envoltura lipídica en

Material Solo de Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 35-3

Filovirus

Familia	Género	Especie	Clínica	Distribución geográfica
Filoviridae ssRNA⁻ Heli/Env 80 × 700 nm	*Ebolavirus*	*Zaire ebolavirus* (fiebres hemorrágicas africanas)	FH	África Subsahariana
	Marburgvirus	*Lake Victoria marburgvirus* (fiebres hemorrágicas africanas)	FH	África Subsahariana

Los filovirus están formados por una larga molécula de RNA monocatenaria rodeada por una cápside helicoidal envuelta que le confiere el aspecto de un largo filamento (**Figura 35-7**).
FH: fiebres hemorrágicas. ssRNA: RNA nonocatenario. Heli: helicordales. Env: envueltos.

la que hay espículas glucoproteicas. Los viriones tienen un aspecto filamentoso peculiar muy largo de 80 nm de ancho por 600 a 1.400 nm de longitud. Pueden observarse como filamentos, rectos o de diversas formas, algunas de ellos se cierran sobre si mismo formando anillos (**Tabla 35-3** y **Figura 35-7**).

En los filovirus se incluyen, entre otros, dos virus de interés en patología humana; el virus de Ébola y el virus de Marburg, que se hallan en el África Subsahariana.

Estos virus causan las «fiebres hemorrágicas africanas» que poseen extrema gravedad, con una mortalidad que oscila entre el 25 y el 90% de los casos. El cuadro clínico es de inicio brusco con fiebre cefalea, artromialgias, vómitos y diarrea apareciendo conjuntivitis, faringitis y un exantema maculopapular y después hemorrágico en la piel y las mucosas que se asocia a hemorragias viscerales y shock. Las infecciones causadas por el virus de Marburg son menos graves que las causadas por Ébola.

No se conoce su reservorio, pero se ha sospechado de diferentes animales aunque datos recientes indican que podrían ser los murciélagos. Su vía de transmisión es indeterminada, pero probablemente tiene lugar a través del contacto con secreciones o tejidos de animales infectados. La transmisibilidad de persona a persona es muy alta por lo que debe tomarse las máximas precauciones de seguridad. Los pacientes deben ser aislados y sometidos a cuarentena.

Las muestras clínicas de los pacientes sospechosos deben tomarse y trasladarse al laboratorio con las máximas medidas de asepsia y manipularse en laboratorios de máxima seguridad biológica (nivel 4).

FIGURA 35-7 Filovirus.
Aspecto de los filovirus observados por microscopia electrónica. Puede verse su aspecto filamentoso correspondiente a un virus cuya cápside tiene simetría helicoidal y es envuelto. Algunos viriones se cierran sobre sí mismos adquiriendo una forma circular característica.

ASPECTOS DE INTERÉS

- ¿Qué se entiende por arbovirus y robovirus?
- Los arbovirus se transmiten desde su reservorio a los humanos a través de artrópodos; pero desde los enfermos no pueden transmitirse a otras personas. ¿Por qué?
- ¿Hay excepciones a la consideración anterior?
- ¿Cuáles son los tres cuadros clínicos más característicos causados por los arbovirus?
- ¿Qué diferencias hay entre los hantavirus del Nuevo Mundo y los euroasiáticos?
- ¿Qué estructura poseen los filovirus?
- De todos estos virus (arbovirus, robovirus y filovirus) ¿cuáles son los más peligrosos atendiendo a su transmisibilidad y gravedad del proceso que causan?

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 36

Parasitología general

- Introducción
- Los protozoos
- Los helmintos
- Los artrópodos

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

El término «parasitismo» se utiliza para definir aquellos procesos de simbiosis entre dos organismos en los que uno de ellos denominado parásito actúa como patógeno, es decir produce perjuicio o enfermedad al otro. Sin embargo, por tradición también se han denominado parásitos al conjunto de los protozoos, helmintos y artrópodos simbiontes del hombre o los animales, tanto si le causan enfermedad como si son inocuos, y parasitología a la ciencia que los estudia.

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

LOS PROTOZOOS

Los protozoos son microorganismos unicelulares, eucariotas y heterótrofos. Desde el punto de vista estructural presentan los elementos propios de las células eucariotas, pero su tamaño, su forma y su fisiología son muy variables entre los diversos grupos de protozoarios. A diferencia de las células bacterianas, fúngicas y de los vegetales, los protozoos carecen de pared rígida por lo que pueden fagocitar algunos nutrientes. La mayoría son móviles, pero sus cilios y flagelos tienen una estructura compleja y diferente de los de las células procariotas.

Poseen un tamaño extraordinariamente variable entre 3 y 100 µm, por lo que pueden visualizarse cómodamente a través del microscopio óptico mediante un examen en fresco y con mayor detalle después de teñirlos con tinciones específicas. Como se ha indicado, los protozoos poseen una morfología extraordinariamente variable, pero característica para cada género e incluso especie; por ello la mayoría pueden identificarse basándose en sus características morfológicas.

Adaptados originariamente a hábitats acuáticos, muchos protozoos son de vida libre; pero otros son simbiontes obligados de los animales incluyendo al hombre, al que pueden parasitar como hospedador único o requerir otros hospedadores para completar su ciclo vital.

Aquellos protozoos que se transmiten de hospedador a hospedador a través del medio ambiente (tierra o agua), como las amebas o la giardia, forman quistes que son formas de resistencia. Los quistes son morfológicamente diferentes de la forma vegetativa o trofozoica, que es la forma metabólicamente activa del protozoario, adaptada a la vida parasitaria.

Clasificación

Tradicionalmente, la clasificación de los protozoos se ha basado en su morfología, en el tipo de movilidad (por seudópodos, cilios o flagelos), en el tipo de reproducción y en las características de sus ciclos biológicos. Esta clasificación se ha revisado a la luz de las nuevas técnicas moleculares que, en general, han confirmado los criterios de clasificación basados en los métodos tradicionales.

Los protozoos que se mueven y fagocitan mediante la emisión de seudópodos constituyen el grupo de las amebas, los que tienen flagelos el de los flagelados y los que poseen cilios forman el grupo de los ciliados. Un último grupo de protozoos carentes de órganos de movilidad constituyen el grupo de los apicomplexa. Se caracterizan por poseer un complejo apical o apicoplasto, que es una estructura característica observable

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

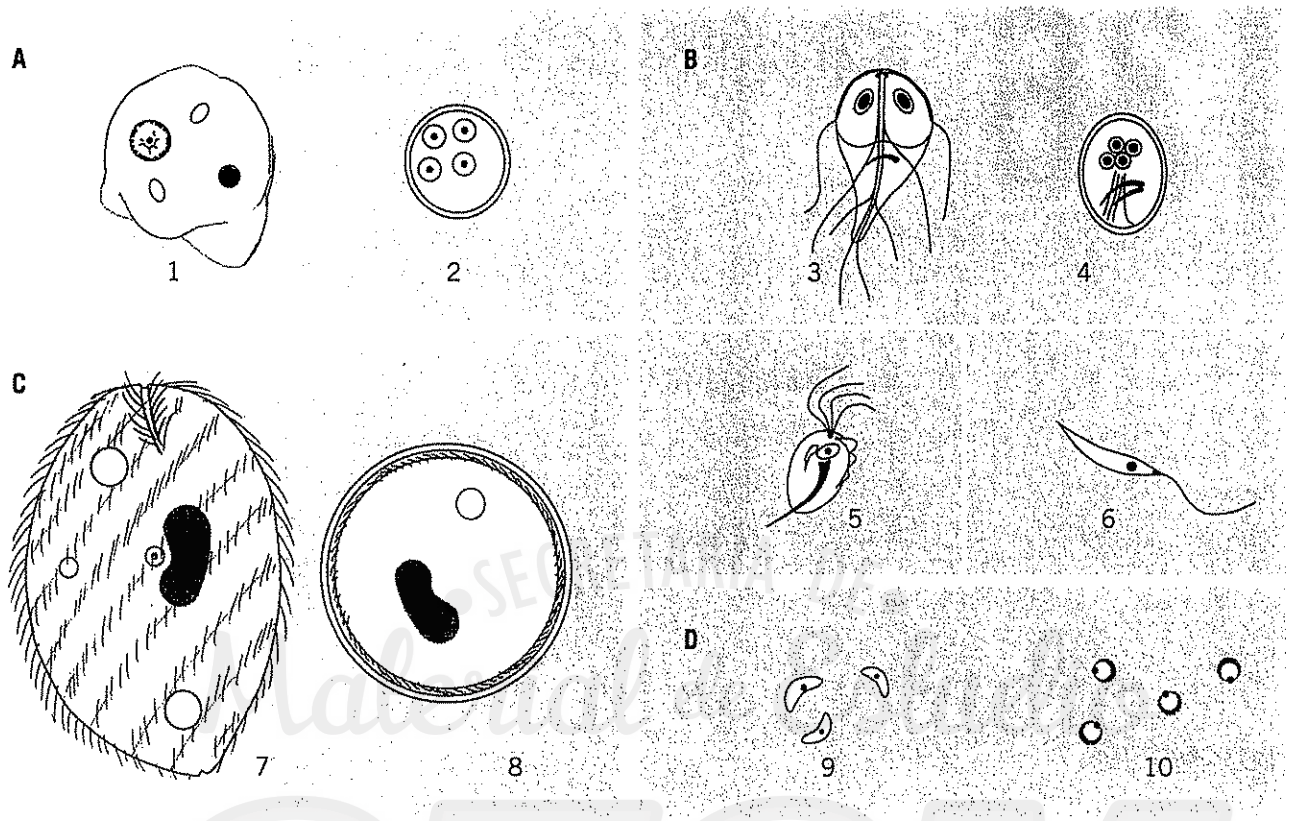


FIGURA 36-1 Aspectos morfológicos de los protozoos.

Los protozoos de mayor interés en medicina pertenecen a cuatro grupos, las amebas, los flagelados, los ciliados y los apicomplexa, que se diferencian fundamentalmente por sus órganos de movilidad. Los microsporidios forman un grupo con una estructura peculiar que se representa en la **figura 37-7**.

A. Amebas. Los trofozoítos son las formas activas, son móviles debido a la emisión de seudópodos (1). Forman quistes esféricos u ovalados que tienen una cubierta rígida (2). La especie *Entamoeba histolytica* es la que posee mayor interés sanitario por su capacidad para producir enteritis grave.

B. Flagelados. Sus formas trofozoicas se caracterizan por estar provistas de flagelos. En la figura pueden observarse diferentes flagelados parásitos del hombre; *Giardia duodenalis* que es un parásito intestinal se muestra en su forma trofozoica (3) y quística (4). *Trichomonas vaginalis* tiene una membrana ondulante y no forma quistes (5). *Leishmania* y *Trypanosoma* poseen un cuerpo fusiforme y un único flagelo. No forman quistes ya que se transmiten mediante artrópodos (6).

C. Ciliados. En los ciliados como *Balantidium coli*, la movilidad se lleva a cabo por medio de cilios (7). Forma quistes de gran tamaño (8).

D. Apicomplexa. Este grupo de protozoos no son móviles; poseen característicamente una estructura denominada apicoplasto y tienen un tamaño pequeño. Los de mayor interés médico son *Toxoplasma* (9) y *Plasmodium* (10).

TABLA 36-1

Principales grupos de protozoos de interés médico

Phylum o *Subphylum*	Especies parásitas
Sarcodina (amebas)	◦ *Entamoeba histolytica*
Mastigophora (flagelados)	◦ *Giardia duodenalis* ◦ *Trichomonas vaginalis* ◦ *Leishmania infantum*, *L. donovani* y otras ◦ *Trypanosoma brucei*, *T. cruzi*
Ciliophora (ciliados)	◦ *Balantidium coli*
Apicomplexa (apicomplexa)	◦ *Plasmodium falciparum* y otros ◦ *Toxoplasma gondii* ◦ *Cryptosporidium hominis* ◦ *Isospora belli* ◦ *Cyclospora cayetanensis*

únicamente mediante el microscopio electrónico y que permite la penetración del protozoario al interior de las células ya que los componentes de este grupo, como el toxoplasma y los plasmodios, son parásitos intracelulares obligados (**Figura 36-1**). En la **tabla 36-1** se señalan los principales grupos de protozoos de interés médico.

La nomenclatura de los protozoos sigue las normas regulares del sistema binomial de Linneo.

Reproducción

Las amebas, los flagelados y los ciliados se reproducen asexualmente mediante un proceso de división simple por el que un trofozoíto mediante un proceso de mitosis se divide en dos.

Los apicomplexa presentan reproducción alternante con fases de reproducción asexual por un proceso de división múltiple. La fase de reproducción sexual se inicia

Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

tras la fusión de los gametos (♀♂) para formar el cigoto que experimenta también un proceso de división múltiple conocido como esporogonia (**Figura 36-2**).

Ciclos biológicos

Los protozoos de interés en medicina son parásitos obligados del hombre o causantes de zoonosis que pueden afectar al hombre. Algunos, como las amebas, la giardia o las tricomonas, completan su ciclo vital en un solo hospedador y se llaman monoxenos, pero otros como las leishmanias o los plasmodios requieren más de un hospedador y se denominan heteroxenos.

En los apicomplexa, que son protozoos heteroxenos con fases de reproducción sexual y asexual, se denomina hospedador definitivo aquel en el que tiene lugar la reproducción sexual y hospedador intermediario aquel en el que tiene lugar la reproducción asexual. Por ejemplo, el gato es el hospedador definitivo del toxoplasma, y diversos roedores, aves y animales de abasto son los hospedadores intermediarios de este protozoo.

Es importante destacar que la morfología de los protozoos dentro de una especie puede variar según el momento de su ciclo vital. Este polimorfismo relacionado con los diferentes estadios evolutivos de su ciclo biológico es muy notable en los apicomplexa, que tienen ciclos vitales complejos.

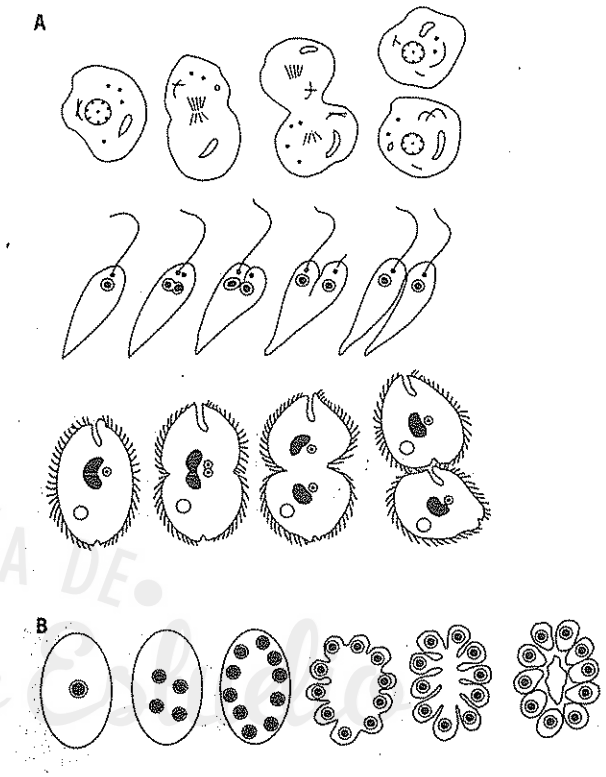


FIGURA 36-2 División de los protozoos.

A. División simple, es una división asexual propia de la mayoría de amebas, flagelados y ciliados.

B. División múltiple propia de los apicomplexa. Ésta puede iniciarse a partir de un trofozoíto (división múltiple asexual) o a partir del zigoto (división múltiple sexual).

Patología, epidemiología y diagnóstico

Patología. En parasitología médica, desde el punto de vista patogénico, es tradicional dividir a los protozoos en dos grandes grupos:

1. Protozoos que causan infecciones en órganos abiertos, bien sea en el tubo digestivo como la ameba, la giardia y el criptosporidio o bien en la vagina como la tricomonas, que son parásitos monoxenos de los humanos.
2. Protozoos que producen infecciones sistémicas como las leishmanias, los tripanosomas, el toxoplasma y los plasmodios, que son parásitos heteroxenos, ya que para completar su ciclo vital requieren dos hospedadores.

Epidemiología. Algunos protozoos causan infecciones de distribución universal como la giardia, la tricomonas y el toxoplasma y otros tienen una distribución limitada a regiones geográficas más o menos extensas como *Entamoeba histolytica*, los tripanosomas y los plasmodios.

Diagnóstico. El diagnóstico etiológico de la mayoría de las infecciones causadas por protozoos, tanto de las infecciones en órganos abiertos como sistémicas, se efectúa mediante el examen microscópico.

La identificación de los protozoos observados por microscopia en la muestra clínica puede hacerse basándose en su tamaño y morfología, ya que las células protozoarias son suficientemente complejas como para mostrar diferencias estructurales que permiten su identificación a nivel de género e incluso de especie.

Las técnicas de cultivo no se emplean rutinariamente para el diagnóstico de las protozoosis, salvo algunas excepciones.

Las técnicas inmunológicas y genéticas como la detección de antígeno y la detección de fragmentos específicos del genoma mediante amplificación por PCR u otras técnicas son útiles esencialmente para el diagnóstico de las protozoosis sistémicas, como se indicará más adelante.

En algunas protozoosis de órganos y tejidos profundos difícilmente accesibles para la recogida de las muestras, como por ejemplo en la toxoplasmosis, el diagnóstico se efectúa preferentemente por técnicas serológicas.

LOS HELMINTOS

Con el término helminto se hace referencia genérica a los animales invertebrados que tienen aspecto de verme (gusano). En parasitología médica se emplea para referirse a

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 36-2

Principales grupos de helmintos de interés médico

Phylum/clase	Especies parásitas
Platyhelminthes (platelmintos)	
Cestoda (cestodos)	◦ *Taenia saginata, T. solium* ◦ *Echinococcus granulosus*
Digenea (trematodos)	◦ *Fasciola hepatica* ◦ *Schistosoma mansoni* ◦ *S. haematobium* ◦ *S. japonicum*
Nematoda (nematodos)	◦ *Ascaris lumbricoides* ◦ *Enterobius vermicularis* ◦ *Strongyloides stercoralis* ◦ *Trichinella spiralis* ◦ Filarias: – *Wuchereria bancrofti* – *Onchocerca volvulus* – *Loa-loa*

dos grupos de vermes, los platelmintos y los nematodos entre los que existen especies parásitas del hombre. Los dos grupos se hallan situados en los niveles inferiores de la escala filogenética animal. En la **tabla 36-2** se señalan los principales grupos de helmintos de interés médico.

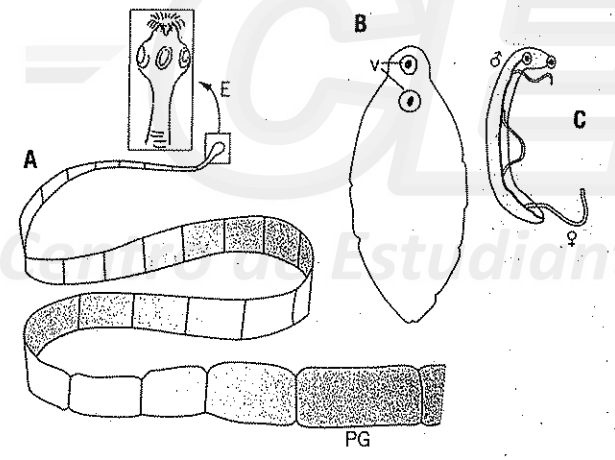


FIGURA 36-3 Aspectos morfológicos generales de los platelmintos.

A. Se muestran las características de los cestodos o tenias que, en su forma adulta, algunas tienen una longitud de varios metros. Presentan un aspecto aplanado, como una cinta y están segmentadas. Las tenias tienen una cabeza o escólex, (representado en el recuadro, E) con órganos de fijación y un cuello corto, a partir del cual se originan los segmentos o proglótides (PG). Cada segmento posee órganos reproductores masculinos y femeninos ya que son hermafroditas. Sus huevos son morfológicamente característicos.

B. Los digénidos fascioloideos, son platelmintos que tienen el cuerpo no segmentado, son aplanados dorsoventralmente con aspecto foliáceo y son hermafroditas. Puede verse una fasciola adulta con su forma de hoja y las dos ventosas características (v). Ponen huevos operculados.

C. Los digénidos esquistosómidos (esquistosomas) poseen un morfotipo propio. Tienen diferenciación de sexos. Los machos, aunque tienen forma plana, repliegan los bordes del cuerpo adoptando un aspecto seudocilíndrico y las hembras son filiformes y permanecen en el interior del canal formado por el macho. Sus huevos poseen un espolón característico.

Los helmintos pueden ser monoxenos o heteroxenos según desarrollen su ciclo vital en uno o más hospedadores. Los heteroxenos alcanzan su estadio adulto y se reproducen sexualmente en el hospedador definitivo dando lugar a la formación de los huevos. De ellos se originan larvas, las cuales en las especies heteroxenas pueden requerir hospedadores intermediarios para completar su desarrollo hasta transformarse en adultos cuando alcanzan al hospedador definitivo.

Salvo raras excepciones, los helmintos de interés en patología humana, en su estado adulto, son visibles a simple vista. Algunos están en el límite de resolución del ojo humano como la triquina o el estrongiloides, pero pueden observarse con ayuda de una lupa. Los huevos y las formas larvarias son microscópicas.

El hombre puede ser hospedador de las formas adultas o de las larvarias, dependiendo de la especie de helminto que le parasita.

Platelmintos

Los platelmintos forman el grupo más primitivo de helmintos. Se definen por su forma aplanada y por presentar ganchos o ventosas en su extremidad anterior, que actúan como órganos de fijación.

Los platelmintos de interés en medicina se pueden dividir en dos grupos: los cestodos y los trematodos, que presentan notables diferencias morfológicas y fisiológicas entre sí.

Los cestodos, que coloquialmente se denominan tenias o solitaria tienen forma de cinta y son segmentados. Son hermafroditas, es decir en un mismo individuo coexisten los órganos sexuales femeninos y masculinos. Las formas adultas parasitan el tubo digestivo de su hospedador (**Figura 36-3**).

Los trematodos incluyen dos subgrupos: los fascioloideos como las fasciolas y los esquistosómidos como los esquistosomas.

Los fascioloideos o duelas presentan una forma, aplanada, foliácea con dos ventosas de fijación, una anterior o bucal y otra de localización ventral. Estos trematodos carecen de la estructura segmentada de las tenias. También son hermafroditas (**Figura 36-3**). Se hallan en el tubo digestivo de los vertebrados y en sus ramificaciones (vía biliar, pancreática) o en los pulmones.

Los trematodos esquistosómidos (esquistosomas) poseen un cuerpo diseñado según el plan general de los trematodos, es decir aplanado, con dos ventosas fijadoras y el tubo digestivo ciego pero presentan tres características distintas de otros trematodos:

1. Tienen separación de sexos.
2. Se localizan intravascularmente en estrechas vénulas en las que el macho envuelve a la hembra, que es muy delgada, para adoptar en conjunto una configuración filiforme (**Figura 36-3**).

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

3. A diferencia de los platelmintos señalados anteriormente que eliminan los huevos en las heces, los esquistosomas producen huevos en un lugar cerrado, como es el sistema vascular, desde donde deben salir al exterior.

Los platelmintos producen huevos de morfología diferente según el verme. De los huevos se origina una larva, que parasita uno o más hospedadores intermediarios. Las larvas también poseen una morfología muy diferente según el helminto y su aspecto es completamente diferente al de los adultos. Los ciclos larvarios de los platelmintos son heterogéneos y sorprendentemente complejos, dada la relativa simplicidad de las formas adultas.

Nematodos

Los nematodos son helmintos de forma cilíndrica, fusiforme o filamentosa, no segmentados, de tamaño variable, que oscila desde alrededor de décimas de milímetro hasta varios centímetros. Sin embargo el aspecto morfológico de los adultos de los distintos grupos, a pesar de sus diferencias no es tan heterogéneo como es el de los platelmintos.

Existen diversas clases de nematodos parásitos del hombre. Todos presentan diferenciación sexual, con notables diferencias de tamaño entre los machos y las hembras (dimorfismo), siendo las hembras de mayor tamaño que los machos (**Figura 36-4**).

Tras la fertilización de la hembra, ésta pone los huevos que contienen una larva de tamaño microscópico que aumentará de tamaño y complejidad, a través de mudas de la cutícula alcanzando diversos estadios larvarios, de L1 a L4, para llegar después de la última muda a la forma adulta.

Algunos nematodos como los oxiuros son monoxenos y otros como las filarias son heteroxenos.

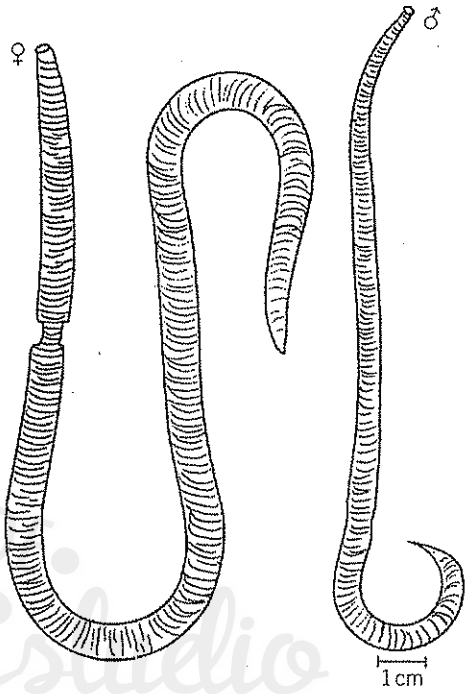


FIGURA 36-4 Aspectos morfológicos generales de los nematodos.
Los nematodos son de cuerpo cilíndrico, alargado y con simetría bilateral. Tienen separación de sexos, siendo las hembras de mayor tamaño que los machos. Su tamaño varía desde unos pocos milímetros a unos 30 cm o más. El nematodo representado en la figura es *Ascaris lumbricoides*.

Patología, epidemiología y diagnóstico

Patología. Las helmintiasis humanas pueden localizarse en la luz intestinal o en órganos profundos según el parásito.

Los que parasitan el tubo digestivo o la vía biliar, como las tenias, la fasciola, los áscaris o los oxiuros, están en forma adulta, es decir el hombre es su hospedador definitivo; son visibles macroscópicamente y eliminan sus huevos con las heces. Habitualmente no causan patología grave.

Los que se hallan en órganos profundos, como los esquistosomas, que están en el sistema circulatorio abdominal, los huevos, desde las vénulas, tienen que atravesar los tejidos para alcanzar el tubo digestivo o el sistema urinario, por donde son eliminados. Las filarias también se localizan en tejidos sin drenaje natural externo, como los ganglios linfáticos o el tejido celular subcutáneo. Las hembras son vivíparas y ponen larvas que son transmitidas a otras personas mediante diversas especies de dípteros.

Epidemiología. Las helmintiasis humanas tienen una distribución variable, algunas son cosmopolitas y otras se hallan restringidas a determinadas áreas geográficas. En Europa Occidental las helmintiasis son escasas aunque dada la frecuencia de los viajes internacionales y la progresiva inmigración, no es raro asistir a pacientes con helmintiasis importadas. Ello contrasta con su frecuencia en las áreas rurales de los países no desarrollados donde las helmintiasis, como la ascaridiasis y particularmente la esquistosomiasis (bilharziosis) y las filariasis son frecuentes.

Diagnóstico. Los métodos para el diagnóstico de las helmintiasis intestinales se basan en la observación macroscópica del parásito eliminado con las heces y de sus estructuras internas, ayudados por una lupa. Asimismo cuando se sospecha una helmintiasis intestinal, pero no se observa el verme debe investigarse microscópicamente la presencia de huevos o larvas en las heces.

Las técnicas para el diagnóstico de las helmintiasis de los órganos profundos varían según el parásito. En ocasiones, el examen microscópico de una muestra del tejido afectado o de la sangre como en las filariasis

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

puede ser de ayuda, pero en otras la forma de realizar el diagnóstico es por serología (p. ej., cisticercosis, triquinosis, «larva *migrans*»).

Cabe señalar que las helmintiasis sistémicas dan lugar a eosinofilia hemática muy elevada que ayuda a orientar el diagnóstico. En el caso de las protozoosis sistémicas no hay eosinofilia.

LOS ARTRÓPODOS

Los artrópodos son animales invertebrados con simetría bilateral y cuerpo segmentado, caracterizados por poseer un esqueleto quitinoso y apéndices articulados. Hay dos clases de artrópodos de gran interés sanitario, los insectos y los arácnidos (**Tabla 36-3**).

TABLA 36-3

Principales grupos de artrópodos de interés médico

Phylum	Clase	Orden	Nombre común (grupos)
Arthropoda	*Insecta*	*Heteroptera*	◦ Chinches
		Anoplura	◦ Piojos
		Siphonaptera	◦ Pulgas
		Diptera	◦ Dípteros: – Mosquitos – Flebótomos – Simúlidos – Tábanos – Moscas
	Arachnida	*Astigmata*	◦ Astigmados: – Arador de la sarna y otros
		Metastigmata	◦ Metastigmados: – Garrapatas duras (ixódidos) – Garrapatas blandas (argásidos)

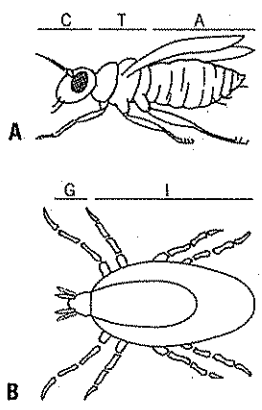


FIGURA 36-5 Insectos y arácnidos.

Se muestran las estructuras fundamentales de los insectos y de los arácnidos.

A. Insectos. Los adultos poseen: la cabeza (C), el tórax (T) con tres pares de patas y alas, y el abdomen (A).

B. Arácnidos. El cuerpo está constituido por dos regiones, prosoma y opistosoma que en algunos arácnidos, como el representado en esta figura, están fusionados para formar el idiosoma (I) del que se originan cuatro pares de patas. En la región anterior puede observarse las piezas bucales que constituyen el gnatosoma (G).

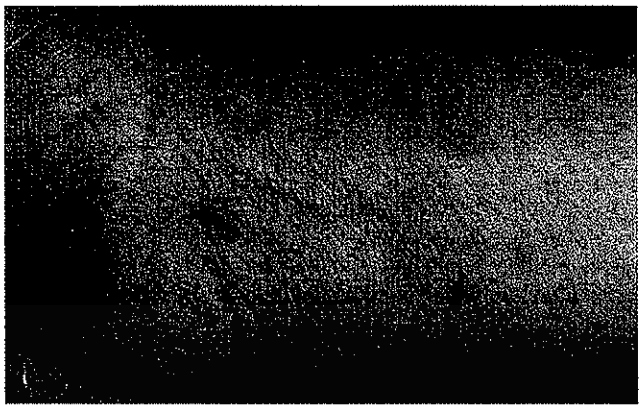


FIGURA 36-6 Sarna humana.

Pápulas eritematosas y túneles excavados por *Sarcoptes scabiei* en las muñecas y la cara interna del antebrazo, una de las zonas corporales más frecuentemente afectadas.

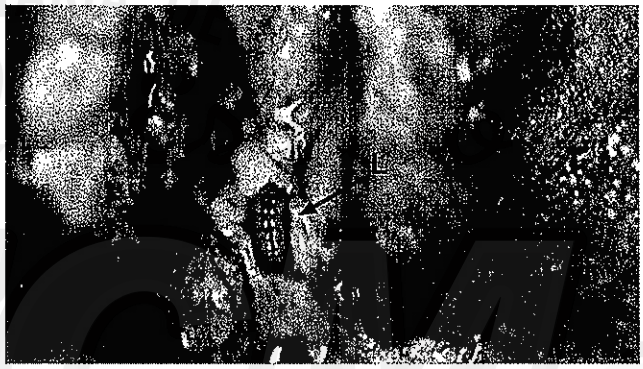


FIGURA 36-7 Miasis.

En la imagen se observa una lesión cutánea retroauricular ulcerada contaminada por larvas de mosca (L).

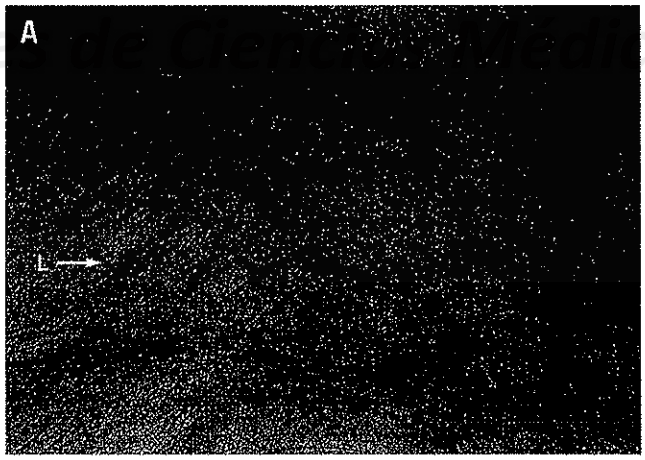


FIGURA 36-8 Pediculosis humana.

A. Se observan múltiples liendres (huevos) de *Pediculus humanus* adheridas al pelo (L).

B. Se observa un huevo (liendre) de *P. humanus*. Obsérvese el cemento que lo adhiere al pelo y la ninfa ya desarrollada en su interior. El opérculo del huevo se ha desprendido.

Manual CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Los insectos, en su fase adulta, tienen el cuerpo dividido en tres regiones cabeza, tórax y abdomen. En la cabeza poseen un par de antenas, dos ojos compuestos y las piezas bucales; en el tórax se originan tres pares de patas y, en los insectos alados, uno o dos pares de alas; por último, en el abdomen se localizan los órganos reproductores.

Los arácnidos, como los ácaros y las garrapatas, tienen el cuerpo dividido en dos regiones, el prosoma y el opistosoma. Algunas veces prosoma y opistosoma se hallan fusionados formando el idiosoma. Carecen de antenas y en su lugar poseen un par de quelíceros que junto a otras piezas bucales dan lugar al gnatosoma. Los ojos, cuando están presentes, son de estructura simple y situados en una zona antero-lateral del prosoma. Los adultos tienen cuatro pares de apéndices ambulatorios (patas) en el prosoma (**Figura 36-5**).

Algunos artrópodos pueden producir enfermedad como la sarna causada por sarcoptes (arador de la sarna), las miasis ocasionadas por el desarrollo de larvas de dípteros en los tejidos o la pediculosis producida por piojos (**Figuras 36-6** a **36-8**). Sin embargo, la importancia sanitaria fundamental de estos invertebrados radica en su capacidad para ser vectores de transmisión de diversas bacterias, virus y parásitos patógenos para el hombre (**Apéndice 36-1**).

ASPECTOS DE INTERÉS

- ¿Qué grupos de seres vivos se incluyen en el concepto de «parásito»?
- ¿Recuerdas qué criterios se utilizan para clasificar los grandes grupos de protozoos y cuáles son esos grupos?
- ¿Qué es un quiste de un protozoo? ¿Cuál es su función? Señala un protozoo que no forma quistes y razona por qué no los forma.
- Una vez más, para el estudiante que se inicia en el estudio de la microbiología y la parasitología los nombres nuevos son un desafío para su retentiva. Pero es inevitable, hay que dar un nombre a las cosas y a los procesos. Algunos de esos nuevos nombres, muy utilizados, son: monoxeno y heteroxeno en relación a los ciclos vitales. Trofozoíto y quiste en relación a al estado morfológico y fisiológico de los protozoos. División simple, esquizogonia y esporogonía en relación a la multiplicación de los protozoos. Adulto y larva en relación a los ciclos evolutivos de los helmintos. Hospedador definitivo y hospedador intermediario en relación a los parásitos con reproducción sexual. ¿Recuerdas lo que significan esos términos?
- ¿Es correcto afirmar que cuanto más complejo es un organismo patógeno (p. ej., los helmintos que son animales invertebrados), más complejas resultan las técnicas que se requieren para su diagnóstico?
- Los helmintos se clasifican en dos grupos; planos *(Platyhelminthes)* y redondos *(Nematoda)* y los primeros en cestodos *(Cestoda)* y digeneos *(Digenea)*. ¿Puedes poner un ejemplo de cada grupo?
- ¿Cómo se suelen clasificar las infecciones causadas por los parásitos en función de la topografía de la infección?
- ¿Qué es un artrópodo? ¿Cuáles son los dos grupos de artrópodos de mayor interés sanitario?
- ¿Por qué razones tienen interés sanitario los artrópodos en patología humana?
- Señala tres enfermedades causadas directamente por artrópodos.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

APÉNDICE 36-1
Artrópodos de interés en medicina

Los artrópodos son probablemente el grupo animal con mayor éxito evolutivo, por lo que en la naturaleza existe un sinnúmero de especies. Son animales invertebrados de simetría bilateral y tamaño variable que están recubiertos, característicamente, por un exoesqueleto quitinoso protector y tienen apéndices articulados (artro-podos = pies articulados), en algunos casos transformados en estructuras al servicio de las funciones sensitivas (ojos, antenas, palpos), alimenticias (quelíceros, mandíbulas, maxilas, labio inferior) o reproductoras (gonapófisis, oviscapto, cercos). Poseen un aparato circulatorio primitivo, abierto, formado por un tubo dorsal una parte del cual funciona como órgano contráctil o corazón. Su desarrollo varía mucho de unos grupos a otros, relacionado, fundamentalmente, con el tipo de respiración. El aparato digestivo presenta tres regiones bien diferenciadas: intestino anterior, que se abre en la boca, continúa con una faringe musculosa a la que le sigue el esófago; el intestino medio, o estómago, que en algunos grupos de artrópodos posee, en su extremo posterior, unos tubos ciegos (tubos de Malpighi), que funcionan como órganos excretores, y el intestino posterior que termina en un ano caudal; cabe destacar las glándulas salivales que suelen abocar en la región bucal, asociadas con algunas piezas bucales. El sistema nervioso es ganglionar. La respiración es branquial en los artrópodos acuáticos y traqueal o cutánea en los terrestres. La mayor parte de los artrópodos son unisexuales.

Los artrópodos se desarrollan mediante un proceso complejo de metamorfosis. Desde la salida del huevo hasta llegar a las formas adultas pasan por diferentes etapas juveniles para completar su desarrollo, alcanzando el estadio de madurez reproductiva.

La metamorfosis sencilla, simple o incompleta, básicamente consiste en un aumento de tamaño que obliga a la muda del exoesqueleto; el individuo no pasa por una fase de inactividad y no deja de alimentarse. Los estadios juveniles o inmaduros se asemejan al adulto, pero son más pequeños, carecen de alas y son inmaduros sexualmente. En este tipo de metamorfosis las fases juveniles son llamadas ninfas. Un ejemplo de este tipo de metamorfosis son las chinches.

La metamorfosis compleja comporta un gran cambio de forma y fisiología y consta de cuatro fases: huevo, larva, ninfa o pupa y adulto o imago. La larva sufre varias mudas antes de llegar al estadio de pupa. La pupa deja de comer y generalmente se inmoviliza encerrándose en una cubierta quitinosa protectora donde sufre una reorganización morfológica y fisiológica que culmina con la formación del adulto. Un ejemplo de este tipo de metamorfosis son las moscas y los mosquitos.

Clasificación. En función de sus características morfológicas y biológicas los artrópodos se han dividido en diversas clases. Las que poseen interés en medicina son *Insecta* (insectos) y *Arachnida* (arácnidos) (Tabla 36-3).

Insectos. Los adultos tienen el cuerpo dividido en tres regiones bien definidas: la anterior o cabeza, provista de un par de antenas, un par de ojos y las piezas bucales; la segunda o tórax, en la que se insertan tres pares de patas y, en los insectos alados, las alas más o menos modificadas (uno o dos pares) y la tercera el abdomen, donde se localizan los órganos reproductores (Figura 36-5).

Arácnidos. Tienen el cuerpo dividido en dos regiones: prosoma (incorrectamente denominada también cefalotórax) y opistosoma o abdomen; en algunos (p. ej., garrapatas) ambos están fusionados en una única estructura denominada idiosoma en la que destacan las piezas bucales (gnatosoma). Los adultos están provistos de cuatro pares de apéndices ambulatorios o patas. Se distinguen por la ausencia de antenas, reemplazadas por quelíceros que forman parte del gnatosoma (Figura 36-5).

Importancia sanitaria de los artrópodos. Los artrópodos pueden infligir patología al hombre por diversos mecanismos:

A. Por su capacidad para vivir en asociación con el hombre y producirle enfermedad, de forma permanente (p. ej., el ácaro de la sarna o los piojos) o de forma temporal (p. ej., las larvas de moscas causantes de miasis) (Figura 36-6 y 36-7).
B. Debido al carácter hematófago de algunas especies, cuya molesta picadura comporta habitualmente una lesión local acompañada de la inoculación de saliva que favorece una reacción inflamatoria (p. ej., piojos, chinches de cama, mosquitos, tábanos).
C. Por la capacidad de actuar como vectores de microorganismos patógenos, lo que constituye, sin duda, el papel más destacado de los artrópodos en la patología infecciosa. Dicha vehiculación puede ser activa, habitualmente relacionada con la hematofagia, en la que el artrópodo transmite al hombre microorganismos asociados a sus piezas bucales de forma simplemente mecánica, de la misma forma que lo haría una aguja inyectable o, lo que es más frecuente, la inoculación de dichos microorganismos después de haber sufrido una evolución y/o multiplicación en el interior del artrópodo. Tal es el caso de un extenso número de artrópodos como garrapatas, pulgas, piojos, mosquitos y otros que son hospedadores indispensables en el ciclo vital de algunos microorganismos patógenos. Entre ellos puede citarse a las hembras de diversas especies de mosquitos del género *Anopheles* que inoculan con su saliva las formas infestantes de *Plasmodium*, después de haber sufrido una evolución y multiplicación, primero en el estómago y después en las glándulas salivales del mosquito.
D. Los hábitos alimenticios de algunas especies facilitan la vehiculación pasiva de microorganismos. Un ejemplo característico es la mosca doméstica que se alimenta sobre las heces y otros productos en descomposición y puede transportar en sus patas y trompa microorganismos patógenos como la shigela o la salmonela.
E. La ingestión de algunos artrópodos, involucrados en el ciclo biológico de algunos parásitos, permite la infección del hombre por estas especies. Así algunos cestodos, como *Hymenolepis nana*, pueden alcanzar el tubo digestivo del hombre a través de la ingestión de artrópodos (larvas de coleóptero, pulgas) parasitados con larvas cisticercoides.
F. La importancia sanitaria de algunos artrópodos de vida libre reside en su capacidad alergógena. Entre ellos puede destacarse el ácaro del polvo, *Dermatophagoides pteronyssinus*, principal responsable de la alergia al polvo, entre otras muchas especies de ácaros alergénicos.

Algunos de los grupos de artrópodos de mayor interés sanitario se recogen en las tablas y se muestran en las figuras 36-7 a 36-14.

Prof.ª Montserrat Portús
Profesora Emérita de Parasitología, Universidad de Barcelona

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Principales insectos de interés sanitario (phylum: *Arthropoda*, clase: *Insecta*)

Orden	Familia	Género/especie	Características
Heteroptera			Incluyen las chinches; se caracterizan por poseer un aparato bucal picador-chupador, con un pico articulado, que algunas especies utilizan para succionar sangre, dos pares de alas con el primer par de tipo hemiélitro. Algunas especies con ápterismo secundario. Metamorfosis sencilla
	Cimicidae	*Cimex lectularius*	Chinche doméstica común. Actúa como ectoparásito hematófago
	Triatomidae	*Triatoma dimidiata* *Rhodnius prolixus* *Panstrongylus megistus*	En América Central y del Sur, son importantes vectores de la enfermedad de Chagas
Anoplura	*Pediculidae*		Piojos. Cuerpo aplanado con apterismo secundario. Aparato bucal picador-chupador. Patas terminadas en una gran pinza para fijarse al pelo. Ectoparásitos permanentes. Metamorfosis sencilla
		Pediculus humanus capitis	Piojo de la cabeza
		P. humanus corporis	Piojo del cuerpo. Vector de algunas rickettsiosis y borreliosis como el tifus exantemático y la fiebre de las trincheras o la fiebre recurrente europea respectivamente
		Phthirus pubis	Ladilla. Piojo de la región púbica
Siphonaptera			Pulgas. Cuerpo comprimido lateralmente, sin alas y con largas patas que le confieren una gran capacidad para el salto. Adultos hematófagos con aparato bucal picador-chupador. Metamorfosis compleja.
	Pulicidae	*Pulex irritans*	Pulga común del hombre
		Ctenocephalides canis *Ctenocephalides felis*	Pulgas del perro y gato. Hospedadores intermediarios de cestodos
		Xenopsylla cheopis	Pulga de las ratas, vector principal de la peste
		Tunga penetrans	Pulga invasora de la piel (Nigua o tungosis)
Diptera			Los dípteros poseen un aparato bucal de tipo picador-chupador o únicamente chupador; tienen un único par de alas membranosas y desarrollan una metamorfosis compleja
Suborden: *Nematocera*			Son los mosquitos en sentido amplio
	Culicidae		Son los mosquitos en sentido estricto
	Subfamilia: *Culicinae*	*Culex pipiens*	Mosquito común
		Aedes aegypti *Aedes albopictus*	Vector de la fiebre amarilla Mosquito tigre. Vector de arbovirus
	Subfamilia: *Anophelinae*	*Anopheles*	Varias especies son vectores del paludismo
	Phlebotomidae	*Phlebotomus* *Lutzomyia*	Los flebótomos son dípteros peludos de pequeño tamaño. Diversas especies de ambos géneros son vectores de las leishmaniasis
	Simuliidae	*Simulium*	Simúlidos. Poseen un aspecto de pequeña mosca, son de color negro con tórax giboso y patas cortas y se les conoce como «moscas negras». Producen picaduras dolorosas y son vectores de las filarias del género *Onchocerca*
Suborden: *Brachycera*	*Tabanidae*	*Chrysops* *Tabanus*	Tábanos. Tienen aspecto muscoideo con la cabeza más ancha que larga ocupada por grandes ojos y su aspecto general es muy robusto. Algunas especies del género *Chrysops* son responsables de la transmisión de la filaria *Loa loa*
Suborden: *Cyclorrhapha*			Son las moscas propiamente dichas
	Muscidae	*Musca domestica*	Mosca común. Aparato bucal chupador. Son vectores pasivos de muchos microorganismos (salmonelas, shigelas, protozoos, etc.)
	Glossinidae	*Glossina*	Mosca tsé-tsé. Vector activo de los tripanosomas africanos
	Sarcophagidae	*Sarcophaga* *Wohlfahrtia*	Moscas de la carne. Las hembras son larvíparas y depositan sus puestas sobre cadáveres o lesiones cutáneas produciendo una parasitosis conocida como miasis (parasitismo por larvas de díptero)
	Calliphoridae	Diversas especies	Moscas metálicas. Depositan los huevos en la carne, cadáveres y animales vivos. Cuando lo hacen sobre el hombre producen miasis fundamentalmente de lesiones y heridas
	Diversas familias de ciclorrafos	*Dermatobia* *Oestrus* *Gasterophilus* *Hypoderma*	Son parásitos obligados en fase larvaria. Son especies zoonóticas que en el hombre pueden producir diversos tipos de miasis

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

APÉNDICE 36-1
Artrópodos de interés en medicina *(continuación)*

Principales arácnidos de interés sanitario (phylum: *Arthropoda*, clase: *Arachnida*)			
Orden	**Familia**	**Género/especie**	**Características**
Astigmata	*Sarcoptidae*	*Sarcoptes scabiei* var *hominis*	Arador de la sarna
	Pyroglyphidae	*Dermatophagoides pteronyssinus*	Ácaro del polvo. Principal responsable de la alergia al polvo
Prostigmata	*Demodecidae*	*Demodex*	Ácaro de los folículos pilosos y glándulas sebáceas
	Trombiculidae	*Leptotrombidium akamushi*	Vehicula la fiebre tsutsugamushi
Metastigmata	*Ixodidae*	*Ixodes* *Dermacentor* *Rhipicephalus*	Los ixódidos son las garrapatas duras. Necesitan sangre para el desarrollo de los huevos, aunque son habitualmente poco selectivos con respecto al hospedador del que obtienen la sangre Son vectores de transmisión de bacterias como rickettsias, borrelias, coxiela, virus como arbovirus y protozoos como babesia
	Argasidae	*Ornithodorus*	Los argásidos son las garrapatas blandas Son vectores de la fiebre recurrente

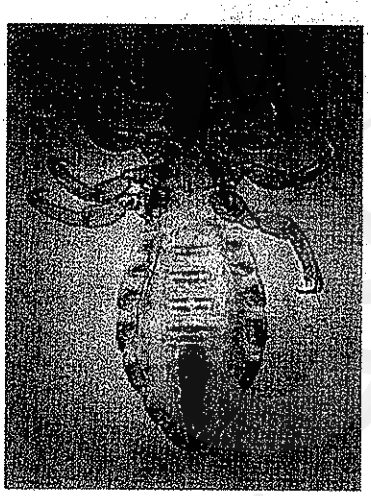


FIGURA 36-9 Piojo.
Macho de *Pediculus humanus* (piojo). Las patas terminan en una pinza para poder sujetarse al pelo. Su tamaño medio es de 2 a 3 mm.

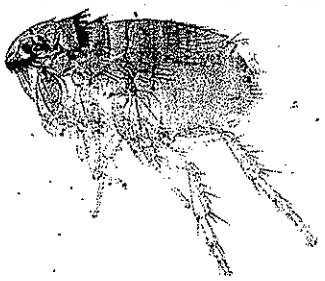


FIGURA 36-10 Pulga.
Hembra de *Ctenocephalides felis* (pulga común del gato). Las pulgas tienen el último par de patas muy desarrollado lo que les otorga una gran facilidad para el salto. Su tamaño medio es de 1,5 a 2 mm.

FIGURA 36-11 Anofeles.
Hembra de *Anopheles gambiae*, vector del paludismo, picando a una persona. Los palpos largos de la hembra y la posición al picar, oblicua a la superficie del cuerpo, son dos rasgos característicos de los anofelinos y que los diferencian de los culicinos. Su tamaño medio es de 4 a 6 mm.

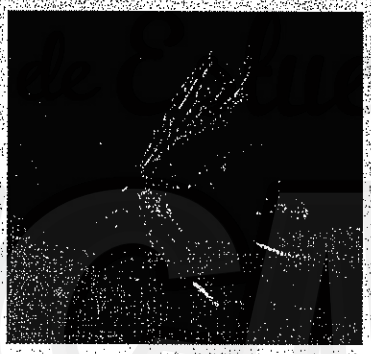


FIGURA 36-12 Flebótomo.
Hembra de *Phlebotomus* alimentándose. Su abdomen se ha distendido al hallarse el estómago repleto de sangre. Obsérvese las alas y el cuerpo recubierto de abundante pilosidad que le dan un aspecto de diminuta polilla. Las especies del género *Phlebotomus* son transmisoras de leishmaniasis en el Viejo Mundo. Su tamaño medio es de 2 a 3 mm.

FIGURA 36-13 Simúlidos.
Simúlidos (moscas negras) transmisores de la oncocercosis. Son nematóceros de cuerpo robusto (parecen moscas pequeñas), color oscuro y antenas cortas. Su tamaño medio es de 2 a 4 mm.

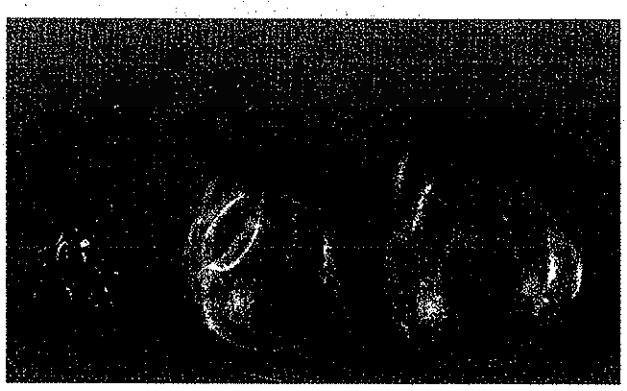


FIGURA 36-14 Ixódidos.
Los ixódidos son garrapatas duras ya que en el dorso de su idiosoma poseen un escudo esclerificado.
Se muestran las diferentes fases evolutivas de los ixódidos: **A.** Larva. **B.** Macho. **C.** Hembra joven. **D.** Hembra alimentada. **E.** Hembras grávidas.

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 37

Protozoosis vaginales e intestinales

- Introducción
- Flagelados
- Amebas
- Apicomplexa

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

Los protozoos de interés médico se han clasificado tradicionalmente en cuatro grupos basándose principalmente en sus órganos de movilidad: *1)* amebas; *2)* flagelados; *3)* ciliados, y *4)* apicomplexa, aunque estos últimos no se clasifican por el tipo de movilidad, sino por poseer una estructura denominada apicoplasto, que les permite penetrar al interior de las células.

Junto a esta clasificación biológica, para su descripción clínica es frecuente agruparlos en función de la topografía de las infecciones que causan. Se conocen como protozoos causantes de infecciones en órganos abiertos los que afectan a la vagina o al tubo digestivo; en tanto que los que afectan a órganos internos causando parasitosis sistémicas se han denominado protozoos causantes de infecciones hemotisulares.

En la **tabla 37-1** se presentan los principales protozoos causantes de infecciones intestinales y urogenitales de interés médico.

FLAGELADOS

Los flagelados son protozoos caracterizados por la presencia de flagelos en algún estadio de su ciclo vital. Las diversas especies de este grupo causan infecciones vaginales, intestinales y sistémicas.

Flagelados causantes de infecciones vaginales

El único protozoario que causa infección vaginal es el flagelado *Trichomonas vaginalis*.

Características parasitológicas. *T. vaginalis* tiene forma esferoidal con un tamaño medio de 15 µm, posee un núcleo y un axostilo que es una estructura de sostén que actúa como un citoesqueleto longitudinal constituido por una serie de microtúbulos yuxtapuestos que se enrollan oblicuamente a lo largo de un eje virtual adoptando un aspecto cilíndrico. Presenta cuatro flagelos libres y una membrana ondulante muy característica. Este protozoo no forma quistes puesto que su transmisión se hace por contacto directo entre las personas (**Figura 37-1**).

Patología. Parasita la vagina y el cérvix uterino sin invadir la mucosa, causando vaginitis y cervicitis exudativa que se acompaña de molestias y prurito intensos. En un número importante de mujeres infectadas solo se produce una colonización asintomática. Puede infectar la uretra del varón, la mayoría de las veces de modo asintomático o causando una discreta uretritis.

Epidemiología. *T. vaginalis* es un protozoario de distribución universal. Su único reservorio es humano (monoxeno). Su transmisión es por contacto directo y constituye una enfermedad de transmisión sexual.

Diagnóstico y tratamiento. Se hace por examen microscópico en fresco del exudado vaginal o cervical en la mujer y del exudado uretral en el varón. La muestra debe estar recién recogida para poder observar la movilidad del parásito. El cultivo es una técnica muy útil para el diagnóstico y más sensible que el examen microscópico. La mayoría de los medios de cultivo selectivos para tricomonas son medios líquidos enriquecidos con suero a los que se añade diversos antibióticos antibacterianos; estos medios permiten también el crecimiento de las cándidas.

Trichomonas vaginalis es sensible al metronidazol.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 37-1

Principales protozoos causantes de infecciones urogenitales e intestinales

Parásitos	Hospedadores	Enfermedad	Distribución[a]
Flagelados			
Trichomonas vaginalis	Hombre	Vaginitis. Uretritis en el varón	Universal
Giardia duodenalis	Hombre	Gastroenteritis (giardiasis)	Universal
Amebas			
Entamoeba histolytica	Hombre	Colitis disenteriforme, absceso hepático, fiebre	Áreas tropicales y subtropicales
Ciliados			
Balantidium coli	Cerdo (hombre)	Gastroenteritis	Áreas tropicales y subtropicales
Apicomplexa			
Cryptosporidium parvum *Cryptosporidium hominis*	Mamíferos (hombre)	Gastroenteritis (colangitis en inmunodeprimidos)	Universal
Isospora belli	Hombre	Gastroenteritis (diarrea del viajero)	Universal
Cyclospora cayetanensis	Mamíferos? Hombre?	Gastroenteritis (diarrea del viajero)	Universal?

[a]wwwnc.cdc.gov/travel.

Flagelados causantes de infecciones intestinales

Giardia duodenalis (también denominada *G. lamblia* y *G. intestinalis*) es un flagelado que afecta al tubo digestivo causando diarrea y malabsorción.

Aspectos parasitológicos. El trofozoíto es la forma vegetativa, activa, del parásito causante de la infección y los quistes son las formas de resistencia e infectivas. Ambas formas se eliminan con las heces. La forma trofozoica es muy característica por su aspecto piriforme, con una faceta plana en forma de ventosa; podría describirse como una pera cortada por la mitad de arriba abajo. Posee dos núcleos y cuatro pares de flagelos, su tamaño es de alrededor de 10 µm. Los quistes son ovalados y con dos o cuatro núcleos según el estadio de madurez (**Figuras 37-2**).

Epidemiología. El único hospedador de *G. duodenalis* es el hombre. Se transmite por vía fecal-oral. Posee una distribución universal, aunque más prevalente en climas cálidos y templados.

La giardiasis es muy frecuente en niños, dando lugar a pequeños brotes en guarderías y colegios. Los quistes de giardia resisten la cloración habitual de las aguas de consumo, sobre todo si son frías, por lo que producen brotes epidémicos vehiculados por el agua de la red urbana si esta se contamina accidentalmente.

Patología. *G. duodenalis*, causa diarrea benigna y malabsorción por parasitación de los primeros tramos del intestino delgado. La infestación también puede ser asintomática. Este protozoario no invade la mucosa digestiva, sino que la tapiza extensamente fijándose por su cara plana donde se encuentra una depresión a modo de disco que actúa como una ventosa ventral (**Figura 37-3**).

FIGURA 37-1 ***Trichomonas vaginalis.*** Este protozoo posee una forma ovalada, con un tamaño medio de 15 µm de largo por 10 de ancho En la figura se observa el núcleo (N), el axostilo (Ax), 4 flagelos anteriores (Fl) y una membrana ondulante corta (Mo) que le confieren una motilidad rápida. Este protozoo no forma quistes ya que su transmisión se efectúa por contacto directo.

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

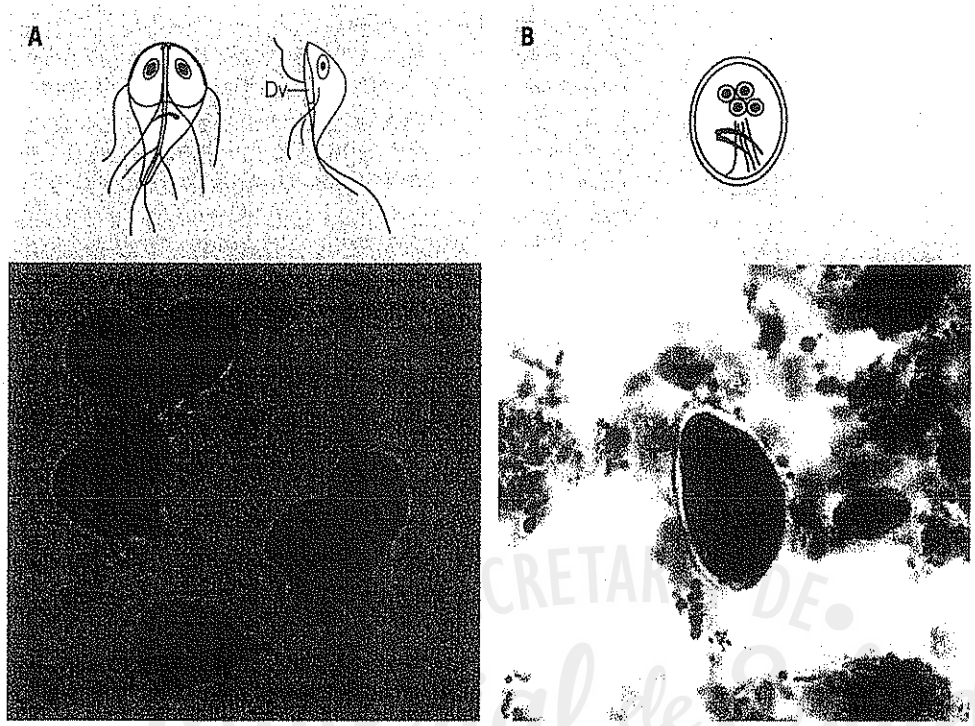


FIGURA 37-2 ***Giardia duodenalis.***

A. Los trofozoítos, de *G. duodenalis*, vistos de frente, tienen forma piriforme, con un tamaño de 9 a 15 µm. Se observan los dos núcleos con grandes cariosomas. Poseen 4 pares de flagelos libres. En el esquema superior se observa el trofozoíto de perfil que muestra aspecto de cuchara debido a la cara aplanada donde se sitúa el disco ventral (Dv).

El aspecto frontal es el de «una cara malhumorada que nos está observando» (Prof. J. Gállego).

B. Se observa un quiste de *G. duodenalis*. Tiene forma oval y mide entre 7 a 12 µm.

No se conoce con precisión el mecanismo patogénico por el que causa la diarrea. En parasitosis intensas gran parte de la mucosa del intestino delgado esté tapizada por los trofozoítos que producen atrofia de las microvellosidades y un proceso de malabsorción que da lugar a uno de los síntomas más característicos de la giardiasis que es la gran abundancia de grasas en las deposiciones (esteatorrea) y la intolerancia a la lactosa secundaria a este efecto.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico se efectúa por examen microscópico de las heces para la visualización de las formas vegetativas (trofozoicas) y de los quistes. Para poder observar las formas trofozoicas sin alteraciones, las heces deben ser recientes o fijadas con formol, MIF u otro fijador.

Las infecciones por giardia se tratan con metronidazol.

AMEBAS

Amebas causantes de infecciones intestinales

Entamoeba histolytica: disentería amebiana

Las amebas son protozoos que se mueven y fagocitan mediante la emisión de seudópodos. *Entamoeba histolytica* es una especie parásita del hombre al que causa enteritis que puede ser grave; siendo la disentería la enfermedad más importante causada por amebas al hombre. También existen numerosas amebas de vida libre en charcas y otros reservorios acuáticos que muy ocasionalmente pueden producir infecciones (**Recuadro 37-1**).

Aspectos parasitológicos. Cuando *E. histolytica* produce la infección invasiva está en forma trofozoica, vegetativa, y al eliminarse adquiere la forma quística. En su estadio vegetativo tiene forma esferoidal, adquiriendo un aspecto ameboideo por la emisión de seudópodos, mediante

FIGURA 37-3 Ultraestructura de ***Giardia duodenalis.***

Imagen obtenida por microscopia electrónica. Se muestra un corte transversal a nivel del disco ventral (Dv) de *G. duodenalis* que se adhiere a las microvellosidades (Mv) de las células de la mucosa intestinal.

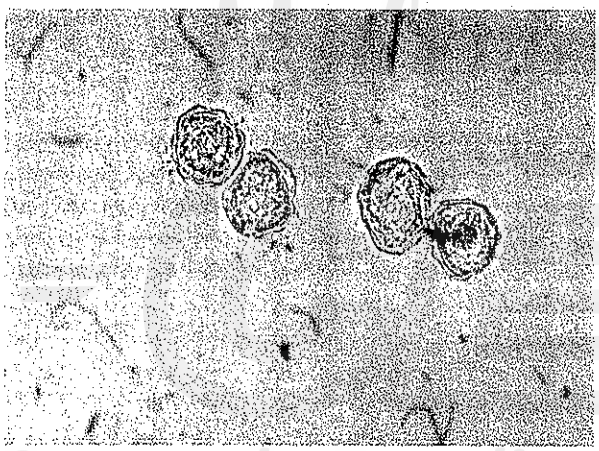
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 37-1
Amebas de vida libre

Algunas amebas que viven en charcas y otras colecciones acuáticas pueden causar infecciones a los humanos, aunque son extraordinariamente infrecuentes. Las amebas del género *Naegleria*, pueden producir meningoencefalitis al penetrar durante el baño en aguas termales al sistema nervioso central a través de las fosas nasales, atravesando la mucosa que recubre la lámina cribosa del etmoides. La evolución de este proceso es sobreaguda y su pronóstico infausto. Se han descrito muy pocos casos en todo el mundo.

Acanthamoeba, *Balamuthia* y otras amebas de vida libre, también causan encefalitis. La incidencia de estas infecciones es extraordinariamente baja, pudiendo calificarse de anecdótica. La enfermedad se produce en pacientes generalmente inmunodeprimidos. Tiene una evolución más lenta y causa lesiones granulomatosas y abscesadas en el cerebro.

Acanthamoeba también se ha descrito como causa de queratitis en portadores de lentes de contacto. Las lentes se contaminan cuando se introducen en soluciones para su mantenimiento y limpieza que están contaminadas con quistes de estas amebas.



Quistes de acantameba.
Los quistes de acantameba tienen típicamente un aspecto poligonal. Son de naturaleza celulósica y poseen en los ángulos del polígono pequeños poros u orificios con una tapadera u opérculo a través de la cual sale la ameba durante el desenquistamiento.

los que se mueve y fagocita. Su tamaño varía según esté en forma luminal donde mide entre 8 y 14 µm o en la forma invasiva en cuyo caso su tamaño oscila entre 10 y 30 µm. Posee un núcleo de morfología característica con los gránulos de cromatina distribuidos homogéneamente en la membrana nuclear y un cariosoma nuclear central. La observación de hematíes fagocitados en el citoplasma permite identificar categóricamente esta especie. Los quistes son esferoidales con una pared refringente; tiene un diámetro de 10 a 20 µm (**Figura 37-4**).

Epidemiología. Este protozoo tiene como único hospedador a los humanos. La amebiasis es una enfermedad que se transmite por vía fecal-oral a través de los quistes eliminados con las heces tanto por las personas enfermas como por portadores asintomáticos. En las diarreas agudas también se eliminan trofozoítos; pero no son formas infectantes ya que solo los quistes maduros, que característicamente tienen cuatro núcleos, pueden producir infección. Los portadores asintomáticos también eliminan quistes que son infectivos. Su transmisión también puede efectuarse por relaciones sexuales oro-anales y en este sentido se considera una enfermedad de transmisión sexual.

Su distribución geográfica es amplia, aunque no es universal, siendo más frecuente en países de clima tropical y con condiciones higiénicas deficientes que facilitan su transmisión.

Acción patógena. Después de la ingestión de los quistes con aguas o alimentos contaminados, en el intestino delgado se produce la liberación de ocho trofozoítos, formados en el interior del quiste. Los trofozoítos alcanzan el intestino grueso y penetran en la mucosa donde se multiplican causando diarrea y necrosis de la pared intestinal en la que producen úlceras sangrantes, por lo que la diarrea frecuentemente se acompaña de sangre y abundante exudación de moco. Las amebas pueden alcanzar el hígado por vía portal produciendo abscesos hepáticos.

Las enteritis con este cuadro clínico –diarrea con sangre y moco– se denominan disenteriformes (disentería); este cuadro se da característicamente en la amebiasis y la shigelosis.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico se efectúa por examen microscópico de las heces inmediatamente después de obtenidas o fijadas para que no se destruyan las formas trofozoicas. La diferenciación de esta especie con otras amebas intestinales no patógenas que pueden hallarse en el hombre requiere experiencia, pero la diferenciación con *Entamoeba dispar* es imposible basándose únicamente en aspectos morfológicos. La detección de antígeno de *E. histolytica* en las heces permite diferenciar entre ambas especies.

Las pruebas serológicas son muy útiles para el diagnóstico de las formas invasivas, particularmente cuando hay afectación hepática en la que aparecen títulos de anticuerpos muy elevados.

La amebiasis se trata con metronidazol seguido de paromomicina.

APICOMPLEXA

Infecciones intestinales por apicomplexa

Género *Cryptosporidium*

Este género de protozoos apicomplexa está formado por numerosas especies de localización intestinal distribuidas en diferentes animales. Las que afectan al hombre con mayor frecuencia son *Cryptosporidium hominis* y *C. parvum*, la primera tiene como principal reservorio la especie humana y la segunda diversos animales fundamentalmente rumiantes.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

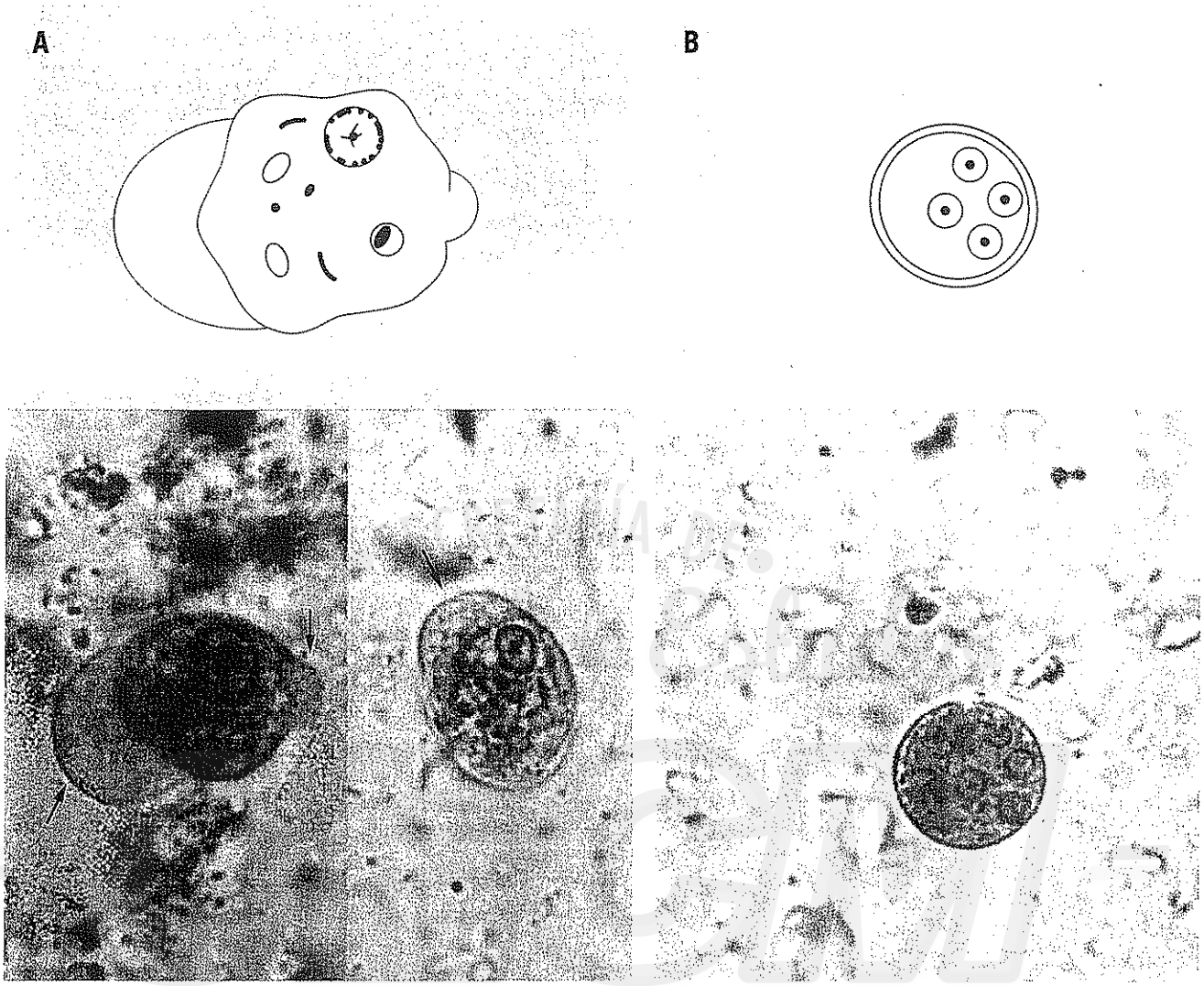


FIGURA 37-4 Forma trofozoica y quística de *Entamoeba histolytica*.

A. Se observan dos trofozoítos de *E. histolytica*. Presentan una forma muy variada debido a la emisión de seudópodos, que pueden ser anchos y romos o alargados como dedos de guante. Tienen un núcleo con la cromatina distribuida uniformemente por toda la membrana nuclear. Las flechas señalan los seudópodos.

B. Se observa un quiste maduro, esférico, con cuatro núcleos bien visibles.

Aspectos parasitológicos. Estos protozoarios poseen una forma redondeada con un diámetro de 3 a 5 µm. Infectan las células del epitelio intestinal, siendo, como todos los apicomplexa, parásitos intracelulares obligados.

En su ciclo vital en las células del intestino, alternan estadios de reproducción asexual y sexual, de modo semejante al de otros apicomplexa como el toxoplasma.

Aunque los criptosporidios son protozoos apicomplexa que se multiplican en el interior de las células del epitelio intestinal este parásito no difunde al organismo humano y da únicamente un cuadro clínico de diarrea por lo que se ha incluido en este capítulo de protozoosis intestinales. En pacientes con inmunodepresión muy grave puede producir colangitis o infecciones diseminadas.

El ciclo de reproducción representado en la **figura 37-5** constituye un modelo sencillo de un ciclo general de reproducción de los apicomplexa.

Epidemiología. La liberación fecal de ooquistes, que son muy resistentes a los agentes físicos y químicos, permite su transmisión entre hospedadores. Se ha descrito la transmisión por agua de consumo dando lugar a brotes epidémicos. También son frecuentes los brotes en guarderías infantiles. Los criptosporidios son de distribución universal.

Patología. Las enteritis causadas por estos protozoarios en las personas previamente sanas, incluyendo los niños, se manifiestan como una diarrea benigna y autolimitada. Por el contrario, en pacientes gravemente inmunodeprimidos y en particular con sida, dan lugar a enteritis muy grave, pudiendo llegar a más de 40 deposiciones al día, que causa deshidratación y puede ser mortal.

Diagnóstico. El diagnóstico se efectúa tiñendo una muestra de heces mediante auramina o por una técnica de

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

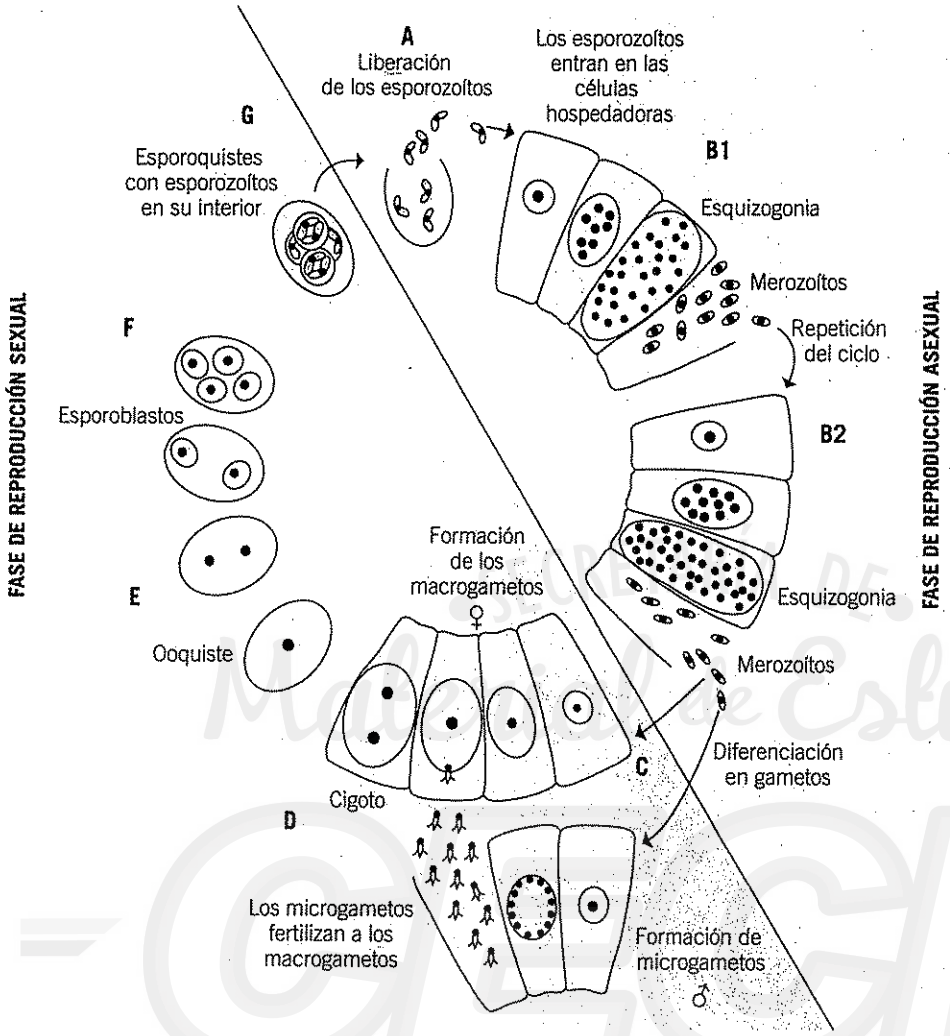


FIGURA 37-5 Ciclo biológico general de los apicomplexa.

El ciclo se inicia con la liberación de los esporozoítos desde el ooquiste (A), que penetran en la célula hospedadora, que varía según la especie de apicomplexa (enterocito: toxoplasma, hepatocito y hematíe: plasmodios), iniciando la fase de división asexual múltiple (agamogónica) que da lugar a los merozoítos (B1). Éstos salen de la célula bien para reproducir en otra célula el mismo ciclo de multiplicación asexual (B2) o bien para iniciar la fase de reproducción sexual múltiple (gamogónica).

Esta fase se inicia cuando en la multiplicación asexual algunos merozoítos se transforman en gametos femeninos (macrogametos) y otros en gametos masculinos (microgametos) (C).

Los microgametos dotados de movilidad, fertilizan a los macrogametos formándose el cigoto (D) que se rodea de una pared quística para constituir el ooquiste (E). En su interior, el cigoto, fruto de la fusión de los gametos, se divide para formar esporoblastos (F) y éstos por división binaria o múltiple forman esporozoítos (G) que reinician el ciclo.

Cuando los ooquistes salen de un hospedador al medio ambiente para pasar a otro hospedador (toxoplasma), los esporoblastos se rodean de otra pared resistente formando esporoquistes, dentro de los cuales se forman los esporozoítos. Cuando la transmisión de los esporozoítos a otro hospedador no comporta el paso del ooquiste por el exterior no se forman los esporoquistes.

Ziehl-Neelsen modificada o bien mediante la tinción de Kinyoun (**Figuras 37-6** y **50-8**).

Otras infecciones intestinales causadas por protozoos

Balantidium coli. Es el único protozoo ciliado patógeno para el hombre. Tiene un gran tamaño y se transmite a través de quistes. Su reservorio son los cerdos. Causa una enteritis con úlceras y sangrado, es decir, con el perfil clínico de la disentería. Se halla en zonas rurales tropicales; la infección humana es poco frecuente. El diagnóstico se hace por observación microscópica de las heces para visualizar el ciliado o sus quistes (**Recuadro 37-2**).

Dientamoeba fragilis. Es un protozoo considerado históricamente como una ameba pero actualmente basándose en estudios moleculares y por microscopia electrónica se ha clasificado entre los flagelados, aunque no presenta flagelos libres. El trofozoíto, de tamaño variable (5-15 µm) es muy polimorfo, puede tener uno o dos nú-

RECUADRO 37-2
Balantidium coli: un ciliado «casi» visible a simple vista

Entre los ciliados, solo la especie *Balantidium coli* es patógena para el hombre. Este protozoo se encuentra en el tubo digestivo del cerdo para el que no es patógeno. La forma trofozoica es de gran tamaño 40-100 × 50-150 µm hallándose casi en el límite de resolución del ojo humano que es de 200 µm. Tiene su superficie repleta de cilios, un citostoma que actúa como una boca primitiva y dos vacuolas contráctiles y posee dos núcleos de diferente tamaño (macronúcleo y micronúcleo). Se reproduce asexualmente. Los quistes son esferoidales de alrededor de 50 a 70 µm de diámetro y poseen una doble cubierta (v. **Figura 36-1**).

Los quistes eliminados con las heces del cerdo pueden contaminar las aguas y los alimentos. Cuando son ingeridos accidentalmente por el hombre causan enteritis que puede dar lugar a la formación de úlceras intestinales, pudiendo presentar la diarrea carácter disenteriforme con moco y sangre semejante a la amebiasis, aunque a diferencia de ésta en *Balantidium* no hay diseminación extraintestinal.

Esta protozoosis es inexistente en territorios templados dándose preferentemente en climas tropicales en personas relacionadas con los animales en particular con los cerdos.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

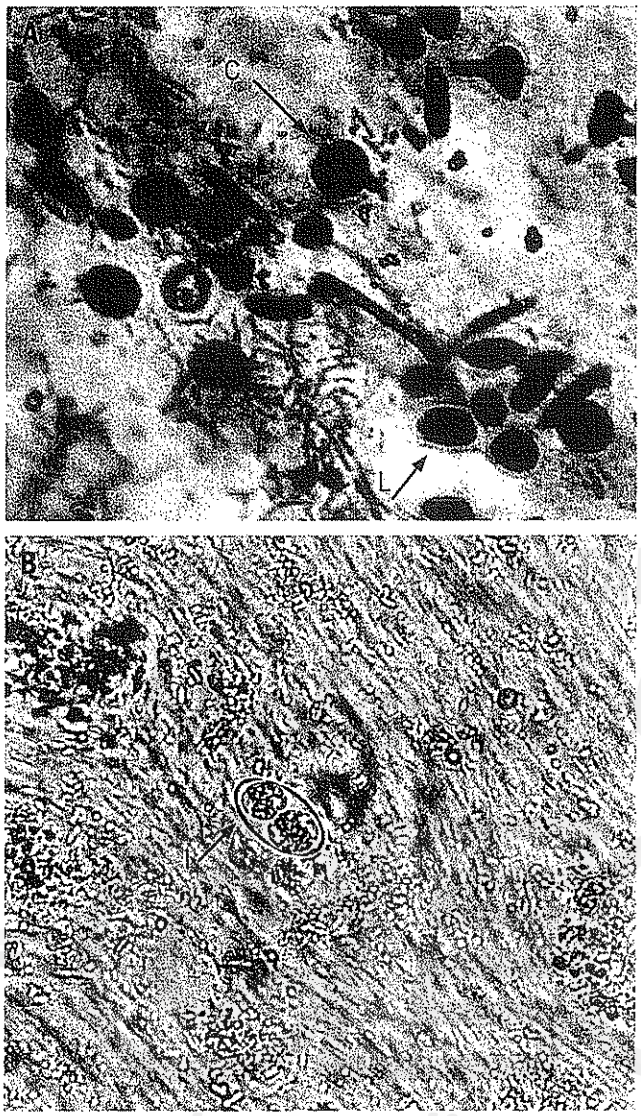


FIGURA 37-6 ***Cryptosporidium e Isospora.***

A. Se observan ooquistes de *Cryptosporidium* teñidos con la técnica de Ziehl-Neelsen modificada (C). También se observan levaduras teñidas por el azul de metileno.

B. Puede observarse un ooquiste de isospora (I) en una muestra de heces observada por examen en fresco.

cleos aunque el estadio binucleado es el más frecuente. Se ignora la vía de transmisión y no se le conoce forma quística. Su distribución es universal. Su poder patogénico es discutido; se observa frecuentemente en personas asintomáticas; pero también en personas, fundamentalmente niños, con diarrea en ausencia de otro enteropatógeno. El diagnóstico se hace por observación microscópica de las heces.

Isospora y Cyclospora. Excepcionalmente diversas especies de los géneros *Isospora* y *Cyclospora*, que son protozoos apicomplexa, se localizan y multiplican en las células del tubo digestivo (enterocitos) asintomáticamente o causando enteritis clínicamente benignas por lo que su incidencia no es conocida. Su ciclo biológico es monoxeno, parecido al del *Cryptosporidium*, eliminándose los ooquistes con las heces. En pacientes inmunodeprimidos la infección por isospora es infrecuente, pero puede ser muy grave y en ocasiones mortal. En pacientes con inmunodepresión muy profunda puede producir colangitis o infecciones diseminadas. Estas infecciones son muy infrecuentes en países de clima templado (**Figura 37-6**).

RECUADRO 37-3
Microsporidios

Los microsporidios, que durante algún tiempo fueron clasificados como protozoos, son hongos parásitos de gran número de animales invertebrados y vertebrados. Son microorganismos de multiplicación intracelular obligada.

Algunas de las infecciones que causan en los animales poseen gran trascendencia económica como las producidas en las orugas de las mariposas de seda o en las abejas (*Nosema bombici* y *Nosema apis* respectivamente). También causan infecciones humanas de diversa trascendencia.

Los microsporidios están formados por una célula, denominada esporoplasma, de aspecto ameboideo con uno o dos núcleos. Sus ribosomas tienen una estructura semejante a los de las células procariotas, carecen de mitocondrias, poseen un aparato de Golgi muy primitivo y carecen de otras estructuras membranosas propias de las células eucariotas. Ello hace suponer que es un ser vivo muy antiguo en el registro evolutivo, aunque por otros detalles estructurales y genéticos también podría tratarse de una pérdida de genes de células fúngicas modernas. El esporoplasma se halla situado en el interior de una espora que es una envoltura esferoidal rígida de 3 a 6 µm de diámetro que contiene quitina y dispone de un tubo polar que normalmente se halla invaginado hacia el interior de la espora junto al esporoplasma. Desde este estadio extracelular, metabólicamente inactivo, la espora extrude (desenvaina) el tubo polar a través del cual se inyecta, como si fuera una jeringa hipodérmica, el esporoplasma a la célula en la que se multiplicará por división simple o múltiple para formar los esporontes y después los esporoplasmas, que por un proceso de esporogonia, acabarán formando esporas maduras que saldrán al exterior tras la ruptura de la célula hospedadora (Figura 37-7).

La infección humana está causada por especies de varios géneros como *Enterocytozoon*, *Encephalitozoon*, *Nosema*, y otros. Estas infecciones afectan con mayor frecuencia al tubo digestivo, pero también pueden afectar al pulmón, musculatura estriada, hígado, sistema nervioso central, aparato genitourinario y el epitelio corneal, entre otros.

Al ingerir las esporas por vía oral, inyectan el esporoplasma a las células del tubo digestivo en las que se multiplican, dando lugar posteriormente a la salida de numerosas esporas maduras por lisis celular que pasan a infectar otras células.

Aunque la infección no comporta enfermedad en las personas sanas, esta puede producirse en pacientes muy inmunodeprimidos causando enteritis. Como se ha señalado anteriormente, en estos pacientes la infección puede difundir afectando a otros territorios de su economía, dando lugar a manifestaciones muy variadas según el órgano afectado. La afectación de algunos órganos, como el pulmón entre otros, probablemente, también puede producirse por transmisión directa a dicho órgano a través de secreciones respiratorias u otras desde pacientes infectados o colonizados.

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
CECM

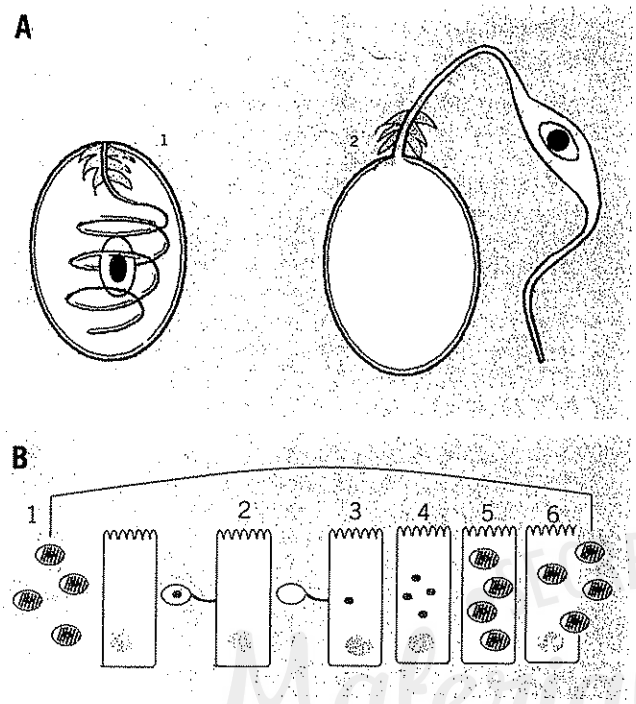


FIGURA 37-7 Microsporidios.

A. 1. Se observa la estructura básica de una espora (quiste) de microsporidio con el esporoplasma interior, el tubo polar (inyector) arrollado y recogido en el interior. 2. Se muestra el tubo polar desplegado por cuyo interior circula el esporoplasma. Su tamaño oscila entre 3 y 6 µm según la especie.

B. El ciclo vital del los microsporidios se inicia con: 1. La aproximación a la célula intestinal. 2. Despliegue (extrusión) del tubo polar que se clava en la célula. 3. Inyección del esporoplasma. 4. Replicación del esporoplasma. 5. Maduración del esporoplasma adquiriendo la forma madura de espora. 6. Salida al exterior por ruptura de la célula.

Blastocystis hominis. Existe una gran controversia respecto a la clasificación de este protozoo que previamente se había considerado como un hongo En su estado trofozoico presenta diferentes formas y tamaños, la más frecuente de las cuales es la forma vacuolar de alrededor de 8 µm. Se conocen dos formas quísticas. Su capacidad patógena, que es muy controvertida, se ha basado en estudios no controlados. Los estudios controlados no han mostrado capacidad patógena para este protozoo.

Microsporidios. Se consideraron protozoos, pero actualmente se clasifican como hongos. Están formados por una célula, el esporoplasma, situada en el interior de una espora que posee un aparato inyector o tubo polar que se despliega y clava en las células para inyectar en ellas el esporoplasma. Este se replica en la célula y después de recubrirse de la pared para formar la espora sale de la célula tras la muerte de la misma. Solo producen enfermedad en las personas inmunodeprimidas a las que puede causar enteritis o infecciones sistémicas (**Recuadro 37-3** y **Figura 37-7**).

ASPECTOS DE INTERÉS

- ¿La infección genital por tricomonas en que sexo causa más frecuentemente infección sintomática, en el hombre o en la mujer?
- El examen directo es el arma diagnóstica más utilizada en parasitología, pero para las tricomonas se dispone de otra técnica de diagnóstico muy útil (doblemente útil) ¿Cuál?
- El mecanismo patogénico de *Giardia duodenalis* ¿es invasivo o toxigénico?, ¿en qué contexto causa brotes?, ¿cómo diagnosticarías una giardiasis?
- ¿Por qué las muestras fecales para estudio de parásitos se han de fijar con formol u otro fijador y las destinadas a estudio bacteriológico no? ¿Siempre se ha de fijar una muestra fecal para estudio parasitológico?
- La enteritis por *Entamoeba histolytica* afecta principalmente al colon y se caracteriza por producir úlceras que sangran, así como una hipersecreción de moco y una reacción purulenta. Las úlceras tienen aspecto de «botón de camisa» por tener un orificio de entrada relativamente estrecho que se abre a una cavidad mayor en la pared intestinal. La enteritis con heces diarreicas acompañadas de sangre, moco y pus se denomina «disentería».
- Las amebas pueden alcanzar al hígado por vía portal causando un absceso hepático y ocasionalmente también pueden afectar a la pleura.
- ¿Por qué es importante la detección de antígeno de *Entamoeba histolytica* en las heces de un paciente con enteritis si puede observarse el parásito en examen microscópico en fresco?
- ¿Cuál o cuáles de los siguientes protozoos: *Entamoeba histolytica*, *Giardia duodenalis*, *Cryptosporidium hominis* y *C. parvum*, causantes de enteritis, son de distribución universal?
- La patogenicidad de los criptosporidios está muy ligada a la posible inmunodeficiencia de los pacientes a los que afecta, de manera que causa una enteritis benigna en personas inmunocompetentes, pero en los enfermos con el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida la enteritis es muy grave y potencialmente mortal, por el hecho de que no existe tratamiento específico. Actualmente, con los tratamientos de gran actividad para los pacientes infectados por el HIV este pronóstico ha mejorado mucho, además en EE.UU. se ha aceptado un nuevo medicamento (nitazoxanida) para el tratamiento de esta protozoosis.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO

38 Protozoosis sistémicas

- Introducción
- Géneros *Leishmania* y *Trypanosoma*
- Apicomplexa: *Plasmodium* y *Toxoplasma*

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

INTRODUCCIÓN

Los principales protozoos que causan infecciones sistémicas (hemotisulares) son los flagelados de los géneros *Leishmania* y *Trypanosoma*, así como los apicomplexa de los géneros *Toxoplasma* y *Plasmodium* (**Tabla 38-1**).

GÉNEROS *LEISHMANIA* Y *TRYPANOSOMA*

Las leishmanias y los tripanosomas son protozoos flagelados que se caracterizan por parasitar la sangre y los tejidos profundos de sus respectivos hospedadores vertebrados, entre los que son transmitidos por diversos insectos. Poseen un cuerpo fusiforme característico. En el citoplasma se halla el núcleo así como una gran mitocondria alargada que en un lugar central dibuja el cinetoplasto, que es un acumulo de DNA mitocondrial, junto al que se sitúa el blefaroplasto (cuerpo basal) que está en la base del único flagelo que poseen, el cual emerge por un extremo del protozoo en forma libre o formando el borde de una membrana ondulante.

Las leishmanias y los tripanosomas durante su ciclo vital, dependiendo de la especie y del hábitat ocupado en el vertebrado, adquieren diferentes variaciones morfológicas respecto a la descripción tipo efectuada anteriormente. La variante más destacada es la forma amastigota, carente de flagelo, que adquieren tanto las leishmanias como los tripanosomas cuando se hallan en el interior de las células. En la **figura 38-1** se presentan los diferentes estados morfológicos de los tripanosómidos y su denominación.

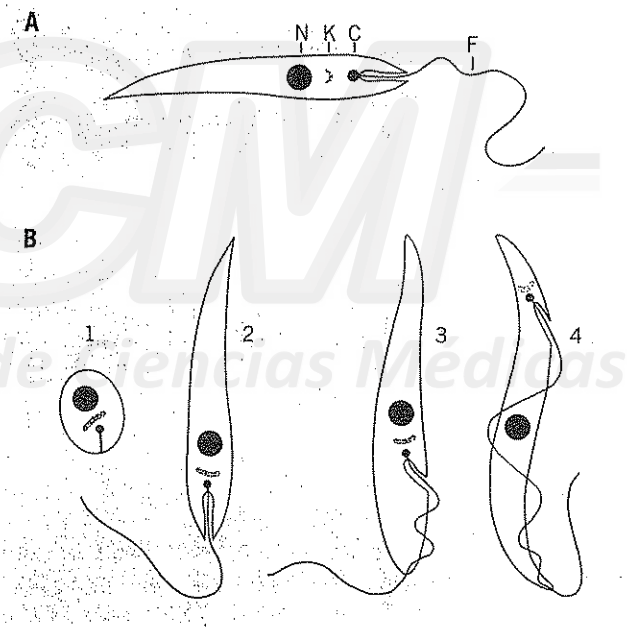


FIGURA 38-1 Estadios morfológicos de los tripanosomátidos.

A. Detalle de la estructura de una forma promastigota de leishmania. Se observa el núcleo (N), el cinetoplasto (K), el blefaroplasto o cuerpo basal (C), el flagelo (F). El blefaroplasto puede ser difícilmente observable. La mitocondria dentro de la cual se encuentra el cinetoplasto normalmente no se observa, por lo que no se representa en el dibujo.

B. En los tripanosomátidos, según la especie y la localización del protozoo a lo largo de su ciclo evolutivo, adquiere diferentes formas: 1. La amastigota, carente de flagelo, tiene siempre una localización intracelular. 2. La forma promastigota, con el cinetoplasto y el cuerpo basal del que se origina el flagelo, situados por delante del núcleo. 3. La forma epimastigota caracterizada por la presencia de membrana ondulante y cinetoplasto en localización prenuclear. 4. La forma tripomastigota, es semejante a la anterior pero con el cinetoplasto y el blefaroplasto en el que se origina la membrana ondulante situados detrás del núcleo. Estas formas flageladas, son siempre de localización extracelular.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 38-1

Principales protozoos causantes de infecciones hemotisulares

Parásitos	Hospedadores[a]	Enfermedad	Distribución[b]
Flagelados			
Leishmania infantum[c]	Perro (hombre)/flebótomo[V]	Granuloma cutáneo, úlceras, pápulas. Kala-azar	Cuenca mediterránea Latinoamérica
Leishmania donovani	Hombre (roedores)/flebótomo[V]	Hepatoesplenomegalia (kala-azar)	Asia y África
Leishmania tropica, L. major	Hombre, roedores/flebótomo[V]	Úlceras cutáneas (botón de Oriente)	Norte de África, Oriente Próximo
Leishmania braziliensis y otras	Mamíferos (hombre)/*Lutzomyia*[V]	Úlceras cutáneas (espundia), destrucción de cartílago	América del Sur América Central América del Norte
Trypanosoma brucei gambiense	Hombre (herbívoros)/mosca *tsé-tsé*[V]	Fiebre, adenopatías, afectación crónica del SNC. Curso subagudo	África Central y del Oeste
Trypanosoma brucei rhodesiense	Herbívoros (hombre)/mosca *tsé-tsé*[V]	Fiebre, adenopatías, afectación del SNC. Curso agudo	África Central y del Este
Trypanosoma cruzi	Mamíferos (hombre)/chinche[V]	Enfermedad de Chagas	América Central y del Sur
Apicomplexa			
Toxoplasma gondii	Gato[D]/aves[I], mamíferos[I], hombre[I]	Subclínica, adenopatías, encefalitis, uveítis, infección congénita	Universal
Plasmodium falciparum	Hombre[I]/mosquito anófeles[D]	Paludismo (malaria)	África Subsahariana, Sudeste Asiático, América Central y del Sur y Oceanía
Plasmodium vivax	Hombre[I]/mosquito anófeles[D]	Paludismo (malaria)	América Central y del Sur, Asia y Oriente Medio
Plasmodium malariae	Hombre[I]/mosquito anófeles[D]	Paludismo (malaria)	Todas las regiones tropicales y subtropicales
Plasmodium ovale	Hombre[I]/mosquito anófeles[D]	Paludismo (malaria)	África Subsahariana y Occidental
Plasmodium knowlesi	Hombre[I]/mosquito anófeles[D]	Paludismo (malaria)	Sudeste Asiático

[a]En paréntesis se señala el hospedador menos frecuente para diferenciarlo del hospedador natural (sin paréntesis).
[b]wwwnc.cdc.gov/travel.
[c]En Latinoamérica *L. infantum* recibe el nombre de *L. chagasi*.
D: hospedador definitivo. I: hospedador intermediario. V: vector.

Género *Leishmania*

El género *Leishmania* está formado por protozoos que a lo largo de su ciclo biológico presentan dos formas, la promastigota y la amastigota. Las formas promastigotas se hallan en el tubo digestivo de los flebótomos donde se multiplican. Tienen un tamaño de 3 a 5 µm de anchura por 15 µm de longitud. El mosquito, durante la picadura inocula al vertebrado las formas promastigotas que son rápidamente fagocitadas por los macrófagos y en esa localización intracelular pierden el flagelo y adquieren una forma ovalada de 3 a 5 µm de diámetro que constituye la forma amastigota (**Figura 38-2**).

Clasificación y epidemiología. La clasificación de las leishmanias es compleja. Se han descrito más de 30 especies. *Leishmania infantum* es la especie propia de la cuenca mediterránea, *L. donovani* se encuentra en África y Asia. Aunque ambas especies dan lugar a formas cutáneas (botón de Oriente) y viscerales (kala-azar), la afectación sistémica es la regla en las infecciones por *L. donovani*. En América Central y del Sur se hallan otras especies como *L. mexicana* y *L. brasiliensis*.

Las leishmanias tienen su reservorio natural en diversos mamíferos como roedores y cánidos siendo transmitidas de unos a otros por mosquitos flebótomos de los géneros *Phlebotomus* y en América *Lutzomyia*. Desde su reservorio y a través de la picadura de estos mosquitos alcanzan al hombre.

Ciclo biológico. Los flebótomos al picar a un animal infectado ingieren macrófagos en cuyo interior están las leishmanias en forma amastigota. En el tubo digestivo del mosquito se liberan de los macrófagos, multiplicándose activamente para adquirir, progresivamente, la forma flagelada promastigota. Estas formas adquieren en pocos días (8-10) capacidad infectiva y son transmitidas eficazmente a través de la picadura del flebótomo a un mamífero, en el que son rápidamente fagocitadas por los macrófagos.

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Patología. La infección humana por leishmania tiene esencialmente dos localizaciones, la cutáneo-mucosa y la visceral.

En la forma cutánea, tras la inoculación por los flebótomos de las formas promastigotas en la piel se produce una afluencia de macrófagos que las fagocitan en cuyo interior adquieren la forma amastigota. El protozoario en la localización intracelular se multiplica y destruye el macrófago saliendo del mismo para ser fagocitado por otros macrófagos donde de nuevo se replica. A lo largo de este proceso se activa la inmunidad celular mediada por linfocitos T CD4 que a través del IFN-γ activan los macrófagos, que ahora pueden contener la multiplicación del parásito, formándose un granuloma característico. La lesión granulomatosa de evolución crónica, adquiere el aspecto de una pápula o nódulo, quedando localizada en la dermis para constituir el denominado «botón de Oriente» (**Figura 38-3**).

Este mecanismo inmunitario controla la mayoría de las infecciones, aunque las especies endémicas de América que afectan a la piel y la mucosa de los labios y la nariz, causan lesiones ulceradas que pueden ser extensas y muy destructivas como la espundia.

Alternativamente, cuando tras la infección por algunas especies como *L. donovani* y *L. infantum* fracasa la respuesta celular, las leishmanias desde el punto de inoculación cutáneo son trasladadas por los macrófagos a órganos ricos en tejido reticuloendotelial como la médula ósea, el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos produciendo un cuadro de leishmaniasis visceral caracterizado por hepatoesplenomegalia, anemia, leucopenia e hipergammaglobulinemia con afectación del estado general y fiebre que configura el cuadro del kala-azar.

La localización cutánea o visceral de la infección probablemente depende tanto de la especie de leishmania como del estado inmunológico del hospedador.

Tanto las leishmanias como *Mycobacterium tuberculosis* o *Histoplasma capsulatum*, pueden permanecer latentes después de la primoinfección y reactivarse años después, lo que es frecuente en paciente inmunodeprimidos, particularmente con sida.

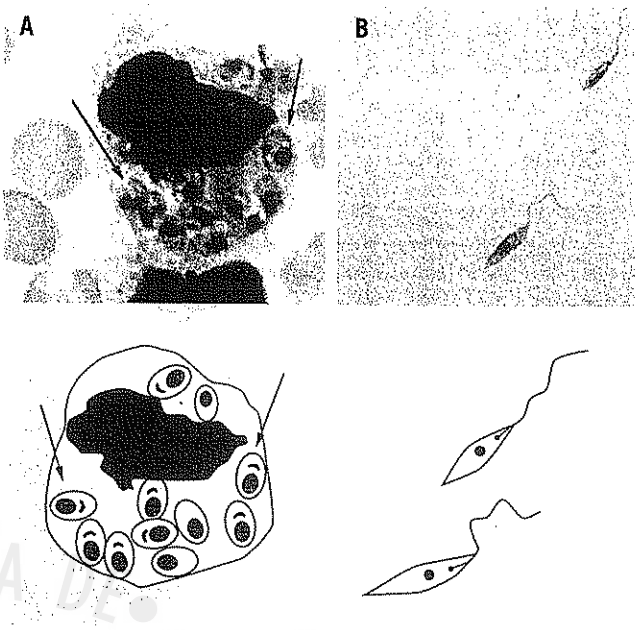


FIGURA 38-2 Morfología de las leishmanias.

A. Formas amastigotas de leishmania localizadas en el interior de un macrófago humano. Tienen un tamaño entre 3 y 5 µm. Las flechas muestran dos formas amastigotas.

B. Formas promastigotas observadas en el tubo digestivo de los mosquitos y en el medio de cultivo NNN. Poseen aspecto fusiforme de 7-15 µm de largo y en ellas se observa el núcleo, el cinetoplasto y el flagelo.

FIGURA 38-3 Leishmaniasis cutánea (botón de Oriente).

La leishmaniasis cutánea conocida como «botón de Oriente» se caracteriza por la formación de un nódulo con el fondo infiltrado, que puede ulcerarse. Su evolución es subaguda o crónica. Algunas especies americanas causan lesiones cutáneas muy deformantes.

Diagnóstico. El diagnóstico de las formas cutáneas se efectúa observando con el microscopio una impronta de la lesión sobre un portaobjetos teñida por el método de Giemsa, en la que se visualizarán las formas amastigotas en el interior de los macrófagos. En las leishmaniasis mucocutáneas antiguas y muy evolucionadas es difícil observar leishmanias en las lesiones.

Para el diagnóstico del kala-azar se obtendrá un aspirado medular del que se practicará una extensión que se tiñe por el método de Giemsa para observar las formas amastigotas intracelulares (**Figura 38-2**).

También pueden realizarse cultivos en el medio de Novy-McNeal-Nicolle (NNN) o de Schneider. El medio de NNN es un medio sólido que contiene sangre de conejo y el de Schneider suero bovino fetal y antibacterianos (penicilina y estreptomicina). En los cultivos se observan las formas promastigotas, como las existentes en el tubo digestivo de los mosquitos (**Figura 38-2**).

Existen pruebas para la detección de fragmentos genómicos específicos del parásito por técnicas de amplificación como la PCR y otras.

Una intradermorreacción de Montenegro positiva, en el caso de la leishmaniasis cutánea, indica que la persona ha estado infectada por la leishmania, sin em-

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 38-1
Tripanosomiasis africana

Las tripanosomiasis africanas están causadas por *Trypanosoma brucei* que comprende dos subespecies, *T. brucei* subsp. *rhodesiense* y *T. brucei* subsp. *gambiense*. El principal reservorio de la primera son diversos herbívoros y el de la segunda es el hombre. Se transmiten por la picadura de moscas del género *Glossina* (mosca tsé-tsé) que ingiere el parásito durante la picadura y después de su multiplicación en el tubo digestivo del insecto durante 12-30 días, alcanza las glándulas salivales desde donde el tripanosoma es inoculado durante una nueva picadura.

La subespecie *rhodesiense*, cuyo reservorio es animal, da lugar a la tripanosomiasis africana aguda localizada en el este y sudeste de África Tropical, caracterizada por la aparición de un chancro en el lugar de inoculación y posteriormente fiebre, cefalea, linfadenomegalia generalizada, pleuritis, miocarditis con arritmias y encefalitis seguida precozmente de coma, aunque la muerte del paciente puede producirse antes de la aparición de la encefalitis.

La subespecie *gambiense*, cuyo principal reservorio es humano, se localiza en el oeste y centro de África Tropical. Produce un chancro en forma de nódulo en el lugar de inoculación. La fase hemolinfática se caracteriza por fiebre irregular, erupción eritematosa circinada, subedema generalizado y poliadenomegalias, en particular retrocervicales. Entre 6 meses y un año después de la infección se afecta el sistema nervioso central produciéndose una encefalitis subaguda que causa cefalea intensa y la característica somnolencia diurna con insomnio nocturno (enfermedad del sueño), junto a otras manifestaciones neurológicas y del comportamiento.

El diagnóstico se efectúa practicando extensiones de la lesión cutánea, de la sangre, del aspirado de los ganglios linfáticos y de la médula ósea o del líquido cefalorraquídeo, teñidas por el método de Giemsa. Se observan las formas extracelulares flageladas, tripomastigotas como la representada en la figura.

Tripanosoma africano en una extensión sanguínea.
Tinción de Giemsa de una extensión de sangre periférica donde se observa una forma tripomastigota de *Trypanosoma brucei*. Es una forma alargada de 20-30 µm, con un cinetoplasto pequeño poco visible.

bargo, en la leishmaniasis visceral la intradermorreacción es negativa.

Tratamiento. Para el tratamiento de la leishmaniasis visceral se utiliza anfotericina B y antimoniales y para el de la leishmaniasis cutánea se utilizan antimoniales.

Género *Trypanosoma*

Tripanosomiasis africana y americana

Los tripanosomas son protozoos flagelados que poseen un reservorio animal o humano y son transmitidos por artrópodos.

Los tripanosomas patógenos para el hombre se encuentran en dos zonas geográficas bien definidas, una es el continente africano donde las dos subespecies de *Trypanosoma brucei* causan un síndrome febril con encefalitis aguda o subaguda (**Recuadro 38-1**). La otra área endémica es el centro y sur del Nuevo Mundo donde *Trypanosoma cruzi* produce la enfermedad de Chagas.

Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas)

Esta causada por *Trypanosoma cruzi*. Su forma tripomastigota, con unos 16 a 20 µm de longitud, es un poco más corta y ancha que la de los tripanosomas africanos; la forma amastigota tiene un tamaño de 2 a 5 µm.

Este protozoo tiene su reservorio en numerosos animales mamíferos domésticos y salvajes como perros, gatos, armadillos, ratas y otros roedores, pudiendo alcanzar al hombre. Su presencia se extiende desde México hasta Argentina, con áreas de elevada endemicidad en zonas rurales con condiciones higiénico-sociales pobres.

Ciclo biológico. Los vectores de transmisión de la enfermedad son diferentes triatómidos (chinches gigantes; v. **Figura 58-9**). Cuando ingieren sangre de un animal con parasitemia, el tripanosoma se multiplica en el tubo digestivo de la chinche en forma epimastigota, pasando posteriormente a tripomastigota. Cuando estos insectos pican, lo que generalmente hacen alrededor de la boca o de los ojos, defecan simultáneamente, eliminando con las heces los tripomastigotas, que penetran a través de los labios, la conjuntiva o de microheridas incluyendo la de la propia picadura, lo que viene facilitado por la persona cuando se rasca. El microorganismo, desde la puerta de entrada, alcanza la sangre, por la que circula en forma tripomastigota, pero no se multiplica en ella. Al cabo de pocos días los parásitos penetran en las fibras de la musculatura lisa del miocardio y del tubo digestivo, así como en la glía del sistema nervioso central, adquiriendo la forma amastigota. Los amastigotas se multiplican en las células invadidas y cuando se rompe la célula se transforman de nuevo en tripomastigotas que pasan a la sangre para invadir otras células y repetir el ciclo. Posteriormente los tripanosomas entran en quiescencia en el interior de una vacuola parasitófora intracelular constituyendo los seudoquistes (**Figura 38-4**). El parásito puede transmitirse al feto por vía transplacentaria tanto en mujeres con infección aguda como crónica y a los adultos mediante transfusiones. También se han descrito pequeños brotes de tripanosomiasis por vía oral al ingerir zumos de frutas contaminados por las heces de los redúvidos.

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

FIGURA 38-4 Enfermedad de Chagas.
Seudoquiste en el músculo cardíaco producido por *Trypanosoma cruzi*. Se observan numerosas formas amastigotas (flecha) en el interior de las células cardíacas.

Clínica. La fase inicial de la infección puede ser asintomática o producirse una lesión en el lugar de la inoculación, que generalmente se localiza en la proximidad del ojo o de los labios donde habitualmente pica la chinche (edema palpebral o chagoma) que puede ser el único síntoma.

La fase aguda que sigue a la lesión inicial se caracteriza por fiebre, malestar general y linfadenomegalia, pudiendo producirse en esa fase miocarditis o con menor frecuencia meningoencefalitis, ambas de evolución aguda y pronóstico grave.

Después de esta fase aguda se pasa a la fase asintomática, que puede durar toda la vida o evolucionar a una fase crónica sintomática, años después de la primoinfección. Esta fase tardía sintomática se caracteriza por la aparición de miocarditis y dilataciones del tubo digestivo (esófago y colon).

Las infecciones congénitas pueden producir aborto, prematuridad e infección crónica del recién nacido.

Diagnóstico. El diagnóstico en la fase aguda se efectúa mediante examen microscópico en fresco de una muestra de sangre que ha sido previamente concentrada o por examen de una extensión o gota gruesa teñidas por el método de Giemsa. También pueden utilizarse técnicas de cultivo o pruebas genéticas como la PCR.

En las fases latente o crónica de la enfermedad estas técnicas presentan menor sensibilidad por lo que el método diagnóstico de elección es la serología. Las técnicas serológicas más utilizadas son las de EIA.

APICOMPLEXA: *PLASMODIUM* Y *TOXOPLASMA*

Los apicomplexa son protozoos parásitos intracelulares obligados, que poseen una estructura o complejo apical, el apicoplasto, especializado para la penetración al interior de las células que parasitan.

Todos los apicomplexa presentan fases de reproducción asexual y sexual. En la **figura 37-5** se representa esquemáticamente el patrón general de la multiplicación de los apicomplexa; no obstante, se ha de tener en cuenta que los hospedadores, los vectores de transmisión y el ciclo biológico varían según el parásito estudiado. Los apicomplexa causantes de parasitosis hemotisulares de mayor interés médico pertenecen a las especies del género *Plasmodium* causantes del paludismo y *Toxoplasma gondii*, causante de la toxoplasmosis. Otros apicomplexa como *Babesia* causan infección al hombre excepcionalmente (**Recuadro 38-2**).

RECUADRO 38-2
Otros apicomplexa parásitos del hombre. Babesia

Las babesias pertenecen a la clase *Piroplasmea* diferente de la de los plasmodios *(Esporozoea)*, sin embargo su ciclo biológico recuerda –aunque con notables variantes– al de los plasmodios.

El género *Babesia* incluye numerosas especies que parasitan los hematíes de diferentes animales mamíferos (roedores, rumiantes y otros), por lo que poseen gran importancia en veterinaria. Las babesias son transmitidas por garrapatas (del género *Ixodes*) en las que tiene lugar la reproducción sexual, por lo que son su hospedador definitivo. Probablemente se hallan distribuidas por todo el mundo, aunque hay zonas de mayor endemicidad.

Babesia microti y *B. bigemina* pueden causar muy esporádicamente infección humana, especialmente en personas esplenectomizadas, dando lugar a procesos clínicos muy diferentes en cuanto a gravedad. En algún caso el curso de la infección es asintomático y en otros semejante al paludismo, aunque la fiebre carece de periodicidad. El diagnóstico se hace por examen microscópico de una extensión de sangre tras la tinción de Giemsa.

Género *Plasmodium*. Paludismo

Los plasmodios son protozoos apicomplexa. Las cinco especies de *Plasmodium* que parasitan a los humanos por orden de frecuencia son: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*. Causan una enfermedad grave denominada paludismo o malaria. El ciclo vital del parásito transcurre entre el hombre y los mosquitos anofelinos. La morfología de los plasmodios depende de la especie y del momento del ciclo biológico.

Ciclo biológico. El ciclo biológico de los plasmodios se inicia con la inoculación de los esporozoítos a la sangre de una persona por una hembra de mosquito anofeles. Los esporozoítos tienen una forma alargada fusiforme y fina con un núcleo central y un tamaño de 12 a 15 µm de longitud. Tras su inoculación alcanzan por vía hemática las células hepáticas, en las que penetran y se multiplican asexualmente por división múltiple (esquizogonia), formando numerosísimos merozoítos, que alrededor de 8 días después salen del hepatocito para volver a la sangre, penetrando en los hematíes para iniciar el ciclo eritrocitario. En los hematíes los merozoítos, que tienen

SECRETARÍA DE Salud & Educación
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

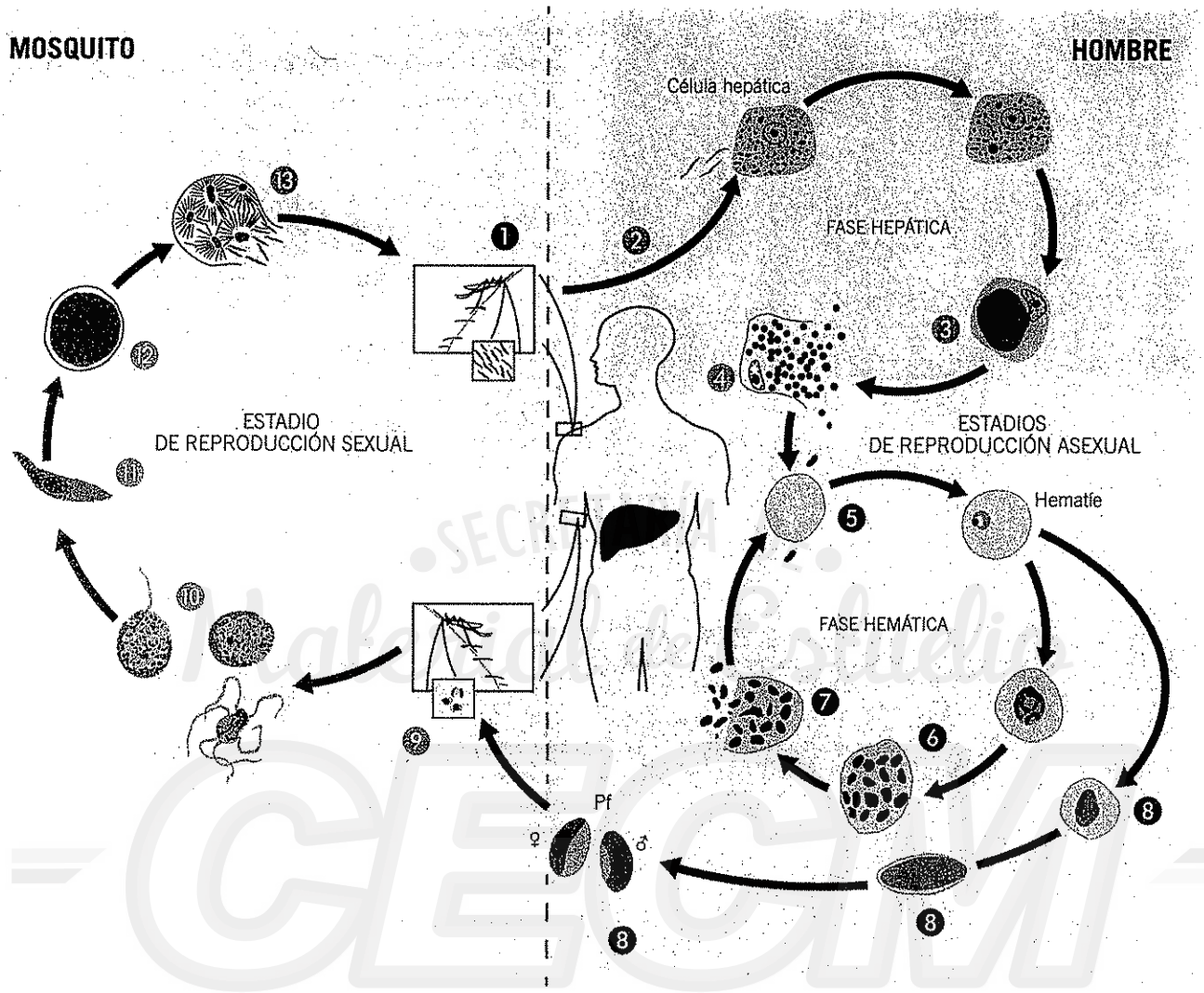


FIGURA 38-5 Ciclo biológico de *Plasmodium*.

Los esporozoítos, introducidos en la sangre (1) por la picadura de un mosquito hembra del genero *Anopheles*, alcanzan el hígado (2) y penetran en las células hepáticas donde por división múltiple (esquizogonia exoeritrocitaria) (3) dan lugar a numerosos merozoítos (4). Transcurridos unos 8 días, los merozoítos pasan a la sangre y penetran en los hematíes (5). En ellos se produce una división múltiple (esquizogonia eritrocitaria) (6) que da lugar a varios merozoítos jóvenes y el hematíe resulta destruido (7). Los merozoítos jóvenes quedan libres y penetran en otros hematíes para iniciar un nuevo ciclo de esquizogonia.

Posteriormente (8) algunos merozoítos al penetrar a los hematíes se diferencian en formas sexuales (gametocitos ♀ y ♂). Los gametocitos al ser ingeridos por el mosquito, que pica al paciente palúdico (9), pasan a su estómago para iniciar la fase gamogónica. Los gametocitos maduran y dan lugar a macro y microgametos que se fusionan para formar el cigoto que inicia la fase esporogónica (10). El cigoto se torna alargado y móvil formando el ooquineto (11) y se desarrolla para formar un ooquiste (12) en el que por división múltiple (esporogonia) da lugar a los esporozoítos. En este esquema solo se representan los gametocitos de *Plasmodium falciparum* (Pf) que son diferentes de los de las otras especies de plasmodio.

un tamaño entre 3 y 5 µm poseen un aspecto redondeado característico con una vacuola central y el núcleo excéntrico por lo que presentan forma de anillo. Progresivamente van aumentando de tamaño para formar los esquizontes que, por división múltiple (esquizogonia), forman numerosos merozoítos que salen del hematíe para parasitar otros hematíes y repetir el ciclo. Durante estos ciclos repetidos de multiplicación hemática, algunos merozoítos tras penetrar en un hematíe en lugar de iniciar una nueva esquizogonia se diferencian en gametocitos (macro y microgametocitos) que al ser ingeridos por el mosquito dan lugar a gametos en el estómago del insecto. Los gametos de polaridad opuesta se fusionan y forman un cigoto móvil que atraviesa la pared intestinal y se sitúa debajo de su túnica envolvente. El cigoto se recubre de una fina cubierta quística (ooquiste) y por división múltiple (esporogonia) forma una enorme cantidad de esporozoítos (de 1 a 2×10^4 por ooquiste). Tras la ruptura del ooquiste los esporozoítos migran por la cavidad hemocélica hacia las glándulas salivales del mosquito, siendo inoculados al hombre mediante la picadura, reiniciándose el ciclo. En la **figura 38-5** se representa el ciclo del parásito y su morfología en los diferentes estadios evolutivos.

En *P. vivax* y *P. ovale*, a diferencia de lo que sucede en las otras tres especies (*P. malariae*, *P. falciparum* y

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

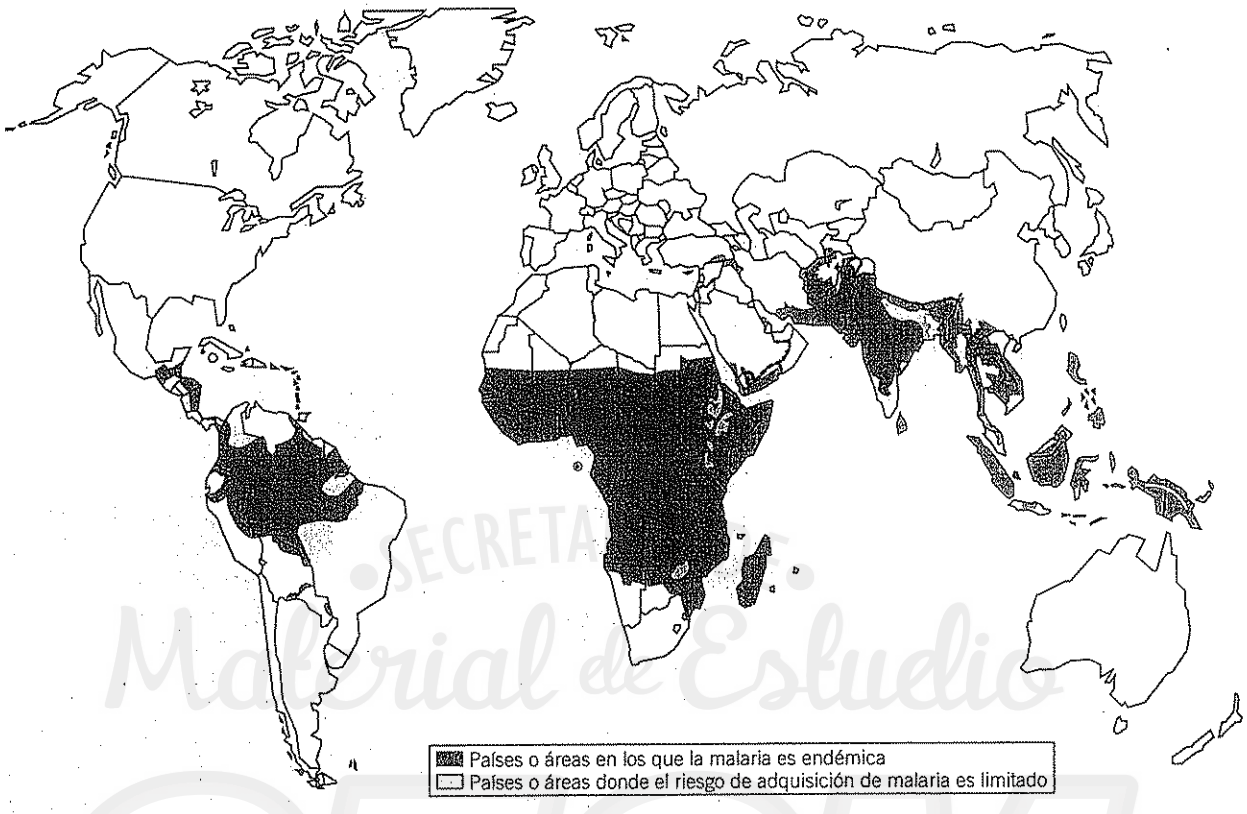


FIGURA 38-6 Distribución mundial de la malaria.
Se señalan las áreas donde existe paludismo endémico. Se produce principalmente en América Central y del Sur, República Dominicana, Haití, África, Asia (India, Sudeste Asiático y Oriente Medio) y Pacífico Sur. *Plasmodium falciparum* se localiza en África, Sudeste Asiático, India y América del Sur. *P. vivax* se detecta en América Central, América del Sur, Asia, Oriente Medio y algunos países de la cuenca mediterránea (Turquía, Marruecos y Egipto).
Fuente: WHO 2010. wwwnc.cdc.gov/travel.

P. knowlesi), después del ciclo de multiplicación hepática, el parásito permanece latente en las células del hígado, en estado de hipnozoíto, que puede reactivarse años después de pasada la enfermedad.

Epidemiología. El único reservorio de estas especies heteroxenas son el hombre y las hembras de las especies del género *Anopheles* que son el hospedador definitivo ya que en ellas se desarrolla el ciclo sexual. Los machos de estos insectos no son hematófagos.

La distribución geográfica es extensa, pero restringida a determinadas áreas geográficas, tropicales y subtropicales recogidas en la **figura 38-6**.

Clínica. Después de un período de incubación de entre 2 a 3 semanas según la especie, el cuadro clínico se caracteriza por ciclos de fiebre, escalofríos y afectación del estado general, apareciendo progresivamente hepatoesplenomegalia y anemia. La fiebre se produce al liberarse los plasmodios por ruptura de los hematíes, tras su multiplicación en ellos, para pasar a infectar a otros hematíes, lo que sucede regularmente cada 24 h en *P. knowlesi* cada 48 h en las infecciones por *P. ovale* y *P. vivax* (fiebres tercianas) y cada 72 h en *P. malariae* (fiebre cuartanas). Este ciclo es irregular en *P. falciparum*. La malaria causada por esta última especie es la más grave y puede producir encefalitis y afectación multiorgánica.

Diagnóstico. El diagnóstico de la enfermedad se efectúa investigando la presencia de plasmodios en los hematíes de la sangre periférica humana. Para ello sobre sendos portaobjetos se hace una extensión de sangre y una gota gruesa, esta última permite la observación de una mayor cantidad de sangre que la extensión, aunque los parásitos no se visualizan con tanta precisión ya que al hemolizarse la sangre, los plasmodios no pueden observarse en el interior de los eritrocitos con su estructura inalterada, por lo que el diagnóstico de especie es más difícil. Una vez practicadas la extensión y la gota gruesa se tiñen por el método de Giemsa (v. **Figura 10-12**). En la infección por *P. falciparum* habitualmente se observan los merozoítos jóvenes intraeritrocitarios, con su forma característica de anillo y los gametos (**Figura 38-7**). En las otras especies de plasmodios se pueden observar los diferentes estadios evolutivos del parásito, el trofozoíto joven y maduro, el esquizonte y los gamontes.

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

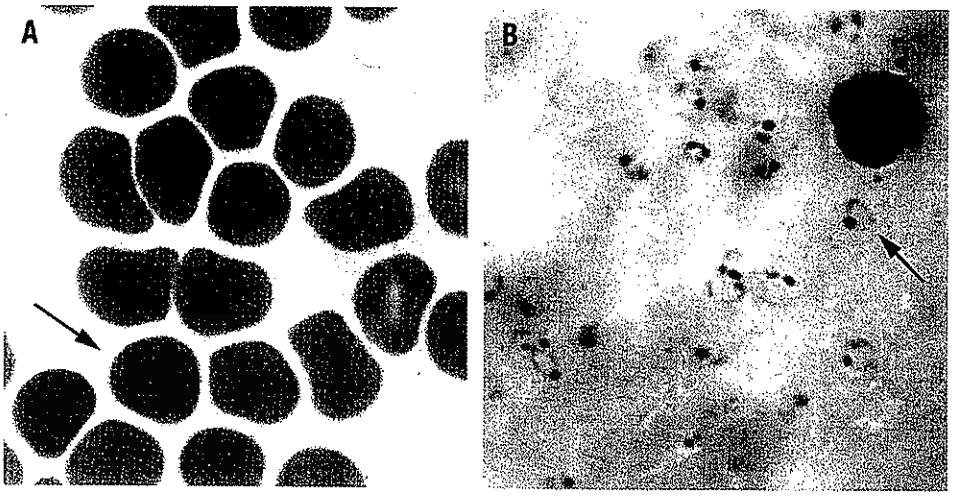


FIGURA 38-7 *Plasmodium* en extensión fina y gota gruesa.

A. Tinción de Giemsa de una extensión fina de sangre periférica. La flecha señala un trofozoíto joven de *P. falciparum* localizado dentro de un hematíe, que aparece como un anillo pequeño en el que se observa una mancha periférica de cromatina (núcleo). Frecuentemente pueden verse dos y hasta tres anillos por hematíe.

B. Tinción de Giemsa de una gota gruesa de sangre periférica. Los hematíes han sido lisados y se observan varios trofozoítos de *P. falciparum* libres, como el que se señala con la flecha.

También existen técnicas de detección de antígeno (inmunocromatografía), que son muy sencillas de realizar, prácticas y aceptablemente sensibles por lo que son muy útiles en un contexto de urgencia, pero no deben sustituir la observación microscópica.

La detección de fragmentos específicos de los ácidos nucleicos del parásito por técnica de PCR también permite efectuar el diagnóstico de la infección.

Tratamiento. El tratamiento del paludismo causado por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi* y *P. falciparum* sensibles se hace con cloroquina. Dado que hay gran número de áreas geográficas en las que hay cepas de *P. falciparum* o de *P. vivax* resistentes a la cloroquina, el tratamiento se hace con quinina. Las alternativas a la quinina son, los derivados de las artemisinas (artesunato y artemeter), la atovacuona y la mefloquina.

Las especies *P. vivax* y *P. ovale*, tras la infección aguda persisten latentes en las células hepáticas, lo que puede dar lugar a recidivas; por ello, en las infecciones por estas dos especies, hay que administrar además primaquina para erradicar las formas hepáticas latentes (hipnozoítos).

La profilaxis para los viajeros dependerá de la prevalencia de la enfermedad, de la especie de plasmodio que predomine y de la presencia o no de resistencias a los antipalúdicos. En general, aquellos que viajen a zonas de media o alta endemicidad si la especie existente en esa zona es sensible a la cloroquina, se administra este medicamento asociado a doxiciclina o clindamicina y si es resistente se recomienda atovacuona o mefloquina.

FIGURA 38-8 *Toxoplasma gondii*.

En la figura se observan taquizoítos de *Toxoplasma gondii* que son las formas invasivas propias de las infecciones agudas. Son ovales, con forma de plátano o de media luna y su tamaño es de 2-3 µm de ancho por 5-7 µm de largo.

Género *Toxoplasma*

Toxoplasma gondii es un apicomplexa cuyos hospedadores definitivos son los gatos y otros félidos, parasitando otros animales como hospedadores intermediarios.

El trofozoíto del toxoplasma, tanto en la forma de multiplicación rápida (taquizoítos; *takhy*, rápido) como en su forma de multiplicación lenta en los quistes tisulares (bradizoítos; *brady*, lento) tiene una morfología característica de plátano o media luna con una extremidad más redondeada y un núcleo muy visible. Su tamaño es de 5 a 7 µm de largo por 2 a 3 de ancho (**Figura 38-8**).

Ciclo biológico. *T. gondii* se localiza en las células epiteliales del intestino delgado de los félidos donde desarrolla una división múltiple asexual, formando trofozoítos (taquizoítos) que rompen la célula, infectando a las células contiguas del intestino (ciclo entérico).

Algunos taquizoítos atraviesan la mucosa intestinal y se diseminan por vía hematógena, siendo capaces de localizarse en cualquier célula nucleada donde se multiplican rápidamente. Estos, progresivamente, pasan a multiplicarse con mayor lentitud como bradizoítos, principalmente

Material de Estudio
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
CECM

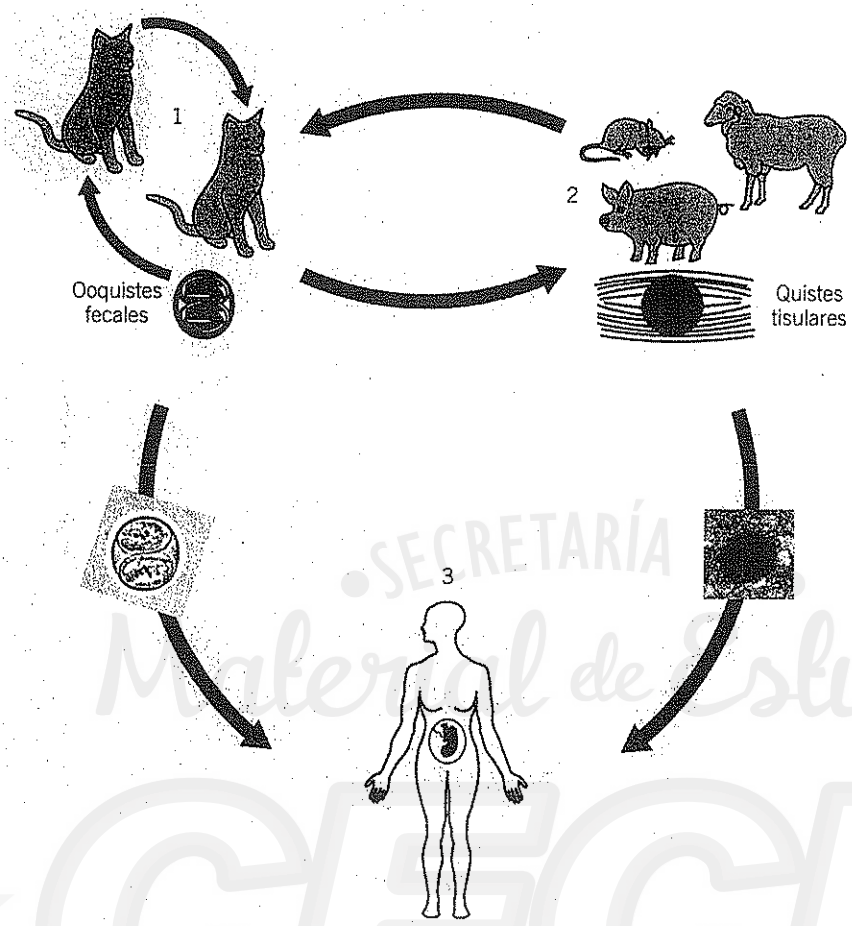


FIGURA 38-9 Ciclo vital de *Toxoplasma gondii*.

Toxoplasma gondii es un apicomplexa que tiene como hospedador definitivo a los félidos (gato doméstico, gato salvaje, lince, puma). El parásito, en el gato, se multiplica fundamentalmente en el epitelio intestinal, desarrollando un ciclo vital semejante al mostrado en la **figura 37-5**. Los gatos infectados eliminan ooquistes con las heces (1). Éstos pueden ser ingeridos por otros gatos que quedan a su vez infectados (ciclo monoxeno gato → gato). Los ooquistes también puede se ingeridos por diferentes animales como ratones, pájaros y animales de abasto (vacas, cerdos, corderos y otros) (2). En su intestino, los ooquistes liberan los esporozoítos que atraviesan la pared intestinal y se localizan en el interior de las células de los tejidos (cerebro, corazón y músculos); primero en multiplicación rápida como taquizoítos y después lentamente como bradizoítos. En estas células infectadas, se rodean de una cubierta gruesa formando quistes tisulares. Si estos animales son devorados por un félido, los bradizoítos de los quistes tisulares infectan las células del epitelio intestinal en las que se replican (ciclo heteroxeno gato → ratón → gato). El hombre puede infectarse tanto por ingerir ooquistes eliminados por un gato, como por ingerir los bradizoítos enquistados existentes en la carne de animales de abasto (3). La mujer embarazada, si sufre una primoinfección o una reactivación del protozoo puede transmitirlo al feto.

en las células del cerebro, del corazón y de la musculatura esquelética donde se encuentran protegidos por una gruesa cubierta quística (quistes tisulares) en los que el protozoo se mantiene de forma latente de por vida.

Durante la replicación en el intestino algunos trofozoítos se diferencian en gametos (macrogametos: ♀ y microgametos: ♂) que inician el ciclo de reproducción sexual fusionándose en las células intestinales para formar un cigoto, protegido por una cubierta resistente (ooquiste). El ooquiste pasa a la luz intestinal y se elimina con las heces mientras el cigoto empieza un proceso de división en el medio ambiente dando lugar a ocho esporozoítos. La ingesta por otros félidos de los ooquistes eliminados permite a los esporozoítos infectar las células del tubo digestivo, repitiéndose el ciclo (ciclo monoxeno: gato-gato).

Los ooquistes eliminados al medio ambiente pueden ser ingeridos por otros vertebrados, como pequeños roedores y pájaros; pero también por bóvidos, ovejas y otros animales de cría para consumo humano. El hombre también puede infectarse con los ooquistes eliminados por los gatos. Todos ellos actúan como hospedadores intermediarios.

En estos animales –incluyendo los humanos– no se produce el ciclo gamogónico intestinal de tal modo que los esporozoítos liberados de los ooquistes atraviesan el epitelio intestinal y son fagocitados por macrófagos a través de los cuales se diseminan a diversos tejidos (linfáticos, hígado, corazón, pulmón, cerebro, retina) en cuyas células se multiplican activamente como taquizoítos y después como bradizoítos en el interior de quistes que pueden llegar a alcanzar un tamaño de décimas de milímetro y contener millares de bradizoítos.

La ingestión de quistes con bradizoítos a través del carnivorismo es una vía de infección habitual para el hombre y otros vertebrados. Los félidos también pueden infectarse por esta vía que constituye un ciclo heteroxeno. En la **figura 38-9** se representa el ciclo vital del parásito.

Patología. El hombre se infecta a través de los dos mecanismos: el primero, ya señalado, se produce por la ingesta de ooquistes eliminados por los félidos; el segundo por la ingestión de carne de bóvidos u otros animales de abasto, con quistes en la musculatura y otros tejidos conteniendo los bradizoítos. En ambos casos la primoinfección humana puede dar lugar a un cuadro de fiebre y afectación del estado general discreto, que puede presentar el perfil clínico de la mononucleosis

SECRETARÍA Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

con poliadenomegalias, linfomonocitosis sanguínea y evolución espontánea a la curación sin secuelas. Sin embargo en las células de diferentes tejidos los toxoplasmas pueden permanecer enquistados en forma de bradizoítos latentes.

Cuando una mujer embarazada sufre una primoinfección o una reactivación del toxoplasma, el protozoario puede infectar al feto por vía placentaria produciendo una infección congénita.

En pacientes inmunodeprimidos la reactivación a partir de los bradizoítos latentes en los quistes tisulares causa, fundamentalmente, afectación del sistema nervioso central y ocular, siendo prominentes la lesión encefálica y la coriorretinitis respectivamente.

Diagnóstico. El diagnóstico de la toxoplasmosis se hace fundamentalmente por serología. La infección aguda se detecta por la presencia de IgM e IgA específicas, así como por la presencia de IgG de baja afinidad.

La presencia de anticuerpos de la clase IgG de alta afinidad indica una infección pasada y por tanto ausencia de riesgo para el feto en la mujer embarazada ya que el paso de la barrera placentaria solo se produce cuando coincide la primoinfección con el embarazo.

Ante la sospecha de una infección congénita la técnica de elección para el diagnóstico prenatal es la PCR del líquido amniótico y para el diagnóstico posnatal la exploración clínica y seguimiento serológico (**Figura 38-10**).

Tratamiento. Se administra conjuntamente pirimetamina y sulfadiacina.

En las mujeres embarazadas el tratamiento se efectúa con espiramicina o clindamicina durante el primer trimestre del embarazo y posteriormente con pirimetamina y sulfadiacina.

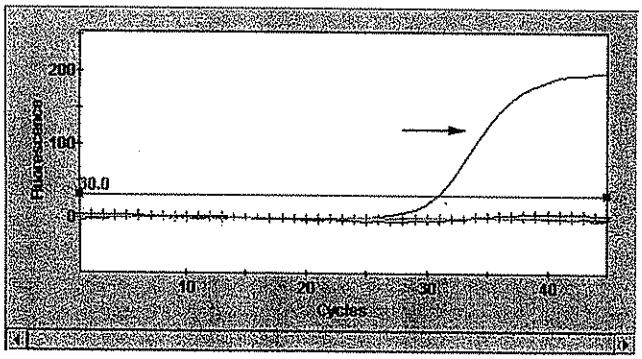


FIGURA 38-10 PCR de *Toxoplasma gondii*.

Puede verse en la pantalla de un ordenador el registro del resultado de una PCR en tiempo real para *Toxoplasma gondii*. A partir del ciclo 25 se produce un incremento de la señal (flecha) indicando la replicación de un fragmento específico de DNA del parásito.

ASPECTOS DE INTERÉS

- Las infecciones por leishmania dan lugar a dos formas clínicas: la cutánea y la sistémica o kala-azar. Las formas cutáneas pueden dar lugar a una pequeña lesión granulomatosa circunscrita como el botón de Oriente o a una lesión muy mutilante como la espundia. ¿A qué se debe esta diferencia?
- La toxoplasmosis, en la práctica se diagnostica mediante pruebas serológicas; pero ¿cómo se diagnostica el kala-azar?
- *Trypanosoma brucei* subsp. *rhodesiense* tiene como hospedador natural a los antílopes para los que resulta inocuo, sin embargo cuando es transmitido a los bóvidos les causa una enfermedad mortal. ¿Establecerías alguna relación entre este hecho y que la infección por *T. brucei* subsp. *rhodesiense* sea una enfermedad aguda y potencialmente mortal, en tanto que la causada por *T. brucei* subsp. *gambiense*, aunque grave tiene una evolución más lenta?
- En Europa Occidental desde hace unos 15 años existe un gran interés por el estudio de la enfermedad de Chagas, debido que han venido a diferentes países y en especial a España personas provenientes de regiones de América donde la enfermedad es endémica. En general, estas personas están con buena salud. ¿A qué se debe ese interés si, además, la enfermedad no es endémica en Europa?
- El cuadro clínico de un paludismo puede corresponder a una forma benigna o a una forma grave que requiere tratamiento urgente. ¿Cómo harías el diagnóstico en ambos casos? o dicho en otras palabras, ¿qué técnicas son (ultra)rápidas y cuáles por requerir experiencia pueden producir resultados más tardíos? ¿Son excluyentes?
- ¿Qué especies de *Plasmodium* persisten y posteriormente pueden recidivar? ¿Dónde persisten y cuál es la medicación específica que hay que administrar para eliminar esos parásitos persistentes?
- ¿Cuál es el tratamiento de un paludismo clínicamente moderado o grave en una persona que proviene de una región donde puede haber *P. falciparum* resistente a la cloroquina?
- La primoinfección por toxoplasma puede dar lugar a un cuadro de mononucleosis. ¿Qué otros microorganismos pueden dar este cuadro y cómo diagnosticaría el correspondiente al causado por este protozoo?
- Dada la latencia de *Toxoplasma gondii* ¿es una amenaza de infección fetal si se reactiva durante el embarazo?

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 39 Platelmintos de interés en medicina

- Introducción
- Cestodos. Tenias
- Digénidos. Fasciolas y esquistosomas

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

Los helmintos de interés en medicina se dividen en dos grandes grupos: helmintos planos o platelmintos y helmintos redondos o nematodos. En este capítulo se describen los platelmintos, en tanto que los nematodos se describen en el capítulo siguiente.

Desde el punto de vista biológico, los helmintos planos forman un conjunto muy heterogéneo tanto por su anatomía como por su fisiología. Sin embargo, comparten la posesión de un cuerpo aplanado, limitado por un tegumento de estructura variable según el grupo, en cuyo interior hay una cavidad general rellena de un tejido parenquimatoso laxo en el que se encuentran inmersos los diferentes órganos que forman el sistema nervioso, el sistema excretor, el aparato genital y el tubo digestivo que es ciego en aquellos que está presente. Los que carecen de tubo digestivo utilizan el tegumento como superficie absorbente de los nutrientes.

Los platelmintos más importantes incluyen a los cestodos (tenias) y los digénidos (fasciolas y esquistosomas) (**Tablas 39-1** y **39-2**).

CESTODOS. TENIAS

Los cestodos adultos, conocidos como tenias o solitarias, son helmintos planos, acintados y segmentados, con una cabeza denominada escólex en la que existen ganchos o ventosas mediante los que se fijan a la pared del tubo digestivo del hospedador. El escolex se sigue de un número variable de anillos o proglótides (segmentos), que constituyen el estróbilo, pudiendo alcanzar la tenia una longitud de unos milímetros a varios metros según la especie. La extraordinaria adaptación de los adultos a la vida en el tubo digestivo de los vertebrados les ha llevado a perder el aparato digestivo, absorbiendo los alimentos a través del tegumento externo. Son hermafroditas, es decir que poseen órganos sexuales masculinos y femeninos en el mismo individuo. De hecho, cada anillo (proglótide) posee una o dos dotaciones completas de órganos sexuales masculinos y femeninos. También poseen un sistema excretor y osmorregulador y un sistema nervioso muy primitivo (**Figura 39-1**).

Algunos cestodos (tenias) tienen al hombre como hospedador definitivo y otras a diversos animales. En la **tabla 39-1** se recogen los principales cestodos de interés en medicina, que incluyen a *Taenia saginata*, *Taenia solium* y *Echinococcus granulosus* entre los más importantes.

Ciclo biológico. Las tenias para desarrollar su ciclo vital, además del hospedador definitivo, en cuyo tubo digestivo se localizan, requieren uno o más hospedadores intermediarios en cuyos órganos profundos (hígado, pulmón, músculos, etc.) se desarrollan las larvas, por lo que son parásitos heteroxenos.

Comprender la patología que causa una tenia al hombre supone conocer si éste es el hospedador definitivo (como sucede con *T. saginata* y *T. solium* entre otras) o es el intermediario (como con *E. granulosus*), ya que la parasitación del intestino humano por los vermes adultos no causa trastornos importantes, pero cuando el hombre es hospedador intermediario, las larvas, que se localizan en los órganos y tejidos profundos, producen lesiones importantes dependiendo del órgano en que se localizan, de su número y de su tamaño. La forma y tamaño de las larvas, varía según la especie de cestodo.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 39-1

Principales platelmintos de interés médico

Helminto	Hospedador D/I	Transmisión	Patología	Distribución[a]
Platelmintos: cestodos				
Taenia saginata	Hombre/bóvidos	Fecal-oral	Subclínica, molestias intestinales	Universal
Taenia solium	Hombre/cerdo	Fecal-oral	Subclínica, molestias intestinales Cisticercosis (larva)	Tropical
Echinococcus granulosus	Perro/mamíferos (hombre)	Fecal-oral	Hidatidosis o quiste hidatídico	Universal
Echinococcus multilocularis	Zorro/roedores (hombre)	Fecal-oral	Equinococosis alveolar	Restringida
Platelmintos: trematodos				
Fasciola hepatica	Rumiantes (hombre)/caracoles	Oral	Dolor abdominal, urticaria, obstrucción biliar	Universal
Schistosoma spp. (v. **Tabla 39-2**)	Hombre/caracoles	Cutánea	Diversa según la especie	Restringida

[a]wwwnc.cdc.gov/travel.
D: hospedador definitivo. I: hospedador intermediario.

TABLA 39-2

Esquistosomas patógenos humanos

Especie/subespecie	Patología/clínica	Distribución geográfica[a]
Schistosoma haematobium	◦ Fase de invasión: – Asintomática, dermatitis urticariforme ◦ Fase de estado: – Síndrome miccional, hematuria, calcificaciones vesicales, hidronefrosis, papilomas vesicales, cáncer vesical	África, Oriente Medio, Océano Indico e India
Schistosoma mansoni	◦ Fase de invasión: – Asintomática, dermatitis urticariforme, fiebre y eosinofilia (Fiebre de Katayama[b]) ◦ Fase de estado: – Cuadro disentérico, colitis, granulomas hepáticos, fibrosis con hipertensión portal presinusoidal, glomerulonefritis	Islas del Caribe, América del Sur, Valle del Nilo, África Oriental y Subsahariana y Oriente Medio
Schistosoma japonicum	◦ Parecida a *S. mansoni*. Debido al pequeño tamaño de los huevos la diseminación por vía sanguínea es más frecuente produciendo metástasis cerebrales con más frecuencia (crisis epilépticas)	Extremo Oriente
Schistosoma mekongi	◦ Parecida a *S. mansoni*	Focos en el Sudeste Asiático
Schistosoma intercalatum	◦ Parecida a *S. mansoni*	Focos en África Central y Oriental

[a]wwwnc.cdc.gov/travel.
[b]El síndrome de Katayama se caracteriza por fiebre, urticaria, linfoadenomegalias generalizadas, hepatoesplenomegalia, dolor abdominal y eosinofilia.

Taenia saginata y *T. solium*

El hombre es hospedador definitivo de varias tenias o solitarias a las que alberga en el tubo digestivo, siendo *Taenia saginata* y *T. solium* las más frecuentes. Los adultos de estas tenias miden varios metros de longitud. Desde el intestino humano, eliminan huevos y anillos repletos de huevos, lo que puede alarmar al paciente cuando se trata de fragmentos de tenia de gran longitud. Los huevos poseen en su interior un embrión con seis ganchos (embrión hexacanto u oncosfera) (**Figura 39-1**).

Estos huevos al ser eliminados con las heces y ser ingeridos por bóvidos en el caso de *T. saginata* y por los cerdos en el caso de *T. solium*, liberan en su intestino las oncosferas que atraviesan el tubo digestivo para alcanzar por vía hemática diversos órganos profundos (en particular los músculos) donde se desarrollan las larvas, formando una vesícula (cisticerco) de unos 5 mm de diámetro que frecuentemente pasa desapercibida. En el hombre, después de ingerir carne de un animal con cisticercos, se desarrolla la tenia hasta alcanzar el estadio del verme adulto en su tubo digestivo.

Epidemiología. Los hospedadores intermediarios –bóvidos para *T. saginata* y cerdos para *T. solium*– se infestan al ingerir los anillos y/o los huevos de estas tenias, que contaminan la vegetación al ser eliminados por el hombre, lo que sucede en medios rurales con nivel de higiene bajo. En los países desarrollados estas infestaciones son muy infrecuentes.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

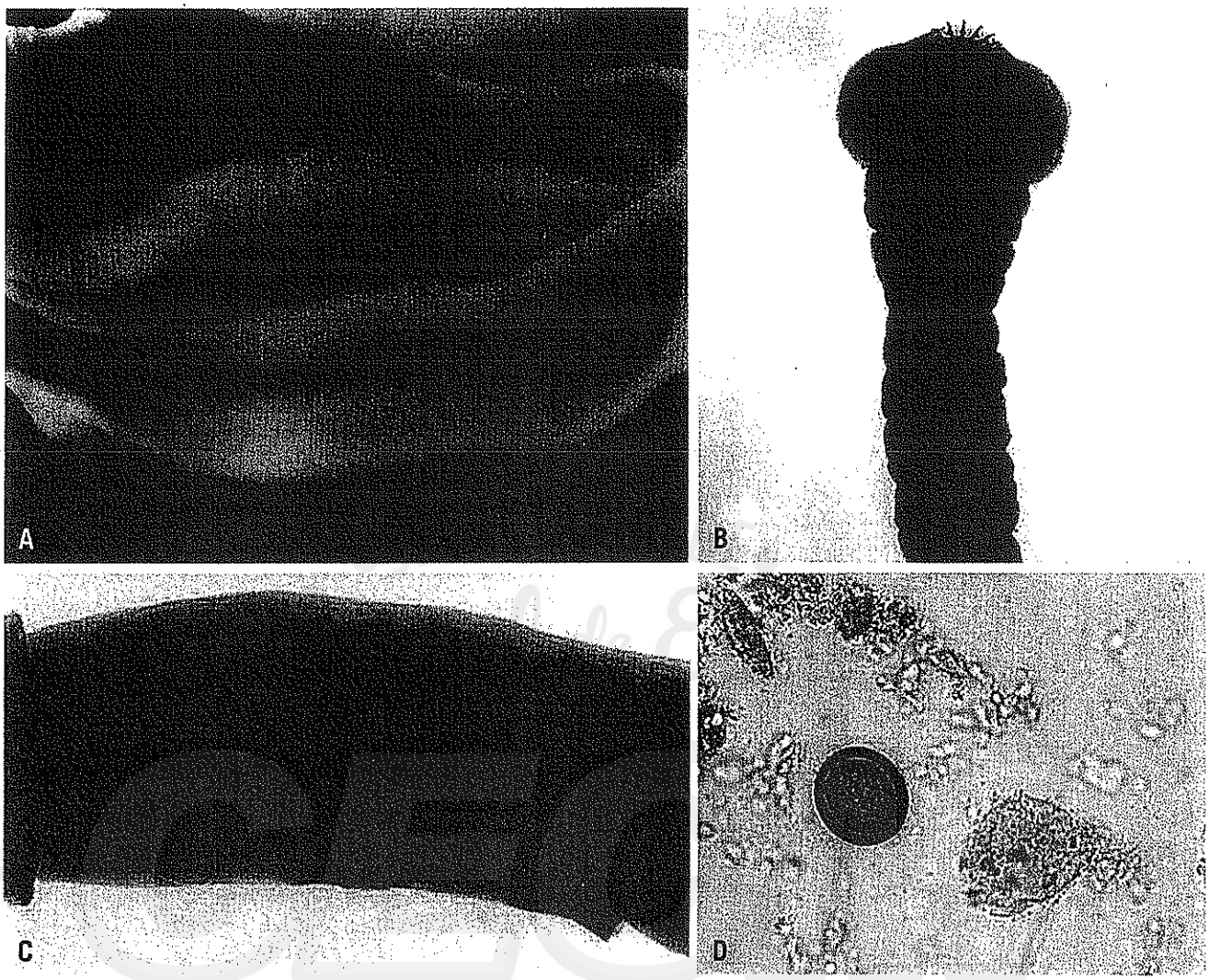


FIGURA 39-1 ***Taenia solium.***

A. Se observa el cuerpo o estróbilo de una tenia con aspecto acintado. Está constituido por un número más o menos elevado de anillos (segmentos) o proglótides.

B. Escólex (cabeza) y cuello de una *Taenia solium*. Tiene forma cuboidal y posee ventosas y un róstelo armado con dos filas de ganchos. El cuello sigue al escólex y da origen a los anillos o proglótides que, uno detrás de otro, forman el estróbilo.

C. Proglótide grávido de *T. solium* (unos 10-15 mm de largo por 6-7 mm de ancho). Se observa el saco uterino con ramificaciones laterales que pueden albergar hasta 50.000 huevos.

D. Huevo de tenia. Estos huevos son esféricos de 30-40 µm de color marrón, contienen un embrión maduro (oncosfera) con tres pares de ganchos.

Patología. Habitualmente la parasitación intestinal por estas tenias no produce signos clínicos o son muy ligeros e inespecíficos, como molestias epigástricas o inapetencia.

Taenia solium puede causar a los humanos una cisticercosis cuando accidentalmente el hombre ingiere los huevos de los que salen las larvas que penetran en el organismo humano, el cual se comporta como hospedador intermediario (**Recuadro 39-1**).

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de estas teniasis frecuentemente puede efectuarse observando directamente en las heces los fragmentos del cuerpo de la tenia (estróbilo). Alternativamente se diagnostica observando en fresco los huevos en una muestra fecal, preferentemente previa aplicación de técnicas de concentración para los huevos de helminto.

El tratamiento se efectúa con albendazol o praziquantel.

Echinococcus granulosus

Es un cestodo que tiene como hospedador definitivo los cánidos (perros, lobos, zorros, etc.), en cuyo tubo digestivo se halla la tenía adulta de un tamaño de alrededor 5 mm, ya que tiene un escolex (cabeza) y tan solo tres proglótides.

Los huevos son eliminados con las heces y contaminan la vegetación. Ingeridos por los herbívoros –ovejas,

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 39-1

Cisticercosis

El hombre es el hospedador definitivo de *Taenia solium*, pero puede ser su hospedador intermediario cuando ingiere accidentalmente huevos de origen exógeno o bien cuando en una persona infectada los huevos regurgitan a los tramos superiores del intestino delgado o al estómago. En estas circunstancias, los huevos liberan las oncosferas que son las formas larvarias que contienen, las cuales atraviesan el tubo digestivo y alcanzan por vía hemática a diversos tejidos, formando quistes (cisticercos) semejantes a los que se forman en el hospedador intermediario natural, que es el cerdo. Los cisticercos tienen un tamaño de 5 a 8 mm. Su localización es subcutánea, muscular, ocular y cerebral. En este último caso los cisticercos pueden ser de mayor tamaño. Las otras tenias que infestan al hombre no producen cisticercosis.

El diagnóstico se efectúa por técnicas de imagen, serología o estudio mediante biopsia.

El tratamiento de la neurocisticercosis se hace con praziquantel o albendazol asociados a dexametasona.

Cisticercosis.

Radiografía de cráneo en la que se observa en el cerebro múltiples cisticercos calcificados en forma de quiste, de unos 5-20 mm de diámetro. Actualmente, para el diagnóstico se utiliza la tomografía o la resonancia.

cabras, vacas–, los embriones atraviesan el tubo digestivo, difunden por vía portal hasta el hígado y en algún caso lo sobrepasan alcanzando el pulmón a través de las venas suprahepáticas y si sobrepasan el pulmón difunden hasta cualquier órgano por vía general. En el órgano donde se localizan dan lugar a una estructura quística esferoidal formada por dos membranas en cuyo interior se forman nuevas invaginaciones membranosas y en estas a su vez gran número de formas infectivas o protoescolex, el conjunto de todos estos elementos es lo que se denomina quiste hidatídico, que puede alcanzar un tamaño de varios centímetros (**Figura 39-2**).

Cuando los protoescolex son ingeridos por los cánidos al comer las vísceras de herbívoros que los contienen, se fijan al intestino transformándose en adultos (**Figura 39-2**).

En el hombre, después de ingerir huevos de tenia –cosa que puede suceder simplemente acariciando a un perro parasitado– se liberan las larvas en el tubo digestivo, atraviesan su pared y pasan a diversos órganos como el hígado y el pulmón entre otros, donde pueden formar pequeños quistes asintomáticos que se calcifican o grandes quistes destructivos que se manifiestan por patología compresiva, cuya gravedad depende del órgano en el que se localiza (**Figura 39-2**).

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico muchas veces es clínico basado en técnicas de imagen y se confirma mediante pruebas serológicas.

El tratamiento es quirúrgico. Cuando es posible se limpia el campo con un agente escolicida. También se puede administrar albendazol, antes y después de la intervención.

En algunos casos se trata aspirando el contenido del quiste e inyectando una sustancia escolicida (etanol, suero salino hipertónico).

DIGÉNIDOS. FASCIOLAS Y ESQUISTOSOMAS

Entre los digénidos, así denominados por poseer dos ventosas, destacan los fascioloideos y los esquistosómidos que poseen un cuerpo único (sin anillos o segmentos) con forma de hoja (foliáceo) de tamaño muy variable, entre 1 mm a 6-8 cm de longitud. Poseen la estructura general de los platelmintos: están recubiertos por un tegumento; tienen dos ventosas en su cara ventral, que son órganos de fijación, una, la ventosa bucal, situada apicalmente, en cuyo fondo se abre la boca, correspondiente a un tubo digestivo ciego, y otra, la ventral o acetábulo, es de situación variable. Poseen sistema nervioso y sistema excretor. La mayoría de los digénidos son hermafroditas por lo que cada individuo posee aparato reproductor masculino y femenino. Una notable excepción al hermafroditismo son los esquistosomas que presentan separación de sexos.

Entre los fascioloideos se incluyen diversos géneros y especies. En el **recuadro 39-2** se describen las características de la fasciola hepática. Los esquistosómidos también incluyen diversas especies de interés médico (**Tabla 39-2**).

El ciclo vital de los digénidos es complejo y requiere diversos hospedadores intermediarios.

Esquistosomas

El genero *Schistosoma* esta formado por platelmintos con separación de sexos. Las especies de mayor interés en patología humana son: *Schistosoma haematobium*, *S. mansoni* y *S. japonicum*.

SECRETARÍA Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

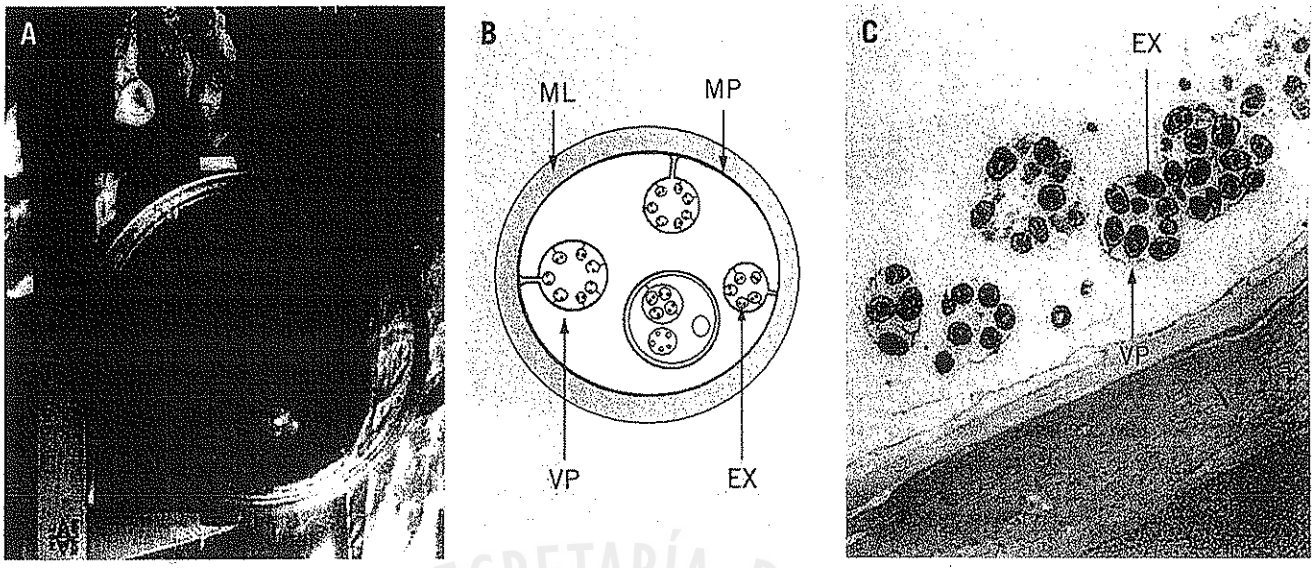


FIGURA 39-2 Quiste hidatídico.

A. Quiste hidatídico extraído quirúrgicamente de un pulmón.

B. Esquema de un quiste hidatídico esferoidal, formado por dos membranas, la externa o laminar (ML) y la interna o prolífera (MP) en la que se forman invaginaciones (vesículas prolíferas, VP) y en estas a su vez gran número de larvas infectivas o escolex (EX).

C. Corte histológico de un quiste hidatídico en cuyo interior se pueden ver las vesículas prolíferas (VP) y en su interior los escolex (EX).

RECUADRO 39-2
Fasciolas

Los fascioloideos son trematodos hermafroditas, con aspecto foliáceo característico de su estadio adulto, durante el cual, según la especie, se localizan en el tubo digestivo, las vías biliares o en el pulmón.

El hombre es infectado como hospedador definitivo por diversas especies, que dan lugar a sintomatología variable según su localización digestiva o pulmonar.

En nuestro país, las infecciones humanas están causadas únicamente por una especie cosmopolita, *Fasciola hepatica*, que se localiza en las vías biliares. La fasciola hepática, de 1-3 cm de longitud, se localiza enrollada en la vía biliar del hombre o de algunos herbívoros (ovejas y bóvidos) que eliminan los huevos con las heces. Los huevos de un tamaño de 140 × 70 µm, son característicamente operculados, como se muestra en la figura. Cuando los huevos alcanzan el medio acuático liberan una larva denominada miracidio que parasita un caracol pulmonado *(Limnaea)* donde se multiplica y después de varios estadios larvarios da lugar a una cercaria, que es liberada al medio acuático, enquistándose en vegetales como berros, dientes de león y otros en forma de metacercaria. El hombre o los herbívoros cuando ingieren vegetales con larvas enquistadas, éstas se liberan en el tubo digestivo, pasan al peritoneo, de éste al parénquima hepático para alcanzar finalmente la vía biliar.

Las manifestaciones clínicas son de hepatomegalia con dolor abdominal, eosinofilia, ictericia de intensidad variable y posibles accesos de dolor cólico hepático.

El diagnóstico se efectúa investigando la presencia de huevos en las heces mediante observación microscópica y por técnicas serológicas.

La fasciola hepática es sensible al triclabendazol y al biotinol.

Fasciola hepatica.

A. Estadio adulto de *F. hepatica*. La fasciola es plana, con forma de hoja y con un cono cefálico bien visible en la figura (flecha). Tiene una longitud de 1-3 cm y 1 cm de ancho.

B. Huevo de *F. hepatica* de forma oval y con un opérculo muy evidente señalado por una flecha. Su tamaño medio es de 70 por 140 µm.

Los machos tienen forma foliácea aplanada de 10 a 20 mm de longitud. La cutícula de los machos es diferente según la especie (espinosa, granulosa o lisa). Las hembras poseen una forma cilíndrica y son más largas 15 a 25 por 0,2 a 0,3 mm. En ambos sexos la ventosa ventral esta muy próxima a la bucal.

Los machos, aunque son planos doblan los bordes para formar un conducto, el canal ginecóforo, que recoge a la hembra, en la disposición representada en la **figura 39-3**, formando ambos un conjunto circular filiforme de 0,5 a 1 mm de diámetro que se localiza en el interior de los vasos abdominales del sistema porta.

Ciclo biológico. En las vénulas del sistema porta se produce la fecundación de la hembra envuelta por el macho. Después de la cópula las parejas emigran hasta las vénu-

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

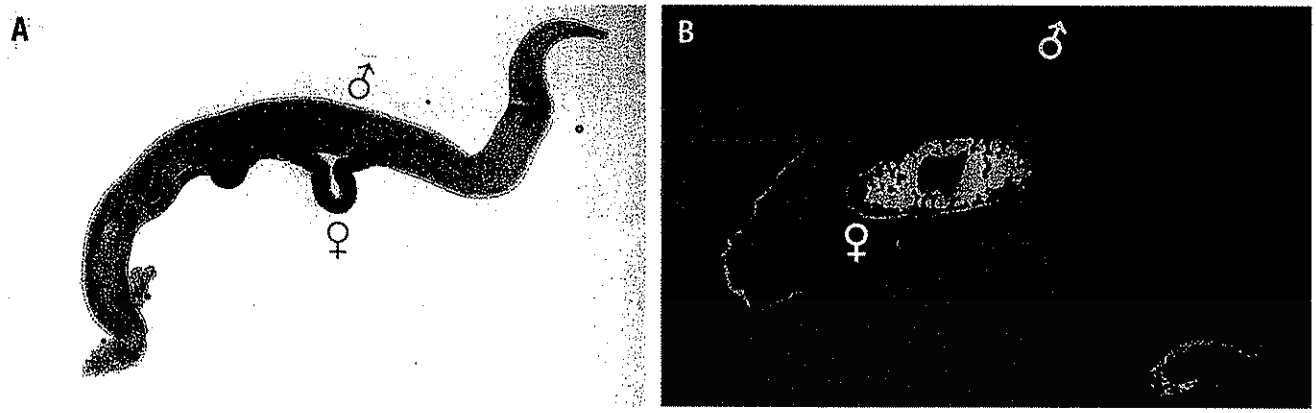


FIGURA 39-3 *Schistosoma*. Formas adultas.

A. Vermes adultos del genero *Schistosoma*. Los machos que tienen forma plana se incurvan, adquiriendo un aspecto seudocilíndrico, para formar un canal en el que se sitúa la hembra Las hembras tienen un cuerpo filiforme y son más largas que los machos.

B. Sección transversal de los esquistosomas. Puede observarse a la hembra situada en el canal ginecóforo del macho. Tinción de inmunofluorescencia.

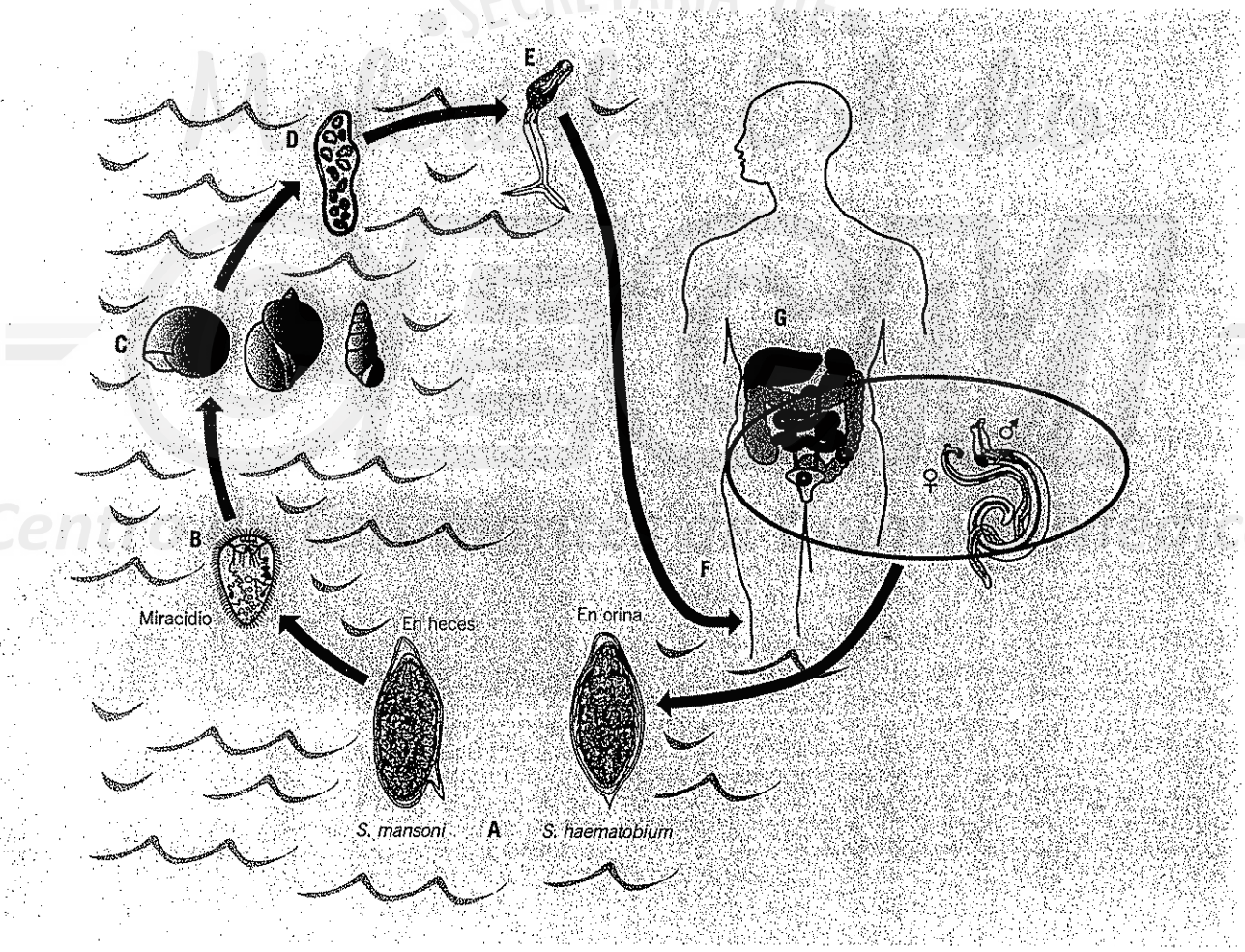


FIGURA 39-4 Ciclo biológico de los esquistosomas.

Los huevos de esquistosoma, desde su localización en el intestino *(Schistosoma mansoni* y *S. japonicum)* o la vejiga urinaria *(S. haematobium)*, se eliminan al exterior (**A**). En un medio acuático el embrión ciliado o miracidio sale de los huevos (**B**). Si el miracidio encuentra el molusco específico (caracol de agua) (**C**), lo parasita y origina en su interior, por reproducción asexuada, varias generaciones de esporocistos (**D**) y a partir de estos se originan centenares de larvas denominadas furcocercarias (**E**), que salen del caracol al medio acuático. En el agua dulce permanecen vivas y con capacidad de contagiar al hombre durante 2 días. Las furcocercarias atraviesan la piel humana (**F**) y, por vía circulatoria alcanzan el hígado (**G**). En un período aproximado de 4-10 semanas adquieren la madurez sexual, se aparean en las vénulas hepáticas y tras el apareamiento el macho transporta a la hembra hacia los pequeños vasos mesentéricos (*S. mansoni* y *S. japonicum)* o hacia los perivesicales *(S. haematobium)*. Las hembras avanzan hacia los vasos más finos de esos territorios y depositan los huevos, que atraviesan los tejidos para alcanzar el tubo digestivo (*S. mansoni* y *S. japonicum)* o la vejiga urinaria *(S. haematobium)* por donde son eliminados. De esta forma se cierra el ciclo biológico del parásito.

SECRETARÍA DE SALUD
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
CECM

las de los plexos mesentéricos periintestinales (*S. mansoni* y *S. japonicum*) y de los plexos situados alrededor de la vejiga urinaria *(S. haematobium)*. Allí las hembras abandonan el canal ginecóforo y debido a su pequeño diámetro pueden avanzar hasta los extremos distales de las vénulas de esos plexos, para volver hacia atrás depositando una gran cantidad de huevos en el trayecto de regreso. Los huevos –de gran tamaño 0,1-0,2 mm de longitud y morfología característica debido a la posesión de un espolón inconfundible– salen del interior de los vasos de los plexos venosos para alcanzar el tubo digestivo (*S. mansoni* y *S. japonicum*) o la vejiga urinaria *(S. haematobium)*, después de atravesar los tejidos que se hallan entre los vasos y las cavidades a las que abocan.

Los huevos son eliminados con la orina o las heces y al alcanzar una charca u otra colección acuática sale del huevo el miracidio que nada en el agua hasta penetrar en un gasterópodo acuático (caracol) diferente según la especie de esquistosoma. Allí forma sucesivamente varias generaciones de esporocistos y finalmente furcocercarias las cuales salen del caracol al agua desde donde penetran a través de la piel en el hospedador definitivo, en este caso el hombre, y por vía venosa llegan al corazón derecho, después al pulmón, corazón izquierdo, arterias hepáticas y finalmente vasos portales donde maduran, se acoplan y reinician el ciclo (**Figuras 39-4** y **39-5**).

Epidemiología. La presencia de la enfermedad en una determinada región depende de la existencia de charcas o colecciones acuáticas con los hospedadores intermediarios (gasterópodos) específicos de cada especie, de la eliminación de orina o heces en condiciones no salubres a esas charcas y el contacto persistente con el agua de agricultores, pescadores, lavanderas, etc.

El hombre es el principal reservorio de *S. haematobium* y *S. mansoni*, pero *S. japonicum* además del hombre puede tener como hospedador definitivo otros animales como perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, etc.

Estos helmintos no son autóctonos de Europa. La distribución geográfica de las diferentes especies se recoge en la **figura 39-6**.

Diversas instituciones internacionales han dado gran importancia y prioridad a la lucha contra la esquistosomiasis, dada la gran cantidad de personas afectadas y la gravedad e invalidez causada por la enfermedad.

Clínica. En el lugar de la piel por donde ha penetrado la cercaria puede producirse una lesión papular pruriginosa. La esquistosomiasis urinaria se caracteriza por presentar una fase inicial que se inicia de 2 a 4 semanas después de la infección caracterizada por un exantema urticariforme (dermatitis) con fiebre, malestar general y eosinofilia. Posteriormente en el período de estado de la esquistosomiasis urinaria puede aparecer disuria y hematuria que puede persistir durante años; finalmente se producen graves lesiones en las vías urinarias, como estenosis ureteral y papilomas vesicales que pueden degenerar en un carcinoma.

En la esquistosomiasis intestinal los signos cutáneos iniciales son semejantes. Entre 4 y 8 semanas después puede producirse un cuadro clínico caracterizado por fiebre, urticaria, poliadenomegalias, hepatoesplenomegalia y eosinofilia denominado fiebre de Katayama. En el período de estado se producen diarreas sanguinolentas y en los estadios finales engrosamiento del colon con granulomas y papilomas intestinales. También puede producirse fibrosis hepática con un cuadro de hipertensión portal.

Estas lesiones, en particular las estenosis, son consecuencia del paso de los huevos por los tejidos, muchos

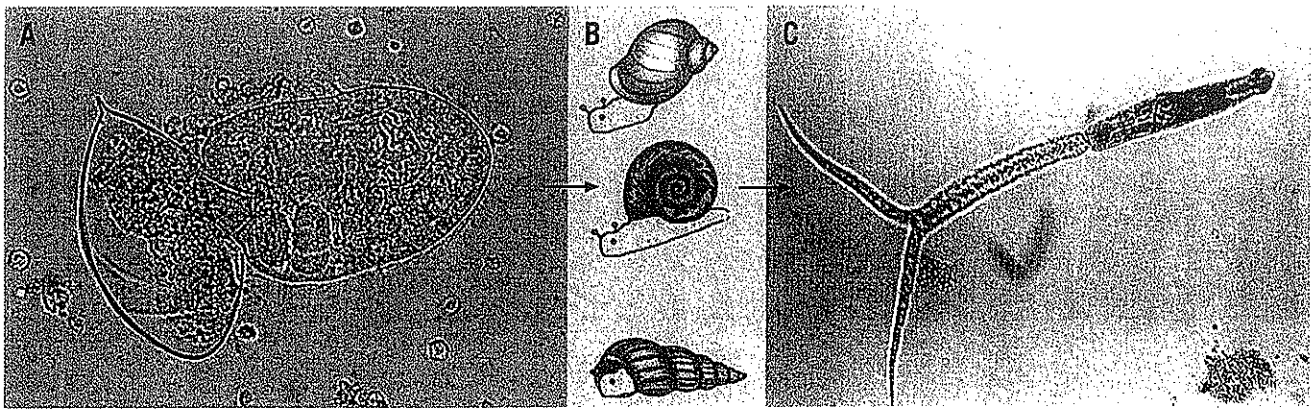


FIGURA 39-5 Miracidios y cercarias.

A. Puede observarse un huevo de *S. haematobium*, que tras el contacto con el agua se rompe y da salida a un miracidio que nada activamente gracias a sus cilios para encontrar al caracol correspondiente.

B. Los caracoles de agua dulce que son los hospedadores intermediarios deben ser compatibles con las distintas especies de *Schistosoma: a)* género *Bulinus (S. haematobium); b)* género *Biomphalaria (S. mansoni)*, y *c)* género *Oncomelania (S. japonicum)*.

C. Después de entrar el miracidio en el caracol se transforma en esporocisto en cuyo interior se forman las furcocercarias. Éstas, como la representada en la figura, salen del caracol para ir nadando hasta penetrar a través de la piel del hospedador definitivo.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

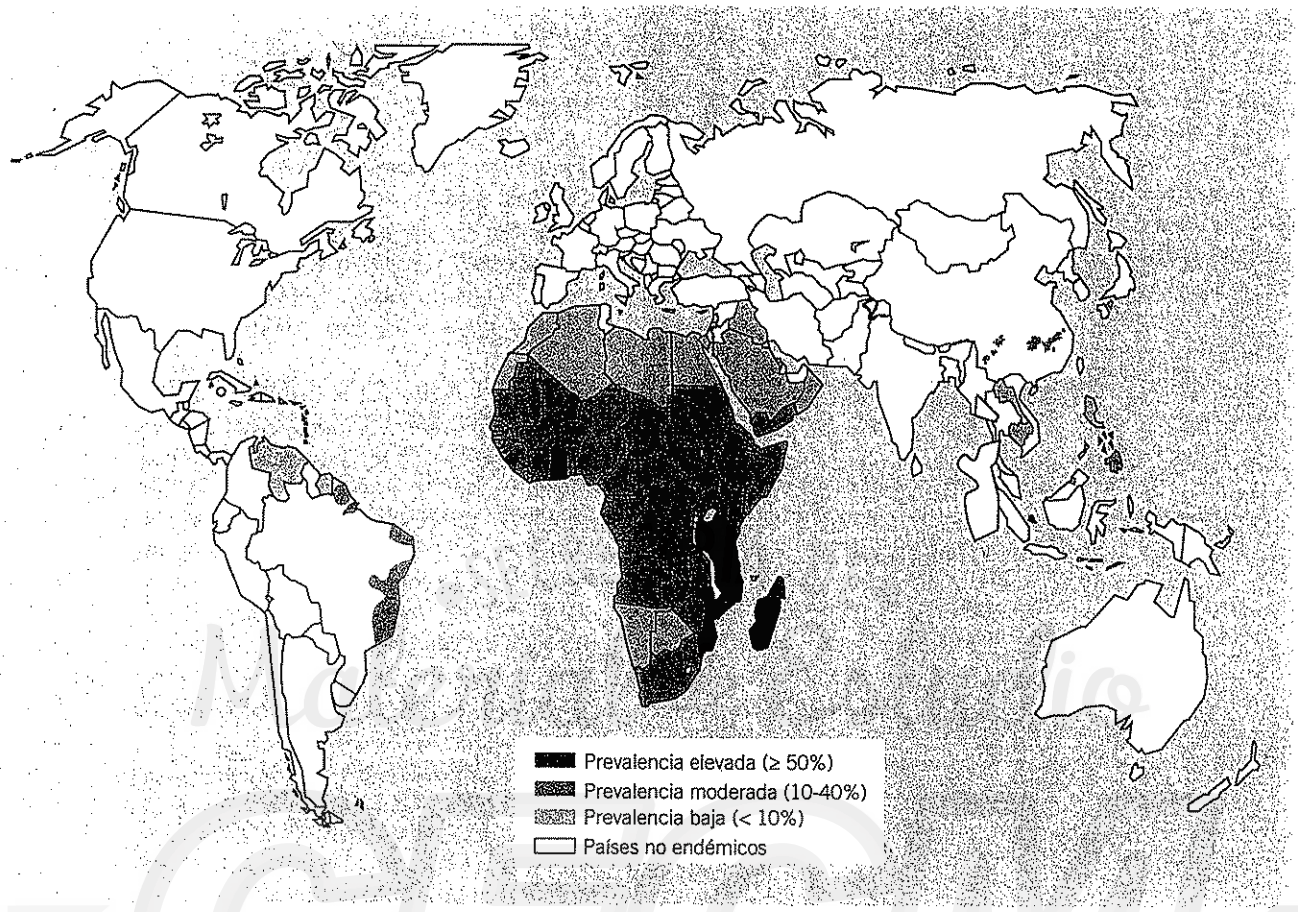


FIGURA 39-6 Prevalencia de esquistosomiasis en el mundo.

Schistosoma mansoni es endémico de América del Sur, África y Cercano Oriente, *S. haematobium* se encuentra en África y Cercano Oriente. *S. japonicum* se halla en algunas zonas de China, Filipinas e Indonesia. Fuente: WHO, 2009. Véase: http://wwwnc.cdc.gov/travel.

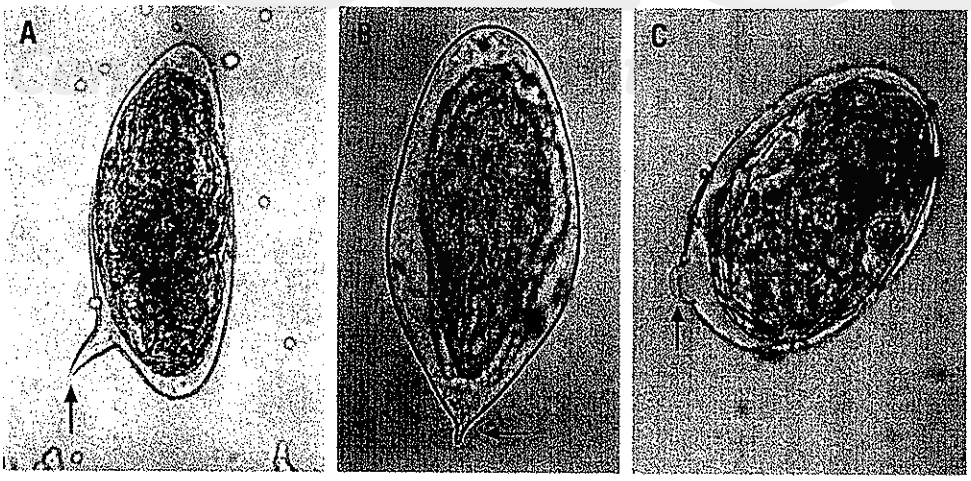


FIGURA 39-7 Huevos de *Schistosoma*.

Las características morfológicas más destacadas de estos huevos son su gran tamaño (unos 80-150 µm de longitud) y la posesión de espolones polares o laterales (flechas).

A. Huevo de *S. mansoni* con un prominente espolón lateral.

B. Huevo de *S. haematobium* con el típico espolón terminal.

C. Huevo de *S. japonicum*, en el que el espolón lateral es muy pequeño o inaparente.

de los cuales son retenidos en ellos desencadenando una reacción granulomatosa y fibrosa, solo algunos encuentran la vía urinaria o el tubo digestivo por donde son eliminados.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico etiológico de esta enfermedad se efectúa estudiando los huevos en una muestra de heces u orina según la sospecha clinicoepidemiológica. Las muestras se observan directamente y si el resultado es negativo se aplica a las heces o a la orina una técnica de concentración antes de observarlas de nuevo (**Figura 39-7**).

Los esquistosomas adultos son sensibles al praziquantel.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

ASPECTOS DE INTERÉS

- ¿Por qué la parasitosis humana causada por *Taenia saginata* es bien tolerada y la causada por *Echinococcus granulosus* es potencialmente grave?
- ¿Qué es la cisticercosis humana? ¿Qué cestodos pueden producirla? ¿Cómo se diagnostica?
- Los digénidos son gusanos planos. Algunos causan infecciones en conductos estrechos como la vía biliar o las vénulas abdominales. ¿Cómo se localizan en ellos si poseen una forma aplanada?
- ¿Cómo se hace el diagnóstico parasitológico de la infección por *Fasciola hepatica*?
- En los esquistosomas es sorprendente el tropismo específico que tienen las respectivas especies para las vénulas perivesicales o periintestinales y es asimismo sorprendente el mecanismo por el que los huevos avanzan por los tejidos hasta encontrar las vías de eliminación respectivas (heces u orina).
- Explica los pasos de un miracidio de *Schistosoma mansoni* desde que sale del huevo en una charca, hasta que la furcocercaria penetra a través de la piel.
- Señala una característica hematológica muy orientadora respecto a la existencia de una helmintiasis tisular (invasiva).

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO

40 Nematodos

- Introducción
- Estructura general
- Nematodos parásitos intestinales
- Nematodos parásitos hemotisulares
- Otros nematodos de interés

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

INTRODUCCIÓN

Los nematodos o gusanos redondos constituyen uno de los grupos de invertebrados más numerosos de la biosfera. La mayoría vive en la tierra o las aguas, pero muchos son parásitos de vegetales y animales.

Entre los parásitos del hombre hay especies que se localizan en el tubo digestivo como los oxiuros o los áscaris, los cuales se transmiten mediante huevos por vía fecal-oral, en tanto que otros como las filarias son parásitos hemotisulares que se transmiten a través de artrópodos vectores y algunos como la triquina se transmiten por la ingesta de quistes de la carne de animales de abasto.

Los nematodos intestinales parásitos del hombre suelen ser monoxenos mientras que los hemotisulares son heteroxenos, pero tienen ciclos biológicos muy diferentes según la especie.

ESTRUCTURA GENERAL

Los nematodos tienen el cuerpo diseñado bajo un plan común que les hace relativamente semejantes, ya que todos ellos poseen una forma cilíndrica y alargada. Su tamaño es muy variable y oscila desde milímetros a varios centímetros. Existe separación de sexos siendo las hembras de mayor tamaño que los machos, pero la estructura corporal es semejante excepto en los órganos reproductores (**Figura 40-1**).

Están revestidos por una cutícula, que experimenta mudas para permitir su crecimiento y bajo la cual se sitúa una capa muscular que facilita el movimiento. El tubo digestivo es completo con boca, esófago, intestino

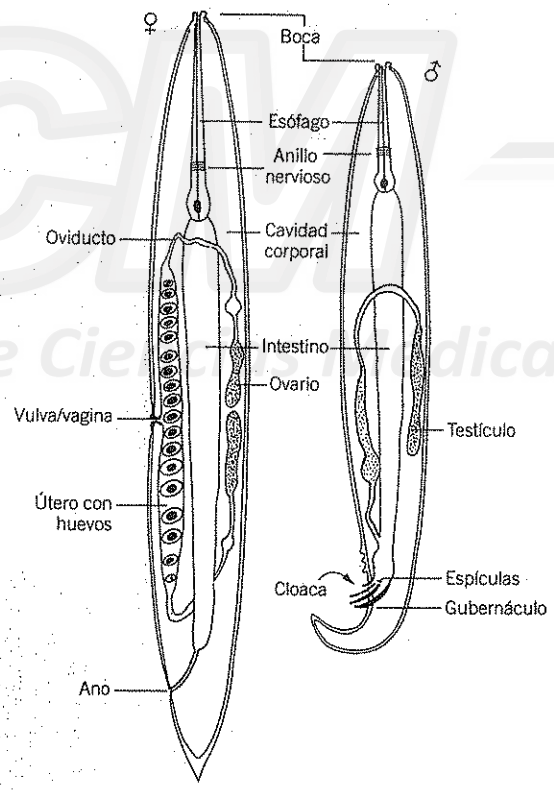


FIGURA 40-1 Aspectos morfológicos generales de los nematodos.
Los nematodos son de cuerpo cilíndrico con simetría bilateral. Tienen sexos separados. Su tamaño varía desde unos pocos milímetros a algunos centímetros, siendo mayor la hembra que el macho. La cavidad corporal está repleta de un líquido a tensión, que hace de «esqueleto hidrostático». Están provistos de un tubo digestivo completo con boca y ano. El aparato genital esta obviamente diferenciado en el macho y la hembra. Disponen de un sistema nervioso primitivo y un sistema excretor poco desarrollado.

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

y ano. Este último, en los machos aboca a una cloaca en la que también se localizan los órganos copuladores, en tanto que en la hembra el ano se abre directamente al exterior y la vagina se abre en la vulva, en una localización diferente a la del ano. La cavidad corporal es una cavidad seudocelómica llena por una hemolinfa que confiere la turgencia y la forma al helminto y permite sus movimientos. En esa cavidad se localizan los órganos genitales, así como un sistema nervioso con anillos en las regiones bucoesofágica y en la región vulvar y copuladora y también poseen un sistema excretor, aunque poco desarrollado (**Figura 40-1**).

La reproducción se inicia con la copulación y fecundación de los huevos en el aparato genital femenino. En los huevos fecundados se originan unas larvas que se desarrollan –en el propio huevo o libres según la especie– a lo largo de cuatro estadios, de L1 a L4, que comportan un progresivo incremento de tamaño y de complejidad, requiriendo a cada cambio de estadio una muda de la cutícula.

Desde el punto de vista patogénico los nematodos pueden dividirse en dos grupos: los parásitos intestinales y los hemotisulares. Los principales nematodos parásitos se recogen en la **tabla 40-1**.

RECUADRO 40-1
Larva *migrans* visceral

Toxocara canis es un ascárido parásito del intestino del perro. Su tamaño es menor que el de *Ascaris lumbricoides*, pero el ciclo vital en los hospedadores naturales es muy parecido al de *A. lumbricoides* en el hombre. Este parásito es de distribución universal y en algunas zonas el número de animales infestados es muy alto.

El interés por este nematodo en medicina se debe a que la ingesta de huevos por el hombre da lugar a su eclosión, liberando las larvas que atraviesan el tubo digestivo e inician una migración errática por el cuerpo que no les permitirá completar su ciclo vital normal, ya que no regresaran al tubo digestivo para alcanzar su estadio adulto, sino que migran a diferentes lugares del organismo humano, principalmente en el hígado y finalmente se enquista. Este proceso da lugar al cuadro clínico conocido como «larva *migrans* visceral» que se caracteriza por fiebre, hepatoesplenomegalia, neumonitis, exantema, alteraciones visuales y eosinofilia. La infestación es particularmente grave cuando las larvas alcanzan el sistema nervioso central o la cámara posterior del globo ocular. El diagnóstico es serológico.

Constituye un ejemplo, relativamente frecuente de «parasitismo extraviado», característico de los helmintos que inician un ciclo en un hospedador que no es el propio.

NEMATODOS PARÁSITOS INTESTINALES

Ascaris lumbricoides

En el orden *Ascaridida* hay diversos helmintos de interés en parasitología humana como son *Ascaris lumbricoides*, parásito intestinal, *Toxocara canis* causante de la larva *migrans* visceral y diferentes anisákidos causantes de anisakiasis humana por consumo de pescado. Estos dos últimos grupos de parásitos se describen en los **recuadros 40-1** y **40-2**.

En este apartado se describen las características de *Ascaris lumbricoides* que es un parásito monoxeno del intestino delgado del hombre que también se conoce como lombriz intestinal grande. Tiene una distribución universal.

Características biológicas. Las hembras adultas miden de 20 a 40 cm por 4 a 6 mm de diámetro. Tienen una zona

TABLA 40-1
Principales nematodos de interés médico

Helminto	Hospedador definitivo	Transmisión	Patología	Distribución[a]
Ascaris lumbricoides	Hombre	Fecal-oral	Molestias intestinales	Universal
Toxocara canis	Perro (hombre)	Oral	Larva *migrans* (hepática, ocular, pulmonar)	Universal
Anisakidae	Mamíferos acuáticos Grandes peces	Oral	Náuseas, vómitos, dolor abdominal Reacciones alérgicas	Universal
Enterobius vermicularis	Hombre	Fecal-oral	Prurito anal	Universal
Strongyloides stercoralis	Hombre	Cutánea	Molestias intestinales, neumonitis	Universal
Necator americanus	Hombre	Cutánea	Molestias intestinales, anemia	África, América
Ancylostoma duodenale	Hombre	Cutánea	Molestias intestinales, anemia	Norte de África, India
Trichuris trichiura	Hombre	Fecal-oral	Molestias intestinales	Universal
Trichinella spiralis	Hombre/cerdo	Oral	Diarrea, edema facial, mialgias y fiebre	Universal
Dracunculus medinensis	Hombre	Oral	Lesiones cutáneas	África
Onchocercidae (v. Tabla 40-2)	Hombre	Artrópodos	Variable	África, Asia, Centro y sur de América

[a]wwwnc.cdc.gov/travel.

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 40-2
Familia *Anisakidae*

Los miembros de esta familia son ascáridos que parasitan el tubo digestivo de mamíferos acuáticos (ballenas, delfines, etc.) y de algunos peces de gran tamaño. El hombre puede infectarse accidentalmente con una de las formas larvarias de estos ascáridos. Los tres géneros detectados con más frecuencia en el hombre son *Anisakis (A. simplex), Pseudoterranova (P. decipiens), Thynascaris (T. aduncum).*

Ciclo biológico y clínica. En su ciclo biológico normal, los anisákidos adultos, de 5 a 10 cm de longitud, parasitan el estómago de los mamíferos acuáticos y grandes peces que son sus hospedadores definitivos. Las hembras ponen huevos que son liberados al agua. Cuando las larvas alcanzan el estadio L2 en el interior de los huevos, estos eclosionan y las larvas libres son ingeridas por pequeños crustáceos pasando a su cavidad hemocélica. Cuando estos son a su vez ingeridos por cefalópodos o por peces las larvas atraviesan su tubo digestivo para pasar al hígado y la musculatura donde se desarrollan a L3 y se enquistan rodeadas por una vaina pardusca. Cuando estos peces y cefalópodos son devorados por mamíferos acuáticos o grandes peces, que son sus hospedadores definitivos, las larvas alcanzan en el estómago el estadio adulto.

El hombre –que no forma parte del ciclo vital natural de este parásito– puede infectarse cuando ingiere carne cruda de peces o cefalópodos con quistes conteniendo la larvas en estadio L3, que penetran al interior de la pared del estómago y del intestino delgado humano.

Los síntomas más característicos de esta parasitosis en el hombre son las náuseas, los vómitos y el dolor abdominal. También pueden producir manifestaciones alérgicas ya que los productos metabólicos liberados por las larvas de *A. simplex* son potentes alergenos. Producen reacciones de hipersensibilidad inmediata mediada por IgE, tales como prurito, urticaria, asma y angioedema.

Diagnóstico, tratamiento y profilaxis. Ante la sospecha clínica el diagnóstico se confirma por la observación de las larvas extraídas por endoscopia o halladas en el vómito o las heces o por estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica resecada.

El tratamiento de elección es la extracción de la larva por endoscopia o cirugía. Las lesiones gastrointestinales se resuelven a las 2-3 semanas después de haber extraído el parásito. No existe un tratamiento antihelmíntico de eficacia probada. Las larvas persisten viables en los alimentos marinados, salados o ahumados; para inactivarlas debe cocerse el alimento a 56 °C durante más de 5 min o congelarse a –20 °C durante 24 h antes de su consumo.

constreñida situada en el primer tercio del cuerpo (la cintura genital) muy evidente y característica, donde se sitúa la vulva. Los machos, de cuerpo fino y extremidad caudal incurvada, son algo menores 15-30 cm por 2 a 4 mm de diámetro. Los vermes se eliminan esporádicamente con las heces; tienen un aspecto característico y un color blanquecino.

Los huevos son ovalados de un tamaño de 45-70 por 40-50 µm con una gruesa cubierta mamelonada de color pardo, debido a los pigmentos biliares de las heces. El número de huevos puestos por una hembra puede alcanzar los doscientos mil al día (v. **Figuras 36-4** y **40-2**).

Patología y ciclo biológico. *A. lumbricoides* es un parásito monoxeno del intestino delgado humano. Las hembras fertilizadas ponen los huevos fecundados en el íleon, que son eliminados con las heces. En los huevos depositados en el suelo, bajo condiciones favorables, las larvas L1 maduran a L2 que es la forma infectiva.

La ingestión por el hombre de los huevos permite que en el duodeno se libere la larva L2 que atraviesa la mucosa intestinal y a través de la circulación portal llega al hígado, asciende por la vena cava al corazón derecho y por la arteria pulmonar llega al pulmón donde muda a L3 y L4. Estas larvas L4, que en el pulmón tienen un tamaño de alrededor de 1,5 mm, pasan al árbol bronquial y son deglutidas, volviendo al intestino donde alcanzan el estadio adulto (**Figura 40-3**).

Durante su migración por los tejidos no suelen dar sintomatología clínica, aunque en algún caso pueden producir neumonitis durante la invasión pulmonar o reacciones alérgicas (sobre todo en reinfecciones). La parasitación del tubo digestivo tampoco produce signos clínicos importantes, excepto en las infestaciones ma-

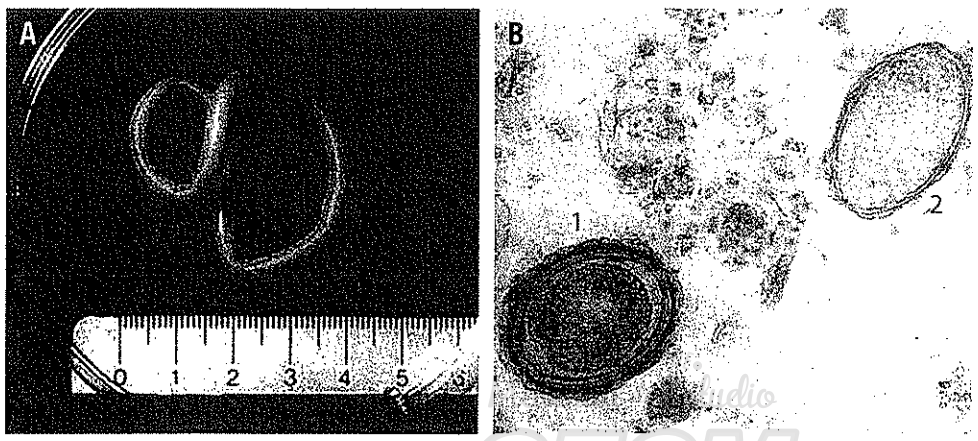


FIGURA 40-2 Adulto y huevos de *Ascaris lumbricoides*.

A. *Ascaris lumbricoides* es un nematodo de coloración blanco marfil. Las hembras miden 20-40 cm de longitud y los machos 15-30 cm con su extremo caudal incurvado.

B. Huevos de *Ascaris lumbricoides* en las heces. 1. Huevo fértil. Los huevos fértiles tienen una forma oval (60 × 40 µm), una cubierta externa claramente mamelonada y amarronada por estar impregnada por los pigmentos biliares. 2. Huevo estéril. Son de mayor tamaño y tienen los mamelones menos visibles. El óvulo esta degenerado o es inexistente.

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

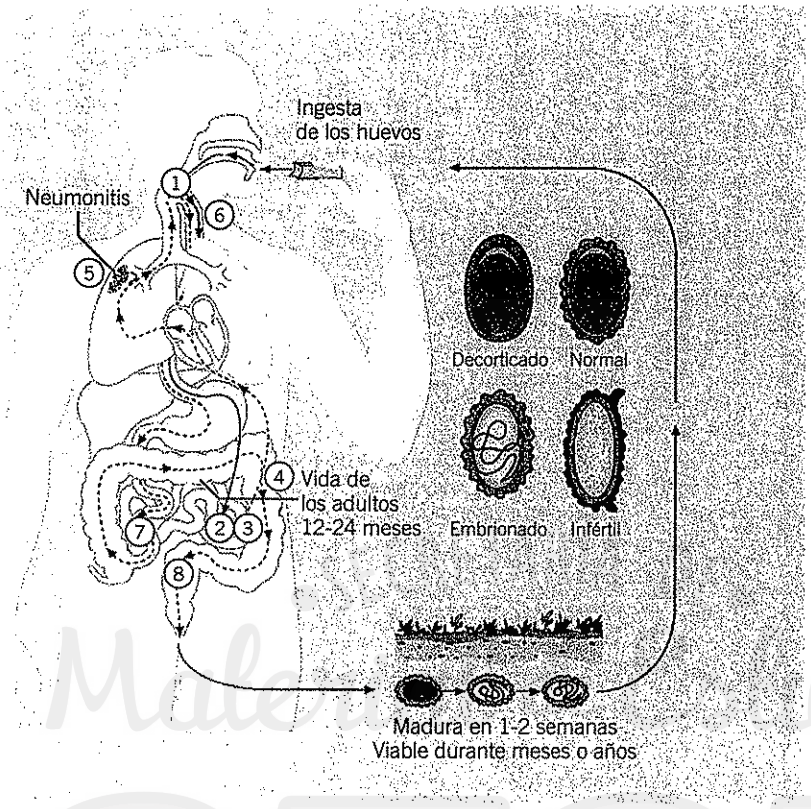


FIGURA 40-3 Ciclo biológico de *Ascaris lumbricoides*.

1. Cuando se ingieren huevos embrionados de *A. lumbricoides*, pierden la cubierta por acción del jugo gástrico. 2. Las larvas en estadio 2 (L2), quedan en libertad en el intestino. 3. Atraviesan la pared intestinal. 4. Entran en la vena porta. 5. Vehiculadas por la sangre, en el plazo de unos 7 días, alcanzan el pulmón y penetran en los alvéolos. 6. Ascienden por la tráquea para ser deglutidas localizándose de nuevo en el tubo digestivo donde maduran a adultos. 7. Los gusanos adultos viven fundamentalmente en el yeyuno. 8. Los huevos se eliminan con las heces y cuando se depositan en suelos húmedos y templados, las larvas se desarrollan en su interior hasta ser infectivas en 1-2 semanas.

sivas en niños o si se produce penetración del parásito en la vía biliar o pancreática.

Cuando el hombre se infecta por una ascárido que tiene como hospedador definitivo otros animales como el perro, como sucede con *Toxocara canis*, se produce una larva *migrans* visceral (**Recuadro 40-1**).

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico se efectúa al visualizar a los helmintos cuando son eliminados o bien investigando la presencia de huevos en las heces utilizando técnicas de concentración (v. **Recuadro 10-5**). Para el tratamiento debe utilizarse el mebendazol.

Enterobius vermicularis

Enterobius vermicularis es un nematodo parásito del intestino grueso del hombre conocido como oxiuro o lombriz intestinal pequeña.

Características del parásito. Los oxiuros tienen un aspecto blanquecino característico. La hembra posee una longitud de alrededor de 1 cm y el macho de 3 a 5 mm. Las hembras pueden observarse moviéndose activamente en las heces, los machos son más difíciles de observar porque después de la fecundación son eliminados semidigeridos. Los huevos muestran una morfología inconfundible, son asimétricos y transparentes por lo que mediante el microscopio puede observarse en su interior la larva en movimiento.

Epidemiología. Los oxiuros son nematodos de distribución universal. La oxiurosis es una infección propia de la edad infantil y se considera que a nivel mundial es la parasitosis humana más frecuente.

Ciclo biológico y patología. Los oxiuros son parásitos monoxenos del hombre que se localizan en el intestino grueso. Las hembras fertilizadas se dirigen al recto y efectúan la puesta de huevos en la región anal y perianal durante las primeras horas de la noche.

Los huevos difunden fácilmente y en gran cantidad por las ropas de la cama, el suelo de las habitaciones y otros lugares, por lo que es fácil la infestación. El hombre, y particularmente los niños por sus hábitos de higiene poco cuidadosos, se infectan al ingerir los huevos eliminados por una persona parasitada. Asimismo es fácil la autoinfestación, al rascarse el ano se pueden llevar los huevos a la boca a través de los dedos. Tras su ingestión llegan al duodeno donde se libera la larva L1 (150 × 10 µm) que va avanzando por el tubo digestivo y madurando a los siguientes estadios hasta alcanzar el L4 y transformarse en adultos en la región ileocecal. La patología que causan es habitualmente benigna y en muchos pacientes la sintomatología se limita al prurito anal.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico se efectúa al visualizar las hembras en las heces o al detectar los huevos en los márgenes del ano, mediante una toma de la muestra con cinta adhesiva (**Figura 40-4**).

Material de estudiante de Ciencias Médicas
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

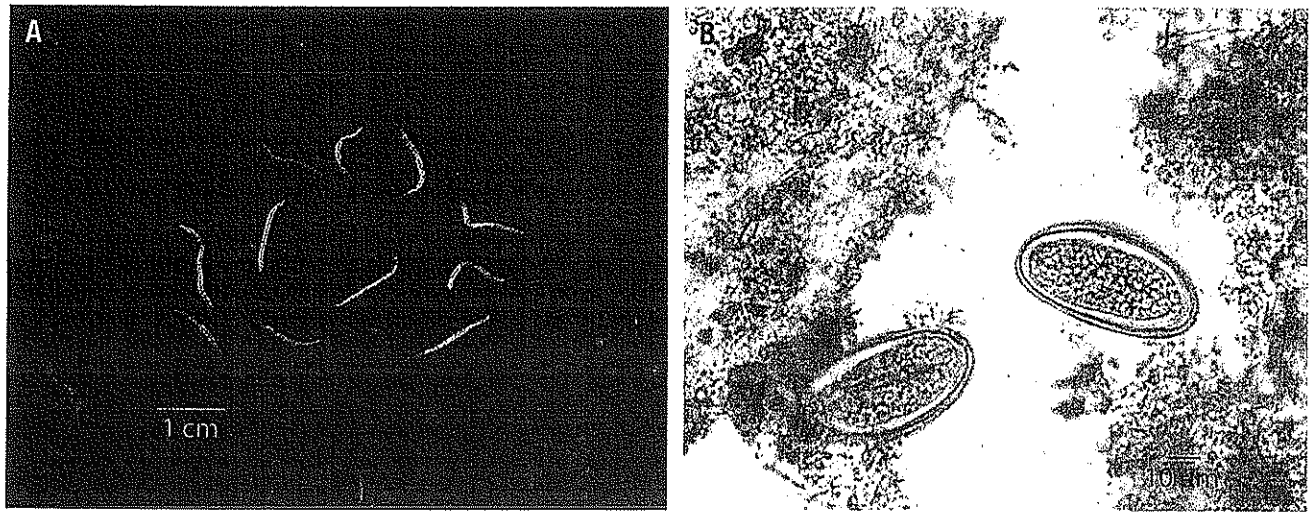


FIGURA 40-4 ***Enterobius vermicularis.***

A. Formas adultas de hembras de *Enterobius vermicularis* (oxiuros) que son helmintos redondos y filiformes, de color blanco marfil. Las hembras miden de 8-12 mm de largo. Los machos son difíciles de visualizar en las muestras fecales debido a que después de la fecundación son eliminados semidigeridos.

B. Se observan huevos de oxiuros en un examen microscópico de heces Se caracterizan por ser convexos por uno de sus lados y casi planos por el otro. Su tamaño es de 50 por 25 µm; es difícil observarlos en las heces siendo más fácil visualizarlos mediante la técnica de Graham.

Para el tratamiento de la infestación por oxiuros se utiliza el mebendazol.

Strongyloides stercoralis

Strongyloides stercoralis es un nematodo que parasita el tubo digestivo del hombre; pero únicamente lo hace una hembra partenogenética, es decir que no se acompaña de macho. Esta hembra tiene un tamaño, de 1 a 3 mm de largo y unas 30 a 40 µm de ancho.

Ciclo biológico. *S. stercoralis* es un parásito monoxeno. Los huevos fértiles puestos por la hembra en el duodeno o la primera parte del yeyuno eclosionan en el propio tubo digestivo del hombre y dan lugar a la salida de una larva (L1), que es eliminada al exterior con las heces. En el medio exterior las larvas que han madurado hasta L3 pueden infectar por vía cutánea a un nuevo hospedador (hombre) o alternativamente, en el suelo, alcanzar el estadio L4 para después diferenciarse en hembras y machos, que se fertilizarán para producir, aún en el medio exterior, larvas que infectarán al hombre.

Las larvas (L3), después de penetrar por la piel alcanzan a través de la circulación el corazón derecho y el pulmón, para ser deglutidas y madurar a hembra partenogenética en el duodeno.

Epidemiología. Este helminto se halla distribuido ampliamente en zonas tropicales o templadas con elevada temperatura y humedad.

Patología. La hembra partenogenética se localiza en el intestino delgado y generalmente la infección es asintomática. Cuando se producen síntomas el cuadro clínico puede variar extraordinariamente. En el lugar de penetración puede producirse una dermatitis, durante su migración puede ocasionar afectación pulmonar y en el intestino, su localización definitiva, da manifestaciones intestinales que pueden semejar una úlcera duodenal o un cuadro de diarreas crónicas intermitentes.

Las infestaciones masivas, que se dan en personas inmunodeprimidas, son consecuencia de una diseminación de las formas larvarias, e incluso adultas, por todo el organismo con una sintomatología muy variada. Se considera por tanto como un helminto oportunista en pacientes inmunodeprimidos.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico se realiza mediante la observación de las heces por microscopia para observar las larvas ya que los huevos eclosionan en el intestino. La eliminación de las larvas es irregular y generalmente escasa, por lo que se requieren técnicas especiales de concentración para poder visualizarlas. El tratamiento se efectúa con ivermectina.

NEMATODOS PARÁSITOS HEMOTISULARES

Trichinella spiralis. Triquinosis

La triquinosis es una zoonosis producida por diferentes especies de *Trichinella* (*T. spiralis*, *T. britovi*, *T. nativa*, *T. pseudospiralis*, etc.) que pueden infectar al hombre a nivel intestinal (adultos) y tisular (larvas).

Trichinella spiralis es la especies de mayor difusión mundial y en particular en Europa y América.

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Características del parásito. Los helmintos adultos son invisibles, el tamaño de las hembras oscila entre 2 a 4 mm de longitud y 60 µm de anchura, siendo los machos algo menores. Estas formas adultas son parásitas del tubo digestivo de muy diversos mamíferos carnívoros, entre ellos pequeños roedores (ratas).

Ciclo biológico. Cuando un animal ingiere carne con quistes, que contienen larvas (L1), éstas salen de los quistes en el estómago y alcanzan el duodeno. Estas larvas penetran al interior de las células de la mucosa intestinal induciendo la formación de un sincitio de enterocitos en cuyo interior maduran a L2 → L3 → L4 y → adultos. Estos copulan y las hembras paren larvas 1 que salen del sincitio a la luz del tubo digestivo para penetrar en los capilares venosos de la circulación mesentérica y son trasladadas a través de la circulación hasta el pulmón, después por el corazón izquierdo a los músculos estriados donde penetran al interior de una célula muscular («células nodriza») enquistándose como L1. Los quistes, de forma elipsoidal, tienen una pared gruesa y contienen una larva de 0,8 a 1 mm de longitud (**Figura 40-5**). Los músculos más parasitados son los que presentan mayor actividad metabólica como los maseteros, los de la lengua, el diafragma y los músculos respiratorios. Las larvas permanecen viables en los quistes durante años. Los quistes con larvas muertas son reabsorbidos o calcificados.

El canibalismo de las ratas y otros roedores mantiene el parásito en la naturaleza. Sin embargo, si esos roedores son devorados por otros animales, como el jabalí o el cerdo doméstico, éstos se infectan formando quistes

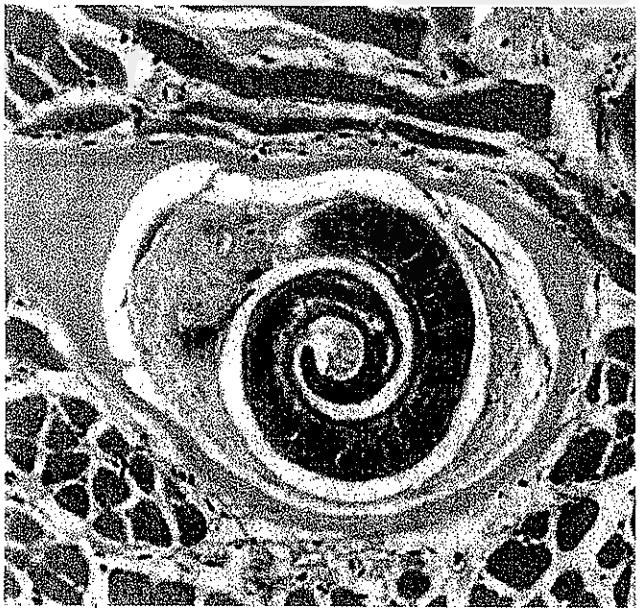


FIGURA 40-5 Quiste de triquina.
Se observa una larva de triquina enquistada localizada en un músculo. Los músculos más afectados son el diafragma, los intercostales, los maseteros y los linguales, pero también se enquistan en la musculatura de las extremidades. Las larvas enquistadas se conservan viables durante años.

RECUADRO 40-3
El gusano de Guinea

Dracunculus medinensis es el nombre científico del «gusano de Guinea». Este verme, propio de áreas rurales de países tropicales de África y el Yemen posee algunos aspectos dignos de mención. En primer lugar tiene un marcadísimo dimorfismo sexual, de modo que la hembra mide hasta un metro de longitud por unos 2 mm de diámetro, en tanto que el macho mide de 5 a 10 cm de longitud.

En segundo lugar la puesta de las larvas de este helminto vivíparo es particularmente curiosa, dado que la vagina se atrofia después de la fertilización y no pueden salir a través de ella. Cuando el útero está lleno de larvas, el verme desde los tejidos profundos del organismo humano migra al tejido celular subcutáneo de los brazos y las piernas del hospedador, observándose como si fuera una vena varicosa, (de donde proviene su otro nombre «vena de Medina»). El extremo cefálico del parásito, emergiendo desde el tejido celular subcutáneo, produce en la piel de las extremidades una flictena que después se ulcera. Cuando la pierna o el brazo del paciente entran en contacto con el agua, el verme saca a través de la úlcera su extremo cefálico y en su cutícula se produce una erosión por donde asoma el extremo del útero, que se rompe en contacto con el agua liberando miles de larvas L1 cuyo tamaño es inferior a un milímetro.

Las larvas son ingeridas por crustáceos copépodos microscópicos y pasan a su hemocele donde maduran a L3 infectante. Cuando el hombre bebe agua con estos copépodos las larvas atraviesan el tubo digestivo y alcanzan diversas regiones corporales principalmente al retroperitoneo, las ingles y las axilas.

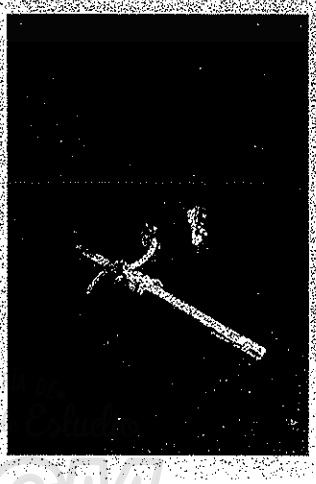
Las manifestaciones clínicas generalmente se inician con la migración de las hembras y su salida a través de la úlcera que producen en la piel, alrededor de la cual se observa eritema y causa prurito y dolor. La zona ulcerada puede sobreinfectarse.

Diagnóstico. Es esencialmente clínico y epidemiológico. Si se irriga abundantemente la úlcera y se analiza microscópicamente el agua obtenida se pueden observar larvas del helminto.

Tratamiento. Ya en el papiro de Ebers se cita la extracción del gusano enrollando su extremo en un palo y estirando suavemente. Se ha sugerido que los logotipos de la Medicina y la Farmacia derivan de aquellas imágenes.

La extracción quirúrgica es más eficaz. El tratamiento con tiabendazol y metronidazol disminuye la inflamación y la sobreinfección y facilita la extracción del verme por métodos tradicionales o quirúrgicos.

A pesar del interés histórico de este helmito, en la actualidad está prácticamente erradicado.



Extracción del gusano de Guinea. *D. medinensis* se localiza en el abdomen. La hembra después de ser fecundada, migra hacia la región subcutánea de las extremidades donde produce una vesícula que se ulcera, por donde el verme saca la cabeza hacia el agua. Entonces, espontáneamente, como tiene la vagina atrófica, el gusano rompe el útero y la cutícula en la región cefálica y elimina numerosísimas larvas al agua. Tradicionalmente el helminto se extraía enrollándolo en un pequeño palo. Solo puede extraerse unos pocos centímetros cada día, por lo que se tarda semanas en conseguir su extracción total.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 40-2

Filarias patógenas para el hombre

Especie	Patología	Distribución[a]
Filarias linfáticas		
Wuchereria bancrofti	Asintomática. Eosinofilia, fiebre, linfangitis, orquitis, adenomegalias, obstrucción linfática, hidrocele, linfedema, elefantiasis	África, Sudeste Asiático, América del Sur, Central y Caribe. Oceanía
Brugia malayi		Asia
Brugia timori		Indonesia
Filarias cutáneas/subcutáneas		
Onchocerca volvulus	Eosinofilia, dermatitis pruriginosa, alteraciones de la piel (piel engrosada, atrófica, cambios de pigmentación, etc.), nódulos subcutáneos (oncocercomas), linfadenopatías, manifestaciones oculares, conjuntivitis, queratitis, neuritis y atrofia del nervio óptico (ceguera de los ríos)	África Tropical, focos en Latinoamérica y Oriente Medio
Loa loa	Edemas migratorios no inflamatorios (edema del Calabar) y eosinofilia	África Central y Occidental
Mansonella streptocerca	Asintomática. Manifestaciones cutáneas, prurito, erupciones papulares, cambios en la pigmentación, eosinofilia	Norte de África
Filarias de cavidades y tejidos profundos		
Mansonella perstans	Asintomática. Angioedema, prurito, fiebre, cefalea, artralgias, eosinofilia	África. América Central y del Sur. Caribe
Mansonella ozzardi	Asintomática. Manifestaciones cutáneas, prurito, erupciones papulares, cambios en la pigmentación, eosinofilia	América

[a]wwwnc.cdc.gov/travel.

en sus músculos. El hombre se infecta comiendo carne de cerdo o jabalí con quistes.

Clínica. El cuadro clínico de la triquinosis depende del grado de infestación (número de larvas ingeridas). En algunos casos la infección puede ser asintomática. En casos de infestación importante o masiva, en el período inicial de penetración de las hembras en la mucosa intestinal puede haber dolorimiento abdominal y diarrea. El edema periorbitario, la fiebre elevada, el dolor muscular y la gran eosinofilia son característicos de la diseminación larvaria y la formación de quistes.

Diagnóstico, tratamiento y profilaxis. El diagnóstico se realiza por serología. Los quistes pueden ser inactivados mediante la cocción de la carne a 65 °C o congelación a –20 °C. El tratamiento del estadio intestinal se hace con mebendazol, pero este fármaco no ha demostrado su actividad en las formas quísticas.

Orden *Spirurida*

Dentro de los nematodos espirúridos *(Spirurida)* hay dos grupos de gran interés sanitario: el que incluye a las filarias, así denominadas por su aspecto filiforme, y el constituido por el gusano de Guinea (**Recuadro 40-3**).

Filarias

Constituyen un grupo de parásitos de notable trascendencia sanitaria, por el gran número de personas afectadas en el mundo y por la gravedad de la enfermedad causada por alguna de ellas. Las filarias de interés médico incluyen varias especies que poseen características morfológicas y un ciclo biológico relativamente semejante. La distribución geográfica de las diferentes filarias es variable (**Tabla 40-2**).

La patología y los síntomas que causan depende esencialmente de la localización de las formas adultas bien sea: *a)* en el sistema linfático; *b)* en los tejidos subcutáneos, o *c)* en las serosas (pleural o peritoneal). Como ejemplo baste señalar que los adultos de *Wuchereria bancrofti* al obstruir los linfáticos inguinales pueden llegar a producir elefantiasis monstruosas de las extremidades y de los órganos genitales. En otros casos las lesiones están causadas por las formas larvarias, por ejemplo las larvas de *Onchocerca volvulus* al migrar por los tejidos pueden alcanzar el ojo produciendo ceguera. En todas las filariasis se produce una marcada eosinofilia que puede superar el 40%.

Morfología. Las hembras tienen una longitud de 5-8 cm (oncocerca 30-40 cm) por 0,3-0,5 mm de anchura. Son vivíparas y a través de la vulva, de localización esofágica, ponen unas larvas en un estadio muy inmaduro previo

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

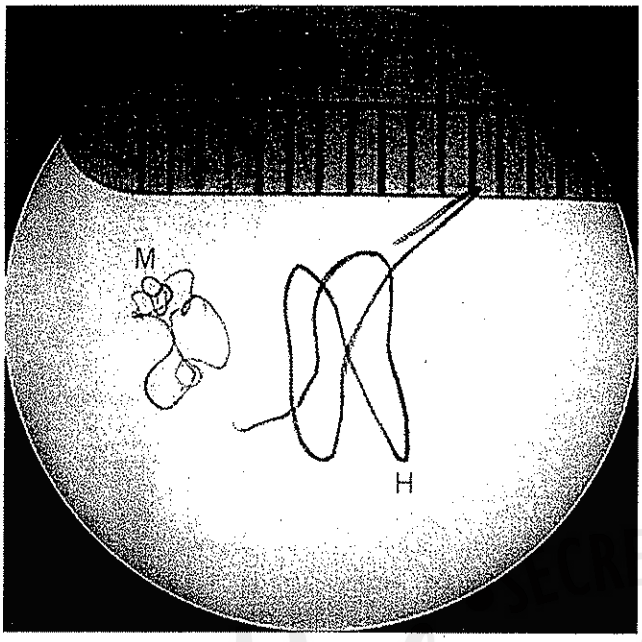


FIGURA 40-6 Adultos de *Wuchereria bancrofti*.
Las hembras (H) poseen un tamaño de alrededor de 80-100 mm de longitud por 0,25 mm de anchura. El tamaño de los machos (M) es aproximadamente la mitad que el de las hembras y típicamente presentan la región caudal incurvada o arrollada en espiral. Esta diferencia de tamaño entre las hembras y los machos se encuentra también en las demás especies de filarias.

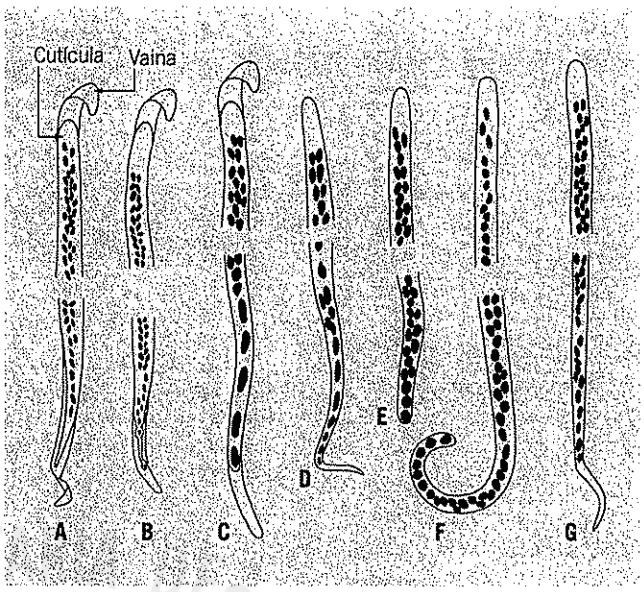


FIGURA 40-7 Identificación de las microfilarias.
Para la identificación de las microfilarias es importante tener en cuenta la presencia o ausencia de vaina que envuelve la cutícula y el aspecto y disposición de las últimas células o núcleos somáticos en su extremo cefálico y caudal. Las microfilarias con vaina son: *Wuchereria bancrofti* (**A**), *Brugia malayi* (**B**) y *Loa loa* (**C**). Las microfilarias sin vaina son: *Onchocerca volvulus* (**D**), *Mansonella perstans* (**E**), *Mansonella streptocerca* (**F**) y *Mansonella ozzardi* (**G**).

al estadio L1 a las que se denomina microfilarias. El tamaño de los machos es aproximadamente la mitad que el de las hembras y típicamente presentan la región caudal incurvada o arrollada en espiral (**Figura 40-6**).

Ciclo biológico. El ciclo de vida de las filarias es heteroxeno ya que requiere: *1)* a los humanos, en los que se encuentran las formas adultas y las microfilarias puestas por las hembras y *2)* a un díptero (mosquitos o tábanos), en el que las microfilarias se desarrollan hasta alcanzar las diferentes formas larvarias.

En el lugar donde están los adultos (linfáticos, tejido celular subcutáneo, pleura) las hembras ponen las microfilarias las cuales efectúan migraciones por el cuerpo humano en particular por los capilares de localización subcutánea, lo que permite que sean ingeridas por los dípteros hematófagos. En ellos maduran hasta L3, siendo posteriormente inoculadas al hombre por la picadura, migrando a su respectivo territorio habitual donde alcanzan el estadio L4 y posteriormente el de adulto.

Las microfilarias son por tanto el estadio que se visualiza cuando se toma una muestra de sangre para el diagnóstico. Muchas de ellas circulan por el torrente sanguíneo según un ritmo circadiano diurno o nocturno, que está en relación a la actividad del vector específico; sin embargo las microfilarias de algunas especies cuyos adultos se localizan en el tejido celular subcutáneo (oncocerca) no pasan a la sangre y solo circulan por ese territorio.

Para poder identificar las especies se ha estudiado con gran detalle las características morfológicas de las microfilarias. Su tamaño oscila entre 150 a 250 µm con una anchura de 7 µm. Un carácter importante para su diferenciación morfológica es la presencia o ausencia de vaina y la disposición en sus extremos cefálico y caudal de una serie de células (también llamadas núcleos somáticos) que permiten la identificación de la especie (**Figura 40-7**).

Filarias de localización linfática

Wuchereria bancrofti es una filaria que se localiza en los vasos y ganglios linfáticos.

La infección puede cursar de forma asintomática o producir una reacción inflamatoria crónica en los ganglios linfáticos, generalmente inguinales, ocasionando tardíamente una obstrucción de los mismos que comporta la hipertrofia del escroto y de las extremidades inferiores (elefantiasis) (v. **Figura 58-8**).

La periodicidad de la circulación en la sangre de las microfilarias es nocturna. Los vectores son mosquitos nocturnos (culícidos: *Culex*, *Aedes* y *Anopheles*).

Se distribuye por las regiones tropicales de prácticamente todo el mundo (África, América Central, Antillas, China, Japón y Australia).

Brugia malayi es otra especie de filaria linfática de periodicidad nocturna. Transmitida también por culícidos, se identifica por la morfología de sus microfilarias. Se distribuye por la India y el Sudeste Asiático.

Otras filarias linfáticas son *Wuchereria pacifica* y *Brugia timori* (**Tabla 40-2**).

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Filarias cutáneas/subcutáneas

Los adultos de *Loa loa* se localizan en el tejido celular subcutáneo; desplazándose activamente. Sus desplazamientos pueden observase en zonas dérmicas finas como la nariz, los párpados, etc. No suelen ocasionar patología grave, pero dan lugar a edemas locales transitorios generalmente en las extremidades y a placas cutáneas pruriginosas o dolorosas conocidos como edemas del Calabar. Esta filaria puede localizarse en la órbita ocular y al circular por la conjuntiva puede observarse directamente.

La periodicidad de sus microfilarias en la circulación sanguínea es diurna y están vehiculadas por tábanos del género *Chrysops* que tienen hábitos hematófagos diurnos (**Figura 40-8**).

Onchocerca volvulus es una filaria de notable importancia. Las hembras y los machos se encuentran en el tejido celular subcutáneo formando masas en el interior de unos nódulos de 1 a 4 cm de tamaño denominados oncocercomas. Las filarias adultas pueden vivir entre 15 y 20 años.

Las microfilarias de *O. volvulus* no circulan por la sangre sino por la dermis, tanto en zonas próximas como distantes de los oncocercomas y permanecen viables durante dos años. Son vehiculadas por simúlidos (moscas negras), que son dípteros de hábitos diurnos.

La clínica esta asociada a la biología de las microfilarias. Cuando mueren en el tejido celular subcutáneo producen reacciones alérgicas locales en forma de dermatitis pruriginosa asociada a una despigmentación de la piel (sarna filariásica).

Cuando las microfilarias en sus migraciones alcanzan el globo ocular causan ceguera (ceguera de los ríos).

Mansonella streptocerca también tiene una localización cutánea, causando únicamente lesiones alérgicas en la piel.

Filarias de cavidades y tejidos profundos

Mansonella perstans y *M. ozzardi* se localizan en el peritoneo o la pleura. Las microfilarias circulan por la sangre sin periodicidad marcada y son transmitidas por insectos (mosquitos y moscas negras respectivamente). Aparte de algunos procesos alérgicos no producen patología destacada (**Tabla 40-2**).

Diagnóstico y tratamiento de las filariasis

El diagnóstico de las filariasis se realiza observando la morfología característica de las microfilarias en la sangre teniendo en cuenta la periodicidad de la circulación, diurna o nocturna. En el caso de la oncocercosis las microfilarias no se buscan en la sangre sino que se practica una biopsia muy superficial de la piel o de los oncocercomas, en este caso para visualizar los adultos. Las microfilarias de esta especie también pueden observarse en la cámara anterior del ojo mediante una lámpara de hendidura.

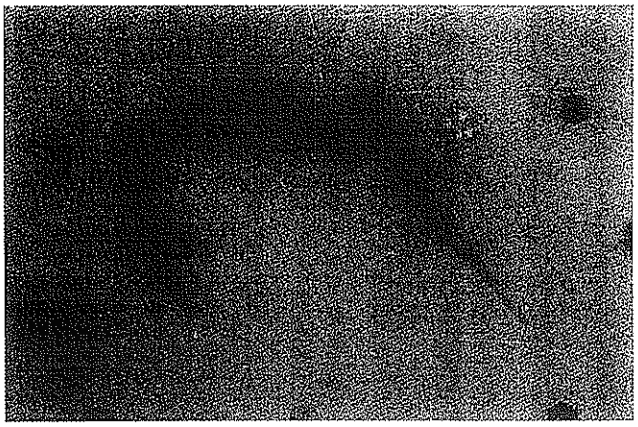


FIGURA 40-8 Microfilarias.

La figura corresponde a una tinción de hematoxilina de Mayer de una gota gruesa de sangre periférica donde se observa una microfilaria que por sus características morfológicas corresponde a una *Loa-loa*. Presenta una vaina envolvente muy visible en los extremos y los núcleos somáticos llegan hasta el extremo caudal de la cutícula.

El tratamiento se hace con dietilcarbamicina en el caso de las filarias linfáticas y con ivermectina en el resto.

OTROS NEMATODOS DE INTERÉS

Los anquilostómidos como *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus* son nematodos conocidos como uncinarias. Son parásitos monoxenos del hombre. La hembra de *Ancylostoma duodenale* tiene un tamaño de unos 2 cm de longitud por 1 mm de anchura y el macho aproximadamente la mitad. Parasitan el tubo digestivo del hombre clavando sus piezas bucales que están afiladas como colmillos o laminas cortantes que producen pequeñas hemorragias continuadas de las que se alimentan y a su vez son causa de anemia. Eliminan los huevos con las heces al medio ambiente donde maduran. Las larvas que se originan de ellos infectan al hombre penetrando a través de la piel. Las características de *N. americanus* son relativamente parecidas. La distribución geográfica de estos helmintos se halla restringida a aéreas con pocas medidas higiénicas de países tropicales y subtropicales.

Los tricuroideos son nematodos muy característicos por su desarrollo intracelular en algunos estadios. Cabe destacar a *Trichuris trichiura*, parásito del intestino humano, que por su forma se ha denominado coloquialmente «gusano látigo». Las helmintiasis causadas por tricuros suelen ser asintomáticas, pero en las infestaciones masivas se produce anorexia, dolor abdominal y ocasionalmente diarrea inflamatoria (**Recuadro 40-4**).

Entre los espirúridos se incluye, además las filarias, el denominado gusano de Guinea, al que algunos consideran que son las serpientes de fuego citadas en la Biblia. Se localizan en el tejido celular de diversas re-

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 40-4
Trichuris trichiura

Trichuris trichiura es una lombriz parásita humana. De un tamaño entre 3 y 5 cm, tiene la extremidad cefálica larga y fina y la caudal ancha lo que le confiere aspecto de látigo muy característico («gusano látigo», tricocéfalo).

Las infecciones son frecuentes en climas cálidos y se asocian a las de los áscaris.

Los adultos parasitan el intestino grueso humano. Ponen huevos que se eliminan con las heces al suelo, en los que se desarrolla el embrión. Los huevos poseen una morfología semejante a un limón de unas 50 µm de longitud. La ingesta de huevos embrionados se sigue de la eclosión de los mismos en el intestino delgado, liberándose la larva L1. Resulta interesante constatar que la larva en este estadio penetra en un sincitio formado por células de la pared intestinal donde completa su desarrollo para salir a la luz madurando a adulto en el intestino grueso.

Las infestaciones discretas pueden ser asintomáticas, las masivas pueden causar dolor abdominal, diarrea y malnutrición. El hallazgo de huevos en las heces permite realizar el diagnóstico.

Taxonómicamente *Trichuris trichiura* pertenece a la superfamilia *Trichuroidea*, a la que también pertenece *Trichinella spiralis* causante de la triquinosis. Ambas se caracterizan por el hecho inusual de ser helmintos que realizan el desarrollo larvario intracelularmente, en sincitios celulares.

giones del cuerpo, cuando están grávidas migran al tejido subcutáneo de las extremidades, las hembras son vivíparas liberando las larvas a través de un proceso singular. Su extracción se efectúa cuando emergen a través de la piel enrollándolas en un palillo. Se considera que han sido representadas en los logotipos de las profesiones sanitarias (**Recuadro 40-3**).

ASPECTOS DE INTERÉS

- ¿Qué órganos poseen los nematodos? Aparte de la diferencia en los órganos reproductores, ¿qué es característico del dimorfismo sexual de los nematodos?
- ¿Recuerdas el ciclo vital de *Ascaris lumbricoides*?
- ¿Qué parasitosis cursan con eosinofilia? ¿El paludismo, la oxiurosis, la triquinosis? ¿Por qué?
- ¿Cómo se efectúa el diagnóstico de la infestación por oxiuros *(Enterobius vermicularis)*?
- ¿Cómo se puede evitar la infección humana por anisákidos (géneros *Anisakis*, *Pseudoterranova* y *Thynascaris*)?
- ¿Cuáles son las principales localizaciones de las filarias cuando infectan a los humanos?
- Señala la patología más característica de *Wuchereria bancrofti*, *Loa loa* y *Onchocerca volvulus*. ¿Cómo harías el diagnóstico de estas parasitosis?
- ¿Qué problemas especiales plantea *Strongyloides stercoralis* en los pacientes inmunodeprimidos?
- ¿Cómo se efectúa la prevención de las infecciones humanas por triquina?
- ¿Qué nematodos tienen un artrópodo vector para su transmisión?
- Al concluir en este capítulo el estudio de los helmintos, ¿has comprendido con claridad las diferencias entre las infestaciones causadas por los helmintos adultos, es decir cuando el hombre actúa como hospedador definitivo, o las causadas por las formas larvarias?

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 41

Medicamentos antiparasitarios

- Introducción
- Antiprotozoarios
- Tratamiento de las protozoosis intestinales y urogenitales
- Tratamiento de las protozoosis sistémicas
- Antihelmínticos

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

INTRODUCCIÓN

Las parasitosis afectan a tres mil millones de personas en todo el mundo y a pesar de que existen medicamentos para la mayoría de estas enfermedades, su morbimortalidad continúa siendo muy elevada especialmente en los países más pobres. El interés de la industria farmacéutica por el desarrollo de los medicamentos antiprotozoarios y antihelmínticos ha sido bajo y en las dos últimas décadas se ha limitado a disminuir la toxicidad de los antiparasitarios ya disponibles. Las células de los parásitos son eucariotas como las humanas, por lo que la mayoría de los medicamentos antiparasitarios son, en mayor o menor grado, tóxicos para el hombre por lo que su uso debe apoyarse en un diagnóstico etiológico preciso.

En referencia al mecanismo de acción, la mayoría de antiprotozoarios afectan al metabolismo biosintético, mientras que los antihelmínticos afectan al metabolismo energético o a la función neuromuscular. Para varios antiparasitarios se postula la acción simultánea de más de un mecanismo de acción, aunque en otros casos el mecanismo no se conoce con precisión.

Los antiparasitarios son difíciles de sistematizar tanto a nivel de su estructura química como de su mecanismo de acción debido a la diversidad y heterogeneidad de sus moléculas activas. En las **tablas 41-1** y **41-2** se recoge el tratamiento específico de las enfermedades protozoarias más relevantes para el hombre.

ANTIPROTOZOARIOS

Se describen brevemente los antiprotozoarios de uso más extenso en el tratamiento de las infecciones humanas.

TRATAMIENTO DE LAS PROTOZOOSIS INTESTINALES Y UROGENITALES

Entamoeba histolytica, *Giardia duodenalis* y *Cryptosporidium* spp. causan protozoosis intestinales mientras que *Trichomonas vaginalis* causa infección urogenital.

Los nitroimidazólicos, como el metronidazol, son los medicamentos de primera elección para estas parasitosis excepto para los criptosporidios, protozoos muy refractarios al tratamiento, para los que se recomienda la nitazoxanida.

Por otra parte, los quistes de entamoeba deben erradicarse con paromomicina.

Nitroimidazólicos

Este grupo de medicamentos incluye entre otros al metronidazol, tinidazol y benznidazol. Se absorben bien por vía oral y actúan selectivamente frente a protozoos anaerobios. También son muy eficaces frente a las bacterias anaerobias (**Figura 41-1**).

Los nitroimidazólicos actúan desestabilizando y rompiendo el DNA microbiano el cual pierde su estructura helicoidal y se fragmenta.

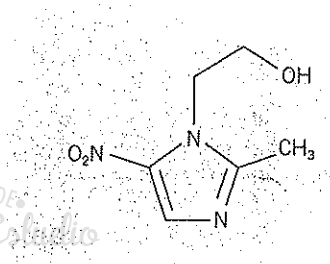


FIGURA 41-1 Metronidazol. Es un nitroimidazólico con actividad frente a los protozoos anaerobios como giardia, tricomonas, entameba histolítica y balantidio. También es destacable su gran actividad frente a las bacterias anaerobias.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 41-1

Tratamiento de las protozoosis más relevantes

Parasitosis/parásito			Fármaco
Protozoos intestinales y urogenitales	Amebiasis *(Entamoeba histolytica)*		Metronidazol o tinidazol, seguido de paromomicina para erradicar los quistes de la luz intestinal
	Balantidiosis *(Balantidium coli)*		Tetraciclina (excepto embarazo y menores de 8 años) *Alternativas:* metronidazol, nitazoxanida o yodoquinol
	Ciclosporiasis *(Cyclospora cayetanensis)*		Trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) *Alternativas:* ciprofloxacina o nitazoxanida
	Criptosporidiosis *(Cryptosporidium parvum)*		Nitazoxanida (en inmunocompetentes) *Alternativa:* paromomicina
	Dientamebiasis *(Dientamoeba fragilis)*		Paromomicina *Alternativas:* yodoquinol, metronidazol o tetraciclina
	Giardiasis *(Giardia duodenalis)*		Metronidazol, tinidazol *Alternativas:* nitazoxanida, paromomicina, entre otros
	Isosporosis *(Isospora belli)*		Trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) *Alternativa:* pirimetamina
	Microsporidiosis *(Enterozytozoon intestinalis)*		Albendazol *Alternativas:* metronidazol, azitromicina
	Tricomoniasis *(Trichomonas vaginalis)*		Metronidazol o tinidazol
Protozoosis sistémicas	Paludismo	*Plasmodium* spp. sensibles	Fosfato de cloroquina + doxiciclina o clindamicina
		P. falciparum resistente a cloroquina	• Sulfato de quinina + doxiciclina o clindamicina • Artemisininas (Artemeter o artesunato) • Atovacuona proguanil
		P. falciparum complicado	• Quinina + doxiciclina o clindamicina i.v. • Artesunato (hemisuccinato de artemisina) asociado a otros antipalúdicos
		P. vivax/P. ovale Erradicación de las formas hepáticas latentes (hipnozoítos)	• Fosfato de primaquina
	Tripanosomiasis	Tripanosomiasis africana *(T. brucei gambiense, T. brucei rhodesiense)*	• *Fase hemolinfática:* pentamidina o suramina • *Fase de afectación del SNC:* eflornitina o melarsoprol
		Tripanosomiasis americana *(T. cruzi)*	• Benznidazol • Nifurtimox
	Leishmaniasis	Visceral (*L. donovani* y *L. infantum*)	Anfotericina B liposomal *Alternativa:* antimoniales pentavalantes, pentamidina, miltefosina
		Cutánea difusa *(L. amazonensis, L. aethiopica)*	Anfotericina B liposómica
		Mucocutánea *(L. braziliensis)*	Anfotericina B-desoxicolato, pentamidina
		Cutánea (excepto *L. braziliensis* y *L. aethiopica*)	Antimoniales pentavalentes
	Toxoplasmosis *(Toxoplasma gondii)*		Pirimetamina + sulfadiacina, cotrimoxazol

Actividad. Los nitroimidazólicos son antiprotozoarios de amplio espectro activos frente a *Giardia duodenalis*, *Entamoeba histolytica* (formas trofozoicas invasivas) y *Balantidium coli*. Asimismo son activos frente a *Trichomonas vaginalis*. No son activos frente a los quistes de ameba. El tinidazol posee menos efectos secundarios que el metronidazol, con la ventaja de que puede utilizarse a dosis única.

El benznidazol es el único nitroimidazólico activo frente a *Trypanosoma cruzi*.

Nitazoxanida

Es un nuevo antiparasitario derivado del 5-nitrotiazol. Es el primer medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de la criptosporidiosis. También esta aprobado su uso en la giardiasis. Su espectro de acción es mucho más amplio incluyendo algunos helmintos. Se desconoce su mecanismo de acción, pero su actividad antiparasitaria se ha atribuido a la interferencia con la ferredoxina-oxidorreductasa que es esencial para el metabolismo anaeróbico.

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 41-2

Principales medicamentos antipalúdicos y actividad

Esquizonticidas hemáticos	
Alcaloides de la chinchona	• Quinina • Quinidina[a]
4-aminoquinoleínas	• Cloroquina • Mefloquina
Naftoquinonas	• Atovaquona
Artemisininas	• Artesunato • Artemeter
Antibióticos	• Doxiciclina • Clindamicina
Biguanidas	• Proguanil
Esquizonticidas hemáticos y hepáticos	
Antifolatos	• Sulfamidas • Biguanidinas
Esquizonticidas hepáticos y gametocidas	
8-aminoquinoleínas	• Primaquina

[a]Es un estereoisómero de la quinina.

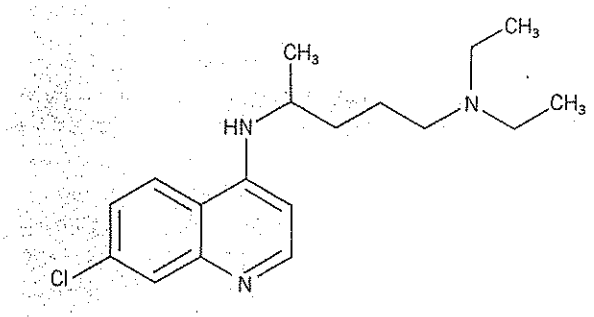


FIGURA 41-2 Cloroquina.

Es una 4-aminoquinolina. En este grupo también se incluyen la quinina y la quinidina. La cloroquina es activa frente a las formas hemáticas de los plasmodios, pero no a las intrahepáticas. La resistencia de *P. falciparum* a este antipalúdico se halla muy extendida. Es el medicamento de elección para la profilaxis para las formas sensibles; frente a las resistentes se recomienda mefloquina, que es una 4-aminoquinolina de síntesis.

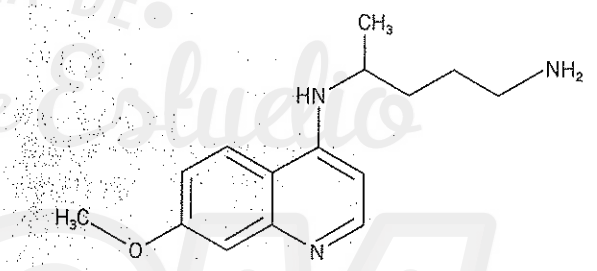


FIGURA 41-3 Primaquina.

Es una 8-aminoquinolina activa frente a las formas hepáticas latentes (hipnozoítos) de los plasmodios por lo que se utiliza para la cura radical de las infecciones por *Plasmodium vivax* y *P. ovale*.

TRATAMIENTO DE LAS PROTOZOOSIS SISTÉMICAS

Los principales agentes de parasitosis sistémicas son los plasmodios, causantes del paludismo, el toxoplasma, las leishmanias y los tripanosomas africanos y americano.

Tratamiento del paludismo

El paludismo esta causado por las cinco especies de *Plasmodium* que afectan al hombre, *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*. Los principales antipalúdicos hemáticos son la quinina, la cloroquina, las artemisininas, la atovacuona y la mefloquina, que se administran solos o asociados entre sí o a algunos antibióticos que potencian su acción como la doxiciclina y la clindamicina. La primaquina se utiliza para erradicar las formas hepáticas.

Con respecto al paludismo debe tenerse en cuenta varios puntos:

- Las medidas de profilaxis, cuando se viaja a países endémicos.
- El tratamiento de los pacientes infectados, teniendo en cuenta la existencia de cepas resistentes y la gravedad de la infección.
- La erradicación de los hipnozoítos que permanecen en el hígado en las infecciones causadas por *P. vivax* y *P. ovale*.

La quinina es un alcaloide obtenido de la corteza de un árbol autóctono del Perú denominado *Cinchona ledgeriana*, cuyos extractos eran utilizados por los aborígenes para el tratamiento de la fiebre y se introdujo como medicamento oficinal en el siglo XIX. La cloroquina, la primaquina y la mefloquina se obtuvieron por síntesis química y se introdujeron en 1947, 1952 y 1970 respectivamente, siendo de elección para el tratamiento de la malaria (**Figuras 41-2** y **41-3**).

La quinina, la cloroquina, la primaquina y la mefloquina interfieren con la metabolización de la hemoglobina impidiendo la transformación por el parásito de sus catabolitos tóxicos en atóxicos; alteran la permeabilidad de la membrana celular e inducen la producción de radicales tóxicos de oxígeno.

La cloroquina es de elección para el tratamiento de las cepas de plasmodios sensibles. La mefloquina puede utilizarse frente a cepas sensibles y resistentes y la primaquina, además, es activa frente los hipnozoítos intrahepáticos latentes de *P. vivax* y *P. ovale*.

Actualmente hay muchas cepas de *P. falciparum* y *P. vivax* resistentes a la cloroquina. La resistencia a la cloroquina es debida fundamentalmente al incremento en la velocidad de expulsión del principio activo fuera del parásito (40-50 veces superior en las cepas resistentes).

Las cepas resistentes se tratan con otros antipalúdicos. El criterio de elección de estos depende de diversos factores relativos al parásito (especie y resistencia), al medicamento (vía de administración y toxicidad) y al

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

paciente (embarazo, gravedad del paludismo y patología asociada). Entre estos medicamentos están la atovacuona con proguanil, la quinina con doxiciclina, la mefloquina o un derivado de las artemisininas con otro antimolárico. Para la profilaxis de los viajeros a áreas con cepas sensibles se recomienda cloroquina y para áreas con cepas resistentes atovacuona con proguanil o mefloquina.

La atovacuona, una naftoquinona que fue inicialmente seleccionada para el tratamiento de las infecciones por *P. falciparum* resistente a la cloroquina, mostró posteriormente que poseía un espectro de acción extraordinariamente amplio incluyendo, además de los plasmodios a *Toxoplasma*, *Pneumocystis*, *Cryptosporidium*, *Leishmania*, *Entamoeba* y *Trichomonas*. La atovaquona tiene como diana la mitocondria de los protozoos donde bloquea la cadena de transporte de electrones. El proguanil inhibe la hidrofolato reductasa. La mutación puntual en el gen del citocromo b es una causa de resistencia a la atovaquona.

Por la eficacia de la asociación de atovaquona con proguanil (cloroguanidina) para el tratamiento de la malaria se dispone en la farmacia de una fórmula de asociación fija de ambos medicamentos.

Cuando los europeos carecían de antipalúdicos eficaces, la medicina china utilizaba extractos de la planta *Quinghao (Artemisia annua)* que posee una actividad antipirética y antipalúdica.

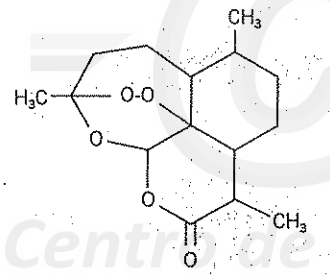


FIGURA 41-4 Artemeter.
Es un derivado semisintético de la artemisinina que es el principio activo de la planta *Artemisia annua*. Es la base de los tratamientos asociados frente a las cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina. El artesunato es otro derivado de la artemisinina. La actividad de estos compuestos se debe esencialmente al anillo lactónico con un puente endoperóxido.

En 1979 se publicaron los datos científicos relativos a la actividad de la artemisinina que posee una estructura química diferente de los otros antipalúdicos. Algunos derivados obtenidos por síntesis química como el artesunato y el artemeter superan las propiedades de la artemisinina (**Figura 41-4**).

Las artemisininas constituyen un ejemplo de lo indicado anteriormente referente a la multiplicidad de los mecanismos de acción de algunos antiparasitarios. Aunque no se conoce con precisión los mecanismos de acción de las artemisininas se ha postulado que actúan induciendo la producción de radicales tóxicos, como hidroperóxido de hierro que actúa como un potente oxidante; también se ha sugerido que actúa alterando el metabolismo del calcio y por último sobre la cadena de electrones de la mitocondria del parásito.

Existe resistencia cruzada entre la artemisinina y otros antipalúdicos con diferente mecanismo de acción.

En la **tabla 41-3** se recoge las principales resistencias conocidas frente a los antipalúdicos y su distribución.

Tratamiento de la toxoplasmosis

La toxoplasmosis es una enfermedad con buen pronóstico en las personas sanas pero cuando coincide la primoinfección o una reactivación con el embarazo, el microorganismo puede infectar al feto por vía transplacentaria produciendo infección congénita. Como es un protozoo persistente (latente) puede reactivarse en los pacientes inmunodeprimidos causando diversos procesos de pronóstico grave.

El tratamiento se efectúa con pirimetamina asociada a sulfadiacina. La pirimetamina, como el trimetroprim o el proguanil, interfiere en la biosíntesis de las pirimidinas en el toxoplasma que debe sintetizarlas, a diferencia de las células humanas que pueden utilizar las de

TABLA 41-3
Distribución geográfica de la resistencia a los antipalúdicos

Fármaco		Aéreas
Plasmodium falciparum	Resistencia a cloroquina	En todas las zonas palúdicas excepto en América Central, al norte del canal de Panamá, Haití y República Dominicana (no hay malaria en el resto del Caribe)
	Multirresistencia establecida[a]	Sudeste de Asia, sobre todo en fronteras Tailandia-Camboya-Myanmar (Birmania) y en focos de la cuenca amazónica en América del Sur
	Multirresistencia emergente[a]	Focos en África, muchas zonas de la cuenca amazónica en América del Sur, Asia del Sur hacia el Este, más allá de Irán y en Oceanía
P. vivax	Resistencia a cloroquina	Diseminada en Papúa Nueva Guinea e Irán, Java (Indonesia), casos aislados en Braúil, Guatemala, Guayana, India y Myanmar
	Resistencia a primaquina	Diseminada en el sudeste de Asia, Asia Suroccidental y Pacifico, focal en África (Somalia) y América Central (Guatemala)
P. malariae	Resistencia a cloroquina	Ninguna
P. ovale, *P. knowlesi*	No se han detectado resistencias	Sumatra, Indonesia

[a]Multirresistencia: sulfadoxina-pirimetamina, mefloquina, halofantrina, quinina, artemisina.
http://cdc-malaria.ncsa.uiuc.edu/

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

origen exógeno. Su acción se produce compitiendo con el sustrato natural, el dihidrofolato, por la enzima dihidrofolato reductasa (v. **Figura 12-6**).

Tratamiento de la leishmaniasis

Para el tratamiento de las leishmaniasis se dispone de varios medicamentos de estructura y mecanismos de acción muy diversos. Cabe destacar: las sales de antimonio pentavalentes, la anfotericina B y la miltefosina.

Antimoniales pentavalentes. Se utilizan dos compuestos el estibogluconato sódico (Pentostam®) y el antimoniato de meglumina (Glucantime®, **Figura 41-5**) derivados del ácido estibónico. No se absorben en el tubo digestivo por lo que se administran por vía parenteral. Se usan tanto para el tratamiento de las leishmaniasis cutáneas o mucocutáneas como para las viscerales (kala-azar).

El mecanismo de acción no se conoce con precisión pero parece que actúan uniéndose a diversas enzimas esenciales en el metabolismo del parásito. La disminución de la concentración intracelular del fármaco por el incremento de su expulsión puede dar lugar a resistencia.

Anfotericina B. Se utiliza para el tratamiento de la leishmaniasis visceral. El mecanismo de la acción leishmanicida de este polieno no se conoce con certeza, pero podría ser similar a su acción antifúngica, fijándose al ergosterol de la membrana del parásito, permeabilizándola y permitiendo el paso de iones y otras moléculas que comportan la muerte del parásito.

Miltefosina. Es la hexadecilfosfocolina. Ha sido el primer medicamento administrado por vía oral que ha mostrado una eficacia semejante a la anfotericina en el tratamiento de la leishmaniasis visceral. Este medicamento, originalmente antineoplásico, posee actividad leishmanicida al interferir en el metabolismo de los fosfolípidos del parásito e inducir apoptosis. La miltefosina, a diferencia de los antimoniales, no actúa solo sobre los parásitos, sino que también estimula algunas funciones inmunitarias del hospedador activando los linfocitos T CD4, los fagocitos y la producción de IFN-γ por parte de los macrófagos.

Tratamiento de las tripanosomiasis

Las tripanosomiasis africanas se tratan de modo diferente durante la fase hemolinfática inicial que cuando ya se ha producido la afectación del sistema nervioso central. Los medicamentos que se usan en la primera etapa tienen poca toxicidad y cuanto más pronto se inicia el tratamiento, mayores son las probabilidades de curación. El éxito del tratamiento en la segunda etapa depende de que el medicamento atraviese la barrera hematoencefálica para llegar al parásito. Hay cuatro medicamentos registrados para el tratamiento de la enfermedad del sueño. En la primera etapa los medicamentos de elección son la suramina o la pentamidina y en la segunda el melarsoprol y la eflornitina.

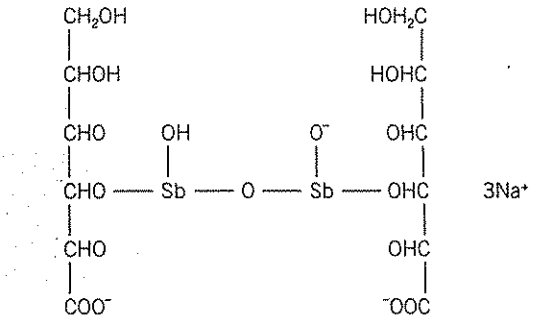


FIGURA 41-5 Antimoniato de meglumina.
El antimoniato de meglumina (Glucantime®) es un antimonial pentavalente clásico, utilizado para el tratamiento de la leishmaniasis. Frente a las formas resistentes se utiliza la anfotericina o alternativamente la miltefosina o la pentamidina.

La suramina actúa inhibiendo la glicerol-3-fosfato oxidasa y la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa, que son enzimas del parásito que están involucradas en su metabolismo energético (síntesis de ATP). La pentamidina es un potente inhibidor de la biosíntesis de ácidos nucleicos.

El melarsoprol interfiere con grupos sulfidrilos proteicos presentes en las enzimas que intervienen en el metabolismo de los carbohidratos. Es un derivado arsenical y produce muchos efectos colaterales indeseables; el peor es la encefalopatía reactiva (síndrome encefalopático), que puede ser mortal (entre el 3 y el 10%). Se ha observado un aumento de la resistencia a este medicamento en varios focos, particularmente en el África Central. La eflornitina es una molécula menos tóxica que el melarsoprol pero solo es eficaz contra *T. brucei gambiense*. En 2009, se introdujo el tratamiento mediante la combinación de nifurtimox y eflornitina, que sería la primera elección. Por desgracia, no es eficaz contra *T. brucei rhodesiense*.

***Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas).** La enfermedad de Chagas puede tratarse con benznidazol o nifurtimox, que matan las formas hemáticas del parásito. Ambos medicamentos son eficaces casi al 100% para curar la enfermedad si se administran al comienzo de la infección en la etapa aguda. Sin embargo, su eficacia disminuye a medida que transcurre más tiempo desde el inicio de la infección.

El nifurtimox es un 5-nitrofurano cuya acción tripanocida depende de su capacidad de formar aniones superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo. La acción de estos radicales libres, imposibles de ser neutralizados por el parásito, produce daño celular que incluye la peroxidación de lípidos que comporta lesión de la membrana, inactivación de enzimas, mutagénesis y lesión del DNA. El benznidazol es el único nitroimidazólico activo frente a *T. cruzi*. Actúa bloqueando la síntesis de proteínas y de los ácidos nucleicos. Ambos

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

fármacos reducen la gravedad y duración de la infección aguda y congénita producida por *T. cruzi*. Su eficacia viene condicionada por el área geográfica donde la enfermedad de Chagas es endémica, por lo que parece que hay cepas resistentes. Aunque también se utilizan en la fase crónica de la enfermedad su eficacia es controvertida por lo que deben sopesarse los posibles beneficios de la medicación para prevenir o retrasar el avance de la enfermedad en relación a las posibles reacciones adversas que se presentan hasta en un 40% de los pacientes tratados prolongadamente.

ANTIHELMÍNTICOS

Antihelmínticos activos frente a las infecciones producidas por platelmintos

Los principales helmintos planos (cestodos y trematodos) son las tenias, las fasciolas y los esquistosomas.

Las teniasis se tratan con praziquantel excepto la cisticercosis humana y la equinococosis, puesto que en ambas parasitosis la infestación está causada por la forma larvaria del helminto estando indicado el tratamiento con albendazol.

Praziquantel. Actúa incrementando la permeabilidad de los iones calcio a través del tegumento de los helmintos. Como consecuencia se produce una contracción tetánica y parálisis muscular del parásito. También modifica el tegumento facilitando la exposición de los antígenos de superficie a los mecanismos de defensa del hospedador. Es un antihelmíntico de amplio espectro frente a platelmintos. Es activo contra la teniasis por *Taenia solium, T. saginata* y *Hymenolepis nana*. Asimismo es el tratamiento de elección para todas las especies de *Schistosoma*.

El praziquantel (**Figura 41-6**) también se utiliza en el tratamiento de la neurocisticercosis, generalmente asociada a dexametasona, pero está contraindicado en la cisticercosis ocular por el daño que pueda producir la respuesta inmune del hospedador.

En la **tabla 41-4** se recoge el tratamiento de las infecciones por platelmintos.

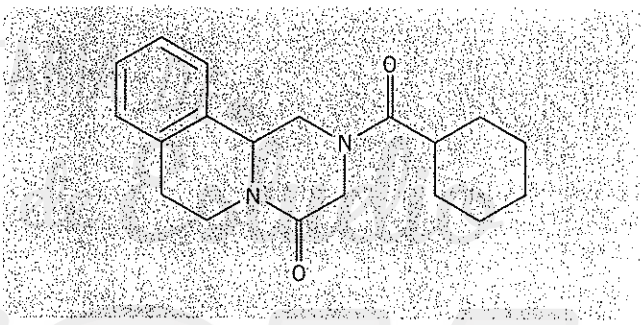


FIGURA 41-6 Praziquantel.
Es un antihelmíntico con una estructura química de pirazinoquinoleína. Posee un amplio espectro, pero es particularmente activo en la teniasis, cisticercosis y esquistosomiasis.

TABLA 41-4
Tratamiento de las infecciones producidas por platelmintos

Parasitosis	Parásito	Fármaco
Esquitosomiasis	*Schistosoma haematobium*	Praziquantel, metrifonato
	S. intercalatum	Praziquantel
	S. mansoni	Praziquantel, oxamniquina
	S. japonicum, S. mekongi	Praziquantel
Trematodosis intestinales	*Fasciolopsis buski*	Praziquantel, niclosamida
	Heterophyes heterophyes	Praziquantel, niclosamida
	Metagonimus yokogawai	Praziquantel, niclosamida
Trematodosis hepáticas y pulmonares	*Clonorchis sinensis*	Praziquantel, abendazol
	Fasciola hepatica, F. gigantica	Triclabendazol, bitionol, nitazoxanida
	Fasciolopsis buski	Praziquantel, niclosamida
	Opisthorchis felineus, O. viverrini	Praziquantel, mebendazol
	Paragonimus westermani	Praziquantel, bitionol, triclabendazol
Cestodosis intestinales	*Diphyllobothrium latum, Dipylidiun caninum*	Praziquantel o niclosamida
	Taenia saginata	Praziquantel o niclosamida
	Taenia solium	Praziquantel o niclosamida
	Hymenolepis nana	Praziquantel o niclosamida
Cestodosis tisulares	*Echinococcus granulosus, E. multilocularis*	Exéresis quirúrgica
Cisticercosis	Infección por larvas de *Taenia solium*	Dexametasona + praziquantel o albendazol

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Antihelmínticos activos frente a las infecciones producidas por nematodos

Existen numerosos nematodos, algunos son parásitos del intestino humano como oxiuros, áscaris y estrongiloides, alguno de los cuales tienen una fase de migración tisular, y otros causan parasitosis sistémicas como las filarias.

Nematodosis intestinales

Las infecciones causadas por nematodos intestinales se tratan con benzimidazólicos como el mebendazol (**Figura 41-7**) y el albendazol.

Mebendazol y albendazol. Son fármacos químicamente relacionados Tienen una actividad antihelmíntica de amplio espectro, siendo fundamentalmente activos frente a nematodos intestinales (larvas y adultos): *Ascaris*, *Trichuris*, *Enterobius* y *Ancylostoma* y *Necator* (uncinarias).

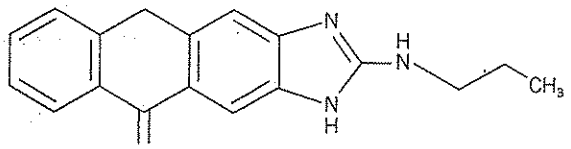


FIGURA 41-7 Mebendazol.

El mebendazol y el abendazol son dos derivados benzimidazólicos activos frente a los nematodos intestinales (áscaris, oxiuros y otros) y tisulares (filarias, toxocara y otros).

También tienen actividad en la hidatidosis *(Echinococcus granulosus)* y neurocisticercosis *(Taenia solium)* que son parasitosis viscerales causadas por las formas larvarias de esos helmintos. Los efectos adversos son frecuentemente de índole gastrointestinal.

La acción de estos antihelmínticos comporta una reducción lenta de la movilidad que acaba con una parálisis y muerte del helminto.

TABLA 41-5

Tratamiento de las infecciones más relevantes producidas por nematodos

Nematelmintos intestinales	
Ascaris lumbricoides	Albendazol, mebendazol, pamoato de pirantel
Ancylostoma duodenale	Mebendazol, albendazol, pamoato de pirantel
Necator americanus	Mebendazol, albendazol, pamoato de pirantel
Trichostrongylus	Mebendazol, albendazol, pamoato de pirantel
Trichuris trichiura	Mebendazol, albendazol, ivermectina
Enterobius vermicularis	Pamoato de pirantel, mebendazol, albendazol
Strongyloides stercoralis	Ivermectina, albendazol, tiabendazol
Nematelmintos sistémicos y tisulares	
Angiostrongylus cantonensis, A. costaricensis	Mebendazol, tiabendazol
Anisakis	Extirpación endoscópica o quirúrgica
Capillaria (C. philippinensis, C. hepatica)	Mebendazol, albendazol, tiabendazol
Dracunculus medinensis	Metronidazol, mebendazol
Gnathostoma	Extracción quirúrgica, albendazol, ivermectina
Trichinella spiralis	Prednisona + mebendazol o albendazol
Filariasis	
Wuchereria brancrofti	Dietilcarbamacina, ivermectina, albendazol
Brugia malayi, B. timori, Loa-loa	Dietilcarbamacina, ivermectina
Mansonella ozzardi	Ivermectina
Mansonella perstans	Mebendazol, albendazol, dietilcarbamacina
Mansonella streptocerca	Dietilcarbamacina, ivermectina,
Onchocerca volvulus	Ivermectina, suramina, doxiciclina
Larva *migrans visceral (Toxocara canis, T. cati)*	Dietilcarbamacina, albendazol, mebendazol (asociar corticoides en casos graves)
Larva *migrans* cutánea *(Ancylostoma caninum, A. braziliensis)*	Albendazol, mebendazol

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Nematodosis sistémicas

Para el tratamiento de estas helmintiasis se utiliza la dietilcarbamicina y la ivermectina.

Dietilcarbamacina. Es un derivado de la piperacina. Es el tratamiento de elección para las filarias linfáticas producidas por *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* y *B. timori*. En la oncocercosis y loasis puede ocasionar reacciones adversas graves como consecuencia de la destrucción masiva de microfilarias, por esta razón la ivermectina ha sustituido a la dietilcarbamicina en estas infecciones.

Se han postulado varias vías de acción sobre las microfilarias, la disminución de la actividad muscular y su inmovilización transitoria, la inhibición del metabolismo del ácido araquidónico de las microfilarias, haciéndolas más susceptibles a la respuesta inmunitaria y alteraciones que favorecen la actividad de los fagocitos.

En los casos de aparición de efectos indeseables como consecuencia de la muerte de las microfilarias es necesaria la administración de corticoides y antihistamínicos. A veces, es preciso iniciar el tratamiento a bajas dosis y aumentarlo escalonadamente para minimizar las reacciones alérgicas.

Ivermectina. Tiene un amplio espectro de actividad frente a las infecciones sistémicas por nematodos. Es el tratamiento de elección de la oncocercosis. Mata tanto las microfilarias presentes en la piel como en el ojo, con una respuesta inflamatoria local mucho menor que la dietilcarbamicina. Es activa frente a otras filarias como *Loa loa* y es el tratamiento de segunda elección frente a las filarias linfáticas. También es activa frente a la larva *migrans* visceral y frente a *Strongyloides*. Se debe evitar utilizarla en niños menores de 5 años y gestantes.

Interfiere en la señal interneuronal por bloqueo del neurotransmisor ácido γ-aminobutírico (GABA) conllevando a una parálisis tónica de la musculatura del parásito.

En la **tabla 41-5** se recoge el tratamiento de las infecciones más relevantes producidas por nematodos.

ASPECTOS DE INTERÉS

- ¿Cómo se trata la infección vaginal por tricomonas?
- ¿Qué enteritis están causadas por protozoos y cómo se tratan?
- ¿Cuáles son los aspectos clínicos y epidemiológicos a considerar antes de iniciar el tratamiento de un paciente con paludismo?
- ¿Qué tratamiento hay que efectuar en función de las consideraciones anteriores?
- ¿Cómo tratarías una leishmaniasis cutánea?
- ¿Cuáles son los principales antihelmínticos utilizados para tratar las parasitosis causadas por nematodos?

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

PARTE III

Antimicrobianos y vacunas

SECRETARÍA DE
Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

SECRETARÍA DE
Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO

42 Resistencia natural y adquirida de los microorganismos

- Introducción
- Resistencia a los antibacterianos
- Resistencia a los antifúngicos
- Resistencia a los antivíricos
- Resistencia a los antiparasitarios

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

La introducción de los antimicrobianos en la terapéutica, que tuvo su inicio en la década de 1940 con la comercialización de la penicilina, ha significado uno de los progresos médicos más importantes de todos los tiempos. Sin embargo, la aparición progresiva de microorganismos resistentes constituye una amenaza continua para el tratamiento de las enfermedades infecciosas.

Todos los microorganismos presentan resistencia natural a determinados antimicrobianos. Esta resistencia, al ser característica de cada microbio, es predictible. Pero además de su resistencia natural, los microorganismos adquieren resistencia frente a los antimicrobianos a los que son naturalmente sensibles, a la que se denomina resistencia adquirida.

Por otra parte, la eficacia clínica de un antimicrobiano puede verse influenciada negativamente no solo por la resistencia del microorganismo, sino también por aspectos dependientes del antibiótico como su grado de difusión a los diferentes tejidos y órganos, o por factores del paciente como por ejemplo la presencia de cuerpos extraños, como sondas o catéteres endovenosos y la consecuente formación en ellos de biopelículas o por alteraciones de la fagocitosis como sucede en los pacientes granulopénicos. Por último, su eficacia también depende de factores relacionados con el microorganismo, aparte de la resistencia, como el grado de virulencia, que puede comportar una evolución sobreaguda de la enfermedad que no da margen a la acción terapéutica del antimicrobiano. En todos estos casos se habla de resistencia terapéutica.

La adquisición de resistencia puede originarse en el propio microorganismo, fruto de mutaciones o por la adquisición de material genético exógeno como plásmidos y transposones que son portadores de genes de resistencia.

RESISTENCIA A LOS ANTIBACTERIANOS

Como ya se ha comentado, los antibacterianos pueden actuar: *a)* desestructurando la membrana citoplasmática; *b)* inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana; *c)* bloqueando la síntesis proteica en el ribosoma, y *d)* inhibiendo la síntesis o la función del material genético.

Estos mecanismos se representan esquemáticamente en la **figura 42-1**.

Mecanismos de resistencia

Se denomina diana de un antibiótico aquella estructura o enzima a la que se une el antibiótico y sobre la que actúa, de modo que como consecuencia de esa acción se inactiva o mata a la bacteria. Para que un antibacteriano actúe es necesario que penetre al interior de la bacteria alcanzando una concentración intracelular suficiente para unirse a su diana. Los antimicrobianos para penetrar en las bacterias deben atravesar la pared y la membrana celular del microorganismo.

Los mecanismos por los que una bacteria puede adquirir resistencia a los antibacterianos son:

- Por disminución de la concentración intrabacteriana del antibiótico, lo que se consigue o bien bloqueando su penetración o expulsándolo activamente.

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

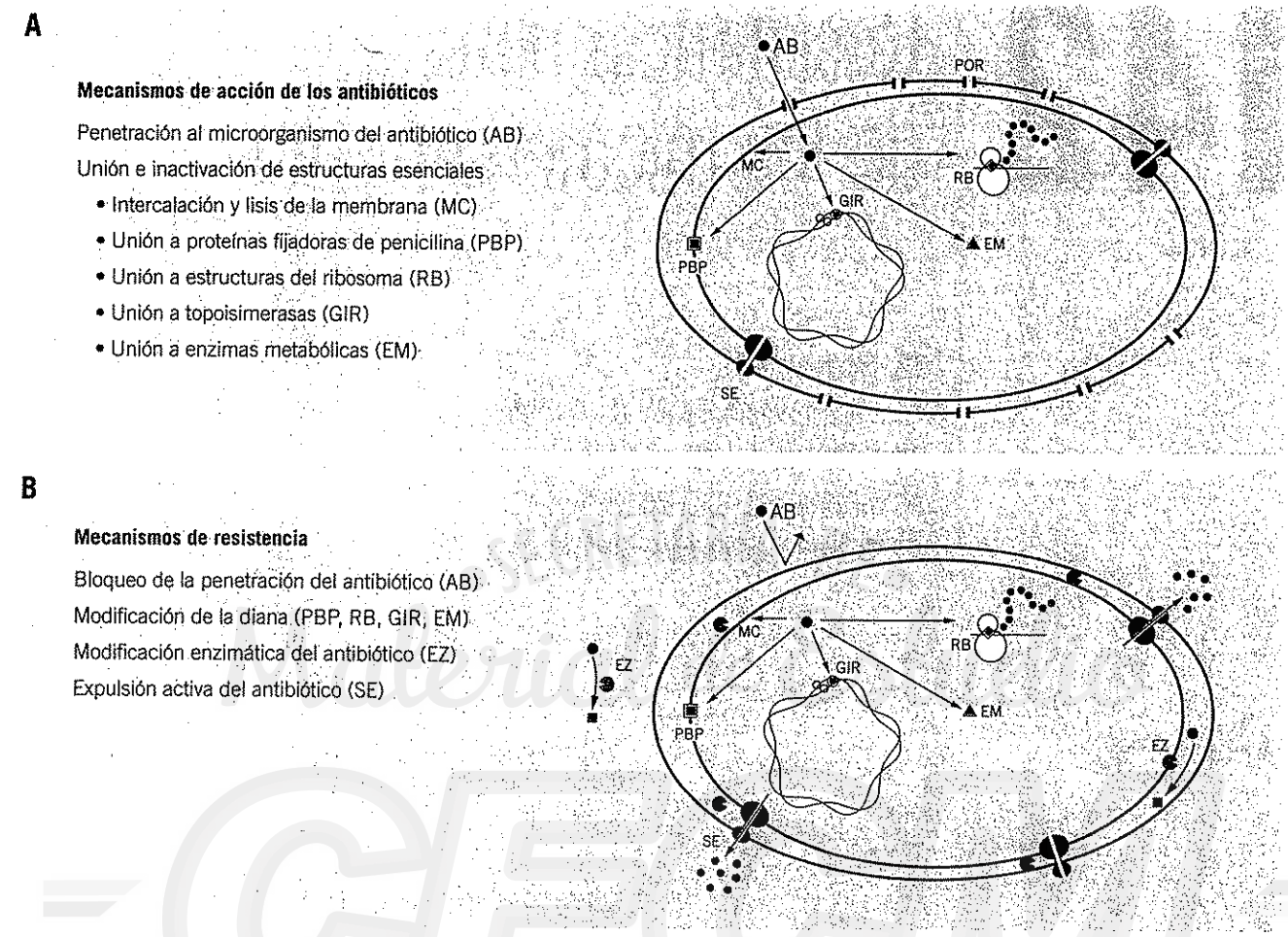


FIGURA 42-1 Mecanismos de acción y de resistencia a los antimicrobianos.

Representación esquemática de los mecanismos de acción de los antimicrobianos (**A**) y de los principales mecanismos de resistencia (**B**).

A. En primer lugar los antimicrobianos han de llegar a su diana atravesando diferentes estructuras como la membrana externa de la pared de las bacterias gramnegativas a través de las porinas (POR) y la membrana citoplasmática (MC) Una vez que han penetrado, deben unirse a su diana que puede ser la membrana citoplasmática (colistina), las proteínas fijadoras de penicilina (PBP) (betalactámicos), diferentes estructuras de los ribosomas (RB) (macrólidos, tetraciclinas) o las topoisomerasas (GIR) (quinolonas).

B. Los microorganismos pueden adquirir resistencia: *1)* disminuyendo la concentración intracelular del antibiótico, bien sea disminuyendo el número de porinas (POR) o incrementando el número y la actividad de las bombas de expulsión (SE); *2)* modificando la diana para que no sea reconocida por el antimicrobiano (PBP, RB, GIR, EM), y *3)* sintetizando enzimas capaces de modificar el antimicrobiano inactivándolo (EZ); estas enzimas pueden localizarse en el citoplasma, en el espacio periplásmico o ser escretadas al exterior.

- Por inactivación del antibiótico debido a la acción de enzimas bacterianas.
- Por modificación de la diana para evitar la unión del antibiótico a ella (**Figura 42-1**).

Disminución de las concentraciones intracelulares de antimicrobianos. El mecanismo más importante de disminución de la concentración intracelular de los antimicrobianos es la modificación de la permeabilidad de la célula bacteriana, impidiendo la penetración del antibiótico a través de las porinas. Las porinas son proteínas de la membrana externa de las bacterias gramnegativas que forman unos canales por los que penetran diferentes nutrientes y otras sustancias, como los antibacterianos, al interior del espacio periplásmico y posteriormente al interior de la célula (v. **Figura 11-4**). La alteración o desaparición de alguna porina, al no permitir la penetración del antimicrobiano puede dar origen a cepas resistentes. Este mecanismo es frecuente en las bacterias gramnegativas.

Otro mecanismo por el que los microorganismos pueden disminuir la concentración del antimicrobiano en su interior y por tanto disminuir o suprimir su acción, es activando los sistemas de expulsión del antibiótico hacia el exterior de la célula. Estos sistemas de expulsión son complejos proteicos que detoxifican las bacterias bombeando al exterior diversas sustancias nocivas para la célula (v. **Apéndice 6-1**).

Producción de enzimas que inactivan los antimicrobianos. Los microorganismos pueden adquirir resistencia a los antimicrobianos produciendo enzimas que los hidrolizan o los modifican inactivándolos. Estas enzimas pueden ser propias de la bacteria o adquiridas a través de la incorporación de elementos genéticos móviles generalmente

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

plásmidos. Entre las enzimas más importantes están las betalactamasas responsables de la resistencia a los betalactámicos y las transferasas responsables de la resistencia a aminoglucósidos.

Mecanismos relacionados con la alteración de la diana de los antimicrobianos. Algunos microorganismos debido a mutaciones cromosómicas o por adquisición de genes exógenos pueden presentar modificaciones en las dianas de un determinado antibiótico, como por ejemplo las PBP *(Penicillin-binding proteins)* o la DNA girasa que son dianas para los betalactámicos y las quinolonas respectivamente. Las modificaciones no impiden a las dianas seguir realizando su función fisiológica en la bacteria, pero disminuyen la afinidad de su unión con el antibiótico por lo que el microorganismo se vuelve resistente.

Factores que influyen en el nivel de resistencia

Regulación de la expresión de genes. La intensidad con la que se expresa un gen de resistencia puede incrementar al modificarse su regulación, aumentando por ello el nivel de resistencia. Esto sucede en las resistencias debidas a la hiperproducción de una enzima, como la betalactamasa cromosómica de *E. coli* que en condiciones basales de expresión su producción es tan exigua que su actividad en la práctica es nula, en tanto que cuando es hiperproducida comporta una elevada resistencia a los betalactámicos.

También pueden hiperexpresarse otros genes de resistencia como los que regulan la función de las bombas de expulsión.

Otros mecanismos. También deben considerarse los efectos poblacionales bacterianos como sucede cuando existe una elevada concentración de microorganismos productores de una enzima inactivante que se excreta al exterior, lo que conlleva un incremento de la concentración de la enzima alrededor de las células bacterianas y por consiguiente una elevada resistencia o cuando se forma una biopelícula que dificulta la penetración de los antibióticos.

Mecanismos de resistencia a los principales antibacterianos

En la **tabla 42-1** se ha resumido de forma somera los mecanismos de acción y de resistencia a los principales grupos antibacterianos.

Resistencia a los betalactámicos

Se produce esencialmente por tres mecanismos: *1)* hidrólisis enzimática; *2)* modificación de la diana, y *3)* disminución de la permeabilidad.

Mecanismo enzimático. El principal mecanismo de resistencia a los betalactámicos en las bacterias gramnegativas es la producción de betalactamasas. Estas enzimas se excretan al espacio periplásmico, donde hidrolizan el antibiótico impidiendo que alcance a las PBP y actúe bloqueando la síntesis de la pared bacteriana. Este mecanismo también se encuentra en las bacterias grampositivas, aunque con menor frecuencia; un ejemplo entre estas es la betalactamasa (penicilinasa) de los estafilococos que es excretada al exterior de la célula bacteriana.

El espectro de actividad de las betalactamasas sobre los antibióticos betalactámicos es muy variable, siendo de destacar por su interés clínico:

- Las betalactamasas de espectro reducido (tipo TEM-1, TEM-2 y SHV-1), que son activas esencialmente frente a las penicilinas y son sensibles a la acción inhibitoria del ácido clavulánico. Destacan por su amplia difusión en numerosas especies bacterianas de interés clínico como *S. aureus*, gonococo, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*.
- Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) por su actividad frente a todos los betalactámicos, excepto los carbapenémicos (imipenem y otros) y las cefamicinas (cefoxitina). Estas betalactamasas son sensibles a la acción inhibidora del ácido clavulánico.
- Las betalactamasas de clase C que no son inhibidas por el ácido clavulánico, confieren resistencia a todos los betalactámicos excepto a las cefalosporinas de cuarta generación y a los carbapenémicos.
- Las carbapenemasas, que actúan sobre los carbapenémicos, pero pueden conferir resistencia a todos los betalactámicos.

Modificaciones de la diana. Prácticamente todas las bacterias tienen entre tres y ocho PBP que son enzimas que participan en la biosíntesis de la pared bacteriana y son las dianas sobre las que actúan los betalactámicos. La resistencia suele producirse por mutaciones que comportan modificación de las PBP que pierden su afinidad para el betalactámico, pero continúan su actividad biosintética de la pared, o por la adquisición de fragmentos exógenos de DNA, incorporados por transformación, provenientes de otras bacterias que codifican PBP con baja afinidad por los betalactámicos. Este mecanismo de resistencia por modificación de la diana es más frecuente en las bacterias grampositivas. Tres ejemplos de este mecanismo son: *1)* las mutaciones de la PBP5 en *Enterococcus faecium* que le confieren resistencia a la ampicilina; *2)* los estafilococos resistentes a la meticilina (MRSA) debido a la incorporación de genes de origen exógeno que codifican la PBP2a que tiene baja afinidad para todos los betalactámicos, y *3)* los neumococos resistentes a la penicilina que incorporan por transformación fragmentos de DNA, procedentes de estreptococos del grupo viridans, que codifican PBP de baja afinidad para las penicilinas.

Disminución de la permeabilidad. Las enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* pueden presentar resistencia a los betalactámicos por pérdida o disminución de la expre-

SECRETARÍA DE Estudiantes
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 42-1

Mecanismos de acción y resistencia de los principales grupos antibacterianos

Antibiótico	Mecanismo de acción	Mecanismo de resistencia
Betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos)	Unión a las PBP y bloqueo de la síntesis de la pared bacteriana	• Alteración de la diana (PBP) • Producción de betalactamasas • Expulsión activa • Disminución de la permeabilidad
Glucopéptidos (vancomicina)	Unión al D-alanil-D-alanina terminal del pentapéptido precursor de la pared y bloqueo de la síntesis de la pared bacteriana	• Alteración de la diana • Secuestro del antibiótico
Fosfomicina	Bloqueo de la síntesis de la pared bacteriana	• Bloqueo de la penetración por carecer del sistema de transporte (mutaciones espontáneas)
Polimixinas (colistina)	Desestabilización de la membrana celular	• La adquisición de resistencias es poco frecuente y los mecanismos implicados poco conocidos
Lipopéptidos (daptomicina)	Despolarización de la membrana celular	• El desarrollo de resistencias es raro
Aminoglucósidos (estreptomicina, gentamicina)	Inhibición de la síntesis proteica en los ribosomas	• Producción de enzimas inactivantes (acetil, nucleotidil y fosfotransferasas) • Modificación o protección por metilación del ribosoma
Macrólidos (eritromicina) **Lincosamidas** (lincomicina)	Inhibición de la síntesis proteica en los ribosomas	• Alteración de la diana (mutaciones) • Producción de enzimas modificadoras de la diana (metilasas) • Mecanismos de expulsión activa • Inactivación enzimática
Oxazolidinonas (linezolid)	Inhibición de la síntesis proteica en los ribosomas	• Alteración de la diana
Tetraciclinas	Inhibición de la síntesis proteica en los ribosomas	• Mecanismos de expulsión activa • Protección de la diana • Inactivación enzimática
Glicilciclinas (tigeciclina)	Inhibición de la síntesis proteica en los ribosomas	• Bombas de expulsión inespecíficas diferentes a las que afectan a las tetraciclinas
Cloranfenicol	Inhibición de la síntesis proteica en los ribosomas	• Producción de enzimas inactivantes (cloranfenicol acetiltransferasas)
Ácido fusídico	Inhibición de la síntesis proteica	• Mal conocidos
Mupirocina	Inhibición de la síntesis proteica	• Alteración de la diana
Rifamicinas (rifampicina)	Inhibición de la RNA-polimerasa	• Alteración de la diana • Inactivación enzimática
Quinolonas (ácido nalidíxico, ciprofloxacina)	Inhibición de la replicación por acción sobre las topoisomerasas	• Alteración de la diana (GyrA, GyrB, ParC o ParE) • Protección de la diana (Qnr, ...) • Mecanismos de expulsión activa • Disminución de la permeabilidad • Inactivación enzimática (acetilasa)
Sulfamidas	Interfieren en el metabolismo de los folatos	• Adquisición de enzimas de menor afinidad
Diaminopirimidinas (trimetoprim)	Interfieren en el metabolismo de los folatos	• Adquisición de enzimas de menor afinidad
Nitroimidazólicos (metronidazol)	Desestructuración del DNA	• Mutaciones que disminuyen la capacidad de reducir el antimicrobiano
Nitrofuranos (nitrofurantoina)	Inhibición de la síntesis de DNA, RNA y proteínas por varios mecanismos	• Desconocido

Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

sión de porinas. Un ejemplo es la pérdida de sensibilidad a algunos carbapenémicos en *P. aeruginosa* al perderse la expresión de la porina OprD.

Resistencia a los glucopéptidos

El peptidoglucano de la pared bacteriana está formado por largos filamentos de polisacáridos unidos entre sí por cortos péptidos formados por 4 o 5 aminoácidos (v. **Figura 11-4**). Los antibióticos glucopeptídicos (vancomicina, teicoplanina) se unen a los péptidos en su aminoácido terminal, bloqueando la acción de las PBP que es incorporarlos a la pared bacteriana, por lo tanto impiden la formación de un peptidoglucano normal y estable, lo que acarrea la muerte bacteriana.

Cuando el péptido experimenta una modificación del aminoácido terminal que comporta una gran disminución de la afinidad por la vancomicina, ésta no es capaz de unirse a él y bloquear la incorporación del péptido a la pared por lo que las bacterias adquieren resistencia.

En la síntesis natural de estos pentapéptidos intervienen unas enzimas denominadas ligasas que actúan específicamente incorporando los dos péptidos terminales del pentapéptido a los que se une al antibiótico.

Cuando una bacteria adquiere los genes plasmídicos *vanA* o *vanB* se sintetizan unas ligasas VanA y VanB respectivamente, que incorporan unos dipéptidos terminales diferentes de los naturales de muy baja afinidad por estos antibióticos. Hasta el momento estos genes se han detectado mayoritariamente en los enterococos.

Existe otro gen *vanC* que actúa como los anteriores, pero es cromosómico y comporta la resistencia natural de *Enterococcus casseliflavus* y *E. gallinarum* a estos antibióticos.

También se han descrito escasas cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la vancomicina y teicoplanina por adquisición del gen *vanA* proveniente de enterococo.

Resistencia a los aminoglucósidos

El mecanismo de resistencia más frecuente es la producción de enzimas que inactivan a los aminoglucósidos de las que existen tres tipos: las acetiltransferasas, las adeniltransferasas y las fosforilasas. La acetilación, adenilación o fosforilación de los aminoglucósidos comporta su inactivación. Los genes que codifican estas enzimas están vehiculados por plásmidos y trasposones.

Otros mecanismos de resistencia se deben a mutaciones cromosómicas que producen cambios en la zona del ribosoma a la que se unen los aminoglucósidos y a alteraciones de la permeabilidad o por expulsión activa que en general comportan resistencia de bajo nivel.

Resistencia a los macrólidos, las lincosamidas y las estreptograminas (MLS)

La resistencia a estos antibióticos se debe a una modificación enzimática del ribosoma por acción de una metilasa, que incorpora un radical metilo (–CH3) en el lugar del ribosoma al que se unen los macrólidos. En efecto, algunos microorganismos han adquirido los genes *erm* que codifican una enzima que metila una adenina del RNA ribosomal, alterando la subunidad 50S e impidiendo la unión a ella de los macrólidos, las lincosamidas o la estreptogramina B. Esta metilación confiere resistencia a todos estos antimicrobianos (fenotipo MLS_B). La producción de la metilasa puede ser: *a)* inducible, cuando solo se producen cantidades elevadas de enzima por la acción inductora del antibiótico, o *b)* constitutiva caracterizada por una producción basal de metilasa elevada. Las cepas con fenotipo inducible mutan fácilmente a fenotipos constitutivos mediante cambios en la región del genoma reguladora de su expresión.

La resistencia a los macrólidos por mecanismo de expulsión se ha descrito en los estafilococos (mecanismo codificado por genes *mef*), y confiere resistencia a los macrólidos y estreptograminas (fenotipo MS). En los estreptococos también se ha descrito un mecanismo de resistencia por bombas de expulsión, que confiere el denominado fenotipo M, que solo afecta a los macrólidos de 14 y 15 átomos de carbono (eritromicina y azitromicina, respectivamente).

Algunas enterobacterias y estafilococos pueden producir una esterasa que hidroliza el anillo lactónico de los macrólidos. Se han detectado dos tipos de esterasas codificadas por *ereA* y *ereB*. En este caso, a diferencia de las metilasas, la resistencia no es cruzada para todos los antibacterianos del grupo MLS_B.

Resistencia a las quinolonas

El principal mecanismo implicado en la resistencia a las quinolonas es la modificación de sus dianas, que son las topoisomerasas (la DNA girasa, formada por las subunidades GyrA y GyrB y la topoisomerasa IV, formada por las subunidades ParC y ParE). Estas modificaciones que disminuyen su afinidad por las quinolonas, se deben a mutaciones puntuales de los genes que codifican estas topoisomerasas.

La resistencia a las quinolonas por disminución de la permeabilidad y por expulsión activa son otros de los mecanismos conocidos que frecuentemente van asociados, aunque confieren una resistencia de bajo nivel. En estos casos la resistencia es fruto de mutaciones en los genes que codifican las proteínas de membrana externa (porinas) a través de las cuales penetran las quinolonas y mutaciones en los genes reguladores de la expresión de las bombas de expulsión.

Recientemente, se ha documentado la resistencia de bajo nivel a las quinolonas mediada por plásmidos y debida a mecanismos diferentes de los señalados anteriormente.

Resistencia a las sulfamidas y al trimetoprim

Las sulfamidas y el trimetoprim actúan secuencialmente compitiendo con los sustratos naturales de la vía me-

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

tabólica de los folatos que da lugar a la síntesis de las purinas que son los precursores de los ácidos nucleicos (v. **Figura 12-6**). La resistencia a las sulfamidas y al trimetoprim puede deberse a la hiperproducción de las enzimas dihidropteroato sintetasa y dihidrofolato reductasa a las que se unen, respectivamente, los dos antimicrobianos, existiendo suficiente cantidad de enzima libre para realizar su función fisiológica. La resistencia también puede deberse a la adquisición de genes *dhps (sul)* y *dhfr*, que codifican las enzimas señaladas con una baja afinidad por el respectivo antimicrobiano.

Resistencia a cloranfenicol

Se debe fundamentalmente a la producción de cloranfenicol-acetiltransferasas, que son enzimas que inactivan al antibiótico al acetilarlo; estos genes están vehiculados por plásmidos y transposones.

Resistencia a las tetraciclinas

En la mayoría de los casos se debe a mecanismos de expulsión activa o a la producción de proteínas, codificadas por los genes *tet*, que al unirse al ribosoma modifican la configuración de éste e impiden la unión del antibiótico, bloqueando por tanto su acción.

La tigeciclina, relacionada químicamente con las tetraciclinas, evade la mayoría de mecanismos de resistencia descritos hasta el momento para estos antibióticos, aunque se ha detectado resistencia por la acción de bombas de expulsión inespecíficas.

Resistencia a la rifampicina

Los mecanismos que confieren resistencia a la rifampicina van asociados a mutaciones puntuales en el gen *rpoB* que codifica la subunidad β de las RNA-polimerasas bacterianas que dan lugar a la síntesis de una RNA-polimerasa de baja afinidad a la rifampicina.

Resistencia al linezolid

El linezolid actúa uniéndose a una región del 23S rRNA bloqueando la formación del complejo de iniciación. La resistencia se debe a mutaciones en los genes que codifican la subunidad 23S rRNA o la proteína ribosomal L4.

Genes y resistencia

Como se ha podido ver en los parágrafos precedentes, uno de los factores genéticos que dan lugar a resistencia son las mutaciones, que pueden modificar una diana

RECUADRO 42-1
Elementos genéticos móviles

Para poder entender la gran variabilidad existente en el mundo procariota y la capacidad de adaptación de las bacterias al medio ambiente, deben comprenderse los procesos de intercambio de genes, que conducen a la creación en las bacterias de diferentes combinaciones, para ofrecer a la selección natural un abanico muy amplio de fenotipos entre los que escoger los más adaptados.

En referencia concreta a los genes de resistencia cabe señalar que estos se localizan generalmente en unidades genéticas como los integrones, los transposones y los plásmidos. Por otra parte los procesos que permiten intercambiar estos y otros fragmentos genéticos entre las bacterias y por tanto facilitar su difusión son la conjugación, la transformación y la transducción (**Recuadro 42-2**).

Permítanos presentar a la pieza genética móvil más simple: las secuencias de inserción (IS); tienen una estructura extremadamente sencilla ya que están formadas por dos secuencias repetidas invertidas de unos 20 pares de bases cada una con un único gen intercalado entre ellas que codifica una transposasa, que es la proteína necesaria para su movilización; es decir, no portan genes de resistencia; pero son capaces de saltar de una región a otra del genoma bacteriano. Su importancia radica en que cuando se sitúa una IS en cada uno de los extremos de una pieza genética mayor, pueden movilizarla de un lugar a otro del cromosoma o desde el cromosoma a un plásmido y viceversa así como de un plásmido a otro.

De hecho los transposones no son más que dos secuencias de inserción (IS) entre las que se sitúa un número variable de genes diversos, entre los que hay genes de resistencia a los antibacterianos, y como se acaba de señalar las IS facilitan su movilización.

Existe otro grupo de transposones que no están flanqueados por secuencias de inserción sino que solo tienen las secuencias repetidas invertidas, pero poseen los genes necesarios para su transposición (movilización) y también pueden ser portadores de genes de resistencia a los antibacterianos.

Otros elementos relacionados también con los genes de resistencia son los integrones. Estos no son capaces de movilizarse por sí mismos, pero muy frecuentemente están integrados en transposones y por lo tanto éstos se encargan de diseminarlos. Los integrones tienen la capacidad de ir incorporando genes de resistencia, denominados «genes casete», y facilitar su expresión a partir de un promotor fuerte. Los genes casete se van incorporando progresivamente en un lugar de la secuencia del integrón, que es un punto caliente de recombinación denominado *attI*. Curiosamente, el origen de esos genes casete se desconoce.

El buque insignia de las piezas genéticas móviles son los plásmidos que pueden poseer un gran tamaño e incorporar genes de resistencia aislados e integrones portadores de genes de resistencia. Estos integrones pueden localizarse directamente en el plásmido o en transposones que a su vez, como un juego de muñecas rusas, se hallan situados en los plásmidos (pero pueden saltar al cromosoma y viceversa) (**Figura 42-2**).

Los plásmidos pasan de bacteria a bacteria por un proceso de conjugación y lógicamente transfieren todos los genes que portan, los propios así como los de los integrones y los de los transposones acarreados por él.

Cabe señalar que algunos transposones denominados conjugativos pueden pasar por sí mismos de bacteria a bacteria sin ser vehiculados por plásmidos.

Estos elementos y su capacidad de trasferencia son los responsables de la difusión horizontal de las resistencias (**Figura 42-3**).

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

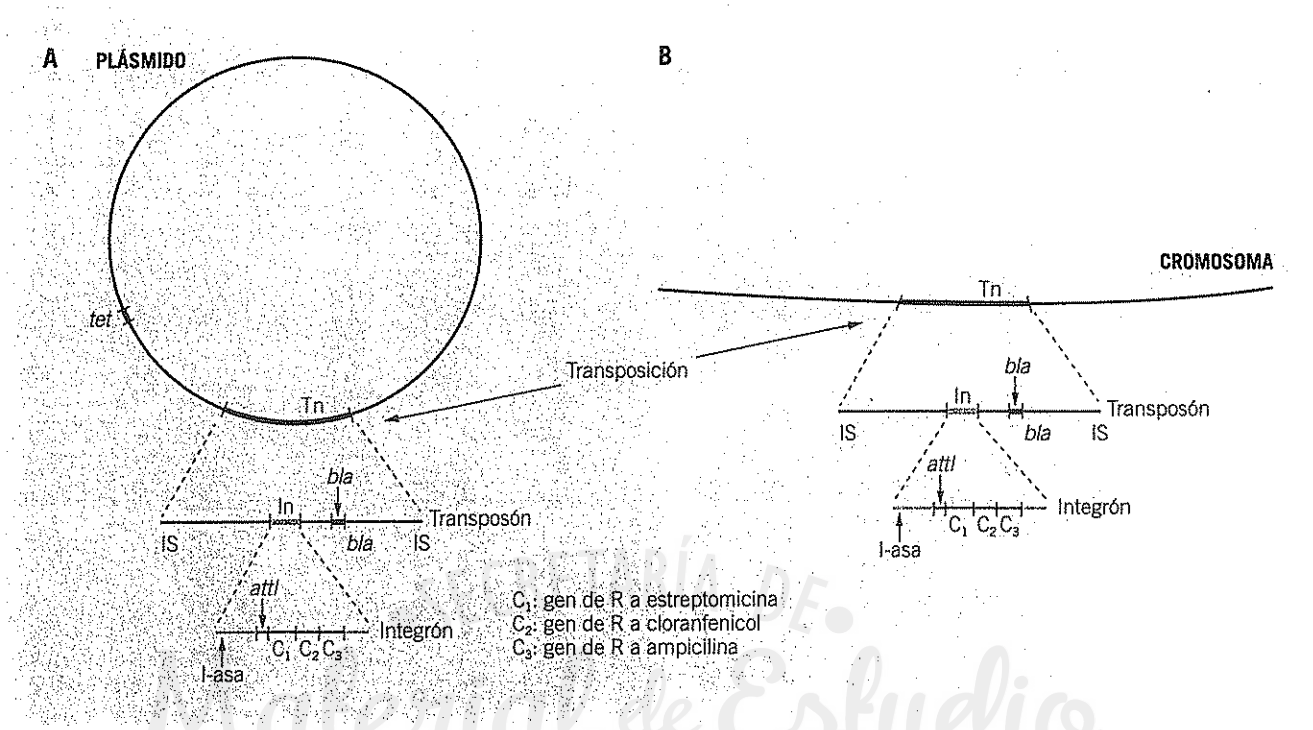


FIGURA 42-2 Plásmidos, transposones e integrones.

A. Los plásmidos son elementos genéticos que pueden contener genes de resistencia, como el gen *tet* (resistencia a tetraciclina); pero también pueden incorporar unidades genéticas autónomas, como transposones (Tn) que pueden incorporar genes de resistencia (en el dibujo resistencia a penicilinas, *bla*). Los transposones pueden vehicular integrones (In). Los integrones tienen una secuencia genética *attI* a la que se incorporan por acción de una integrasa (I-asa) codificada por el propio integrón, diferentes genes de resistencia denominados genes casete (C), cuya procedencia es desconocida. En el dibujo se representa el punto de integración *(attI)* y varios genes casete.

B. Los transposones con toda su carga genética puede saltar de los plásmidos al cromosoma bacteriano y viceversa. Muchos plásmidos y algunos transposones son conjugativos por lo que se transfieren no solo verticalmente sino también horizontalmente.

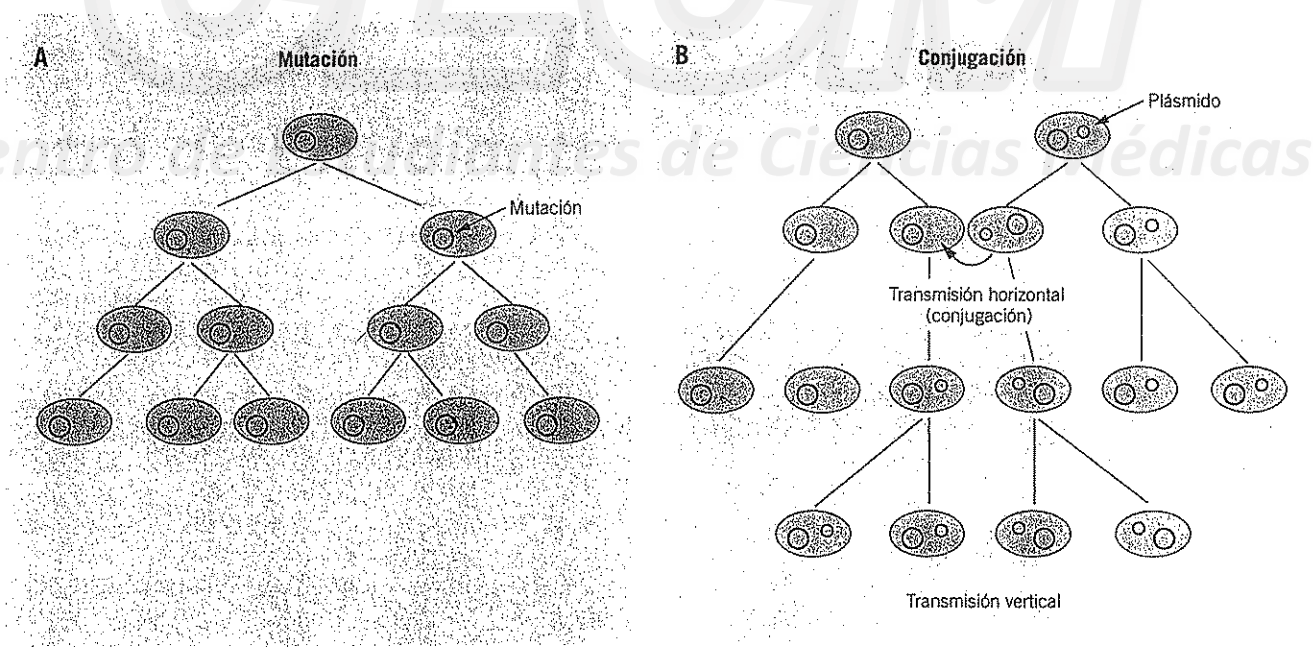


FIGURA 42-3 Representación esquemática de la difusión de la resistencia.

A. Una bacteria puede adquirir resistencia por una mutación puntual en su cromosoma. Estas mutaciones serán transferidas de célula madre a célula hija (transmisión vertical).

B. Si la resistencia se debe a la presencia de un fragmento genético móvil, como un plásmido portador de genes de resistencia, además de transferirse a la descendencia, estos fragmentos genéticos pueden pasar a las células contiguas por conjugación (transmisión horizontal), lo que amplifica la difusión de la resistencia.

SECRETARÍA DE Material de Estudio
-CECM-
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 42-2
Adquisición y difusión de la resistencia a los antibacterianos

Las mutaciones modifican la expresión fenotípica de los genes mutados, por ejemplo, comportan cambios en una PBP, en una proteína del ribosoma o en una topoisomerasa. Las mutaciones que comportan resistencia a los antimicrobianos generalmente lo hacen porque la estructura mutada es una diana para un antimicrobiano, que tras la mutación ha disminuido su afinidad por él. Los genes con mutaciones se transmiten a la descendencia como cualquier otro gen (transmisión vertical) y los microorganismos que las poseen son seleccionados positivamente si estas son beneficiosas en un contexto determinado (Figura 42-3).

Sin embargo, las bacterias también pueden modificar sus caracteres fenotípicos a través del intercambio de genes entre ellas. Estos genes pueden hallarse en plásmidos, transposones, bacteriófagos o incluso en DNA libre. El intercambio de genes se produce por diferentes mecanismos que permiten transferir estas piezas genéticas entre bacterias. Estos mecanismos son la conjugación (por la que se transfieren plásmidos), la transformación (mediante la que se transfiere DNA libre) y la transducción (en la que la transferencia se efectúa a través de fagos). Cuando se transfieren de una a otra bacteria genes de resistencia u otros mediante estos procesos, se produce una transmisión horizontal de los mismos, posteriormente estas piezas genéticas también pasarán a las células hijas por lo que se producirá su transmisión vertical.

Conjugación. Los plásmidos son fragmentos de DNA autónomos, autorreplicativos, que contienen genes que no son vitales para la célula. Sin embargo, algunos genes codifican funciones que pueden suponer una ventaja selectiva para el microorganismo en determinados ambientes, como es el caso de los genes de resistencia a los antimicrobianos. Los plásmidos pasan de una bacteria a otra por el mecanismo de conjugación. La bacteria dadora se une a la receptora y a través de un aparato de conjugación transfiere a la bacteria receptora una de las cadenas del DNA plasmídico. Tanto la cadena que permanece en la bacteria dadora como la que entra en la receptora se duplican, disponiendo finalmente cada bacteria de un plásmido completo (Figuras 42-3 y 9-11).

Transformación. En la transformación el DNA liberado al medio, proveniente de bacterias lisadas, pasa al interior de otras bacterias. El fragmento de DNA incorporado se intercambia con su homólogo del cromosoma y si provenía de una bacteria resistente puede codificar proteínas que confieran resistencia (v. Figura 9-10).

La resistencia del neumococo a las penicilinas se debe a la adquisición, por el mecanismo de transformación, de fragmentos de DNA libres, provenientes de otros microorganismos, especialmente de estreptococos viridans portadores de genes que codifican PBP de baja afinidad para los betalactámicos. Si uno de esos fragmentos captado es incorporado por recombinación al genoma bacteriano, genera un gen denominado «en mosaico», porque tiene fragmentos propios y fragmentos exógenos que en conjunto codifican una PBP de menor afinidad por la penicilina, lo que comporta la resistencia.

Transducción. Otro mecanismo que tienen las bacterias para transferir su material genético es la transducción. La transducción consiste en la vehicularización de un fragmento de DNA por bacteriófagos. Cuando el genoma de un bacteriófago se integra en el genoma de la bacteria, adquiere el estado lisogénico, es decir se replica sincrónicamente con ella y la bacteria expresa algunos de los genes del fago (genes de resistencia, toxinas y otros). El fago puede reactivarse pasando al estado lítico en el que después de desprenderse del cromosoma bacteriano se multiplica y sale de la bacteria después de lisarla. Los fagos al reactivarse y desprenderse del cromosoma de la bacteria, pueden incorporar fragmentos del cromosoma bacteriano adyacentes a él. Si el fragmento incorporado es un gen de resistencia, cuando el fago infecte a otra bacteria este gen puede expresarse e incluso transferirse al cromosoma de la nueva bacteria.

Uno de los ejemplos clásicos de transferencia de la resistencia por transducción es el de los genes de resistencia a la penicilina en *S. aureus*. En este caso el bacteriófago incorpora y contribuye a la difusión de plásmidos de pequeño tamaño, portadores del gen que codifica una penicilinasa. También se han encontrado genes de resistencia a betalactámicos (betalactamasas) en fagos aislados de aguas residuales humanas.

disminuyendo su afinidad por el antibiótico o hacer que un promotor resulte más activo (promotor fuerte) incrementando la producción de una enzima inactivante.

El otro gran mecanismo es la adquisición de material genético exógeno portador de genes de resistencia. Las piezas genéticas que pueden ser adquiridas por las bacterias y el mecanismo de adquisición se presenta en los **recuadros 42-1** y **42-2** y en el capítulo 9.

RESISTENCIA A LOS ANTIFÚNGICOS

Ya se ha comentado anteriormente que los fracasos terapéuticos no solo se deben a la resistencia de los microorganismos a los antimicrobianos, sino que también influyen otros factores, como la localización de la infección, la presencia de cuerpos extraños, la virulencia del agente implicado o las alteraciones de los mecanismos de defensa del paciente. Estos aspectos tienen una mayor relevancia en las infecciones causadas por hongos debido a que la gran mayoría de las infecciones fúngicas invasivas ocurren en pacientes inmunodeprimidos, granulopénicos o con dispositivos artificiales y otros factores predisponentes de infección.

Los mecanismos de resistencia a los antifúngicos no han sido tan estudiados como en las bacterias y frecuentemente la resistencia es multifactorial; aunque por lo conocido hasta la actualidad los genes que confieren resistencia no se localizan en elementos móviles y no hay, por tanto, transmisión horizontal.

Por otra parte, las técnicas para el estudio de la sensibilidad en los hongos no están suficientemente estandarizadas para todos ellos.

En la **tabla 42-2** se resumen los mecanismos de acción y de resistencia a los principales grupos de antifúngicos.

En los hongos, la resistencia a los polienos como la anfotericina B es poco frecuente y es debida a una disminución del ergosterol de la membrana fúngica, que

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 42-2

Mecanismos de acción y resistencia de los principales grupos de antifúngicos

Antibiótico	Mecanismo de acción	Mecanismo de resistencia
Polienos (anfotericina B)	Fijación e interacción con el ergosterol de la membrana	Disminución del ergosterol total, sustitución por otros esteroles o aumento de los fosfolípidos
Azoles (imidazoles y triazoles)	Inhibición de la síntesis del ergosterol por bloqueo de la lanosterol 14α-desmetilasa	Mutaciones o sobreexpresiones del gen que codifica la lanosterol 14α-desmetilasa Mecanismos de expulsión activa
Alilaminas (terbinafina)	Bloqueo de la síntesis del ergosterol por bloqueo de la escualeno epoxidasa	Mutaciones en el gen que codifica la escualeno epoxidasa
Equinocandinas (caspofungina, micafungina, anidulafungina)	Inhibición de la síntesis de los polímeros de glucano (glucano sintetasa)	Mutaciones o sobreexpresiones de los genes que regulan la vía de síntesis de los glucanos Mecanismos de expulsión activa
Nucleósidos (5-fluorocitosina)	Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos	Mutaciones en los genes que regulan la fosforilación del la 5-fluorocitosina

es la diana sobre la que actúan estos antifúngicos (v. **Figura 24-2**). También puede deberse a su sustitución por otros esteroles, con menor afinidad por el antifúngico, o a un aumento de los fosfolípidos, que disminuye la interacción con la diana.

La resistencia adquirida a los azoles, varía según el agente. Esta resistencia generalmente se debe a la activación de diferentes bombas de expulsión que reducen la concentración del antifúngico disminuyendo su unión a la enzima lanosterol 14α-desmetilasa que es su diana.

Otro mecanismo de resistencia está constituido por las mutaciones puntuales en el gen que codifica la lanosterol 14α-desmetilasa (*erg*11), que la modifican disminuyendo su afinidad por los azoles. También comportan resistencia las mutaciones en los genes reguladores de esta enzima que pueden afectar su expresión o duplicaciones del gen induciendo en ambos casos hiperproducción de la lanosterol 14α-desmetilasa, dando lugar a disminución de la sensibilidad. Se cree que ante la presión selectiva de los azoles, los hongos van adquiriendo estos mecanismos secuencialmente hasta alcanzar resistencias elevadas.

La resistencia de las levaduras a la 5-fluorocitosina suele ser frecuente durante los tratamientos de monoterapia, y se debe a mutaciones en los genes que codifican enzimas que, como la citocina desaminasa y otras, modifican al antibiótico para que pueda actuar.

Las equinocandinas actúan sobre la 1,3-β-D-glucano sintetasa, enzima necesaria para la formación de 1,3-β-D-glucano, que es uno de los principales componentes de la pared fúngica. De forma similar a lo que sucedía con la resistencia a los azoles, los mecanismos de resistencia descritos se relacionan con fenómenos de expulsión activa, y con mutaciones o sobreexpresiones de los genes que regulan la vía de síntesis de glucanos o de su trasporte en la pared. Los hongos carentes de betaglucanos, como los mucorales, o con 1,6-β-D-glucano en su pared, en lugar de 1,3-β-D-glucano, como las diversas especies de *Cryptococcus*, *Fusarium* y otros, presentan resistencia natural a este grupo de antifúngicos.

Finalmente, las resistencias a las alilaminas (terbinafina y otras) parecen deberse a mutaciones en el gen *erg1* que codifica la escualeno epoxidasa, una enzima implicada en la síntesis del ergosterol. Aunque también parecen estar implicadas mutaciones en otros genes relacionados con la síntesis de los esteroles, así como el incremento en las bombas de expulsión (v. **Figura 24-2**).

RESISTENCIA A LOS ANTIVÍRICOS

Los virus están formados por material genético que puede ser DNA o RNA, una cubierta proteica que es la cápside, y en algunos por fuera de la nucleocápside hay una capa lipídica que es la envoltura. Durante la replicación vírica y principalmente en los virus cuyo material genético es RNA se produce un gran número de mutaciones debido a que las RNA-polimerasas no poseen mecanismos para corregir las incorporaciones erróneas de nucleótidos. Además, la alta tasa de replicación de algunos virus determina que muchos de los mutantes que confieren resistencia surgen con gran frecuencia y pueden detectarse en personas infectadas, aun antes de que sean seleccionados por el tratamiento.

En la frecuencia de aparición de estos mutantes resistentes intervienen diferentes factores entre los que cabe destacar:

- La tasa de replicación del virus.
- La frecuencia de mutación.
- Las mutaciones por diana que generan resistencia.
- El antivírico y su farmacocinética.

Actualmente se dispone de antivíricos efectivos contra algunos herpesvirus, el virus de la inmunodeficiencia humana, los virus de las hepatitis B y C y el virus de la

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

gripe, virus respiratorio sincitial y papilomavirus, pero frente a todos los antivíricos han aparecido resistencias.

Virus del herpes simple 1 y 2. Las resistencias a los antivíricos aciclovir, valaciclovir y famciclovir que son análogos de los nucleósidos, se han detectado prácticamente solo en pacientes inmunodeprimidos. Todos ellos actúan inhibiendo la DNA-polimerasa y requieren su activación (fosforilización) por la timidina-cinasa vírica antes de poder ejercer su actividad. Así, el principal mecanismo de resistencia descrito son mutaciones que conllevan la alteración o supresión de la timidina-cinasa. Estas mutaciones no confieren resistencia a los antivíricos que no requieren fosforilización previa como el foscarnet.

Citomegalovirus. La resistencia en citomegalovirus es poco frecuente y de forma análoga a lo que ocurre en los virus del herpes simple se ha descrito en pacientes inmunodeprimidos y/o con tratamientos prolongados. En estos casos la resistencia a ganciclovir se asocia a alteraciones en la fosfotransferasa (UL97) que lo fosforila para que pueda ser activo, pero siguen siendo sensibles al foscarnet y al cidofovir. Se han sugerido otros mecanismos adicionales de resistencia.

Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). La tasa de mutación en el HIV es muy elevada, de 10^{-4}-10^{-5} por nucleótido y ciclo de replicación. Actualmente se han descrito resistencias a todos los antivíricos activos, tales como los inhibidores de la retrotranscriptasa (RT) y los inhibidores de la proteasa.

Las tasas de resistencia entre los diferentes antirretrovíricos son muy variables. Así, la resistencia de alto nivel a análogos de los nucleósidos como la zidovudina aparece a partir de los 6-12 meses de tratamiento mientras que para la lamivudina o la nevirapina aparece en unas semanas. Esto sucede si se administraran en tratamiento único, por eso el tratamiento actual incluye de tres a cuatro antirretrovíricos. Esta resistencia de alto nivel se debe a que la zidovudina y la lamivudina poseen una estructura química muy diferente a la del nucleósido con el que compiten, deoxitimidina y deoxicitosina, respectivamente. Estas diferencias permiten que la RT pueda tolerar un gran número de mutaciones que conlleven una menor afinidad con los antirretrovíricos mencionados, pero manteniendo su afinidad por los nucleósidos naturales. Por el contrario, la didanosina y la zalcitabina al ser muy similares a la deoxiadenosina y a la deoxicitosina, respectivamente, no permiten gran variabilidad en el gen que codifica la RT, puesto que si disminuye la afinidad por los antirretrovíricos probablemente también reducirá su afinidad por los nucleósidos naturales.

En general, las resistencias a los inhibidores de la proteasa son poco frecuentes y requieren mutaciones múltiples (excepto para atazanavir) y las mutaciones son específicas para cada antirretrovírico.

El conocimiento actual del papel que juegan las mutaciones en la resistencia a uno o varios antirretrovíricos hace que se use la secuenciación del genoma del HIV para predecir su sensibilidad (**Figura 42-4**).

Virus de las hepatitis B y C. La lamivudina (también activa contra el HIV), es un análogo de nucleósido, y el adefovir es un análogo de nucleótido, ambos se han utilizado para el tratamiento de la hepatitis B. De forma semejante a lo que sucede con la infección por HIV, también han aparecido resistencias por mecanismos similares, con mutaciones en ciertas regiones de la polimerasa (retrotranscriptasa). La tasa de resistencia aumenta con la duración del tratamiento y estas no son cruzadas entre ambos antivíricos.

La ribavirina es un análogo de nucleósido utilizado para el tratamiento de la hepatitis C, aunque se debe combinar con el interferón pegilado. Si bien se observan fracasos terapéuticos, especialmente con virus de determinados genotipos, no se han documentado mutaciones concretas como responsable de estos fracasos.

Virus de la gripe. La amantadina y la rimantadina son eficaces contra el virus de la gripe A, aunque frecuentemente, durante el tratamiento, se desarrollan resistencias como consecuencia de mutaciones puntuales que comportan cambios en la estructura de la proteína M2 que es la diana de estos antivíricos.

Las resistencias a los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir) utilizados para el tratamiento de la infección por virus de la gripe A y B, se deben a mutaciones de un único nucleótido en el gen que codifica la neuraminidasa. Estas mutaciones únicas son capaces de inducir resistencia de alto nivel.

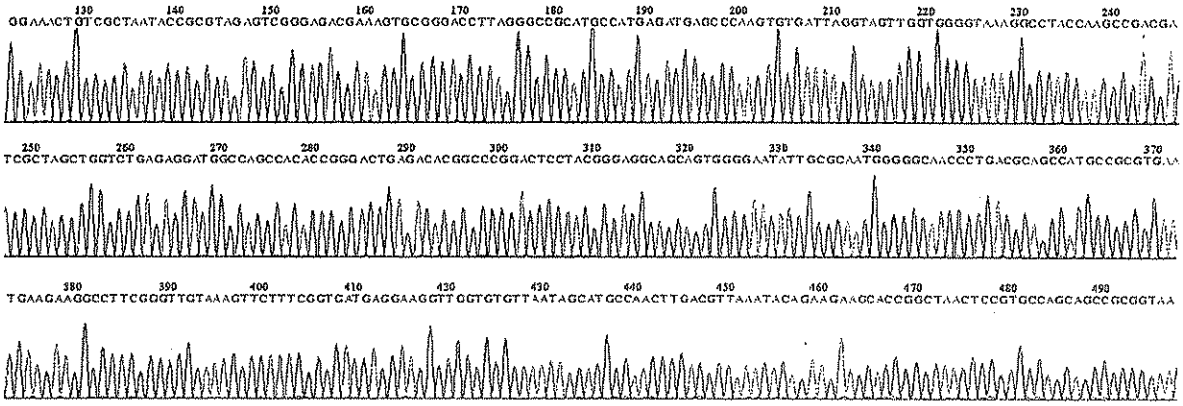
RESISTENCIA A LOS ANTIPARASITARIOS

Antipalúdicos. El fosfato de cloroquina actúa en el interior de la vacuola parasitaria formando complejos hemina-cloroquina que inhiben la transformación de la hemoglobina, que tiene una acción tóxica para el parásito, en compuestos que no son tóxicos. La resistencia se debe a una disminución de la concentración de cloroquina en la vacuola del parásito. Se han sugerido diferentes mecanismos como responsables de este hecho, entre ellos una disminución de la penetración del fármaco y el incremento de su expulsión hacia el exterior de la vacuola.

La resistencia a la quinina, que tiene un mecanismo de acción similar a la cloroquina, se debe a la presencia de mutaciones y/o el incremento en la expresión del gen *pfmdr1*. Este gen codifica la P-glucoproteína homologa 1 (PGH-1) que se encuentra en la membrana de la vacuola y que se encargaría de la expulsión del fármaco al exterior de la misma.

Las sulfamidas y sulfonas actúan en los parásitos como en las bacterias, interfiriendo la formación de fo-

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas



Mutaciones de RT asociadas a resistencia: M41L, A98G, K103N, M184V*, L210W, T215Y*

Inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la RT	Interpretación de las resistencias
Abacavir (ABC)	Resistencia
Didanosina	Resistencia
Lavimudina (3TC)/emtricitabina (FTC)	Resistencia
Estavudina (d4T)	Posible resistencia
Tenofovir (TDF)	Resistencia
Zidovudina (AZT)	Posible resistencia

Inhibidores no nucleosídicos de la RT	Interpretación de las resistencias
Efavirenz (EFV)	Resistencia
Etravirina (ETR)	No hay pruebas de resistencia
Nevirapina (NVP)	Resistencia

Mutaciones de PR asociadas a resistencia: A71V

Inhibidores de la proteasa	Interpretación de las resistencias
Atazanavir (ATV)	No hay pruebas de resistencia
ATV/r**	No hay pruebas de resistencia
Durunavir + Ritonavir (DRV/r)	No hay pruebas de resistencia
Fosamprenavir (FPV)	No hay pruebas de resistencia
FPV/r**	No hay pruebas de resistencia
Indinavir (IDV)	No hay pruebas de resistencia
IDV/r**	No hay pruebas de resistencia
Iopinavir + Ritonavir (LPV/r)	No hay pruebas de resistencia
Nelfinavir (NFV)	No hay pruebas de resistencia
Saquinavir + Ritonavir (SQV/r)	No hay pruebas de resistencia
Tipranavir + Ritonavir (TPV/r)	No hay pruebas de resistencia

** Inhibidores de la proteasa administrados con Ritonavir en dosis bajas como refuerzo farmacológico.

La interpretación de la resistencia se fundamenta en la interpretación de los datos *in vitro* e *in vivo* por parte de un grupo internacional de expertos (Grupo de Consenso), incluidos los datos fenotípicos y de respuesta virológica disponibles desde junio de 2010 para correlacionar las secuencias de la proteasa y la RT con la resistencia de antirretrovíricos. Comprenden las mutaciones primarias y secundarias.

*Los codones marcados con un asterisco guardan relación con los comentarios en cursiva de las secciones sobre detalles de las mutaciones.

FIGURA 42-4 Resistencia a los antirretrovíricos.

En la parte superior se observa un fragmento de las secuencia de nucleótidos del gen de la RT (retrotranscriptasa) de una cepa de HIV-1. En la imagen inferior se observa un informe de las resistencias a los inhibidores de la retrotranscriptasa (análogos o no, de nucleótidos) y de la proteasa.

latos imprescindibles para la biosíntesis de DNA, concretamente inhiben la síntesis de dihidropteroato sintetasa (DHPS) al competir con el *para*-aminobenzoico. La pirimetamina actúa en la misma vía de síntesis de los folatos, pero inhibiendo la dihidrofolato reductasa (DHFR). La resistencia a estos fármacos se debe a mutaciones en los genes que codifican la DHPS o la DHFR respectivamente y son de rápida aparición.

La atovacuona actúa inhibiendo la actividad de las mitocondrias de los protozoos apicomplexa al bloquear la actividad del citocromo. Mutaciones en el gen que codifica el citocromo b puede generar resistencia de forma rápida.

Se han detectado muy escasas resistencias a las artemisininas y no se conoce con precisión el mecanismo de acción de las mismas.

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 42-3

Mecanismos de acción y resistencia de los principales antiparasitarios

Fármaco	Mecanismo de acción	Mecanismo de resistencia
Antipalúdicos		
Cloroquina	Interfiere en la detoxificación del lisosoma formando complejos hemina-cloroquina tóxicos	Reducción de su acumulación por afectación de múltiples genes
Quinina	Similar a cloroquina	Expulsión del fármaco al exterior de la vacuola
Artemisininas	Bloquea el proceso de detoxificación de los derivados tóxicos de la metabolización del heme	No precisado
Sulfamidas Pirimetamina	Interfieren la síntesis de folatos Las sulfamidas inhiben la síntesis de la dihidropteroato sintetasa (DHPS) La pirimetamina inhibe la dihidrofolato reductasa (DHFR)	La resistencia a estos fármacos se debe a mutaciones en el gen que codifica la DHPS o la DHFR respectivamente
Atovacuona	Inhibe la actividad de las mitocondrias	Mutaciones en el gen que codifica el citocromo b
Primaquina	Interfiere el proceso general de óxido-reducción	Se desconoce
Leishmanicidas		
Antimoniales pentavalentes	Bloquean la glucólisis	Disminución de las concentraciones celulares fruto de una mayor expulsión y una menor captación
Anfotericina B	Se fija en el ergosterol provocando la lisis celular	Posibles alteraciones de la estructura de la membrana plasmática
Pentamidina	Actúa, al parecer, inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos y la RNA-polimerasa	Disminución de la penetración del fármaco y incremento de su expulsión
Tripanosomicidas		
Pentamidina	Ver leishmanicidas	
Benznidazol	Inhibe la síntesis de proteínas y de ácidos nucleicos	Desconocido. Posible implicación de diferentes mecanismos de expulsión activa
Antiprotozoarios para tricomonas, giardia y ameba		
Nitroimidazólicos (metronidazol)	Tienen un efecto tóxico sobre el DNA	Menor penetración del fármaco Mutaciones que afectan el proceso de activación del fármaco

Respecto a la primaquina que actúa interfiriendo en el proceso general de óxido-reducción también se han descrito resistencias, pero se desconoce el mecanismo.

Leishmanicidas. Los antimoniales pentavalentes actúan bloqueando la glucólisis y la resistencia se debe a una disminución de las concentraciones celulares fruto de una mayor expulsión y una menor captación del medicamento. La anfotericina B se cree que actúa de forma similar a la que actúa en los hongos, fijándose en el ergosterol provocando la lisis celular. La resistencia es poco frecuente y el mecanismo no está del todo claro, habiéndose observado alteraciones de la estructura de la membrana plasmática.

Finalmente, cabe mencionar que también se utiliza la pentamidina para el tratamiento de la leishmaniasis cuya resistencia se debe tanto a alteraciones en la penetración del fármaco como a bombeo hacia el exterior.

Tripanosomicidas. La pentamidina actúa al parecer inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos y la RNA-polimerasa. Las resistencias probablemente se asocian a una disminución de la penetración del fármaco en la célula fruto de la pérdida de proteínas transportadoras. El benznidazol es el único nitroimidazólico activo frente a *Trypanosoma cruzi* y actúa bloqueando la síntesis de proteínas y de ácidos nucleicos. No se conoce con precisión el mecanismo de resistencia, aunque parecen estar implicados diferentes sistemas de expulsión activa.

En la **tabla 42-3** se recogen los mecanismos de acción y resistencia de los principales antiparasitarios.

Antiprotozoarios para tricomonas, giardia y ameba. Para el tratamiento de los protozoos causantes de infecciones intestinales y urogenitales, como la giardia y las amebas en el primer caso y las tricomonas en el segundo, se utilizan nitroimidazólicos como el metronidazol y otros que tras activarse tienen un efecto tóxico en el DNA del microorganismo. El mecanismo de resistencia suele ser resultado de una menor penetración del fármaco al interior del protozoo o a mutaciones que afectan el proceso de activación del fármaco.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

ASPECTOS DE INTERÉS

- La resistencia frente a los antibacterianos por mecanismo enzimático puede producirse: *1)* porque la enzima hidroliza y destruye el antibiótico; *2)* porque la enzima lo modifica añadiéndole un radical químico que lo inactiva, o *3)* porque la enzima añade el radical a la diana (ribosoma) impidiendo la unión a ella del antibiótico. ¿Puedes poner un ejemplo de cada caso?
- Las porinas son proteínas triméricas situadas en la membrana externa de los bacilos gramnegativos, a través de las cuales pasan diversas sustancias hidrófilas. Su disminución causa resistencia a los antibióticos que penetran a través de ellas. Las bombas de expulsión son sistemas complejos formados por un gran número de proteínas que eliminan al exterior sustancias tóxicas para la bacteria incluyendo antibióticos, haciendo a la bacteria resistente a ellos. ¿Cuál de estos dos sistemas es transmisible a través de plásmidos?
- Hay tres grupos de betalactamasas con un amplio espectro de actividad: las BLEE, las AmpC y las carbapenemasas. ¿Qué espectro tienen y qué microorganismos las producen? ¿Se pueden inhibir con ácido clavulánico?
- La expresión AmpC es variable según la especie de enterobacteria. ¿Puedes poner un ejemplo de bacteria que normalmente la produce en cantidad inoperante y otra en la que su expresión basal es significativa?
- ¿Cómo se separa la doble hélice de DNA para replicarse, que proteínas y enzimas intervienen en el proceso de separación? ¿Qué antimicrobianos actúan a ese nivel y cómo se produce la resistencia frente a ellos?
- ¿Qué genes de resistencia a los antifúngicos se transmiten horizontalmente mediante plásmidos?
- La resistencia a la anfotericina B es muy infrecuente; pero cuando está presente ¿por qué se produce?
- Dada la dificultad para efectuar antibiogramas a los hongos filamentosos, en un caso de infección oportunista por uno de ellos es muy importante disponer de la información relativa a su resistencia natural para orientar su tratamiento. Es un dato que hay que buscar en los libros y artículos de revistas especializados.
- ¿Cómo se produce la resistencia de los antivíricos utilizados para el tratamiento de las hepatitis B y C?
- ¿Es frecuente la aparición de resistencias a los fármacos en el virus HIV? ¿Por qué?
- Describe el mecanismo de resistencia a la cloroquina en *Plasmodium falciparum*.

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 43

Estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos

- Introducción. Sensibilidad y resistencia
- Concentración inhibitoria mínima. Puntos de corte de sensibilidad
- Estudio de la resistencia a los antimicrobianos
- Técnicas de estudio de la sensibilidad de las bacterias
- Estudio de la sensibilidad de bacterias especiales
- Estudio de la sensibilidad de las micobacterias
- Estudio de la sensibilidad de los hongos
- Estudio de la sensibilidad a los antivíricos
- Estudio de la sensibilidad de los parásitos
- Aspectos finales

INTRODUCCIÓN. SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA

Los microorganismos son naturalmente sensibles a unos antimicrobianos y resistentes a otros. Además, la mayoría de ellos pueden adquirir resistencia a antimicrobianos a los que previamente eran sensibles. Por ello una de las actividades más relevantes que se realiza en un laboratorio de microbiología clínica es la de determinar la sensibilidad o la resistencia de los microorganismos a los diferentes antimicrobianos, para orientar el tratamiento antibiótico.

Estos estudios se realizan mediante unas técnicas que en términos genéricos se denomina «antibiograma». Sin embargo, en la práctica este término se aplica a los procedimientos para el estudio de la sensibilidad de las bacterias. Las técnicas para el estudio de la sensibilidad de los hongos se conocen como antifungigrama. Para los virus estas técnicas suelen denominarse pruebas o estudios de sensibilidad a los medicamentos antivíricos.

El estudio de la sensibilidad de las bacterias mediante antibiograma es sencillo y está estandarizado, por ello en la mayoría de los casos cuando se aísla una cepa patógena se estudia su sensibilidad.

Las técnicas para evaluar la sensibilidad de los hongos (antifungigrama) están menos estandarizadas y para los virus las pruebas de sensibilidad son complejas y caras por lo que solo se efectúan en circunstancias determinadas. En la actualidad, en los laboratorios de diagnóstico clínico no se estudia la sensibilidad de los protozoos ni de los helmintos a los antiparasitarios.

CONCENTRACIÓN INHIBITORIA MÍNIMA. PUNTOS DE CORTE DE SENSIBILIDAD

La actividad de un antimicrobiano sobre un microorganismo puede cuantificarse en el laboratorio determinando la concentración inhibitoria mínima (CIM), que se define como la mínima cantidad de antibiótico por unidad de volumen del medio de cultivo, que inhibe el crecimiento bacteriano y se expresa en microgramos de antibiótico por mililitro de medio de cultivo (µg/ml, o su equivalente mg/l). Constituye un parámetro de actividad, ya que, lógicamente, cuanto menor es la cantidad de un antimicrobiano necesaria para inhibir a un microorganismo mayor es su actividad frente a él y viceversa.

Las concentraciones de antibiótico que se obtienen en la sangre y en los tejidos se denominan concentraciones plasmáticas y tisulares respectivamente. Estas concentraciones varían ya que dependen de tres factores:

1. De la dosis del antibiótico.
2. De su difusión a los tejidos y al interior de las células.
3. De la rapidez de su metabolización y eliminación.

Aunque las concentraciones de los antimicrobianos varían en los diferentes tejidos y en el tiempo, no es infrecuente considerar tentativamente a la concentración plasmática máxima, alcanzada después de una dosis estándar del antimicrobiano, como la referencia de la concentración que el antibiótico alcanza en la mayoría de los tejidos, aunque, como se indica más adelante, no en todos.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

La concentración plasmática máxima (Cmáx), como la concentración inhibitoria mínima (CIM) se expresan en microgramos de antibiótico por mililitro de plasma y de medio de cultivo respectivamente, por lo que son valores directamente comparables. De hecho, la concentración inhibitoria mínima comparada con la concentración plasmática es lo que permite establecer, en primera aproximación, si el microorganismo es sensible o resistente a un antimicrobiano, ya que para que sea sensible la concentración plasmática ha de ser superior a la concentración mínima de antibiótico que inhibe al microorganismo. No obstante, este hecho es necesario, pero no suficiente para considerar a un antibiótico activo frente a un microorganismo.

En efecto, para interpretar el significado de la CIM de un antibiótico no basta conocer la Cmáx de dicho antibiótico, por ello se han establecido los denominados «puntos de corte» que son los valores que determinan si la CIM de un de un antibiótico para un microorganismo entra en la categoría de sensible, intermedia o resistente, ya que para fijar el punto de corte se tiene en cuenta no solo la concentración plasmática máxima del antibiótico (Cmáx), sino también otros factores, como son: *1)* los parámetros farmacocinéticos del antibiótico (PK), que hacen referencia a su absorción, su distribución a los diferentes órganos y tejidos y a su eliminación; *2)* la respuesta farmacodinámica del microorganismo (PD) que hace referencia a las características del microorganismo en relación al antibiótico, y *3)* los resultados obtenidos en estudios en los que se evalúa la respuesta clínica.

Es decir que para interpretar el significado de la CIM de cada antimicrobiano para un microorganismo, el valor de la CIM ha de ser comparado con los puntos de corte, con lo que se determinan las categorías clínicas de «sensible», «intermedia» y «resistente».

Los valores de los puntos de corte son determinados por Comités internacionales (CLSI, EUCAST, entre otros) de acuerdo a los diferentes factores que se acaban de señalar.

Por ejemplo, el imipenem para *Escherichia coli* tiene los puntos de corte de ≤2 para sensible y ≥8 para resistente. Por tanto, si el antibiograma indica que la CIM de imipenem para una cepa de *E. coli* es de 0,5 μg/ml, se considerará sensible; si la CIM para otra cepa de *E. coli* es de 4 μg/ml se considerará intermedia y si una tercera cepa de esta especie tiene una CIM de 128 μg/ml se considerara resistente. La categoría sensible predice una buena respuesta clínica, la categoría resistente indica falta de eficacia del antibiótico y a la categoría intermedia se le atribuyen distintos significados: *1)* indica probable respuesta clínica cuando se trata de un antibiótico que puede administrarse a dosis muy altas; *2)* indica una probable respuesta clínica si la infección se produce en un lugar en que el antibiótico se concentra (p. ej., la ampicilina en la orina), o *3)* se desconoce la respuesta que pueda producirse, en cuyo caso sería mejor el nombre de «indeterminada» (**Apéndice 43-1**).

ESTUDIO DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

Aspectos generales

Como se ha señalado previamente, la resistencia se manifiesta por la elevación de la concentración inhibitoria mínima (CIM). Para la determinación de la CIM se utilizan técnicas diferentes según se trate de una bacteria, un hongo o un virus. Estas técnicas, en líneas generales, consisten en enfrentar el microorganismo a diferentes concentraciones de cada antimicrobiano para determinar las concentraciones que inhiben o matan al microbio. Otras técnicas complementarias se utilizan para determinar el mecanismo que causa la resistencia ya que aporta información útil para la selección del antimicrobiano (v. más adelante).

Las técnicas genéticas poseen un valor universal para el estudio de la sensibilidad y la resistencia, porque la resistencia se produce siempre como consecuencia de un cambio en el genoma del microorganismo. Por ejemplo, si una bacteria sintetiza una enzima inactivante de un antibiótico, como una betalactamasa o una acetiltransferasa, es porque la bacteria ha adquirido plásmidos o transposones que acarrean los genes que codifican esas enzimas, o bien si la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana, que es bloqueada por algunos antivíricos, se modifica, disminuyendo su afinidad por esos medicamentos, se produce resistencia y esa modificación tiene lugar por una mutación en el gen que codifica la proteasa.

Por ello, mediante el empleo de sondas genéticas, de técnicas de amplificación o de secuenciación se puede detectar la incorporación de genes o la modificación de un gen causantes de la resistencia sin necesidad de estudiar las concentraciones inhibitorias. Ocasionalmente un gen de resistencia puede no expresarse, por lo que a pesar de su presencia en el microorganismo este permanece sensible.

Los estudios de sensibilidad deben efectuarse únicamente en aquellos microorganismos que desempeñan un papel etiológico en el proceso infeccioso. Este aspecto es particularmente importante en el caso de las bacterias dado que la sencillez de las técnicas de estudio de la sensibilidad puede invitar a un uso irreflexivo de las mismas (**Recuadro 43-1**).

TÉCNICAS DE ESTUDIO DE LA SENSIBILIDAD DE LAS BACTERIAS

En la mayoría de los casos el estudio de la sensibilidad de las bacterias en el contexto de la microbiología clínica se efectúa por medio del antibiograma. El antibiograma puede realizarse mediante técnicas de dilución o de difusión en gradiente que permiten obtener directamente los valores de CIM o bien mediante técnicas indirectas de difusión con discos. Estos métodos se utilizan por ser sencillos y económicos, permitiendo estudiar simultáneamente un gran número de antibióticos.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 43-1
¿Cuándo hacer un antibiograma?

Cuando se aísla una bacteria que está causando un proceso infeccioso ha de hacerse un antibiograma para establecer su sensibilidad y resistencia a los antimicrobianos y poder instaurar el tratamiento basándose en datos objetivos.

El enfoque de esta cuestión es diferente cuando al microorganismo aislado no se le puede atribuir la causalidad del proceso, por tratarse de una bacteria que forma parte de la flora normal o es contaminante accidental del cultivo. En este caso no debe hacerse el estudio de sensibilidad debido a que la información del antibiograma puede sugerir el uso innecesario de antibióticos.

Sin embargo, en algunos contextos de alto riesgo como en las unidades de neonatos o de cuidados intensivos, en los que debido al amplio uso de los antibióticos existe una mayor colonización cutánea, nasal, oral e intestinal de los pacientes por bacterias multirresistentes, se puede estudiar la sensibilidad de cepas aisladas de muestras de la piel, de la mucosa nasal o del tubo digestivo, que no están causando infección, para conocer el número de portadores de bacterias multirresistentes y el perfil de su resistencia, ya que esporádicamente pueden producir infección o incluso pueden causar brotes nosocomiales y su conocimiento permitiría iniciar un tratamiento empírico con mayor probabilidad de éxito.

Además se ha sugerido que en determinados ámbitos de riesgo es útil aislar a los pacientes portadores de bacterias multirresistentes para evitar su difusión. Sin embargo, no existe una opinión unánime respecto al valor de los estudios de vigilancia para el control de la difusión de las bacterias multirresistentes, pudiendo resultar más adecuado dedicar los esfuerzos a extremar las medidas de aislamiento de contacto en toda la población de riesgo (lavado de manos, guantes y bata).

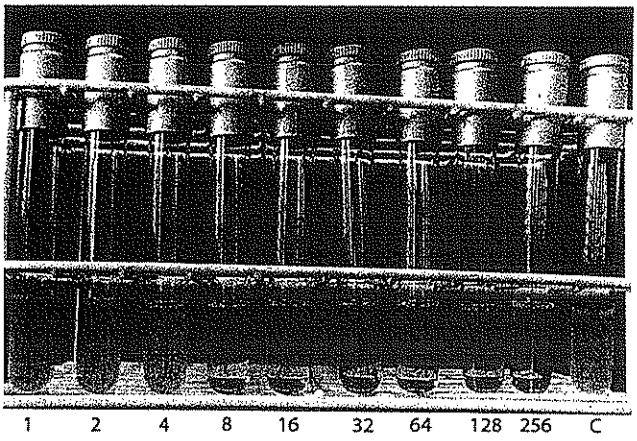


FIGURA 43-1 Antibiograma. Técnica de dilución en medio líquido.

El primer tubo de la derecha es un control de medio sin antibiótico (C) en el que crece la bacteria a estudiar. Los tubos, de izquierda a derecha contienen una cantidad creciente de antibiótico que se expresa en microgramos por ml (µg/ml) o su equivalente mg/l. Puede observarse la inhibición de la bacteria en los tubos con las concentraciones altas de antibiótico. La concentración inhibitoria mínima (CIM, en inglés MIC) es la del tubo con menor cantidad de antibiótico que inhibe a la bacteria, en esta figura 8 µg/ml.

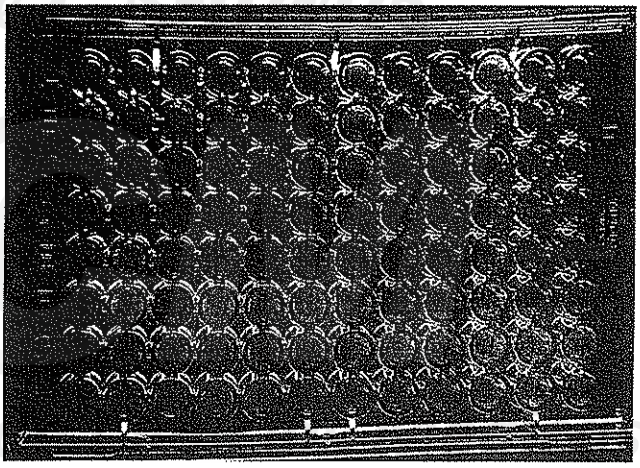


FIGURA 43-2 Antibiograma. Técnica de microdilución.

Existen paneles comercializados, que permiten detectar la concentración inhibitoria mínima por técnica de dilución en caldo. Los pocillos de cada columna contienen, de abajo a arriba, concentraciones crecientes de antibióticos (cada columna corresponde a un antibiótico diferente). Puede observarse el crecimiento y la inhibición en los diferentes pocillos. La concentración inhibitoria mínima para cada columna de antimicrobiano es la del pocillo con menor cantidad de antibiótico que inhibe a la bacteria.

Técnicas de dilución

Las técnicas de dilución en medio líquido pueden realizarse en tubos convencionales o bien en pequeños pocillos contenidos en placas de poliestireno (microdilución).

La técnica de dilución en tubos convencionales se basa en la preparación de una serie de tubos conteniendo cada uno 1 ml de caldo de cultivo adecuado para el crecimiento de la bacteria a estudiar. Un tubo se deja como control de crecimiento (C). En los otros se incorporan cantidades dobles progresivas del antibiótico. Según el ejemplo de la **figura 43-1** en el tubo uno se pone 1 µg/ml de antibiótico; en el tubo dos, 2 µg/ml en el tubo tres 4 µg/ml y así sucesivamente hasta el tubo nueve que contiene 256 µg/ml. A continuación en cada tubo se siembra una cantidad estandarizada de la bacteria.

Tras 18-24 h de incubación en la estufa, en el tubo de control sin antibiótico se observa la turbidez propia del crecimiento bacteriano. En los tubos con menor concentración de antibiótico (p. ej., 1, 2, 4 µg/ml) se observa turbidez por el crecimiento de la bacteria y a partir del tubo cuatro y en los superiores (8, 16, 32, 64, 128, 256 µg/ml), el microorganismo no crece, por lo que el caldo permanece transparente. El tubo con menor cantidad de antibiótico de los que no presentan crecimiento es el que indica la concentración inhibitoria mínima; en el ejemplo, la CIM es de 8 µg/ml.

La técnica denominada de «microdilución» se realiza en paneles de plástico (15 × 10 cm) con columnas de pequeños pocillos que llevan incorporadas cantidades dobles progresivas de antibióticos liofilizados, que permiten cómodamente el estudio en rutina de las CIM de los diversos antibióticos a las bacterias, ya que solo hay que añadir el medio de cultivo y sembrar la bacteria. En esta técnica el crecimiento se observa como un botón en el fondo del pocillo, formado por las bacterias crecidas y sedimentadas (**Figura 43-2**).

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

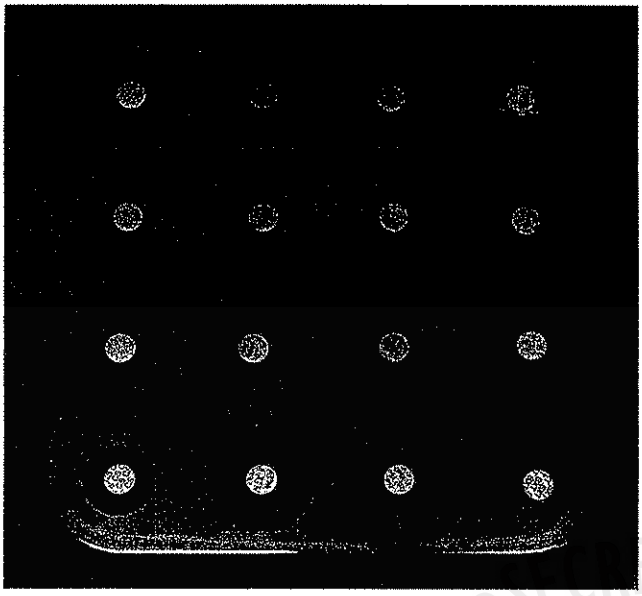


FIGURA 43-3 Antibiograma. Técnica de difusión en agar.

El antibiótico difunde desde los discos creando un gradiente de concentración. Las bacterias sensibles son inhibidas por el antibiótico formando un halo de inhibición. Para un mismo antibiótico, a mayor halo mayor sensibilidad (menor CIM). Los halos de los diferentes antibióticos no son comparables ya que el diámetro de la inhibición depende de la sensibilidad de la bacteria, de la carga del disco y de la capacidad de difusión del antibiótico.

En la actualidad se hallan comercializados diversos equipos semiautomatizados que permiten efectuar cómodamente en rutina las técnicas de microdilución.

Técnicas de difusión

Técnica de disco-difusión. Hasta la aparición en el mercado de los paneles de microdilución para el estudio de la CIM, como el representado en la **figura 43-2**, las técnicas de dilución no se utilizaban en rutina porque la preparación de los tubos con las diluciones de los antibióticos resulta extraordinariamente tediosa. Por ello, para el estudio de la sensibilidad, en los laboratorios de microbiología clínica, durante muchos años, se ha utilizado la técnica de disco-difusión. En la actualidad continúa utilizándose esta técnica por ser informativa y económica.

La técnica de disco-difusión se realiza sembrando la bacteria en la superficie de un medio de cultivo sólido contenido en una placa de Petri y posteriormente depositando sobre el medio discos de papel impregnados cada uno de ellos con una cantidad determinada de antibiótico. El antibiótico difunde radialmente desde el disco en el agar, estableciéndose un gradiente de concentración a su alrededor; la mayor concentración se halla en la proximidad del disco y disminuye hacia la periferia. A continuación se incuban las placas durante 18-24 h apareciendo un crecimiento homogéneo en la superficie del agar, observándose halos de inhibición alrededor de los discos que contienen antibióticos activos frente a la bacteria estudiada (**Figura 43-3**).

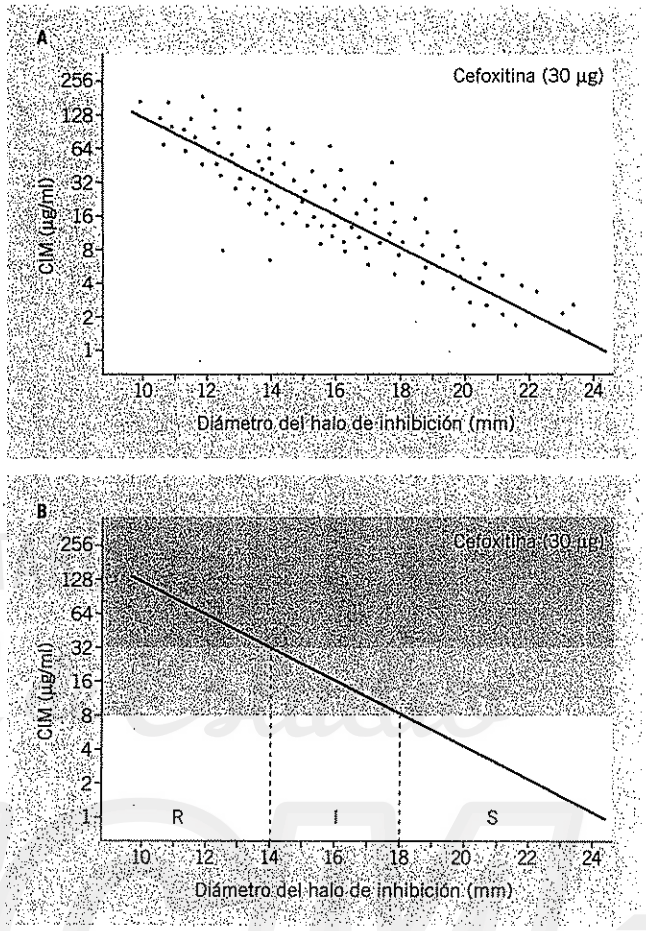


FIGURA 43-4 Línea de regresión.

A. La línea de regresión de un antibiótico correlaciona el diámetro del halo de inhibición de la prueba de disco-difusión con la CIM de las bacterias obtenida por técnica de dilución. La línea se elabora estudiando la sensibilidad de un número representativo de bacterias a un antibiótico por técnica de dilución para conocer su CIM y simultáneamente por técnica de disco-difusión para conocer el diámetro del halo de inhibición. Ello permite obtener una nube de puntos cada uno de los cuales corresponde a una bacteria y señala en la ordenada la CIM y en la abscisa el diámetro de inhibición.

B. Una vez elaborada la línea de regresión, si se conoce el diámetro del halo de inhibición de una bacteria producido por un antibiótico en la técnica de disco-difusión, puede conocerse la CIM para ese antibiótico y por tanto establecer si la bacteria es sensible o resistente al mismo. En esta figura se muestra como ejemplo la línea de regresión de la cefoxitina y los valores críticos que definen la sensibilidad y resistencia para las enterobacterias. Si el halo es de 18 mm o superior la bacteria es sensible y si es de 14 o inferior es resistente.

Los diámetros de los halos se miden en milímetros y los resultados se interpretan en las categorías de sensible, intermedio o resistente según los puntos de corte establecidos. Es obvio que en este caso los puntos de corte no se expresan en µg/ml como valores de CIM, sino en milímetros, en relación al diámetro de los halos de inhibición, aunque lógicamente existe una correlación inversa entre ambos valores: la CIM y el diámetro del halo. En efecto, para un mismo antibiótico, cuanto mayor es el diámetro del halo de inhibición menor es la CIM para el microorganismo, es decir, mayor es su sensibilidad ya que se necesita menor cantidad de antibiótico para inhibirlo.

CECIM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 43-1

Interpretación de los halos de inhibición y las CIM según los puntos de corte de la CLSI (antes NCCLS) de la familia *Enterobacteriaceae*

Antibiótico	Carga del disco	Técnica de dilución CIM (µg/ml)			Técnica de difusión Diámetro del halo (mm)		
		S	I	R	S	I	R
Ampicilina[a]	10 µg	≤8	16	≥32	≥17	16-14	≤13
Piperacilina	100 µg	≤16	32-64	≥128	≥21	18-20	≤17
Cefalotina	30 µg	≤8	16	≥32	≥18	17-15	≤14
Cefoxitina	30 µg	≤8	16	≥32	≥18	17-15	≤14
Cefotaxima	30 µg	≤1	2	≥4	≥26	25-23	≤22
Gentamicina	10 µg	≤4	8	≥16	≥15	14-13	≤12
Amikacina	30 µg	≤16	32	≥64	≥17	16-15	≤14
Ciprofloxacina	5 µg	≤1	2	≥4	≥21	20-16	≤15
Imipenem	10 µg	≤4	8	≥16	≥16	15-14	≤13
Fosfomicina	200 µg	≤64	128	≥256	≥16	15-13	≤12

[a]Los mismos datos para amoxicilina.
Condiciones de trabajo: medio de cultivo: Agar Mueller-Hinton. Inoculo: McFarland 0,5. Incubación: 35 ± 2 °C durante 16-18 h.
CIM: concentración inhibitoria mínima. I: intermedio. R: resistente. S: sensible.

La correlación de los diámetros de los halos de inhibición y las CIM de cada antibiótico se representa mediante líneas de regresión. (**Figura 43-4**).

Existen tablas que correlacionan los dos parámetros, basta medir con un pie de rey el diámetro del halo de inhibición; para deducir de la tabla si ese diámetro cae dentro de la categoría de sensible o resistente, es decir es inferior o superior a los puntos de corte para ese antibiótico.

La técnica no posee suficiente sensibilidad y especificidad para permitir correlacionar cada halo con una CIM precisa sino con una determinada categoría (S, I, R) es decir con diversos valores de CIM (**Tabla 43-1**).

En conjunto es una técnica sencilla, útil y económica. Tiene ventajas adicionales ya que permite efectuar el control de la cantidad de inóculo y su pureza, detectando posibles cultivos contaminados. Además, las interacciones entre los antibióticos, que ponen de manifiesto sinergias y antagonismos entre ellos, así como el aspecto del borde de los halos de inhibición, aportan información adicional para la detección de los mecanismos de resistencia como se muestra en la **figura 43-5**.

La técnica de disco-difusión se utiliza en los laboratorios de diagnóstico clínico para el estudio de la sensibilidad de los estafilococos, los enterococos, las enterobacterias, las pseudomonas y acinetobacter y otros bacilos gramnegativos no exigentes, que constituyen la mayoría de las bacterias aisladas en un laboratorio de microbiología clínica. Sin embargo, no es una técnica adecuada para el estudio de microorganismos exigentes como los estreptococos, el neumococo y las neisserias, ni de bacterias de crecimiento lento como algunas corinebacterias y nocardias o que no crecen en medios convencionales como las micobacterias y los micoplasmas, y tampoco es adecuada para el estudio de las bacterias anaerobias.

Técnica de difusión en gradiente. La técnica de difusión en gradiente es un método alternativo a la microdilución para el estudio cuantitativo de la sensibilidad, ya que permite determinar la CIM por una técnica de difusión en agar de la que cabe destacar su sencillez y buena correlación con la técnica estándar de dilución.

Se realiza mediante una tira de plástico de 5 cm de largo por 5 mm de ancho que incorpora a lo largo de la misma un gradiente predefinido de concentraciones de un antimicrobiano. Siguiendo la metodología de la técnica de disco-difusión, una vez se ha sembrado la placa de agar con el microorganismo, se coloca la tira sobre la superficie produciéndose de forma inmediata una difusión del antibiótico desde el soporte, creándose en el agar contiguo a la tira un gradiente de concentraciones del antimicrobiano.

Tras la incubación de las placas, se puede observar una zona de inhibición elipsoidal y simétrica a ambos lados de la tira. La cantidad de antibiótico indicada en la tira en el lugar de la intersección del halo de inhibición con la tira corresponde a la concentración inhibitoria mínima (**Figura 43-6**).

La gran ventaja de este método es que posee la sencillez de la técnica de disco-difusión, pero ofrece resultados cuantitativos de CIM y permite estudiar con suficiente rigor bacterias que no se pueden estudiar por la técnica de difusión convencional de disco, señaladas en

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

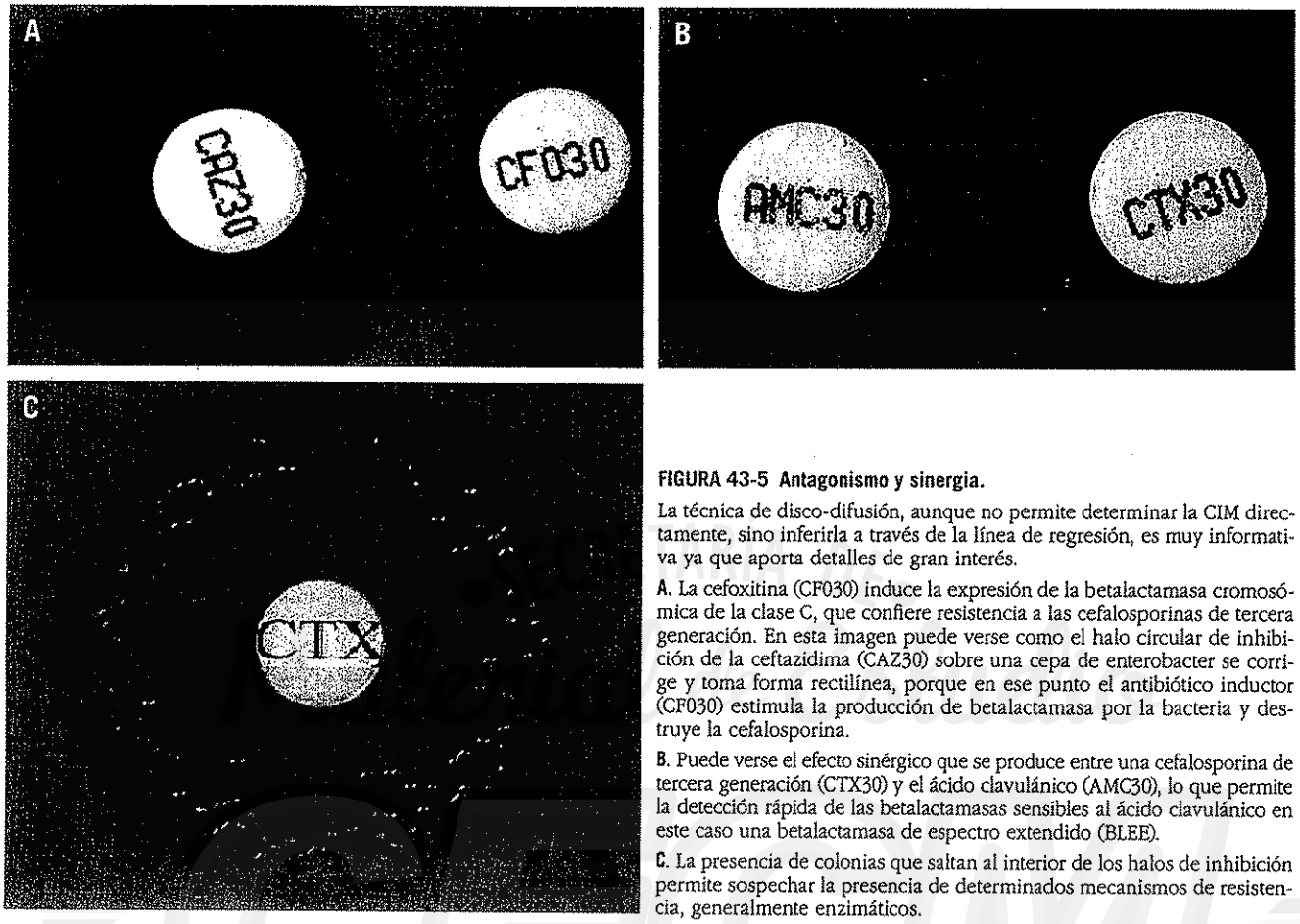


FIGURA 43-5 Antagonismo y sinergia.

La técnica de disco-difusión, aunque no permite determinar la CIM directamente, sino inferirla a través de la línea de regresión, es muy informativa ya que aporta detalles de gran interés.

A. La cefoxitina (CF030) induce la expresión de la betalactamasa cromosómica de la clase C, que confiere resistencia a las cefalosporinas de tercera generación. En esta imagen puede verse como el halo circular de inhibición de la ceftazidima (CAZ30) sobre una cepa de enterobacter se corrige y toma forma rectilínea, porque en ese punto el antibiótico inductor (CF030) estimula la producción de betalactamasa por la bacteria y destruye la cefalosporina.

B. Puede verse el efecto sinérgico que se produce entre una cefalosporina de tercera generación (CTX30) y el ácido clavulánico (AMC30), lo que permite la detección rápida de las betalactamasas sensibles al ácido clavulánico en este caso una betalactamasa de espectro extendido (BLEE).

C. La presencia de colonias que saltan al interior de los halos de inhibición permite sospechar la presencia de determinados mecanismos de resistencia, generalmente enzimáticos.

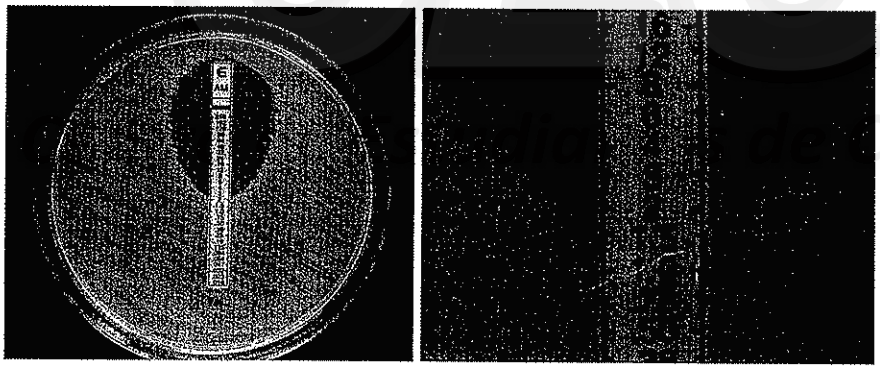


FIGURA 43-6 Antibiograma. Técnica de difusión en gradiente.

La técnica de difusión en gradiente es una prueba con características intermedias entre las técnicas de difusión y dilución A lo largo de la tira hay un gradiente de concentraciones del antibiótico. El microorganismo se siembra en la superficie de una placa con un medio solido, como para una prueba de difusión, y después se deposita la tira sobre el agar. Tras la incubación se produce un halo de inhibición elipsoidal. La concentración inhibitoria mínima viene dada por la concentración de antibiótico en el punto de la tira donde intercepta el halo de inhibición. Para el microorganismo representado la CIM es de 2 µg/ml.

el apartado anterior. Además, proporciona un valor más exacto de la CIM debido a la utilización de un rango más estrecho de diluciones que las dobles progresivas utilizadas en las técnicas de dilución convencionales.

Lectura interpretativa del antibiograma

Existen instrumentos semiautomáticos que realizan la siembra, la incubación y la lectura de los antibiogramas de microdilución y disco difusión Estos instrumentos llevan incorporados programas informáticos que permiten interpretar y en su caso corregir los resultados leídos.

Además la evaluación de los resultados de diferentes antibióticos de una misma familia permite, en muchas ocasiones, a estos instrumentos deducir el mecanismo de resistencia (**Recuadro 43-2**).

Detección de las betalactamasas

Uno de los principales mecanismos de resistencia a los antibióticos betalactámicos es la producción de betalactamasas.

Al estudiar la sensibilidad de las cepas productoras de betalactamasas por técnicas de disco-difusión, el diámetro

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 43-2
Sistema experto

Muchos instrumentos automatizados que se utilizan para sembrar, incubar y leer los antibiogramas (SirScan, Vitek 2, MicroScan, etc.), poseen lo que se ha denominado un «sistema experto». Este sistema es un programa informático *(software)* que interpreta los resultados de los antibiogramas, evaluando conjuntamente los datos obtenidos para todos y cada uno de los antibióticos. La evaluación conjunta de los antibióticos de una misma familia permite, en muchas ocasiones, deducir el mecanismo de resistencia de un determinado microorganismo.

El conocimiento del mecanismo de resistencia deducido por el sistema experto, puede indicar que algunos antibióticos que son activos *in vitro* según criterios basados en los puntos de corte convencionales, no serán activos al administrarlos al paciente, ya que el mecanismo de resistencia –la producción de una determinada enzima, por ejemplo– se expresará más intensamente *in vivo* que *in vitro*.

En un antibiograma, la existencia de una sinergia entre la cefotaxima y el ácido clavulánico indica que la bacteria produce una betalactamasa de espectro extendido (v. Figura 44-4). En esas condiciones aunque el diámetro del halo de inhibición de la cefotaxima caiga dentro del rango de sensible, el sistema la interpreta el resultado como resistente a todas los betalactámicos independientemente de las CIM de esos antibióticos, excepto a la cefoxitina y a los carbapenémicos, que resisten la acción de esta enzima.

La resistencia al ácido nalidíxico se produce por una mutación en la DNA girasa (en *gyr*A) y la resistencia a la ciprofloxacina se produce cuando a esa primera mutación se suma una segunda mutación en la topoisomerasa II (en *par*C). En el caso de un bacilo gramnegativo que el antibiograma convencional indica que es resistente al ácido nalidíxico y sensible a la ciprofloxacina, el sistema interpreta la existencia de una primera mutación en *gyr*A con riesgo de producción de una segunda mutación en *par*C que bastaría para causar resistencia a la ciprofloxacina; por ello para las infecciones sistémicas en las que el tratamiento es prolongado, y por tanto es probable que se produzca y seleccione esa segunda mutación, el sistema experto sugiere responder como resistente a ciprofloxacina.

Otro ejemplo muestra la capacidad del sistema para corregir errores de interpretación; cuando se informa un *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) como sensible a la cefalotina (porque la CIM está en valores de sensibilidad), el sistema experto sugiere informar todos los betalactámicos como resistentes, que es lo correcto, ya que la experiencia clínica indica que las infecciones causadas por esas cepas no responden al tratamiento con betalactámicos.

RECUADRO 43-3
Detección de betalactamasas

Algunas bacterias se vuelven resistentes a algunos antibióticos betalactámicos por producción de betalactamasas.

Los estafilococos, el gonococo y *Haemophilus influenzae* excretan al medio cantidades significativas de estas enzimas de tipo TEM 1 y 2.

En estos casos se puede determinar su producción por técnicas sencillas como la que utiliza nitrocefin, que es una cefalosporina cromogénica que cuando es hidrolizada cambia de color.

Para realizar esta prueba se efectúa una solución de nitrocefin en un tampón que adquiere un color amarillo intenso. A continuación se practica en ella una suspensión espesa del microorganismo. Si se produce la hidrólisis del nitrocefin por acción de una betalactamasa, tiene lugar un cambio del color de la suspensión de amarillo a rojo intenso (Figura 43-7). Existen otras técnicas también muy sencillas para la detección de las betalactamasas producidas por estos microorganismos como la técnica microbiológica de Gots (Figura 43-7).

Estas técnicas no son adecuadas para el estudio de las betalactamasas en las enterobacterias, las pseudomonas y otros bacilos gramnegativos no fermentadores ya que las producidas por estos microorganismos se concentran en el espacio periplásmico y no son secretadas en cantidades significativas al exterior. Para su determinación es necesario lisar previamente la bacteria para liberarlas; pero como este procedimiento resulta excesivamente laborioso para emplearlo en la rutina, se utilizan métodos fenotípicos alternativos.

Estos métodos se basan en la técnica de difusión en agar que permite evidenciar los fenómenos de sinergia o antagonismo que se producen entre los diversos betalactámicos y los inhibidores o inductores de las betalactamasas como se muestra en la figura 43-5.

del halo de inhibición alrededor de algunos betalactámicos está reducido y en las técnicas de microdilución las CIM están elevadas, pero en ocasiones estas modificaciones son mínimas y no entran en la categoría de resistentes, por ello el estudio de la sensibilidad se complementa determinando directamente la producción de betalactamasas.

Las diferentes especies de bacterias productoras de betalactamasas caen en dos categorías *1)* las que excretan al exterior estas enzimas, como los estafilococos y *2)* las que las segregan al espacio periplásmico como las enterobacterias.

Algunas betalactamasas como las de espectro extendido (BLEE), las de tipo AmpC y las carbapenemasas presentan un amplio espectro de actividad y tienen una gran trascendencia epidemiológica por lo que es importante su rápida detección en el laboratorio. La detección fenotípica de estas betalactamasas en los antibiogramas convencionales se basa en la utilización de inhibidores e inductores específicos de cada una de ellas. Estas determinaciones poseen valor presuntivo, que hay que confirmar por técnicas genéticas, pero permiten tomar decisiones provisionales en el momento de obtener el resultado del antibiograma (**Figura 43-5**).

En el **recuadro 43-3** y en la **figura 43-7** se muestran otras técnicas utilizadas para la detección de las betalactamasas.

ESTUDIO DE LA SENSIBILIDAD DE BACTERIAS ESPECIALES

La técnica de disco-difusión no es adecuada para el estudio de la sensibilidad de algunas bacterias. Así sucede con las bacterias exigentes (que requieren medios de cultivos ricos) o de crecimiento lento, como los estreptococos, incluido el neumococo, las neisserias (meningococo y gonococo), las pasteurelas, las corinebac-

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

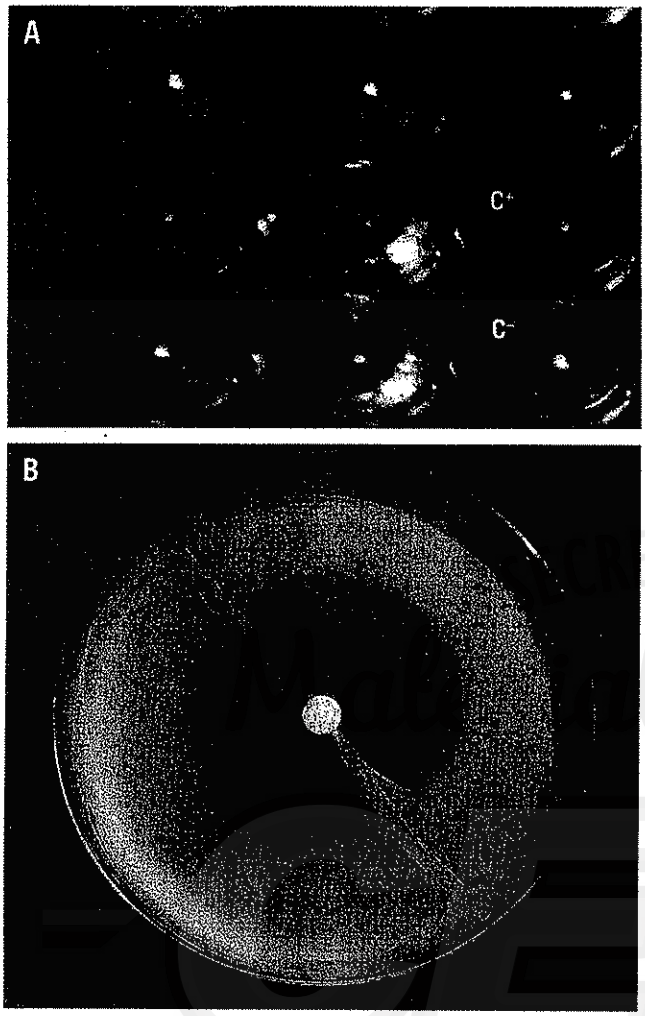


FIGURA 43-7 Técnicas de detección de betalactamasas.

A. El nitrocefin es una cefalosporina cromogénica cuya solución acuosa es de color amarillo y al ser hidrolizado por las betalactamasas adquiere un color rojo. En esta figura se muestra el estudio en micropocillos de cinco cepas problema y dos controles (positivo: C^+ y negativo: C^-).

B. La técnica de Gots (Hodge) se practica sembrando la superficie de una placa de agar con una cepa de *Micrococcus luteus*. En el centro de la placa se dispone un disco de penicilina y se practican estrías radiales con las cepas problema; introduciendo siempre un control positivo y otro negativo. Tras su incubación, las cepas productoras de betalactamasa destruyen la penicilina en el borde del halo de inhibición y permiten el crecimiento del micrococo, tal como se observa en la figura.

terias y las nocardias, así como las bacterias anaerobias estrictas. En estos casos el antibiograma debe efectuarse por técnicas de dilución con paneles de microdilución o por técnica de difusión en gradiente. Los medios de cultivo para estas pruebas deben ser los adecuados para cada bacteria.

Para el estudio de la sensibilidad de las micobacterias se utilizan técnicas específicas como se señala más adelante.

Las espiroquetas, los micoplasmas, las clamidias y las rickettsias son bacterias que para la determinación de su CIM requieren técnicas muy sofisticadas, que no se utilizan en el día a día de un laboratorio de microbiología clínica.

ESTUDIO DE LA SENSIBILIDAD DE LAS MICOBACTERIAS

En las poblaciones de todas las especies bacterianas, desde *Staphylococcus aureus* a *Escherichia coli*, hay un número bajo (10^{-6}-10^{-9}) de células mutantes resistentes a un antimicrobiano. La eliminación de las bacterias sensibles al administrar un antibiótico hace que el escasísimo número de bacterias resistentes que sobreviven sea fácilmente erradicado por las defensas naturales.

Sin embargo, en *Mycobacterium tuberculosis* la proporción de mutantes resistentes a cada fármaco antituberculoso (rifampicina, isoniacida o etambutol) es suficientemente elevada, como para constituir una subpoblación significativa, que puede seleccionarse y multiplicarse al administrar un medicamento antituberculoso.

Este hecho ha comportado dos consecuencias, la primera es que debe administrarse un mínimo de tres fármacos, porque la posibilidad de que una misma bacteria presente tres mutaciones que le haga simultáneamente resistente a los tres es improbable.

En efecto, si en una población de *M. tuberculosis* hay 10^{-3} células resistente a isoniacida, 10^{-4} a rifampicina y 10^{-4} a etambutol, se requiere una población de 10^{11} (100.000 millones) de bacterias en una persona infectada para que se dé la probabilidad de que aparezca una célula con las tres mutaciones y por tanto resistente a los tres fármacos. Ese número de bacterias no existe nunca en una persona infectada.

En segundo lugar, para definir la sensibilidad, además de asumir que las bacterias son inhibidas por las concentraciones de antibiótico que se alcanzan en el foco de infección, debe demostrarse que el número de bacterias resistentes a esas concentraciones es inferior a un número determinado, generalmente el 1% de la población bacteriana.

La sensibilidad de *M. tuberculosis, M. kansasii, M. avium* y otras micobacterias de crecimiento lento, se estudia fundamentalmente por el método de las proporciones en medio líquido.

Esta técnica se desarrolla en frascos con medio líquido (Middlebrook) en el que uno de los frascos sin antibiótico se siembra con un inóculo de micobacterias determinado y los otros frascos, conteniendo cada uno un antibiótico diferente, se siembran con un inóculo 100 veces superior. La multiplicación bacteriana se registra como una curva de crecimiento, mediante instrumentos automáticos que efectúan la incubación y la lectura simultánea. Dado que el inóculo en los frascos con antibiótico es 100 veces superior al del control, de ello se sigue que si la curva de crecimiento en los frascos con antibiótico es igual o superior a la del control es porque hay un 1% o más células resistentes. En este caso la cepa debe considerarse resistente al medicamento antituberculoso.

Esta técnica ha de estar sometida a un control riguroso de inóculo y medios. Este método al estar automatizado posee la ventaja de ser relativamente rápido, pu-

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

diéndose leer los resultados entre 4 y 14 días con una media de 6 días.

Las micobacterias de crecimiento rápido como *M. fortuitum* o *M. chelonae* que crecen en 48/72 h se estudian por técnicas de microdilución en medio líquido o de difusión en gradiente.

Detección molecular de la resistencia a los fármacos antituberculosos. Las cepas de *M. tuberculosis* pueden volverse resistentes a más de un fármaco lo que dificulta el tratamiento. Según los informes de la OMS la resistencia a la rifampicina raramente se encuentra aislada y normalmente indica resistencia asociada a otros fármacos antituberculosos.

La detección directa de *M. tuberculosis* en las muestras clínicas por técnicas moleculares y la detección simultánea en la misma muestra de mutaciones en el gen *rpoB* (RNA-polimerasa subunidad B) asociadas a resistencia a la rifampicina, agilizan enormemente el diagnóstico tanto de cepas sensibles como resistentes, pudiendo obtener los resultados en un tiempo inferior a dos horas. La resistencia a rifampicina u otros fármacos de primera línea obliga a la práctica de estudios de sensibilidad a otros fármacos de primera y segunda línea.

ESTUDIO DE LA SENSIBILIDAD DE LOS HONGOS

Solo se dispone de un número limitado de antifúngicos administrables por vía general, entre los que cabe señalar la anfotericina B, los azoles, las equinocandinas y la fluorocitosina. La sensibilidad de los principales hongos que causan micosis es conocida y las resistencias adquiridas son mucho menos frecuentes que en las bacterias, por lo que el tratamiento se establece empíricamente basándose en estos conocimientos.

Las levaduras presentan resistencia a la anfotericina B muy excepcionalmente y raramente a los azoles.

No obstante, en el género *Candida* existen ciertas especies naturalmente resistentes o con sensibilidad disminuida a algunos azoles como *C. krusei*, *C. glabrata* y *C. tropicalis*. *Candida albicans* es una especie sensible a los imidazólicos en la que puede aparecer resistencia después de tratamientos muy prolongados.

Por otra parte, en algunas infecciones micóticas locales o sistémicas los factores predisponentes de infección y la respuesta inmune son más importantes en la evolución del proceso infeccioso que los antifúngicos, por lo que en estos casos la correlación entre la clínica y los datos del laboratorio es imprecisa, siendo muy difícil evaluar la eficacia clínica del antifúngico (**Recuadro 43-4**).

Los métodos de estudio de la sensibilidad de las levaduras se basan en técnicas de microdilución en medio líquido, semejantes a las utilizadas para el estudio de las bacterias. Estas técnicas han seguido un largo y complejo proceso de estandarización durante más de una década.

RECUADRO 43-4
La regla del 90-60

Esta regla predice que cuando un antibiograma, correctamente realizado e interpretado, indica que un microorganismo es sensible *in vitro* a un antimicrobiano, si se administra este antimicrobiano habrá una respuesta eficaz al tratamiento en el 90% de los casos.

Por el contrario, si el resultado del antibiograma indica que el microorganismo es resistente a un antimicrobiano, tras su administración habrá una respuesta clínica en el 60% de los casos.

Esta regla, que se consideró inicialmente que era aplicable a las infecciones fúngicas actualmente se considera también conceptualmente válida en la mayoría de las infecciones.

Estos hechos, aparentemente paradójicos, se deben a varios factores: *1)* factores dependientes del microorganismo, como son el valor de la concentración inhibitoria mínima, el mecanismo de resistencia, el tamaño de la población microbiana o la formación de biopelículas; *2)* factores dependientes del medicamento, como son la actividad microbicida o únicamente inhibidora, la dosificación inadecuada del antimicrobiano, problemas de distribución tisular o interacciones medicamentosas, y *3)* factores propios del paciente como son el lugar y la gravedad de la infección, la presencia de material exógeno (catéteres, sondas, o material inerte en una herida), la toma incorrecta de los medicamentos (falta de cumplimiento) y por último el estado inmunitario (defensivo) del paciente.

Estos datos hay que tenerlos en cuenta al evaluar los resultados de los estudios de la actividad de un antimicrobiano o de la comparación entre antimicrobianos. Asimismo relativizan el valor de la extrapolación de resultados obtenidos en casos aislados.

En la actualidad existe la posibilidad de estudiar la sensibilidad mediante paneles de microdilución comercializados o por el método de difusión en gradiente que son técnicamente muy sencillos, aunque persisten muchas de las limitaciones señaladas en particular respecto a la interpretación de los resultados (**Figura 43-8**).

El estudio de la sensibilidad de los hongos filamentosos es muy complejo por razón de la estructura del hongo, por la dificultad de estandarizar el inóculo y la dificultad de definir los criterios de lectura e interpretación. Estos estudios solo se efectúan en centros especializados. Por ello, el tratamiento de las infecciones por los hongos filamentosos se basa en los datos históricos de sensibilidad disponibles y en la experiencia clínica previa de la eficacia de los diferentes antifúngicos.

ESTUDIO DE LA SENSIBILIDAD A LOS ANTIVÍRICOS

La mayoría de los antivíricos se utilizan en clínica empíricamente, sin evaluar previamente la sensibilidad del virus causante de la infección. La aparición de cepas resistentes es más frecuente en el curso del tratamiento, de manera que muchos estudios de sensibilidad se

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

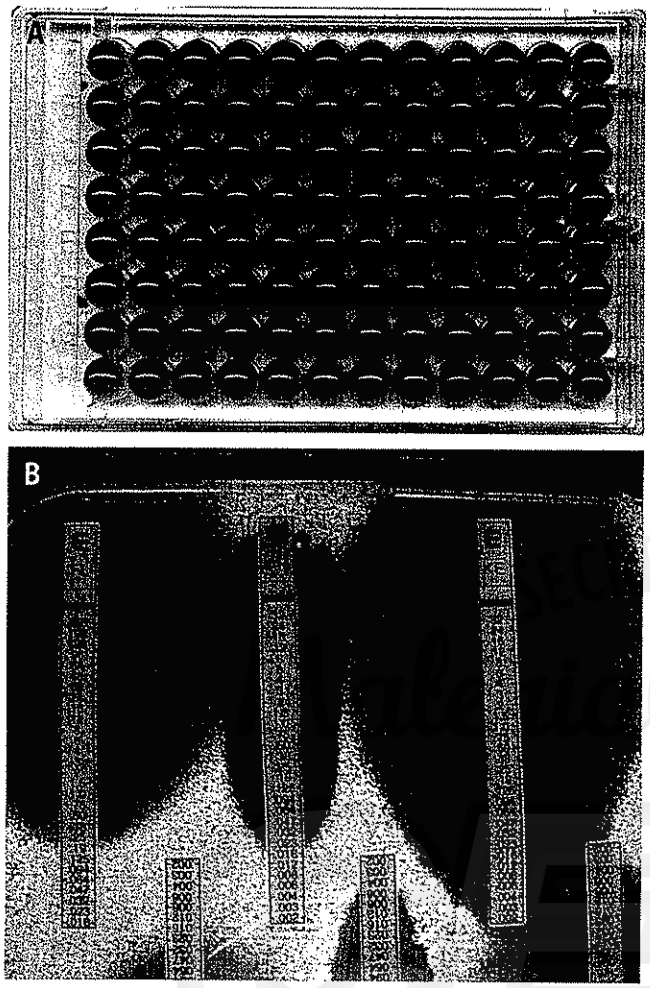


FIGURA 43-8 Antifungigramas.

A. Técnica de microdilución. El panel incluye nueve antifúngicos empleados para el tratamiento de las micosis sistémicas en concentraciones dobles progresivas. El crecimiento del hongo en los pocillos determina un cambio en el color del indicador colorimétrico (azul Alamar), de azul a rosa. El valor de la CIM se define como el primer pocillo en que no existe cambio de color.

B. Técnica de difusión en gradiente. Esta técnica también es adecuada para el estudio de la sensibilidad de las levaduras.

realizan ante el fracaso de la terapéutica. Los estudios de sensibilidad de los virus también se efectúan para conocer la epidemiología global de las resistencias en un área determinada, lo que permitirá orientar el tratamiento empírico basado en datos objetivos.

Para el estudio de la sensibilidad a los antivíricos se utilizan técnicas que permiten comparar la inhibición de la replicación de un virus en un cultivo celular al que se ha añadido un antivírico, en relación a la propagación de esos virus en cultivos sin el antivírico.

Tras la inoculación de una determinada cantidad de virus en un cultivo celular confluente –que forma un tapiz celular– se producen zonas de lisis (placas). En efecto, cada virión inoculado se deposità en una célula en la que penetra, se replica y a la que lisa y se propaga radialmente lisando las células de alrededor para producir las placas de lisis, tantas más cuanto mayor es el número de viriones inoculado. Al incorporar el antivírico al medio de cultivo inhibe la multiplicación del virus, por lo que reduce el número de placas; esta reducción puede cuantificarse, pero para ello las técnicas deben estar rigurosamente estandarizadas. Por todo ello estas técnicas poseen notable complejidad técnica.

La inhibición de la replicación vírica, además de medirse por la inhibición de la acción citopática del virus, cuantificando la reducción del número de placas, como se acaba de señalar, también puede detectarse evaluando la disminución de la síntesis de productos, como proteínas y ácidos nucleicos, específicamente víricos en los cultivos infectados.

En la práctica, los estudios de la sensibilidad se aplican únicamente al virus del herpes simple, varicela-zóster, citomegalovirus, virus de la hepatitis B y virus de la inmunodeficiencia humana.

Como sucede en algunas infecciones fúngicas, al contrastar los resultados de estas pruebas con el curso clínico del paciente tras el tratamiento, se observa que en algunas ocasiones la respuesta clínica final depende tanto o más de la respuesta inmune del paciente que de la acción del antivírico.

Las resistencias a los medicamentos antivíricos dependen de mutaciones que producen cambios en las proteínas (enzimáticas o estructurales) del virus que son dianas para ellos, disminuyendo su afinidad por el antivírico.

Estas mutaciones se producen en zonas hipermutadoras de los genes y muchas de ellas son conocidas.

Por ello, el estudio de la resistencia de los virus se efectúa utilizando sondas genéticas complementarias de la secuencia mutada para detectarlas o bien secuenciando la región hipermutable para detectar la mutación que da lugar a la resistencia. Esta es la técnica utilizada regularmente para el virus de la inmunodeficiencia humana.

Estos métodos genéticos son mucho más sencillos de realizar desde el punto de vista técnico que el antibiograma convencional de reducción de placas (v. **Figura 42-4**).

ESTUDIO DE LA SENSIBILIDAD DE LOS PARÁSITOS

La evaluación *in vitro* o en animales de experimentación de la actividad de los antiparasitarios, requiere técnicas muy complejas, por lo que en la práctica no se estudia individualizadamente la sensibilidad de los parásitos a los antiparasitarios, asumiendo que la mayoría de estos medicamentos poseen una actividad regular y mantenida.

Sin embargo, es bien conocido que en los últimos años se han detectado en algunos protozoos resistencias significativas a los medicamentos de elección; principalmente en *Plasmodium falciparum* a la cloroquina, pero también en *P. vivax* a ese antipalúdico. A pesar de la

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

importancia de estos hechos, no se dispone de pruebas para el estudio de la sensibilidad a los antiprotozoarios por su gran complejidad. El tratamiento racional de una parasitosis se basa – previo conocimiento de las zonas geográficas donde son prevalentes las resistencias del protozoo a los medicamentos de primera elección – en la administración a los pacientes provenientes de esas áreas de los antiparasitarios alternativos pertinentes, y en el cambio de medicación ante un fracaso clínico no justificado por otras razones.

A pesar de que se han descrito resistencias a los antihelmínticos, son mucho más limitadas, por lo que actualmente no constituyen un problema importante en el tratamiento.

ASPECTOS FINALES

La elección de un antimicrobiano para el tratamiento de un paciente con una infección se efectúa tras diversas consideraciones que tienen en el estudio de la sensibilidad de los microorganismos uno de los principales elementos para esa elección, pero no es el único.

También debe tenerse en cuenta los aspectos farmacocinéticos del antimicrobiano y los farmacodinámicos del microorganismo. La toxicidad de los medicamentos y las interacciones entre ellos son aspectos muy importantes. Así mismo las características del paciente, como la edad, los procesos patológicos concomitantes (insuficiencia renal, hepática, etc.) la localización de la infección en relación a la farmacocinética del antibiótico (difusión renal, pulmonar, en el sistema nervioso central, etc.) son elementos esenciales para la elección.

Determinadas situaciones son particularmente difíciles para la toma de decisiones, como cuando no se dispone de estudios de sensibilidad y debe indicarse un tratamiento empírico, para el que es básico conocer la epidemiología de la resistencia de los microorganismos del lugar donde el paciente ha contraído la infección.

Sobre todos estos aspectos sobrevuela la inquietante regla del 90/60 (**Recuadro 43-4**).

ASPECTOS DE INTERÉS

- ¿Por qué métodos se puede determinar la CIM de un antibacteriano para un microorganismo?
- ¿Cuáles son las ventajas del método de disco-difusión para el estudio de la sensibilidad de las bacterias?
- La línea de regresión permite elaborar una tabla (**Tabla 43-1**) que correlaciona los diámetros de los halos de inhibición obtenidos en la técnica de disco-difusión con la concentración inhibitoria mínima. ¿Recuerdas cómo se elabora la línea?
- Señala los grupos de bacterias en los que no puede determinarse la sensibilidad por la técnica del disco-difusión. ¡Ayuda!: hay tres grupos de bacterias que entran en esta categoría. ¿Podrías señalar una bacteria de cada grupo?
- ¿Qué relación cuantitativa ha de existir entre la CIM y la Cmáx para catalogar, inicial y tentativamente, una bacteria como sensible o resistente?
- Además de las categorías sensible y resistente hay una tercera categoría (¡qué es polémica!) denominada intermedia. ¿Qué interpretación se da a esa categoría?
- ¿Por qué en el antibiograma de *Mycobacterium tuberculosis* en medio líquido, en los frascos en los que se siembran las micobacterias a estudiar se inocula un numero de bacterias 100 veces superior al del control?
- ¿Cuándo solicitarías un antifungigrama de *Candida albicans* a los azoles? ¿Y de *Candida krusei*?
- En los hongos filamentosos no se estudia la sensibilidad a los antifúngicos por la complejidad y falta de estandarización de la técnica. ¿Cómo se orienta el tratamiento?
- ¿Cuándo es pertinente estudiar la sensibilidad de los virus a los antivíricos y en que grupos de virus de estudia?

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

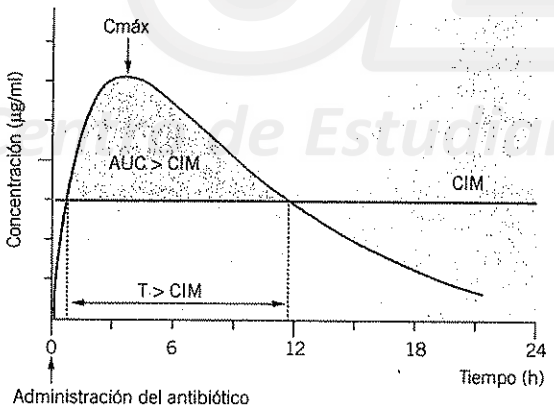
APÉNDICE 43-1
Más allá del cociente Cmáx/CIM: farmacocinética y farmacodinamia

La primera medida de la actividad terapéutica de un antimicrobiano frente a un microorganismo viene dada por la relación entre la concentración máxima alcanzada por el antibiótico en el plasma, tras una dosis estándar, y la concentración inhibitoria mínima (Cmáx/CIM). Es obvio que cuando la Cmáx es inferior a la CIM ese antibiótico no puede utilizarse. Por el contrario, cuando el cociente es positivo (Cmáx ≥ CIM), puede considerarse tentativamente el microorganismo sensible al antibiótico, pero ese dato no es suficiente para establecer la elección ni para optimizar la dosis y la duración del tratamiento.

En efecto, la eficacia clínica del antimicrobiano depende de un conjunto de factores propios del antibiótico (farmacocinéticos: PK) y del microorganismo (farmacodinámicos: PD) que condicionan la elección del antimicrobiano, las dosis y la duración del tratamiento.

La farmacocinética hace referencia a la disposición del fármaco en el organismo desde su administración hasta su eliminación. Se refiere por tanto a los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación que determinan los niveles de concentración de los medicamentos en relación al tiempo.

Los principales parámetros farmacocinéticos para evaluar la eficacia de un antimicrobiano son la Cmáx que es la concentración máxima de antibiótico alcanzada en el plasma tras una dosis de antibiótico; el Tmáx que es el tiempo necesario para alcanzar dicha concentración; la semivida de eliminación o T ½, que es el tiempo que transcurre para pasar desde una determinada concentración plasmática a la mitad, el T > CIM que es el tiempo durante el cual las concentraciones plasmáticas están por enzima de la CIM y el área bajo la curva (AUC), que es el área de la curva que dibujan las concentraciones plasmáticas de antibiótico en el tiempo.



Principales parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos.

Los parámetros más utilizados para evaluar la eficacia de un antimicrobiano son:

Cmáx/CIM que es la relación entre la concentración máxima del antimicrobiano en el plasma y la CIM del antibiótico. Las bacterias con un cociente inferior a 1 han de considerarse resistentes.

T > CIM es el tiempo durante el cual las concentraciones alcanzadas en el suero son superiores a la CIM del antibiótico para la bacteria causante de la infección.

AUC/CIM: es el cociente entre el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas del antimicrobiano y la CIM del antibiótico frente a la bacteria causante de la infección para que exista una efectividad debe ser superior a unos valores determinados.

Otro aspecto a tener en cuenta es la fijación del antimicrobiano a las proteínas plasmáticas. También es esencial el conocimiento de la difusión de los antibióticos a los distintos órganos, tejidos y su penetración al interior de las células, ya que algunos difunden mal al sistema nervioso central, a la próstata o al pulmón y asimismo la difusión intracelular es esencial para los microorganismos que se hallan en esa localización.

La farmacodinamia estudia la respuesta biológica del microorganismo a los antimicrobianos. En este contexto el parámetro más importante es concentración inhibitoria mínima (CIM), la latencia o la muerte por acción del antimicrobiano y el efecto posantibiótico.

Los antimicrobianos en relación a la respuesta farmacodinámica del microorganismo se dividen en dos grandes grupos, los agentes cuya actividad es concentración-dependiente y los que su actividad es tiempo-dependiente. En los primeros la eficacia es mayor cuanto mayor es la concentración del antimicrobiano, debido a que la acción bactericida depende de la concentración de la que también depende el efecto posantibiótico, que hace que el microorganismo quede latente durante un tiempo, aunque el antimicrobiano ya se haya eliminado.

Por el contrario, los agentes tiempo-dependiente basan su eficacia en el tiempo que el microorganismo está expuesto a concentraciones de antibiótico superiores a la CIM, cuanto más tiempo las concentraciones superan la CIM mejor acción.

El índice más importante para predecir una buena respuesta terapéutica en el primer grupo viene dado por un cociente elevado en la relación AUC/CIM, o alternativamente Cmáx/CIM, y para el segundo una T > CIM prolongada o alternativamente un cociente AUC/CIM adecuado.

Todas estas características de la relación PK/PD se tienen en cuenta para establecer los medicamentos de primera elección, las dosis y las pautas de administración de cada antibiótico para cada microorganismo.

Para determinar los puntos de corte de la sensibilidad de las bacterias para cada antimicrobiano (sensible, intermedia, resistente) también se tienen en cuenta la relación PK/PD incluyendo factores específicos como los mecanismos de resistencia y sobre todo la respuesta clínica que confirma o desmiente si las predicciones cuantitativas eran o no adecuadas.

Dra. Dolors Soy
Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Clínic, Barcelona

Patrones de actividad antimicrobiana

	Antimicrobianos	PK/PD[a]
Actividad concentración-dependiente		
Efecto posantibiótico prolongado	Aminoglucósidos Fluoroquinolonas	Cmáx/CIM > 10-12 AUC_{0-24}/CIM > 100-125
Actividad tiempo-dependiente		
Sin efecto posantibiótico	Betalactámico	T > CIM > 60-70% del intervalo de dosificación T > CIM > 90-100% del intervalo de dosificación en inmunodeprimidos
Efecto posantibiótico moderado	Glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina)	AUC_{0-24}/CIM > 350 T > CIM 100%

[a]Parámetros que correlacionan con la eficacia clínica.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 44

Resistencia adquirida en bacterias de relevancia clínica

- Introducción
- Resistencias adquiridas
- Principales microorganismos resistentes. Concepto de multirresistencia
- Tratamiento empírico y tratamiento dirigido

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

INTRODUCCIÓN

La era de los antibióticos ha estado marcada por diversos ciclos en los que han alternado el descubrimiento de nuevos antimicrobianos y la subsiguiente aparición de resistencia a ellos.

En los últimos años, la aparición y difusión de bacterias simultáneamente resistentes a varias familias de antimicrobianos (bacterias multirresistentes) ha creado gran preocupación por la dificultad para el tratamiento de las infecciones que causan y por el peligro de que, si esta tendencia no puede invertirse, se seleccionen microorganismos para los que no se disponga de ningún antibiótico eficaz.

Aunque el término de multirresistente se ha utilizado principalmente para microorganismos típicamente hospitalarios que han desarrollado resistencia a múltiples antimicrobianos, algunos de los cuales son capaces de originar brotes, también hay que considerar a los microorganismos multirresistentes originados en la comunidad.

En este capítulo se revisan los microorganismos multirresistentes con mayor transcendencia clínica, incluyendo tanto los relacionados con la infección nosocomial como por ejemplo *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, enterococos resistentes a vancomicina, enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes, así como los de adquisición en la comunidad como *Streptococcus pneumoniae* y *Mycobacterium tuberculosis*.

RESISTENCIAS ADQUIRIDAS

El número global de microorganismos con resistencia adquirida es consecuencia de varios factores:

- De la emergencia de nuevas cepas resistentes, es decir, la tasa de adquisición de nuevos genes de resistencia.
- De su selección por los antibióticos.
- De la capacidad de difusión de los genes entre las bacterias y de las bacterias entre la población.

Desde la descripción de la resistencia de los estafilococos a la penicilina en la década de 1950, han ido apareciendo resistencias a los fármacos antiestafilocócicos que se iban introduciendo. El problema de la resistencia también se expandió a partir de los 70 entre las bacterias gramnegativas con la descripción de las primeras betalactamasas. De forma paulatina fueron surgiendo cepas de enterobacterias, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae* entre otras, así como de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos aerobios resistentes a diferentes fármacos de elección, como penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y fluoroquinolonas, entre otros, dificultando en muchos casos el tratamiento de las infecciones causadas por estas bacterias.

Poco después se expandieron cepas de gonococo, hemófilos y neumococo resistentes a la penicilina y la ampicilina, aunque por diferentes mecanismos, así como de estafilococo resistentes a meticilina; estas cepas se han distribuido por todo el mundo.

La aparición de bacterias resistentes y multirresistentes se asocia con gran frecuencia a su rápida diseminación en un hospital, y posteriormente su difusión a todo un país e incluso a todo el orbe. Este hecho se debe a la suma de diversos factores, entre ellos el uso excesivo de antibacterianos en los humanos y la ausencia de implementación de medidas efectivas para la contención

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 44-1
Bacterias multirresistentes

El incremento global de la resistencia de las bacterias a los antimicrobianos en las últimas décadas, ha creado un problema importante de salud pública.

Diversos organismos (ECDC, CDC) están buscando un consenso para la definición de la multirresistencia. Aunque actualmente no hay una definición unánime de la misma, excepto para algunas bacterias como *Mycobacterium tuberculosis*, generalmente se acepta ese término para definir las bacterias resistentes a más de una familia de antimicrobianos utilizados para el tratamiento. De cualquier manera, bacterias que únicamente son resistentes a antibióticos de la misma familia, en particular los betalactámicos, pueden presentar problemas de tratamiento ya que muchas veces no hay medicamentos alternativos con tanta eficacia y tan poca toxicidad.

La trascendencia de las infecciones causadas por estas bacterias es múltiple; en primer lugar la multirresistencia comporta una dificultad en el tratamiento de la infección, ya que el número de antimicrobianos disponible está reducido. Ello puede obligar a utilizar antimicrobianos con mayor toxicidad o menor eficacia, lo que incrementa el tiempo de hospitalización, que conlleva a su vez un incremento del coste y lo que es verdaderamente dramático, incrementa la mortalidad.

Para evitar la difusión de estas bacterias en los hospitales y otras instituciones sanitarias y la consecuente aparición de brotes de infecciones nosocomiales, hay que extremar las normas de aislamiento de contacto de los pacientes. Además, muchos pacientes tras haber adquirido la bacteria resistente, ayudados por la presión selectiva de los antibióticos –y por otras razones poco conocidas de adaptación estable del microorganismo al tubo digestivo o a la piel– permanecen como portadores de estas bacterias durante períodos de tiempo prolongados, actuando como reservorio. Este estado de portador puede constituir un grave problema en los hospitales cuando colonizan pacientes de áreas de riesgo.

El término «multirresistente» se empleó inicialmente para las bacterias que se seleccionaban en los hospitales, como *Staphylococcus aureus* meticilín resistente, enterococos resistentes a la ampicilina y la vancomicina, bacterias gramnegativas como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii* portadoras de BLEE o carbapenemasas en las que se asocia la resistencia a los betalactámicos a otros antimicrobianos como las quinolonas o los aminoglucósidos. En los momentos iniciales de la eclosión de estas cepas multirresistentes en los hospitales se pensó que quedarían restringidas al ámbito de las instituciones sanitarias, en el que los antibióticos son muy utilizados ejerciendo una gran presión selectiva. Sin embargo, pronto se observó que en la comunidad también emergían cepas multirresistentes y actualmente la presencia y difusión de estas bacterias también constituye un problema importante. En el contexto extrahospitalario es frecuente el aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, *S. aureus* resistente a la meticilina, *Haemophilus influenzae* resistente a ampicilina, gonococo resistente a penicilina y quinolonas y *Mycobacterium tuberculosis* con diversas combinaciones de multirresistencia, como reflejo del gran consumo de antibióticos en la comunidad, en ocasiones dispensados sin receta médica.

de la difusión de las cepas resistentes, en particular en el momento de su emergencia.

Sin embargo, los datos precisos de la aparición y difusión de estas cepas resistentes no se conocen.

A pesar de los numerosos estudios realizados no se dispone de datos globales y precisos de los lugares de aparición de estas cepas resistentes. Aunque, sin duda, los hospitales son lugar de selección para ellas, esta selección también tiene lugar en el medio comunitario para algunas bacterias y otras se seleccionan en animales de abasto a los que se administra antibióticos en dosis subterapéuticas para su engorde, pudiendo alcanzar posteriormente al hombre. Aun más difícil de precisar es el modo de difusión, que sin duda está en relación con los intercambios comerciales de alimentos y de ganado y los frecuentes viajes de las personas como consecuencia de la globalización; pero sin duda debe haber otros factores menos conocidos que justifican el éxito de la difusión mundial de algunos clones bacterianos.

PRINCIPALES MICROORGANISMOS RESISTENTES. CONCEPTO DE MULTIRRESISTENCIA

Aunque la resistencia de una especie bacteriana a un antibiótico aparece de forma paulatina desde el momento de su introducción en terapéutica, la asociación en una misma bacteria de resistencia a diversas familias de antibióticos –es decir, la multirresistencia– es un problema que ha surgido en las últimas décadas y presenta una gran trascendencia.

La multirresistencia resulta de una combinación de diferentes mecanismos de resistencia que coexisten simultáneamente en la misma cepa bacteriana. En muchos casos en un mismo plásmido hay varios genes que codifican resistencia a diferentes antibióticos (**Recuadro 44-1**).

En la **tabla 44-1** se muestran los microorganismos resistentes y multirresistentes de mayor trascendencia clínica en la actualidad.

Streptococcus pneumoniae

El neumococo es un microorganismo con una gran capacidad patógena que produce infecciones graves como neumonía y meningitis en personas de todas las edades, pero sobre todo en niños y ancianos.

Tras la introducción de la penicilina en clínica a mediados de la década de 1940, el pronóstico de las infecciones neumocócicas cambió favorablemente y nada hacía suponer que en décadas posteriores aparecería resistencia a los betalactámicos asociada a resistencia a otros antibióticos de uso clínico.

Aunque las primeras cepas de neumococo, moderadamente resistentes a penicilina se aislaron en Australia en 1964 y posteriormente en Nueva Guinea, no fue hasta 1977 cuando se describen en Sudáfrica cepas con alta

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 44-1

Microorganismos multirresistentes de gran trascendencia clínica

Microorganismo	Antibiótico	Mecanismo y denominación	Observaciones
Streptococcus pneumoniae	Penicilina	Incorporación por transformación de DNA de otras bacterias, que codifica PBP de baja afinidad por la penicilina	• Puede presentar resistencia moderada o alta • Resistencia asociada a otras familias como macrólidos y cotrimoxazol
Staphylococcus aureus	Meticilina	Adquisición de la PBP2a (MRSA)	• Resistencia a todos los betalactámicos • Resistencia asociada a otras familias de antibióticos (fluoroquinolonas, macrólidos, aminoglucósidos, entre otros)
	Vancomicina	Adquisición del gen *vanA* (VRSA)	• Solo descrito en cepas de MRSA
		No se conoce con exactitud el mecanismo (VISA)	• Solo descrito en cepas de MRSA
Enterococcus faecium	Ampicilina	Mutación o hiperproducción de PBP5	• La gran mayoría de cepas de *E. faecium* ha adquirido esta resistencia
	Vancomicina	Adquisición de genes *van* (VRE)	• Co-resistencia con ampicilina y fluoroquinolonas Asociada a la diseminación del complejo clonal CC7
	Aminoglucósidos	Alto nivel de resistencia Mutación ribosomal o mecanismo enzimático	• Pierde la actividad sinérgica bactericida con ampicilina o vancomicina
Enterobacterias	Penicilinas Cefalosporinas 3ª y 4ª G Monobactámicos	Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)	• Resistencia asociada a otras familias de antibióticos (fluoroquinolonas, aminoglucósidos, cotrimoxazol)
	Penicilinas Cefalosporinas 3ª y 4ª G Monobactámicos	Hiperproducción de la betalactamasa AmpC cromosómica (cAmpC)	• Resistencia a betalactámicos excepto cefalosporinas de 4ª G y carbapenémicos
	Penicilinas Cefalosporinas 3ª y 4ª G Monobactámicos	Adquisición de la betalactamasa AmpC plasmídica o cefamicinasa (pAmpC)	• Patrón fenotípico similar a la hiperproducción cromosómica
	Carbapenémicos	Disminución de la permeabilidad Adquisición de carbapenemasas	• Resistencia a todos los betalactámicos • Resistencia asociada a otras familias de antibióticos (fluoroquinolonas, aminoglucósidos, cotrimoxazol)
Pseudomonas aeruginosa	Cefalosporinas 3ª y 4ª G Monobactámicos Carbapenémicos	Hiperproducción de AmpC cromosómica Disminución de la permeabilidad Expulsión activa BLEE Carbapenemasas	• El fenotipo de multirresistencia se debe a la acumulación de múltiples mecanismos de resistencia • Resistencia asociada a otras familias de antibióticos
Acinetobacter baumannii	Cefalosporinas 3ª y 4ª G Monobactámicos Carbapenémicos	Hiperproducción de AmpC cromosómica Disminución de la permeabilidad Expulsión activa BLEE Carbapenemasas	• El fenotipo de multirresistencia se debe a la acumulación de múltiples mecanismos de resistencia • Resistencia asociada a otras familias de antibióticos
Mycobacterium tuberculosis	Antituberculosos de primera línea	Mutaciones cromosómicas (MDR-TB)	• Tuberculosis multirresistente: resistencia al menos a isoniacida y rifampicina
	Antituberculosos de primera y segunda línea	Mutaciones cromosómicas (XDR-TB)	• Tuberculosis extremadamente resistente: resistencia a rifampicina, isoniacida, quinolonas y al menos uno de los tres fármacos inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina o amikacina)

BLEE: betalactamasa de espectro extendido. cAmpC: betalactamasa AmpC cromosómica. G: generación; MDR-TB: tuberculosis multirresistente. MRSA: *S. aureus* resistente a meticilina. pAmpC: betalactamasa AmpC plasmídica. PBP: proteínas fijadoras de penicilina. VISA: *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina. VRE: enterococo resistente a vancomicina. VRSA: *S. aureus* resistente a vancomicina. XDR-TB: tuberculosis extremadamente resistente.

resistencia a la penicilina. En España ya entre 1979 y 1981, el 9% de las cepas causantes de infección sistémica eran resistentes a la penicilina. Desde esa época las tasas de resistencia de los neumococos a este antibiótico han incrementado significativamente a lo largo de los años, produciéndose una rápida diseminación de clones resistentes a muchos países del mundo, siendo actualmente elevada su incidencia en España, Francia, en el este de Europa, EE.UU., Sudáfrica y en América Central y del Sur; pero es poco común en otras zonas como los países nórdicos.

CECIM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

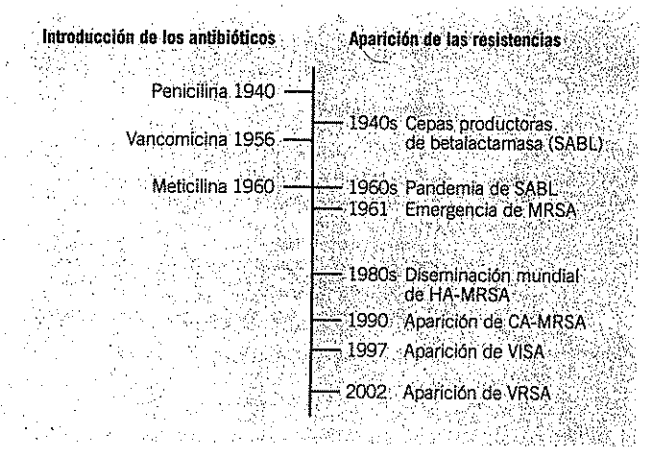


FIGURA 44-1 Aparición de la resistencia en *Staphylococcus aureus*.

MRSA: *S. aureus* resistente a la meticilina CA-MRSA: *S. aureus* comunitario resistente a la meticilina. HA-MRSA: *S. aureus* hospitalario resistente a la meticilina. VISA: *S. aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina. VRSA: *S. aureus* resistente a la vancomicina.

Del casi centenar de serotipos de neumococo existentes, la resistencia a la penicilina está asociada en todo el mundo a unos determinados serotipos (6A, 6B, 9V, 14, 15A, 19F, 19A y 23F), siete de los cuales han sido introducidos en una vacuna conjugada heptavalente.

La resistencia a la penicilina es debida a la incorporación por el mecanismo de transformación de fragmentos exógenos de DNA. Estos fragmentos provienen de otras bacterias como estreptococos del grupo viridans que codifican PBP de baja afinidad por la penicilina.

La resistencia se asocia en muchos casos a un patrón de multirresistencia variable que incluye además de los betalactámicos a los macrólidos, la clindamicina y el cotrimoxazol. A pesar de la amplia utilización de las fluoroquinolonas, la resistencia global del neumococo a este grupo de antimicrobianos se mantiene baja, pero con notables diferencias geográficas.

Aunque se han descrito resistencias a las cefalosporinas de tercera generación y a los carbapenémicos, pueden considerarse anecdóticas ya que estos antibióticos conservan en general una gran actividad frente al neumococo.

Las tasas de resistencia a la penicilina y la multirresistencia disminuyeron a partir del año 2000 coincidiendo con la introducción de la vacuna conjugada heptavalente, pero esta tendencia está cambiando debido a la selección de cepas resistentes pertenecientes a serotipos no introducidos en la vacuna hecho que ha estimulado el desarrollo de las nuevas vacunas 11- y 13-valentes.

Staphylococcus aureus

Dos años después de haberse introducido la penicilina G en clínica se detectó la primera cepa de *S. aureus* resistente por producción de una betalactamasa de codificación plasmídica, enzima capaz de hidrolizar el enlace amido del anillo betalactámico. En pocos años esta resistencia plasmídica difundió y hoy entre el 90-95% de las cepas en todo el mundo son resistentes a la penicilina y a la ampicilina. En los comienzos de la década de los 60, poco después de la introducción en clínica de las penicilinas resistentes a las betalactamasas estafilocócicas como la meticilina y la oxacilina, se empezó a detectar de forma muy esporádica cepas resistentes a estos antimicrobianos (MRSA, del inglés *methicillin resistant Staphylococcus aureus*).

Desde finales de los 70, coincidiendo con el extenso uso de las cefalosporinas, han surgido de forma significativa cepas MRSA causando infección nosocomial en todo el mundo, debido a la diseminación de diferentes clones (**Figura 44-1**).

La resistencia a la meticilina y a la oxacilina se produce por el mismo mecanismo, que es la modificación de la diana (PBP); estas cepas han incorporado a su cromosoma el gen *mecA* que codifica una PBP suplementaria, la PBP2a de baja afinidad por los betalactámicos. En efecto, el gen *mecA* se localiza en un elemento genético móvil, el casete estafilocócico cromosómico *mec* (SCC*mec*) que se integra en una posición específica del cromosoma de *S. aureus*. Los elementos SCC*mec* se clasifican en al menos 7 tipos y varios subtipos y pueden contener secuencias de inserción, transposones y genes de resistencia a otros antibióticos (**Recuadro 44-2**).

Es muy importante destacar que la resistencia a las penicilinas isoxazólicas (y a la meticilina) debido al gen *mecA* comporta simultáneamente resistencia a todos los antibióticos betalactámicos excepto a las nuevas cefalosporinas ceftobiprole y ceftarolina. Por otra parte, se asocia con frecuencia a resistencia a fluoroquinolonas, macrólidos, aminoglucósidos y tetraciclinas, dando lugar a cepas multirresistentes (**Figura 44-2**).

Aunque siempre se consideró a *S. aureus* resistente a meticilina como un patógeno restringido al ámbito hospitalario (HA-MRSA del inglés, *Hospital associated*-MRSA;), desde principios de la década de 1990 han ido emergiendo cepas de MRSA en la comunidad (CA-MRSA; *Community associated*-MRSA). Estas cepas tienen un perfil fenotípico y genotípico diferente al de las hospitalarias, presentando raramente un perfil de multirresistencia (**Tabla 44-2**).

S. aureus resistente a la meticilina tiene una alta prevalencia a nivel mundial, aunque su distribución es muy heterogénea. En España ha incrementado progresivamente desde finales de la década de 1980 hasta alcanzar tasas de alrededor del 30% en los últimos años. En Europa la prevalencia es variable entre países, siendo más elevada en el área mediterránea. En EE.UU. es más alta y supera el 50%. En la **figura 44-3** se presenta la prevalencia de MRSA en Europa.

Se han identificado diversos clones de MRSA comunitario asociados a diferentes áreas geográficas. En EE.UU., los primeros casos estuvieron causados por el clon USA400, pero en la actualidad el clon USA300 es el más prevalente. Si bien los datos globales sobre la prevalencia de cepas MRSA comunitarias son limitados, en

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 44-2
SCC*mec* en *Staphylococcus aureus*

La resistencia de *Staphylococcus aureus* a la meticilina se debe a la expresión de una proteína fijadora de penicilina, la PBP 2A, que es una transpeptidasa que está involucrada en la biosíntesis de la pared bacteriana. Esta enzima tiene una baja afinidad por la meticilina y por el resto de los antibióticos betalactámicos por lo que la bacteria que la posee es resistente a estos antibióticos.

Esta proteína está codificada por el gen *mec*, que se halla en una pieza genética móvil denominada casete cromosómico estafilocócico (SCC, *staphyloccocal chromosome cassette*). Cuando el casete contiene el gen *mec* se denomina SCC*mec*.

Este fragmento genómico a pesar de compartir su nombre con los casetes de los integrones no se asemeja ni está relacionado con ellos (v. **Recuadro 42-1** y **Figura 42-2**).

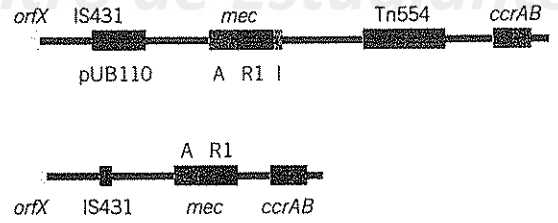
SCC*mec* tiene un tamaño que oscila entre 15 y 60 kb se le considera una «isla de resistencia» en paralelismo con las «islas de patogenicidad» que son grandes fragmentos genéticos portadores de genes que codifican factores de virulencia y también son de origen exógeno.

Los elementos esenciales de los SCC*mec* son: *1)* el gen mec acompañado de su gen regulador, completo o delecionado; *2)* los genes responsables de su movilidad *(ccr)*, y *3)* las secuencias repetidas invertidas y directas.

Adicionalmente los SCC*mec* pueden llevar otras estructuras genéticas como transposones, que pueden portar genes de resistencia a otros antimicrobianos. Los SCC*mec* se insertan en el gen cromosómico *orfX* de *S. aureus*.

Basándose en las secuencias de los genes *ccrAB* y *mec* se han identificado 7 tipos principales de casetes (I-VII), aunque constantemente se describen nuevos tipos (XI hasta la fecha). Algunos como los I, II, III y VI se asocian a cepas hospitalarias y otros como los IV, V, VII a las cepas comunitarias. Asimismo, las cepas comunitarias se asocian con mayor frecuencia a otros genes como los que codifican la toxina de Panton-Valentine y otras toxinas (**Tabla 44-2**).

Los SCC*mec* en *S. aureus* (MRSA) provienen probablemente de *Staphylococcus sciuri* u otro estafilococo coagulasa negativa.



Representación de los casetes II y IV.

ccrAB: recombinasas que permiten movilizar el casete. I, R1: genes reguladores del gen estructural *mec* (A). IS431: secuencia de inserción 431; puede actuar como colector de genes de resistencia. *mec:* gen mec A.

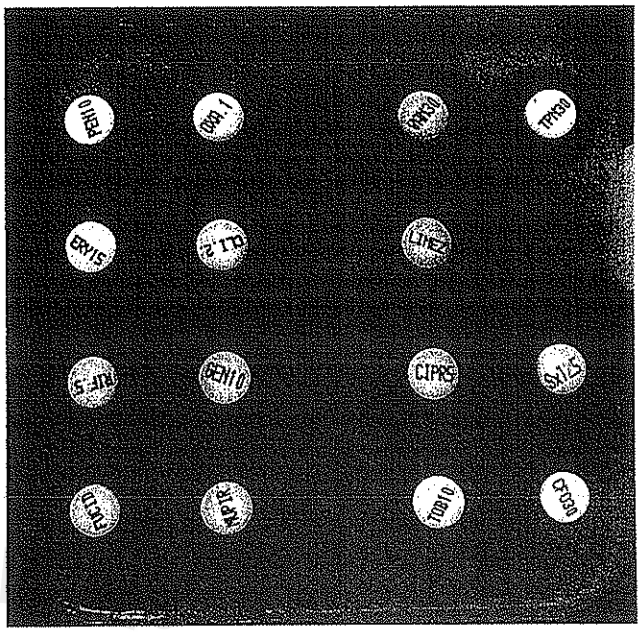


FIGURA 44-2 Antibiograma de *S. aureus* resistente a la meticilina.

Se observa la resistencia a oxacilina (←). Asimismo se constata su perfil multirresistente (gentamicina, tobramicina, ciprofloxacina, mupirocina y eritromicina). Se observa la acción de la eritromicina sobre la bacteria induciéndole a producir metilasa, lo que comporta su resistencia a la climdamicina (→). La resistencia a la oxacilina comporta siempre la resistencia al resto de antibióticos betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos).

TABLA 44-2

Diferencias entre MRSA asociado al hospital (HA-MRSA) y el MRSA de la comunidad (CA-MRSA)

HA-MRSA	CA-MRSA
Pacientes con factores predisponentes	Personas sanas sin factores predisponentes
Patología: bacteriemia, infección urinaria, infección respiratoria, entre otras	*Patología:* infecciones de piel y tejidos blandos, fascitis y neumonía necrotizante
Multirresistencia	No resistencia asociada
SCC*mec* I, II, III	SCC*mec* IV, V, VII
	Mayor diversidad clonal
Infrecuente producción de PVL	Frecuente producción de PVL

PVL: leucocidina de Panton Valantine. SCC*mec:* casete estafilocócico cromosómico.

algunos países como EE.UU. estas cepas han adquirido una gran relevancia, habiéndose señalado que son más prevalente que *S. aureus* sensible a la meticilina como agentes causales de infecciones de piel y partes blandas. La mayor parte de estas infecciones se deben al clon USA300. Es de destacar la penetración de CA-MRSA en los hospitales y la adquisición de resistencia a diversas familias de antibióticos, haciendo pensar en que puede llegar a reemplazar al HA-MRSA.

En Europa la prevalencia de las cepas CA-MRSA es baja y diferente según los países, pero está incrementando. En España se ha descrito el clon USA300 relacionado con inmigrantes de Ecuador y Bolivia.

Los glucopéptidos se consideran una alternativa terapéutica para las infecciones por bacterias grampositivas multirresistentes. En 1977 se aislaron en Japón y posteriormente en otros países las primeras cepas de *S. aureus* con bajo nivel de resistencia a la vancomicina (VISA, del inglés *Vancomycin intermediate Staphy-*

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

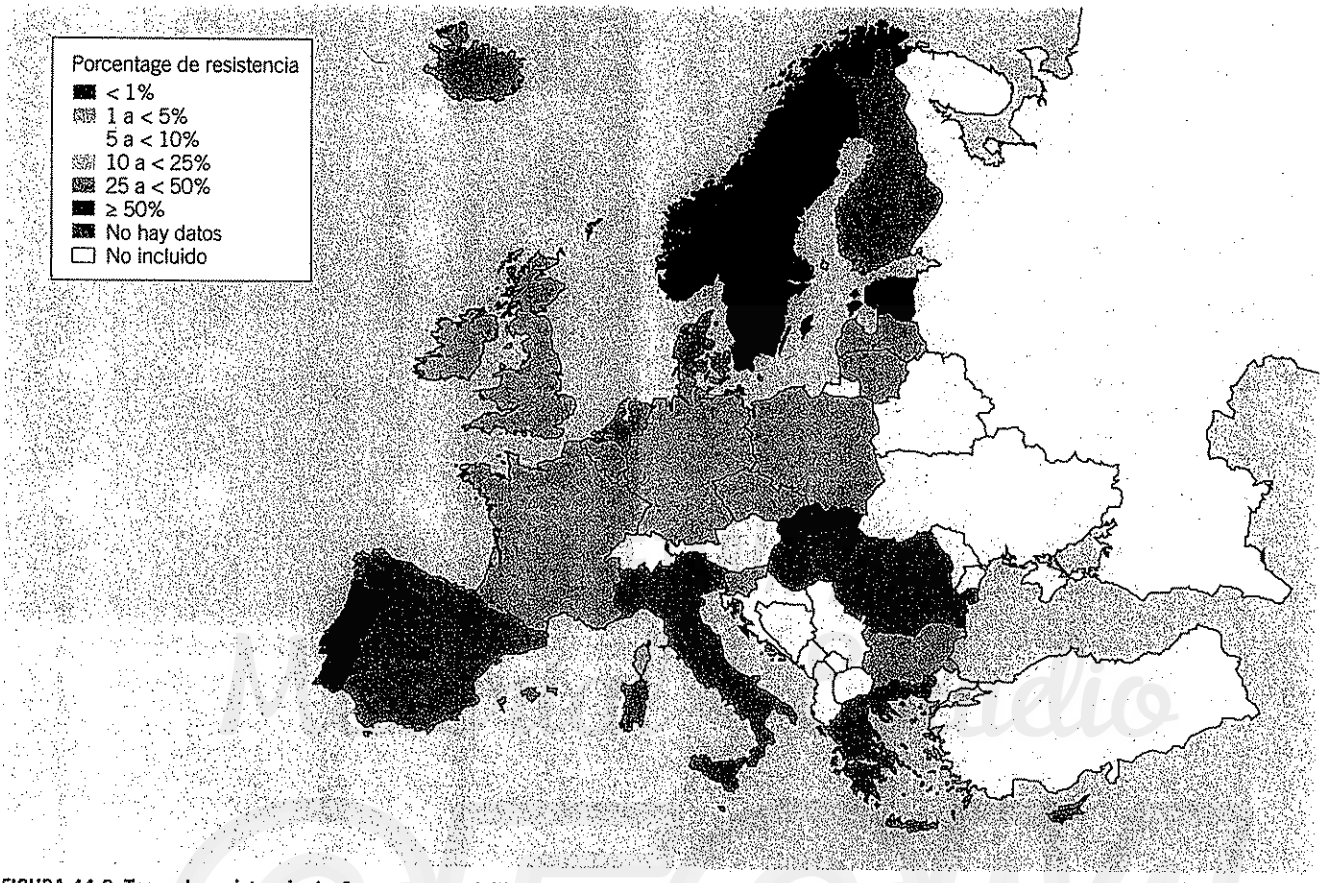


FIGURA 44-3 Tasas de resistencia de *S. aureus* a meticilina (MRSA).
Proporción de MRSA en Europa. (EARS.Net. ECDC. Año 2010.)

lococcus aureus). Este mecanismo de resistencia se ha observado principalmente en cepas MRSA. Estas cepas, entre otros cambios fenotípicos, presentan un engrosamiento de la pared celular donde quedan retenidas las moléculas de vancomicina, y un incremento de los pentapéptidos precursores de la pared que son sustrato de los glucopéptidos. Pero no se conoce con exactitud las bases genéticas de esta resistencia.

La significación clínica es controvertida ya que en la mayor parte de los casos se han descrito en pacientes sometidos a tratamientos prolongados con vancomicina, hecho que no permite distinguir si son la causa del fracaso terapéutico o bien aparecen como consecuencia del tratamiento.

En el año 2002 se describieron en EE.UU. las primeras cepas de *S. aureus* altamente resistentes a vancomicina y teicoplanina por adquisición del gen *vanA* procedente de *Enterococcus faecalis*. Hasta el momento solamente se han detectado 12 cepas en el mundo, la mayoría en EE.UU. y todas ellas eran resistentes a la meticilina.

Género *Enterococcus*

Enterococcus faecalis y en menor proporción *E. faecium*, se hallan frecuentemente involucrados en diversas infecciones oportunistas. Estas especies son naturalmente resistentes a las cefalosporinas y aminoglucósidos, y la acción bactericida de las penicilinas es reducida. A pesar de ello la ampicilina es el medicamento de elección para las infecciones por enterococo, Para el tratamiento de las infecciones graves debe asociarse a un aminoglucósido, porque potencian la acción bactericida de la ampicilina, a pesar de que los enterococos son resistentes a estos antibióticos (acción sinérgica).

Además de su resistencia natural, los enterococos han adquirido resistencia a la ampicilina, a los glucopéptidos y a la acción sinérgica de los aminoglucósidos, lo que ha limitado las opciones terapéuticas. El alto nivel de resistencia a ampicilina en *E. faecium* se debe a la hiperproducción de la PBP5 o a mutaciones en el gen *pbp5* que comporta la síntesis de una PBP con baja afinidad por los betalactámicos.

La vancomicina y la teicoplanina han sido los antibióticos utilizados en los últimos años para el tratamiento de las infecciones graves causadas por enterococos multirresistentes. En la década de 1980 aparecen los primeros enterococos resistentes a la vancomicina por adquisición de genes *van* que codifican ligasas que sintetizan un pentapéptido modificado (precursor del peptidoglucano) con baja afinidad por los glucopéptidos. Se han descrito 6 tipos de genes (*van A, van B, van D, van E, van G*

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

y *van L*) siendo los fenotipos VanA (alta resistencia a la vancomicina y la teicoplanina) y VanB (resistente a la vancomicina y bajo nivel de resistencia a la teicoplanina) los observados con mayor frecuencia. La tasa de resistencia en hospitales españoles y europeos es baja, tanto en *E. faecium*, como en *E. faecalis*, situación que contrasta con la alta tasa de resistencia descrita en EE.UU.

Este incremento de la resistencia a la vancomicina en *E. faecium* no solo en EE.UU. sino también en Europa se ha asociado a la diseminación del complejo clonal CC17. La comparación de cepas de *E. faecium* resistentes a glucopéptidos de diferentes partes del mundo ha mostrado que la mayoría de las cepas causantes de brotes hospitalarios eran diferentes a las de los casos esporádicos y se agrupaban en ese complejo clonal. Presentan la característica de ser resistentes a ampicilina, con alto nivel de resistencia a ciprofloxacina y con gran capacidad de diseminación nosocomial. Las opciones terapéuticas para las infecciones graves causadas por estos enterococos son reducidas. Estos clones han estado circulando por los hospitales durante más de 20 años, pero han adquirido recientemente resistencia a vancomicina.

La adquisición de alto nivel de resistencia a la gentamicina y la estreptomicina por *E. faecalis* y *E. faecium* es frecuente, pero variable a nivel mundial. Esta resistencia comporta la ausencia de actividad sinérgica con la ampicilina o la vancomicina y consecuentemente hace inútil su administración junto a esos antibióticos para el tratamiento de las infecciones graves por enterococos.

Enterobacterias oportunistas

Las enterobacterias oportunistas constituyen el grupo de bacterias con mayor variabilidad en su sensibilidad a los antimicrobianos. La facilidad de difusión horizontal del material genético que codifica factores de resistencia es una de las principales causas que condicionan este hecho.

La producción de betalactamasas es el mecanismo más frecuente de resistencia de las enterobacterias a los betalactámicos. Desde la descripción en 1965 de la primera betalactamasa plasmídica (TEM-1 seguida de la TEM-2 y la SHV-1) que confirieren resistencia a las aminopenicilinas, se han descrito un gran número de betalactamasas clasificadas en diferentes familias que comportan diferentes perfiles de resistencia fenotípica. Entre estas betalactamasas destacan las de espectro extendido (BLEE), las betalactamasas plasmídicas de tipo AmpC y las carbapenemasas.

Las BLEE derivan por mutación de betalactamasas de espectro reducido (TEM-1 y 2 y SHV-1) y de betalactamasas cromosómicas de otras especies (CTX-M). Tienen la capacidad de hidrolizar y causar resistencia a las penicilinas, oximinocefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima) y monobactámicos (aztreonam), pero no a las cefamicinas y carbapenémicos. Se caracterizan por ser inhibidas por el ácido clavulánico y el tazobactam, inhibidores clásicos de las betalactamasas de espectro reducido como la TEM-1 (**Figura 44-4**). Los genes que las codifican se encuentran en elementos móviles como plásmidos y transposones que facilitan su diseminación y en los que, con frecuencia, se hallan genes de resistencia a otros antibacterianos como aminoglucósidos, fluoroquinolonas, cotrimoxazol y sulfamidas.

Las BLEE se han descrito en diversas especies de enterobacterias y en *P. aeruginosa*, pero son más frecuen-

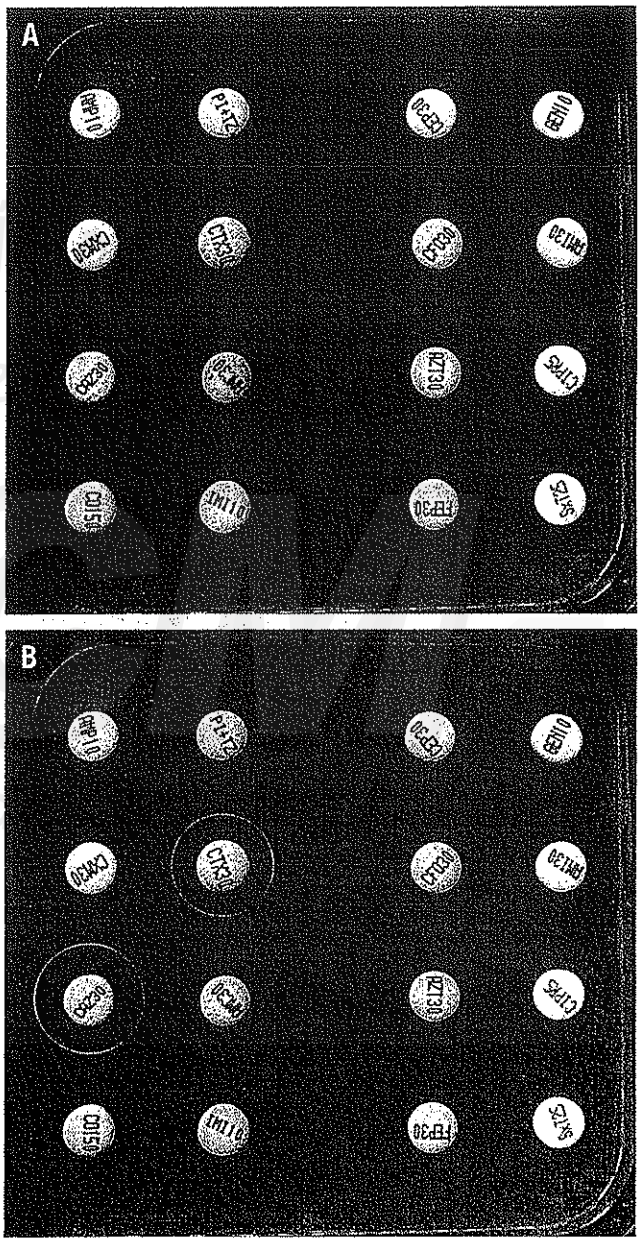


FIGURA 44-4 Antibiograma de *E. coli* productora de BLEE.

A. Se muestra el antibiograma de una cepa de *E. coli* productora de betalactamasa de espectro extendido (BLEE). La producción de esta betalactamasa se constata por la sinergia entre la cefotaxima (CTX) y ceftacidima (CAZ) con el ácido clavulánico (AMC) debido a la inactivación de la betalactamasa por acción del ácido clavulánico.

B. En esta imagen, igual a la anterior, se han dibujado en amarillo los halos de inhibición actuales y en rojo los que se formarían si la bacteria no produjera la betalactamasa.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

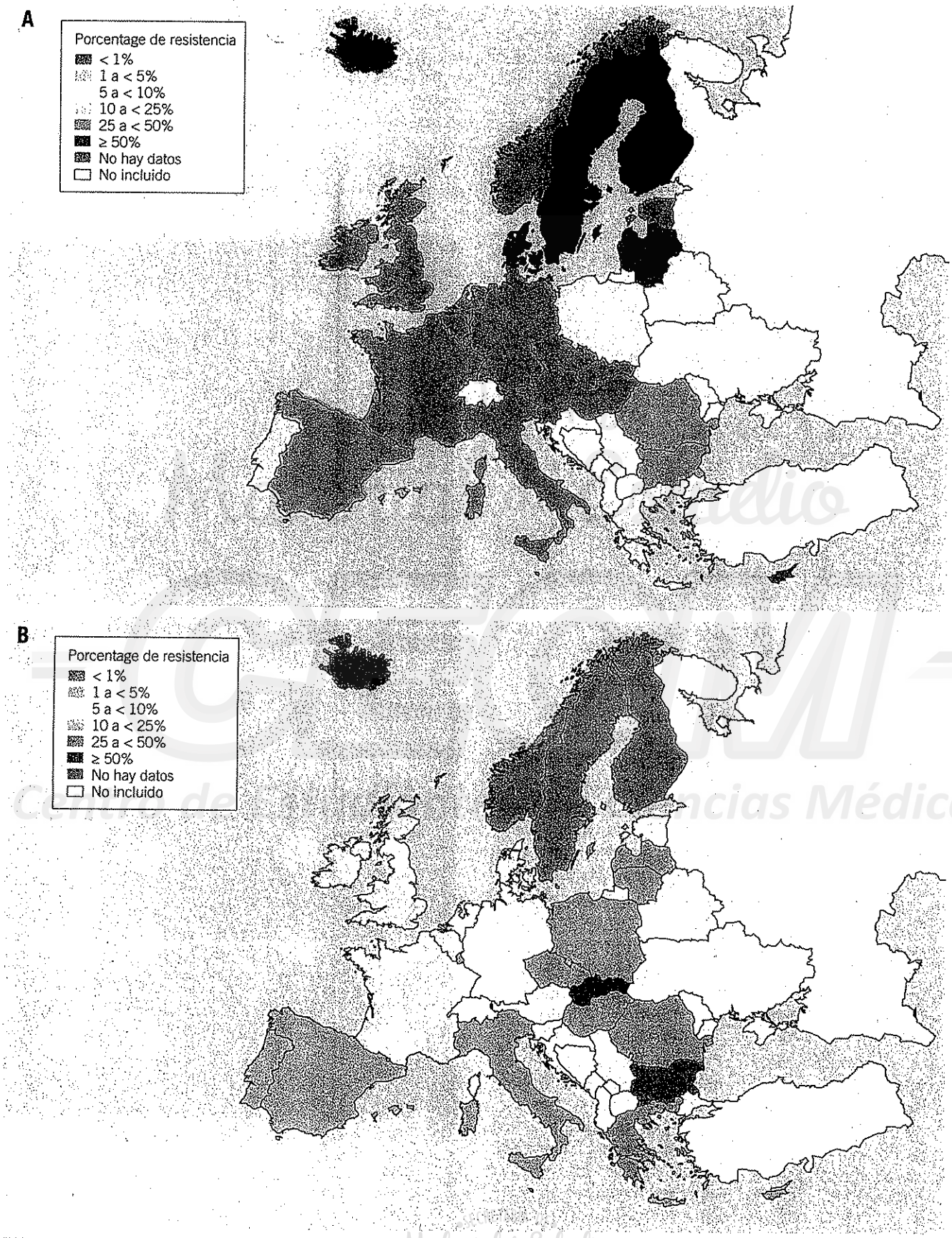


FIGURA 44-5 Difusión de *E. coli* productora de BLEE en Europa (2002-2010).

En **A** se muestra la frecuencia de *E. coli* productora de betalactamasas de espectro extendido en Europa en 2002 y en **B** la existente en 2010. (EARS.Net. ECDC.)

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

tes en *K. pneumoniae* y *E. coli*. La epidemiología de las cepas de estas dos especies portadoras de BLEE presenta algunas diferencias, *K. pneumoniae* se encuentra frecuentemente asociada a brotes de infección nosocomial con elevada clonalidad, mientras que *E. coli* se describe como causante de infecciones de origen comunitario de carácter policlonal.

Les cepas portadoras de BLEE presentan una distribución mundial y su prevalencia es en general alta, pero muy variable entre diferentes países, ciudades e incluso hospitales de una misma ciudad. En general son más prevalentes en América del Sur y Asia seguido por Europa y EE.UU. (**Figura 44-5**).

Otras de las betalactamasas consideradas de amplio espectro son las AmpC. Estas betalactamasas son naturales de algunas especies de enterobacterias como *Enterobacter cloacae* o *Citrobacter freundii* en las que están codificadas en el cromosoma. En las cepas salvajes confieren resistencia a aminopenicilinas, cefalosporinas de primera y segunda generación y amoxicilina-ácido clavulánico. No son inhibidas por el ácido clavulánico ni otros inhibidores (**Figura 44-6**). Cuando se producen mutaciones de los genes reguladores que comportan hiperproducción de la enzima, se traduce en un fenotipo de resistencia que incluye también a las cefalosporinas de tercera generación. Estas mutantes hiperproductoras pueden seleccionarse durante el tratamiento con cefalosporinas (**Figura 44-6**).

Los genes que codifican las betalactamasas AmpC cromosómicas pueden pasar a plásmidos (AmpC plasmídicas) que las difunden entre bacterias que carecen de ellas, confiriéndoles un patrón de resistencia indistinguible del de la hiperproducción de AmpC cromosómica.

En los últimos años se ha observado un incremento de microorganismos portadores de estas betalactamasas plasmídicas, pero debido, en parte, a la falta de técnicas específicas para su detección fenotípica en algunas especies, no se conoce con exactitud su prevalencia.

Otro tipo de enzimas de gran trascendencia son las carbapenemasas. Constituyen un grupo heterogéneo de betalactamasas que presentan actividad hidrolítica sobre los carbapenémicos (imipenem y otros) y sobre el resto de los antibióticos betalactámicos clínicamente relevantes. Los genes que las codifican se encuentran en elementos móviles que facilitan su diseminación y que con frecuencia portan genes de resistencia a otros antibacterianos.

Las carbapenemasas que se han identificado en enterobacterias y pseudomonas pertenecen principalmente a tres clases moleculares B, A y D. Las de clase B como la VIM y la IMP entre otras, se denominan metalobetalactamasas por requerir iones de zinc para realizar su acción hidrolítica; son de distribución universal y poco frecuentes en España, aunque se han descrito en *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* y *E. cloacae* dando lugar a brotes en distintos hospitales.

Las carbapenemasas de clase A no son metaloenzimas y pueden ser cromosómicas como la IMI o la SME o plasmídicas como la KPC.

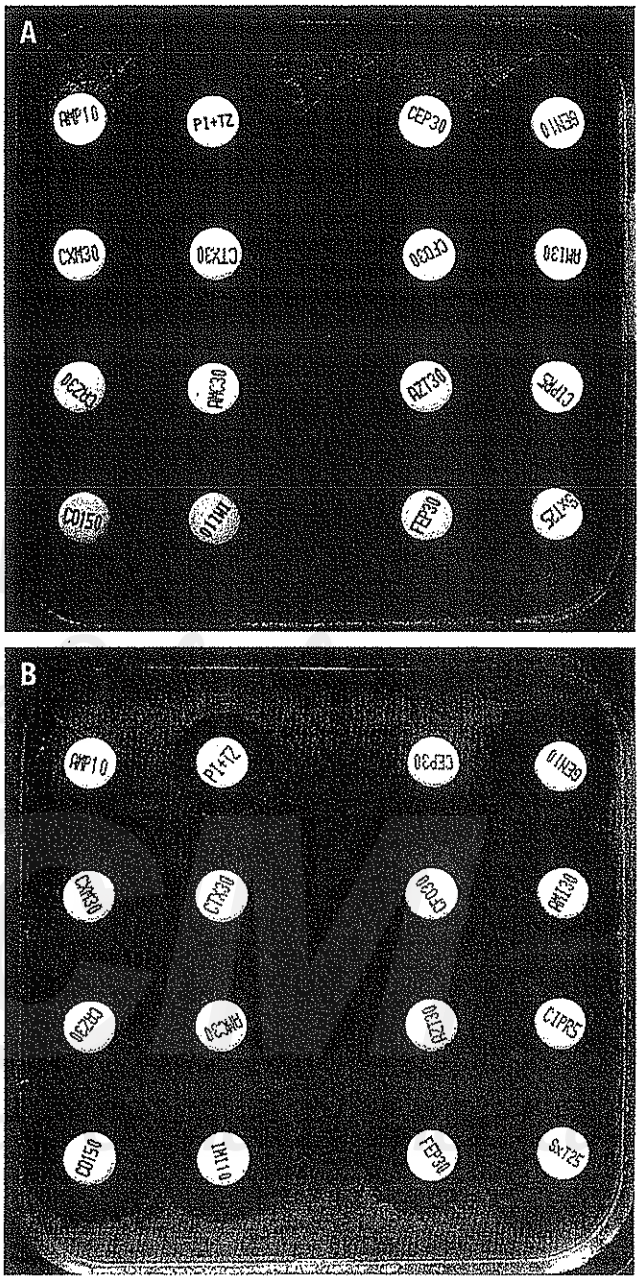


FIGURA 44-6 Antibiograma de *Enterobacter cloacae*.

A. *Enterobacter cloacae* como *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* y *Pseudomonas aeruginosa* poseen una betalactamasa cromosómica inducible. En esta imagen se observa la inducción producida por la cefoxitina que rectifica el halo del aztreonam (↓).

B. La desrepresión del gen ampC comporta la hiperproducción de la betalactamasa que da lugar a un perfil de resistencia frente a todos los betalactámicos excepto los carbapenémicos (imipenem).

Son de destacar la KPC, descrita inicialmente en EE.UU. en *K. pneumoniae*, por producir brotes nosocomiales y ser de rápida expansión mundial y la NDM-1 (New Delhi metalobetalactamasa), descrita por primera vez en la India, por su patrón de multirresistencia. En España se han descrito ambas recientemente. Dentro de las carbapenemasas de clase D cabe destacar la OXA-48 que está difundiendo entre las enterobacterias.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

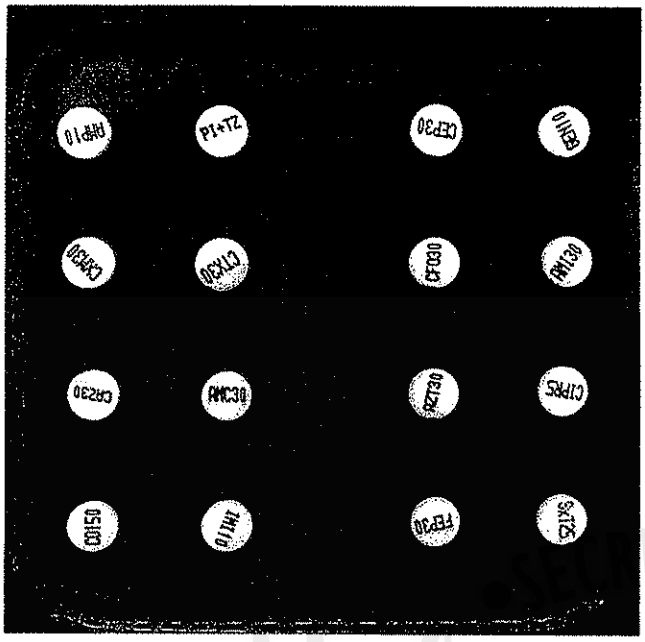


FIGURA 44-7 *Klebsiella pneumoniae* productora de carbepenemasa.
Perfil de resistencia de una cepa de *K. pneumoniae* productora de la carbapenemasa VIM-1. Esta betalactamasa es una metaloenzima que se caracteriza por hidrolizar a todos los betalactámicos excepto el aztreonam.

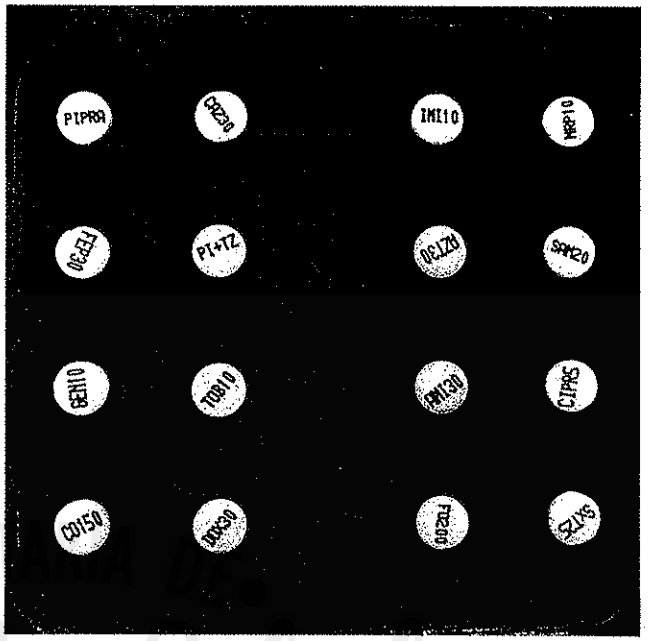


FIGURA 44-9 Antibiograma de *Pseudomonas aeruginosa*.
Pseudomonas aeruginosa, es una bacteria productora de betalactamasa cromosómica inducible, AmpC. En esta figura puede verse la inducción del imipenem que comporta la rectificación del halo del aztronam. Con frecuencia *P. aeruginosa* muestra un perfil de multirresistencia, la cepa representada en esta imagen además de la resistencia natural conferida por AmpC ha adquirido resistencia a imipenem, aminoglucósidos y ciprofloxacina.

En la figura 44-7 se observa el perfil de resistencia de una cepa productora de la carbapenemasa VIM-1.

El futuro de la difusión de las carbapenemasas no puede predecirse (Figura 44-8).

Pseudomonas aeruginosa y otros bacilos no fermentadores

P. aeruginosa es una bacteria gramnegativa con resistencia natural a varios betalactámicos, ya que posee una betalactamasa cromosómica de la clase C (AmpC); pero la adquisición de un fenotipo de multirresistencia mucho más amplio es muy frecuente en esta especie y se debe a la acumulación de múltiples mecanismos de resistencia, tanto cromosómicos como adquiridos. Entre ellos, la hiperexpresión de su betalactamasa cromosómica (AmpC) y la modificación o disminución de las porinas, que se traduce en una disminución de la permeabilidad que afecta selectivamente a los carbapenémicos según la porina y las mutaciones en las topoisomerasas que comportan resistencia a las quinolonas. También participan en la resistencia la sobreexpresión de bombas de expulsión y la adquisición de genes de resistencia exógenos que codifican betalactamasas, enzimas modificadoras de aminoglucósidos, y otros vehiculados por plásmidos y otros elementos móviles (**Figura 44-9**).

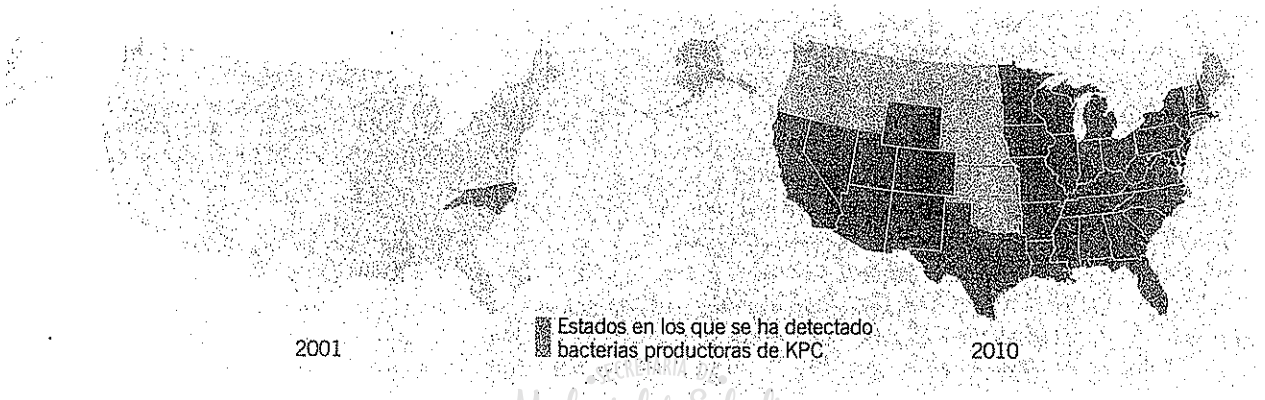


FIGURA 44-8 Diseminación de la carbapenemasa KPC en EE.UU.
Puede observarse un ejemplo de difusión de las bacterias portadoras de una betalactamasa (la carbapenemasa KPC) a lo largo de los EE.UU. durante un período de 9 años.

Material de Estudio
-CECM-
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

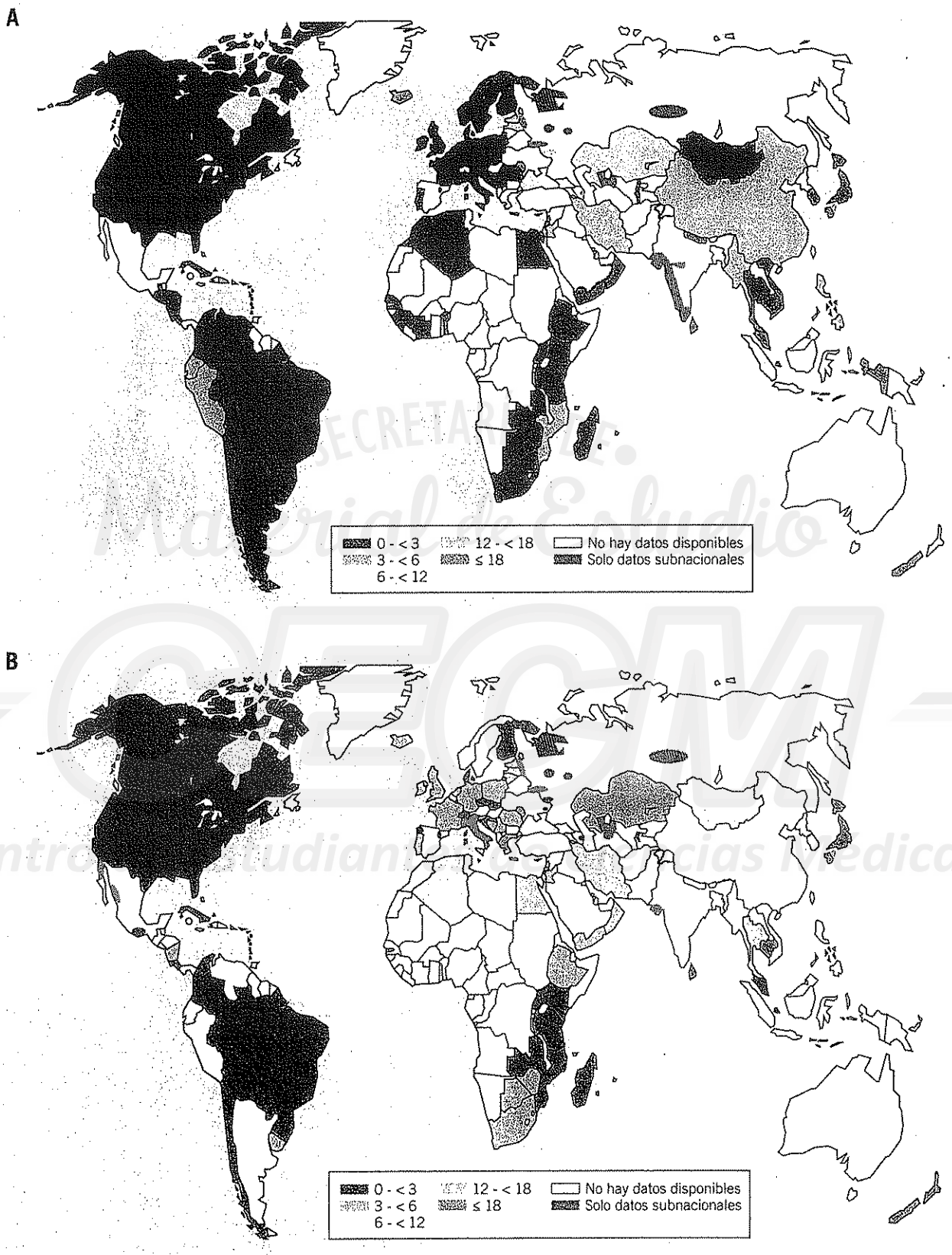


FIGURA 44-10 Tuberculosis multirresistente (MDR-TB). Distribución 1994-2009.

A. Proporción de casos de tuberculosis multirresistentes en enfermos nuevos (sin tratamiento antituberculoso previo). Los datos reflejan la circulación (transmisión) de cepas multirresistentes. (Procedencia OMS. Año 2011.)

B. Proporción de casos de tuberculosis multirresistente en enfermos previamente tratados. Los datos dependen de la historia de los tratamientos en esta población (selección de resistencias). (Procedencia OMS. Año 2011.)

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

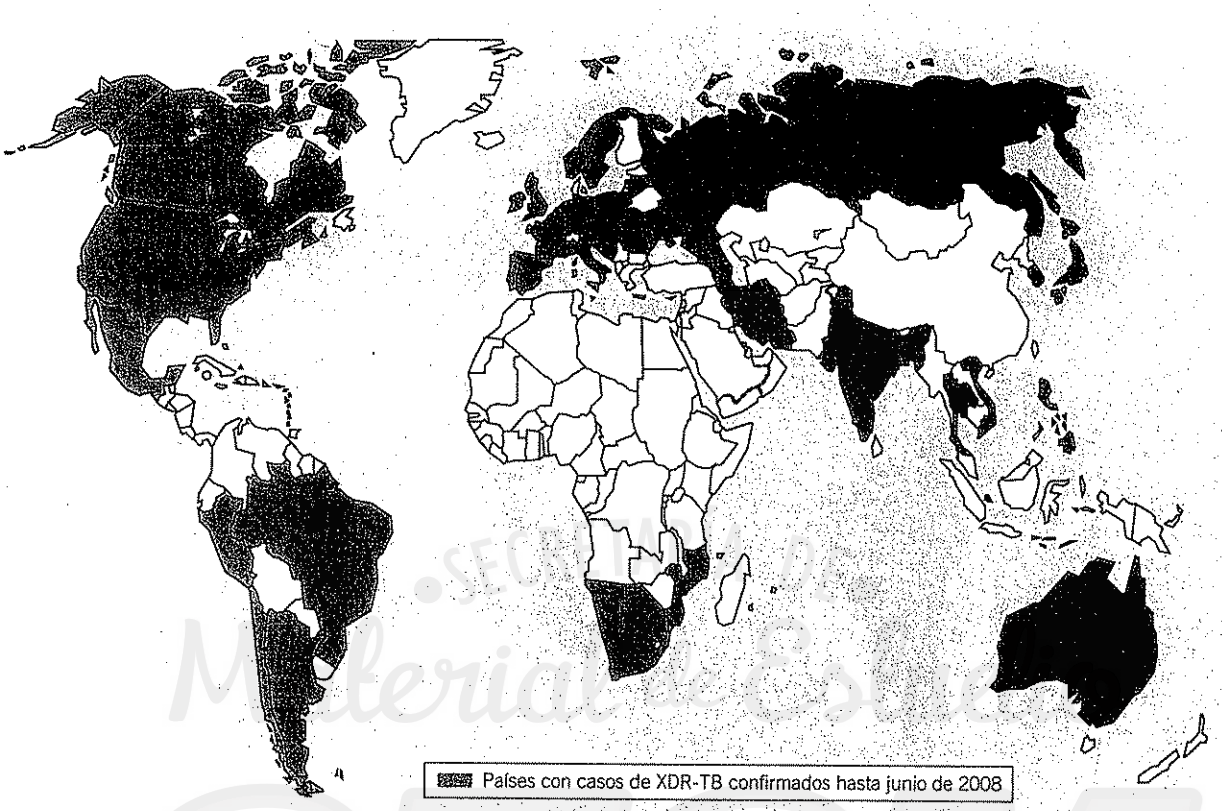


FIGURA 44-11 Tuberculosis extremadamente resistente (HDR-TB).
Puede constatarse la gran cantidad de países en los que se ha declarado por lo menos un caso de tuberculosis extremadamente resistente. Probablemente hay países que no declaran por falta de control sanitario. (Procedencia OMS. Año 2011.)

En otros bacilos gramnegativos no fermentadores como *Acinetobacter* y *Stenotrophomonas*, también son frecuentes las cepas multirresistentes. En *A. baumannii* la resistencia a los carbapenémicos se debe a la adquisición de carbapenemasas tipo OXA.

Tanto *Pseudomonas aeruginosa* como *Acinetobacter baumannii* son bacterias típicamente nosocomiales, frecuentemente multirresistentes que pueden establecerse endémicamente en los hospitales y como tienen una gran facilidad de diseminación, dan lugar a brotes intrahospitalarios.

Mycobacterium tuberculosis

Los medicamentos activos frente *Mycobacterium tuberculosis* se han clasificado en dos grupos, fármacos de primera línea y de segunda línea (v. **Tabla 15-2**). La resistencia en *M. tuberculosis* tiene su origen en mutaciones cromosómicas que se producen espontáneamente durante la multiplicación, son irreversibles y se transmiten de forma vertical. A pesar de que la aparición de un bacilo resistente a un fármaco se produce a una frecuencia elevada, para que toda una población bacteriana sea resistente es necesaria la selección por el fármaco.

La resistencia afecta generalmente a un solo fármaco, la isoniazida (INH) o la rifampicina (RIF).

Se denomina multirresistencia (MDR-TB, *multidrug-resistant tuberculosis*), cuando coexiste por lo menos la resistencia a INH y RIF. Ésta es actualmente la resistencia más preocupante y grave.

Una variedad de la tuberculosis multirresistente es la denominada «extremadamente resistente» que también ha sido denominada «tuberculosis con resistencia extendida» (XDR-TB, *extensively drug-resistant tuberculosis*), en la que además de los criterios de multirresistencia (INH y RIF resistentes), también hay resistencia a las quinolonas y al menos a uno de los tres fármacos inyectables de segunda línea: capreomicina, kanamicina o amikacina. La tuberculosis causada por cepas XDR-TB no responde al tratamiento estándar y hay que tratarlas durante un período de dos años o más con fármacos menos potentes, más tóxicos y mucho más caros.

Los datos del 2008 estiman que en ese año ha habido aproximadamente 440.000 casos (150.000 muertes asociadas) de MDR-TB, lo que representa un 3,6% del total de casos de tuberculosis. Al menos el 50% de ellos se encuentran en la China y la India (**Figura 44-10** y **44-11**).

A raíz de la emergencia y la difusión de cepas multirresistentes, como consecuencia del deficiente cumplimiento por los pacientes de la toma de fármacos y del

Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

mal control de la tuberculosis en las áreas con niveles significativos de estas cepas, se ha introducido la estrategia DOTS *(Directly Observed Treatment Short-course)* consistente en administrar cada día los medicamentos bajo la supervisión de un sanitario para asegurar que el paciente los toma.

TRATAMIENTO EMPÍRICO Y TRATAMIENTO DIRIGIDO

La terapéutica antibacteriana se puede realizar de forma dirigida o empírica. El tratamiento dirigido es aquel que se instaura cuando es posible demorar su inicio hasta conocer a través del antibiograma los datos de sensibilidad *in vitro* de la bacteria implicada en la infección y el tratamiento empírico es aquel que es necesario instaurar con urgencia antes de disponer de esos datos.

La elección del antimicrobiano en el tratamiento empírico debe basarse inicialmente en el espectro etiológico de la infección, es decir en el conocimiento de los patógenos implicados con mayor frecuencia en el síndrome infeccioso que se va a tratar; para administrar el antimicrobiano que sea capaz de cubrir todos los posibles agentes etiológicos o en su caso los más probables.

Cuando se conoce el agente etiológico, pero aun no se dispone del antibiograma debe actuarse de modo semejante guiándose por las resistencias prevalentes en el área (hospital, ciudad, país) en la que está o de la que procede el paciente.

ASPECTOS DE INTERÉS

- Una cepa de neumococo resistente a la penicilina suele ser multirresistente, ¿a qué otros antibióticos hace referencia este concepto en esta especie?
- En *S. aureus* la multirresistencia es un marcador indirecto de resistencia a meticilina. Desconfía de las cepas de *S. aureus* resistentes a ciprofloxacina, macrólidos y aminoglucósidos y sensible a cloxacilina en un antibiograma convencional, porque, aunque puede ser que realmente tengan este perfil, quizás haya un error técnico. ¿Cómo confirmaría ese dato (cloxacilina S)?
- El tratamiento de una infección grave por enterococo (endocarditis) se efectúa con ampicilina y gentamicina asociadas. ¿Por qué?
- Si considera estos siete antibióticos betalactámicos: ampicilina (aminopenicilina), cefalotina (1ª G), cefoxitina (2ª G, cefamicina), cefotaxima (3ª G), cefepima (4ª G), aztreonam (monobactámico), e imipenem (carbapenémico). ¿Cuáles permanecerían activos si en *E. coli* se detectan individualizadamente las siguientes enzimas: TEM-1, BLEE, AmpC en expresión constitutiva y desreprimida y una carbapenemasa (metaloenzima)?
- ¿Cuál es el mecanismo de resistencia más frecuente al imipenem en *Pseudomonas aeruginosa*?
- ¿Por qué la resistencia inducida por la disminución de las porinas afecta de modo desigual al imipenem y al meropenem?
- En *Mycobacterium tuberculosis* ¿cómo se define la resistencia, la multirresistencia (MDR-TB) y la extremadamente resistente (XDR-TB)?

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 45

Vacunas

- Introducción
- Clases de vacunas
- Contraindicaciones de las vacunas
- Vacunaciones sistemáticas
- Vacunaciones no sistemáticas
- Perspectivas futuras

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

INTRODUCCIÓN

Las vacunas, al conferir una inmunoprotección activa, constituyen uno de los instrumentos médicos que más han contribuido a prevenir las enfermedades infecciosas. La importante disminución de la incidencia o incluso la erradicación de algunas infecciones como la viruela, la difteria, el tétanos o la poliomielitis entre otras, y en los últimos años la enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae* serotipo b y por *Neisseria meningitidis* serogrupo C, es una prueba evidente de su efectividad. Aunque ha existido polémica en relación a su uso, su futuro es muy prometedor por la expectativa del descubrimiento de vacunas terapéuticas y su utilización en la prevención y el tratamiento de enfermedades no infecciosas.

CLASES DE VACUNAS

Las vacunas están elaboradas: *a)* con microorganismos íntegros que han sido modificados para que conserven su capacidad antigénica, pero estén exentos de poder patógeno, o *b)* por fracciones de microorganismos, (estructuras microbianas purificadas o toxoides).

Las vacunas bacterianas y víricas con microorganismos íntegros pueden ser atenuadas o inactivadas. Las atenuadas están constituidas por microorganismos vivos que han sido tratados para que pierdan su virulencia y dejen de ser patógenos, pero conserven su poder antigénico. Las segundas, las vacunas inactivadas, se obtienen matando los microorganismos por métodos físicos o químicos, pero conservando su capacidad inmunógena.

También existen vacunas preparadas con extractos microbianos purificados que mantienen su capacidad antigénica, como las elaboradas con los polisacáridos capsulares y con toxoides (anatoxinas) obtenidos de toxinas que han sido detoxificadas.

En los últimos años han adquirido gran importancia las vacunas conjugadas, formadas por un polisacárido unido a una proteína, y las combinadas, constituidas por una mezcla de antígenos vacunales de diferentes microorganismos. Las tecnologías más modernas han permitido obtener vacunas recombinantes (**Tabla 45-1**).

Las dos propiedades principales que deben poseer las vacunas son seguridad y eficacia. Los antígenos incorporados en las vacunas consiguen que los linfocitos B produzcan anticuerpos (IgM, IgG e IgA) bajo el estímulo de los linfocitos T CD4 que aportan la necesaria cooperación para desarrollar la respuesta y crear la memoria inmunitaria mediante la producción de linfocitos B memoria.

Vacunas con microorganismos íntegros

Vacunas atenuadas (vivas). Están constituidas por microorganismos que han perdido la virulencia mediante el pase seriado por diversos medios de cultivo u otros procedimientos. Al administrarlas reproducen la infección natural, si bien de forma inaparente o atenuada, y son capaces de estimular una respuesta inmunitaria –tanto la celular como la humoral– parecida a la originada por la infección natural. Proporcionan una elevada inmunogenicidad y protección a largo plazo.

En estas vacunas es suficiente en general una dosis. Las dosis de refuerzo se indican para evitar un posible fallo primario. Hay vacunas bacterianas atenuadas, como la BCG frente a la tuberculosis y la vacuna de adminis-

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 45-1

Principales vacunas disponibles

	Víricas	Bacterianas
Microorganismos íntegros		
Atenuadas	• Sarampión • Rubéola • Parotiditis • Varicela • Polio oral • Fiebre amarilla • Rotavirus	• Tifoidea oral • Cólera oral
Inactivadas	• Rabia • Gripe • Polio parenteral • Hepatitis A • Encefalitis japonesa	• Cólera parenteral • Tos ferina
Fracciones microbianas		
Toxoides		• Diftérico • Tetánico
Polisacáridos		No conjugados: • Neumocócica 23-v • Meningocócica A,C • Meningocócica A, C, Y, W135
		Conjugados: • *H. influenzae* b • Neumocócica 10-v y 13-v • Meningocócica C • Meningocócica A, C, Y, W135
Glucoproteínas	• Gripe (subunidad glucoproteica)	
Proteínas	• Hepatitis B (recombinante) • Papilomavirus (recombinante)	• Tos ferina (acelular)

tración oral frente a la fiebre tifoidea, y víricas, como la del sarampión, la rubéola, la parotiditis y la varicela.

El riesgo inherente a la administración de microorganismos vivos, es decir, la posibilidad de reversión del microorganismo al estado salvaje, como ha sucedido con la vacuna oral de la poliomielitis, es más evidente a medida que la enfermedad va desapareciendo.

Vacunas inactivadas (muertas). Están preparadas a partir de virus o bacterias enteras que se inactivan (matan) por procedimientos físicos o químicos. Son menos inmunógenas y proporcionan una protección menos duradera que las atenuadas; la respuesta inmunitaria es predominantemente de tipo humoral. En general se requieren varias dosis en la primovacunación y dosis de refuerzo para mantener una protección prolongada. La adición de un adyuvante en su composición aumenta de forma inespecífica la respuesta inmunitaria frente al antígeno vacunal.

Vacunas con fracciones microbianas

Vacunas de anatoxinas o toxoides. Son vacunas elaboradas a partir de exotoxinas bacterianas, como la toxina diftérica o tetánica, tratadas por procedimientos físicos o químicos, generalmente calor y formol, que les hacen perder su toxicidad conservando su poder inmunogénico. Se emplean para la prevención de enfermedades toxigénicas como la difteria, el tétanos y otras. Proporcionan una inmunidad que dura aproximadamente diez años cuando se ha completado la primovacunación.

Vacunas con antígenos polisacáridos. Algunas vacunas están preparadas con antígenos polisacáridos capsulares de los microorganismos, como las obtenidas a partir de los polisacáridos capsulares de *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo 23 serotipos), de *Neisseria meningitidis* (cuatro serogrupos: A, C, Y, W135) y de *Haemophilus influenzae* (un serotipo, el b).

El inconveniente de estas vacunas polisacáridas es que dan lugar a una respuesta inmunitaria pobre en los niños menores de 24 meses, precisamente cuando la incidencia de enfermedad invasora por esos microorganismos es mayor, y además la protección es poco duradera ya que no inducen memoria inmunitaria. Este tipo de respuesta se debe a que los linfocitos B que producen anticuerpos frente a los antígenos polisacáridos no son activados por los linfocitos T CD4, por lo que su respuesta es T-independiente y en ella solo se producen anticuerpos de la clase IgM y no se producen linfocitos B de memoria para el antígeno.

Estos inconvenientes se han solventado con las vacunas conjugadas, en las que se une el polisacárido capsular a una proteína transportadora que induce una respuesta T-dependiente frente al antígeno polisacárido, que comporta la activación de los linfocitos B por los T CD4. Esta conjugación, que convierte la respuesta T-independiente del polisacárido en T-dependiente, permite inmunizar a los lactantes a partir de los 2 meses de edad y generar respuesta anamnésica (linfocitos B de memoria) (v. **Figura 8-5**).

Otras fracciones microbianas. Además de las toxinas y de los polisacáridos capsulares se utilizan otras estructuras microbianas como las proteínas y glucoproteínas para preparar vacunas. Entre estas se cuentan la vacuna inactivada de la gripe, de la tos ferina, de la hepatitis B y del papilomavirus.

Aunque existe una vacuna inactivada del virus de la gripe, también existen presentaciones elaboradas con los antígenos de superficie, la hemaglutinina y la neuraminidasa, purificados En todo caso se deben preparar cada año nuevas fórmulas vacunales de los virus A y B para incluir las variantes antigénicas que se prevé que circularán (dos variantes A y una B).

La vacuna contra la tos ferina puede elaborarse con células completas inactivadas o con fracciones celula-

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

res purificadas. Estas fracciones o componentes varían según las formulaciones. La mayoría contienen toxoide (toxina P) y la hemaglutinina filamentosa; pero en algunas formulaciones incorporan la pertactina y fimbrias.

El antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) es el componente utilizado para la vacunación frente a este virus. Se dispone de vacunas preparadas a partir del suero de portadores crónicos o bien el HBsAg es obtenido por técnica recombinante en la levadura *Saccharomyces cerevisiae* en la que se ha introducido el gen que lo codifica. Este último procedimiento es el empleado mayoritariamente.

El antígeno vacunal del papilomavirus es una proteína de la cápside, la L1, que se obtiene por técnicas recombinantes. Las proteínas producidas se autoensamblan formando una estructura semejante a una cápside. Las vacunas incorporan antígenos de los tipos 16, 18, 6 y 11, que son de alto riesgo oncogénico.

Vacunas combinadas

Son aquellas que contienen antígenos pertenecientes a dos o más microorganismos. La triple vírica es una vacuna combinada frente al sarampión, la rubéola y la parotiditis. Actualmente existen vacunas combinadas que incluyen hasta 6 antígenos diferentes (difteria, tétanos, pertussis acelular, poliomielitis inactivada, *Haemophilus influenzae* b y hepatitis B). Las principales ventajas de las vacunas combinadas son que previenen un mayor número de enfermedades, favorecen el cumplimiento del calendario y aumentan la cobertura vacunal, por lo que tienen una aceptación mayor. Al disminuir el número de inyecciones, comportan una mayor comodidad de uso (simplificación del manejo, el transporte y el almacenamiento, y menor número de visitas) y facilitan la armonización y la introducción de nuevas vacunas en los calendarios.

Sus posibles inconvenientes son la interferencia antigénica entre algunos de sus componentes que da lugar a una disminución de la respuesta inmunitaria, aunque este hecho no siempre equivale a una menor eficacia; las reacciones adversas son más difíciles de atribuir a cada uno de sus componentes y puede haber una mayor variabilidad del contenido de los diversos lotes.

Adyuvantes

La respuesta a algunas vacunas inactivadas y a los toxoides –como la pertusis acelular, la de la gripe, la de la hepatitis B y los toxoides tetánico y diftérico– puede incrementarse mediante la incorporación de adyuvantes a la vacuna. El único adyuvante aprobado en EE.UU. son las sales de aluminio, aunque existen otras sustancias lipídicas autorizadas en Europa que tienen un elevado poder inmunógeno. En general, el mecanismo de acción de los adyuvantes es estimular la presencia de células presentadoras de antígeno en la zona de administración de la vacuna, lo que favorece la estimulación de los mecanismos de defensa inespecíficos y la acción indirecta de estos sobre la respuesta inmunitaria (**Apéndice 45-1**).

CONTRAINDICACIONES DE LAS VACUNAS

A pesar de los datos objetivos que hay apoyando el uso de las vacunas, siempre ha habido detractores de las mismas, la inmensa mayoría de las veces sin evidencias científicas. No hay que confundir su rechazo irracional con la vigilancia necesaria para evitar su administración cuando estén contraindicadas y para tratar los posibles efectos secundarios (**Recuadro 45-1**).

Contraindicaciones generales. Son contraindicaciones absolutas: *a)* la aparición de una reacción anafiláctica durante la administración previa de una vacuna o de alguno de sus componentes y *b)* una enfermedad aguda, moderada o grave, con o sin fiebre. La tuberculosis activa no tratada constituye también una contraindicación general, pero los enfermos tratados de forma adecuada pueden ser vacunados. Las infecciones víricas leves, como el resfriado común, no constituye una contraindicación.

Inmunoglobulinas y vacunas. La administración de preparados con inmunoglobulina da lugar a una interferencia

RECUADRO 45-1
Controversias y seguridad vacunal

Se han atribuido diversos procesos patológicos a algunas vacunas o a sus componentes, como el tiomersal. Las enfermedades que se han señalado con más frecuencia son las siguientes: autismo, trastornos del desarrollo neuropsíquico, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes y autoinmunes, síndrome de la muerte súbita del lactante, encefalopatía permanente, diabetes mellitus tipo 1, atopia, artritis crónica y depresión de la inmunidad. No hay evidencias científicas que sustenten tal asociación, y en la mayoría de casos se trata de una relación de coincidencia temporal entre la vacuna y la enfermedad.

Estos acontecimientos han originado una preocupación pública acerca de los riesgos y la seguridad de las vacunas. En el Reino Unido, por ejemplo, debido a la alarma social generada por la publicación de un artículo en *The Lancet* (Wakefield A *et al*, 1998), que sugería una posible asociación entre la vacuna triple vírica y el autismo, se observó un descenso marcado de la cobertura vacunal. Después de seis años de debate y recelos, *The Lancet* reconoció a principios de 2004 que se había equivocado al publicar aquel estudio y 10 de sus 13 firmantes se retractaron, declarando que no había ni hay suficiente evidencia para extraer aquella conclusión y reconocieron el perjuicio de sus afirmaciones para la salud pública.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 45-2
Reacciones adversas de las vacunas

Manifestaciones locales. La mayoría de vacunas se administran por vía intramuscular y/o subcutánea, por lo que las reacciones locales se manifiestan en el área de la inyección, y generalmente son leves y transitorias. Es frecuente que transcurridas unas horas después de la vacunación, aparezcan molestias en el punto de la inoculación, con induración, edema, calor, dolor y eritema, que suelen desaparecer espontáneamente a las 24-48 h. Una complicación, aunque excepcional, es la infección local debida a falta de asepsia (absceso bacteriano).

Manifestaciones generales o sistémicas. La reacción febril que acompaña a la administración de muchas vacunas es un fenómeno frecuente que por lo general no comporta riesgo, aunque a veces en el niño menor de 4-6 años puede dar lugar a convulsiones febriles. El tipo de vacuna y la idiosincracia del vacunado son importantes en la aparición y la intensidad de esta reacción que normalmente cede en pocas horas o en 1-2 días con tratamiento sintomático. Excepcionalmente se puede presentar una reacción anafiláctica.

Manifestaciones neurológicas. Además de la obnubilación o irritabilidad y de la cefalea que suelen acompañar a la fiebre elevada, pueden surgir complicaciones neurológicas graves, como la encefalitis. Las vacunas más frecuentemente asociadas a este tipo de reacciones son la de la tos ferina de células enteras, la antirrábica y la dirigida a prevenir la fiebre amarilla, aunque el riesgo es mucho menor que la encefalitis asociada a la enfermedad. La panencefalitis esclerosante subaguda, que aparece tras el sarampión, también puede asociarse a la vacuna, pero es mucho menos frecuente que tras la infección natural.

con la respuesta inmunitaria de las vacunas atenuadas –excepto la de la poliomielitis oral, la fiebre tifoidea y la fiebre amarilla– por lo que, si se han administrado inmunoglobulinas, la inmunización se ha de retrasar hasta que haya transcurrido un intervalo de 3-6 meses, según la vacuna y la dosis de inmunoglobulina recibida, e incluso más tiempo, de 9 a 11 meses, si ésta se ha administrado a dosis altas (2 g/kg), como en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki.

Durante las dos semanas posteriores a la vacunación con vacunas atenuadas no se pueden administrar inmunoglobulinas; si no se respeta este intervalo, se deberá repetir la vacunación a los 3-6 meses, como se indica en la situación anterior. La inmunización con vacunas de microorganismos inactivados y fracciones microbianas no requiere guardar ningún intervalo con la administración de inmunoglobulinas.

Inmunodeficiencias y vacunaciones. La vacunación con microorganismos atenuados a una persona inmunodeprimida o en tratamiento con inmunosupresores está contraindicada. Solo están indicadas las vacunas inactivadas o de toxoides que son inocuas, aunque la respuesta inmunitaria puede ser subóptima. En el paciente que recibe corticoterapia, las vacunas atenuadas están contraindicadas si las dosis son altas (≥2 mg/kg/día o ≥20 mg/día en niños de peso superior a 10 kg de prednisona o su equivalente) y mantenidas durante un tiempo mínimo de 14 días. Los niños con infección por el HIV pueden vacunarse contra el sarampión y la varicela, excepto en caso de inmunodepresión grave (porcentaje de linfocitos CD4 <15%).

Trastornos neurológicos y vacunaciones. Las vacunas de la tos ferina, tanto las de células enteras (e) como las acelulares (a) están contraindicadas cuando el paciente ha presentado una encefalopatía en los siete días posteriores a la administración de una dosis de la misma. En este caso la vacuna DTPe o DTPa se sustituirá por la dT. Cuando un niño tiene una enfermedad neurológica evolutiva la vacunación contra la tos ferina también está contraindicada.

Vacunaciones en el embarazo y la lactancia. Debido al posible riesgo para el embrión y el feto, el embarazo se considera una contraindicación para la inmunización con vacunas atenuadas. En general, se debe valorar siempre el riesgo de la vacunación, de la exposición materna a la infección y el de contraer la enfermedad, tanto para la madre como para el feto. No es necesario tomar ninguna precaución al vacunar con preparados atenuados a los hijos o convivientes de una embarazada. La lactancia no representa contraindicación para las inmunizaciones.

Reacciones adversas en las vacunaciones. En las personas en las que no existe ninguna contraindicación para vacunarlas, pueden aparecer reacciones adversas la mayoría de las cuales son de carácter benigno y autolimitadas. Las más frecuentes son dolor en el lugar de la inoculación y febrícula (**Recuadro 45-2**).

VACUNACIONES SISTEMÁTICAS

Las vacunaciones sistemáticas son las que se aplican a la población general y forman parte del calendario vacunal de una comunidad. Un calendario (programa) de vacunaciones sistemáticas tiene por objeto proteger a la población de un país o de una zona geográfica frente a las infecciones prevalentes, cuando se dispone de vacunas seguras, efectivas y eficientes.

El calendario de vacunaciones sistemáticas se debe actualizar según los cambios epidemiológicos que se producen y la disponibilidad de nuevas vacunas. Por ello, un calendario nunca es definitivo, sino que se encuentra en proceso de actualización permanente, en razón del progreso científico en la obtención de nuevas vacunas, del descubrimiento de enfermedades, de la eliminación o del resurgimiento de algunas infecciones y de los recursos económicos de la organización sanitaria.

La evolución y el desarrollo de los calendarios en España en el último siglo ha sido espectacular: en efec-

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 45-2

Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría (2012). Comité Asesor de Vacunas

Vacunas	Edad													
	0 meses	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	3 años	4 años	6 años	10 años	11 años	13 años	14 años
Poliomielitis		VPI1	VPI2	VPI3		VPI4								
Difteria-tétanos-pertusis		DTP[a]1	DTP[a]2	DTP[a]3		DTP[a]4			Tdpa5			Tdpa6		
Haemophilus influenzae b		Hib1	Hib2	Hib3		Hib4								
Sarampión-rubéola-parotiditis					TV1			TV2[a]						
Hepatitis B	HB1	HB2	HB3	HB4										
Meningitis meningocócica C		MenC1	MenC2		MenC3									
Neumococo		VNC1	VNC2	VNC3	VNC4									
Virus del papiloma humano												VPH[b]		
Rotavirus[c]		RV1	RV2	RV3										
Varicela					Var			Var						

[a]Niños no vacunados en este rango de edad, recibirán la segunda dosis entre los 11-13 años.
[b]Vacunar en una única cohorte a las niñas entre los 11-14 años de edad.
[c]Según recomendación del fabricante, 3 dosis a los 2, 4, 6 meses o a los 2, 3, 4 meses.
Tdpa: Toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido, componente acelular pertúsico de baja carga antigénica. En azul, vacunaciones sistemáticas. En verde, recomendadas.

to, el «calendario» de 1903 con una sola vacuna, la antivariólica, se ha transformado en uno con 12 vacunas sistemáticas en 2012 que protegen frente a las siguientes enfermedades: poliomielitis, difteria, tétanos, tos ferina, enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae* b, sarampión, rubéola, parotiditis, hepatitis B, meningococo C, neumococo, y algunos tipos del virus del papiloma humano. Además de estas vacunas, se dispone de otras recomendadas como son rotavirus y varicela, y otras indicadas en grupos específicos de riesgo (**Tabla 45-2**).

A diferencia de lo que ocurre en los niños, los programas de vacunación en el adulto deben tener un carácter más individualizado, considerando criterios de edad, sexo, ocupación, estilos de vida, enfermedades de base, situación ambiental y viajes. El calendario vacunal del adulto sano en España se muestra en la **tabla 45-3**.

TABLA 45-3

Calendario vacunal del adulto sano

Vacuna	Grupo de edad		
	18-35 años	36-64 años	≥65 años
Td/dTpa[a]	X	X	X
Antigripal[b]			X
Antineumocócica[c]			X
Triple vírica[d]	X	X	
Varicela[d]	X	X	X

[a]Revacunación cada 10 años.
[b]Una dosis anual. Algunos expertos la recomiendan a partir de los 60 años.
[c]Dosis única. Administrar una segunda dosis si la primera se aplicó antes de los 65 años y han transcurrido más de 5 años.
[d]En caso de susceptibilidad al virus (no antecedentes de enfermedad o de vacunación, ni evidencia de inmunidad por laboratorio).

VACUNACIONES NO SISTEMÁTICAS

Son las que no forman parte de los calendarios incluidos en los programas de salud pública, pero que se encuentran disponibles para situaciones especiales. Se pueden establecer tres grupos de situaciones especiales o de indicaciones:

Viajes a zonas endémicas o epidémicas. Se incluyen en este grupo, además de las inmunizaciones sistemáticas del calendario, las siguientes vacunas según la zona a donde se va a efectuar el viaje: cólera, encefalitis centroeuropea transmitida por garrapatas, encefalitis japonesa, fiebre amarilla, fiebre tifoidea, hepatitis A, enfermedad meningocócica A, C, Y, W135, rabia y tuberculosis.

Factores de riesgo individual. En algunas circunstancias, como son la edad y el padecimiento de enfermedades crónicas, hay que considerar, además de las inmunizaciones sistemáticas que no estén contraindicadas por la enfermedad de base, las siguientes vacunas: antigripal, antineumocócica conjugada 23-valente, antihepatitis A y antivaricela.

Riesgo epidémico y de bioterrorismo. Puede incluirse en el grupo de riesgo epidémico la vacuna de la gripe A

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

(H1N1) 2009 y en el de bioterrorismo, las vacunas frente al carbunco, la peste, la viruela y la antitoxina o suero antibotulínico.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Vacunas DNA. Son vacunas formadas por un fragmento de DNA (un gen) que codifica una proteína antigénica del microorganismo frente a la cual los anticuerpos producidos tienen carácter protector. Este gen se incorpora a un vector, como un plásmido y este se inyecta a la persona a vacunar. El DNA penetra en las células e induce en ellas la producción de la proteína que inmuniza a la persona vacunada.

Otras vacunas. Se está investigando activamente sobre las nuevas vacunas antigripales (intranasal y fabricadas en cultivos celulares), la tetravírica (combinación de triple vírica y varicela) y la vacuna del herpes zóster, así como la vacuna antimeningocócica B basada esencialmente en proteínas de membrana externa.

APÉNDICE 45-1
Adyuvantes: una necesidad para las nuevas vacunas

Un adyuvante es «una sustancia que se incorpora a una vacuna con el objetivo de incrementar la inmunogenicidad del antígeno vacunal».

Gaston Ramon fue el primero en formular una definición de adyuvante. Lo hizo en un artículo publicado en 1924. Pero probablemente fue A. T. Glenny, en el año 1926, el primero en demostrar la actividad adyuvante de las sales de aluminio. Este investigador demostró que la precipitación del toxoide diftérico con sales potásicas de aluminio incrementaba significativamente la respuesta inmunitaria frente a este toxoide (toxina diftérica hecha atóxica por el calor y el formol).

El alumbre (sulfato de aluminio y potasio) fue el primer adyuvante comercializado y durante muchos años fue el único autorizado en Europa y Estados Unidos, en concreto hasta el año 1997 en el que fueron autorizados en Europa otros adyuvantes, el MF59 (una emulsión de escualeno en agua) y los virosomas (liposomas) denominados «adyuvantes modernos».

En el presente siglo se han autorizados en Europa otros dos adyuvantes el ASO_4 y el ASO_3. El ASO_4 es un adyuvante compuesto de MPL (monofosforil lípido A, un adyuvante microbiano) y aluminio, que ha sido utilizado satisfactoriamente en una vacuna frente a la hepatitis B de inmunogenicidad incrementada (2005) y en la vacuna frente al papilomavirus humano bivalente (2007). Muy recientemente esta vacuna ha sido registrada en Estados Unidos, por lo que el ASO_4 es el primer adyuvante moderno que ha recibido autorización de la *Food and Drug Administration*, organismo responsable de la autorización de las vacunas en este país. Por último, el año 2008 ha sido autorizado en Europa el ASO_3, un adyuvante compuesto por una emulsión de aceite en agua y tocoferol, que ha sido utilizado en vacunas prepandémicas y pandémicas de la gripe.

Las sales de aluminio han sido ampliamente utilizadas como adyuvantes durante el siglo xx en las vacunas bacterianas y víricas inactivadas para incrementar la respuesta inmunitaria. En las vacunas víricas vivas atenuadas no se utilizan por no ser necesarias. En las vacunas antigripales este adyuvante no aportó ninguna mejora a la respuesta inmunitaria, por lo que las vacunas antigripales clásicas se formularon sin adyuvantes.

Los adyuvantes modernos han nacido para dar respuesta a las necesidades no cubiertas por el alumbre de las vacunas antigripales y antihepatitis B inactivadas que han de ser administradas a grupos especiales, como los hemodializados (vacuna antihepatitis B) o las personas mayores (vacuna antigripal), en las que la respuesta inmunitaria frente a las vacunas clásicas es subóptima. Además, cada vez es más evidente que los nuevos antígenos vacunales obtenidos por recombinación genética son proteínas altamente purificadas y por ello muy seguras, pero poco inmunógenas. Para incrementar su inmunogenicidad y conferir a la vacuna un elevado valor protector, se necesitan adyuvantes que incrementen considerablemente la inmunogenicidad del antígeno vacunal.

De un adyuvante moderno, igual que del alumbre, se espera que incremente la respuesta inmunitaria frente al antígeno vacunal (en términos de mayores títulos de anticuerpos), pero también que este incremento sea suficiente para proporcionar a la vacuna más protección frente a la enfermedad inmunoprevenible que la alternativa de la vacuna no adyuvada o adyuvada con el adyuvante clásico, las sales de aluminio.

Según Skibinski y O'Hagan, el adyuvante ideal, además de proporcionar beneficios importantes –cuya consecución es difícil saber si será posible–, debería permitir la reducción de la cantidad de antígeno vacunal incluido en las vacuna o del número de dosis de vacuna; superar, como consecuencia del incremento de la inmunogenicidad, la competición antigénica en las vacunas combinadas; incrementar la estabilidad del antígeno; incrementar la amplitud de la respuesta inmune proporcionando protección frente a cepas heterovariantes; extender la duración de la respuesta inmunitaria estimulando una intensa proliferación clonal de células B y T de memoria que garantice la persistencia en el tiempo de los anticuerpos y la inmunidad celular Th; estimular la proliferación clonal de células T citocidas (efectoras y de memoria) con el fin de obtener una buena respuesta inmune frente a las enfermedades que para su prevención dependen, por lo menos en parte, de los linfocitos T citocidas; y por último, incrementar la respuesta inmunitaria en poblaciones especiales (personas mayores, inmunodeprimidos, niños muy pequeños), en las que las respuestas suelen ser menores que en los adolescentes y adultos sanos.

Y todo ello con un nivel de seguridad aceptable. La tolerabilidad de la vacuna adyuvada debe ser buena, con el mínimo de reacciones locales y sistémicas tras la administración de la vacuna, y sin efectos secundarios a largo plazo. Es decir, en una vacuna adyuvada, como en los demás medicamentos, la relación beneficio riesgo es muy importante. Quizás, incluso más que en los medicamentos curativos, ya que las vacunaciones preventivas se aplican básicamente a personas sanas.

Prof. Lluís Salleras
Departamento de Salud Pública,
Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

ASPECTOS DE INTERÉS

- ¿Puedes definir los siguientes conceptos?: vacunas con microorganismos íntegros y vacunas con fracciones microbianas; vacunas atenuadas e inactivadas. Pon un ejemplo de cada una de ellas.
- ¿Qué son y cómo se obtienen los toxoides? ¿Recuerdas algún ejemplo?.
- ¿Puedes dar un ejemplo de una vacuna atenuada formada por una fracción microbiana? ¡Piénsalo bien!
- ¿Cuáles son las ventajas y los inconvenientes de las vacunas atenuadas?
- ¿Qué es un adyuvante y en qué tipo de vacunas son esenciales?
- En el texto de este capítulo se dice literalmente: El riesgo inherente a la administración de microorganismos vivos *(es decir, la posibilidad de reversión del microorganismo al estado salvaje, como en la vacuna oral de la poliomielitis)* es más evidente a medida que la enfermedad va desapareciendo. ¿Qué se quiere decir con ello?
- Señala las principales contraindicaciones para la vacunación con vacunas atenuadas.
- En el capítulo 8 se expone el concepto de respuesta inmune frente a un antígeno polisacárido conjugado con una proteína. En este capítulo se describen las vacunas conjugadas, ¿recuerdas cómo actúa la proteína a nivel molecular para que el linfocito B de lugar a una respuesta T-dependiente frente al antígeno polisacárido? Si no lo recuerdas lo encontrarás en la **Figura 8-5**.
- ¿Si un niño en la primera dosis de la vacuna DTP hace una encefalitis posvacunal cómo seguirías su vacunación?

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

PARTE IV

Diagnóstico microbiológico de los síndromes infecciosos

Secretaría de Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO **46**

Infecciones de las vías respiratorias

- Introducción
- Infecciones de las vías respiratorias
- Infecciones pararrespiratorias

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del aparato respiratorio se han clasificado tradicionalmente en dos grandes grupos: las infecciones de las vías respiratorias y las infecciones pulmonares.

Las primeras, son las que afectan a la mucosa nasal (rinitis), a la faringe y las amígdalas (faringitis o faringoamigdalitis), a la epiglotis (epiglotitis), a la laringe (laringitis) y a la tráquea y los bronquios (traqueobronquitis). Están entre las infecciones más frecuentes en el hombre y la mayoría son de etiología vírica (**Tabla 46-1**).

Las infecciones pulmonares son relativamente frecuentes y graves. Responden a una etiología muy variada que suele estar en relación con diferentes características del paciente y con factores epidemiológicos.

TABLA 46-1

Etiología de las infecciones de las vías respiratorias y de las estructuras pararrespiratorias

Proceso patológico	Agentes causales
Resfriado común	Virus respiratorios[a]
Faringitis[b] (faringoamigdalitis)	Estreptococo del grupo A, virus respiratorios, virus de Epstein-Barr. Micoplasma, clamidófila
Epiglotitis (supraglotitis)[c]	*Haemophilus influenzae*, virus respiratorios
Traqueobronquitis aguda	Virus respiratorios, neumococo, *H. influenzae*
Bronquiolitis	Virus respiratorio sincitial, virus de la gripe, otros virus respiratorios
Gripe	Virus de la gripe A, B y C
Otitis media	Neumococo, *H. influenzae*
Sinusitis	Neumococo, *H. influenzae*. Bacterias anaerobias
Conjuntivitis[d]	Adenovirus, enterovirus, neumococo, *H. influenzae*

[a]El grupo de los denominados «virus respiratorios» está formado por los rinovirus y otros enterovirus, los virus de la gripe, el virus respiratorio sincitial, los virus parainfluenza, los adenovirus, los metaneumovirus y los coronavirus.
[b]La única bacteria que causa faringitis con frecuencia significativa es el estreptococo del grupo A *(Streptococcus pyogenes)*.
La difteria es excepcional en las áreas con una buena cobertura vacunal.
La frecuencia de micoplasma y clamidófila como agentes de infección de las vías respiratorias altas se desconoce con precisión.
[c]La epiglotitis es muy grave. Ante la sospecha de este diagnóstico debe trasladarse urgentemente el paciente al hospital.
[d]Las conjuntivitis neonatales están causadas por gonococo y clamidia.

INFECCIONES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Resfriado común

En las infecciones agudas de las vías respiratorias están afectadas la mucosa nasal, la faringe y la tráquea de manera aislada o más frecuentemente de modo simultáneo y el cuadro clínico resultante se conoce como resfriado común *(common cold)*. Estas infecciones son frecuentes en los meses fríos del año.

En la rinitis (catarro nasal o coriza) se produce abundante mucosidad nasal. En las faringitis víricas hay dolor a la deglución y se observa la mucosa faríngea enrojecida con un discreto exudado, pero salvo excepciones, no se produce pus. En la traqueítis hay una sensación

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

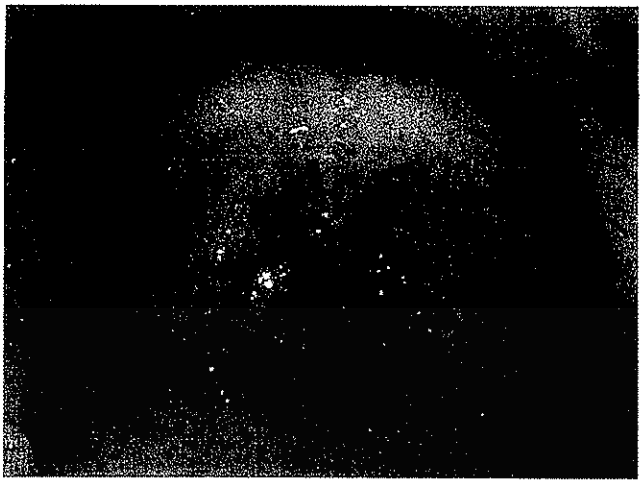


FIGURA 46-1 Faringitis vírica.

La mayoría de las faringitis están causadas por virus respiratorios. Pueden presentarse aisladas o formando parte del resfriado común, asociadas a rinitis y/o traqueítis. La faringe esta enrojecida, sin exudado o con un exudado discreto, no observándose placas purulentas.

urente de dolor en la tráquea, que suele acompañarse de tos (Figura 46-1).

En el resfriado común la afectación general, caracterizada por fiebre, artromialgias y abatimiento (trancazo), es de intensidad muy variable según el agente causal; pero en la mayoría de los casos la afectación es discreta, por lo que estas infecciones son de curso ambulatorio, benignas y autolimitadas.

El resfriado común está causado por cualquiera de los denominados virus respiratorios: los rinovirus y otros enterovirus, los virus de la gripe, el virus respiratorio sincitial, los virus parainfluenza, los adenovirus, los metaneumovirus y los coronavirus.

El virus de la gripe A en la mayoría de los pacientes causa un cuadro caracterizado por fiebre elevada con notable afectación del estado general y síntomas de infección de las vías respiratorias altas; sin embargo otros virus respiratorios pueden ocasionar un cuadro semejante con importante abatimiento y fuerte trancazo. Estos cuadros se catalogan de «síndrome gripal», pero el diagnóstico de gripe se reserva para aquellos casos en que este virus se ha detectado mediante pruebas de laboratorio.

El virus respiratorio sincitial (VRS) en lactantes y ancianos puede dar lugar a cuadros de bronquiolitis grave.

Aunque el contexto epidemiológico puede orientar el diagnóstico, como sucede con un cuadro de infección de las vías respiratorias que se produce durante una epidemia de VRS o de gripe, en la práctica es imposible identificar el agente causal de un cuadro de resfriado común o gripal basándose únicamente en la clínica. Dado el excelente pronóstico de estos procesos no se suele solicitar el diagnóstico virológico, pero si el cuadro clínico es muy grave o se da en lactantes o ancianos debilitados, se procede al diagnóstico etiológico especialmente si se sospecha que se trata de una gripe ya que existe tratamiento específico. También es importante disponer del diagnóstico en las personas que han de ingresar en el hospital, para tomar medidas de aislamiento si están indicadas.

Diagnóstico. Cuando está indicado el diagnóstico etiológico, la muestra clínica adecuada es el lavado o el aspirado nasofaríngeo o alternativamente un frotis del exudado faríngeo. El diagnóstico se efectúa mediante detección de antígeno. La inmunofluorescencia indirecta (IFI) es una prueba muy utilizada. La técnica de EIA o la inmunocromatografía (IC) son técnicas alternativas. El aislamiento de estos virus mediante cultivos celulares es más complejo y lento y en la práctica no se utiliza.

La detección de los virus respiratorios por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se está imponiendo como el método de elección para el diagnóstico. La disponibilidad comercial de PCR múltiple que permiten detectar simultáneamente numerosos microorganismos, facilita enormemente el diagnóstico etiológico cuando este se considere necesario (PCR múltiple para virus de la gripe, respiratorio sincitial, parainfluenza, adenovirus, coronavirus, enterovirus respiratorios, micoplasma, clamidófila y bordetela).

Estas infecciones víricas, excepto la gripe, no disponen de tratamiento específico.

La gripe

Es una infección de las vías respiratorias causada por los virus *Influenza* A, B y C. La gripe causada por el virus A es más grave y posee mayor capacidad para producir epidemias y pandemias, que suelen aparecer durante los meses fríos del año.

La gripe se caracteriza porque la infección respiratoria se asocia a una importante repercusión clínica sistémica. De hecho, el cuadro se inicia de una manera brusca con fiebre elevada, escalofríos, cefalea, artromialgias y abatimiento (trancazo), junto a faringitis y traqueítis, con tos no productiva. Habitualmente, la afectación del estado general obliga al paciente a guardar cama. La fiebre dura alrededor de una semana aunque la sensación de astenia puede persistir más tiempo.

En los niños y ancianos el virus puede causar neumonía a los 2-3 días del inicio de la enfermedad. La gripe también favorece la producción de neumonía bacteriana, causada por neumococo, *Staphylococcus aureus* o *Haemophilus influenzae*, que suele aparecer al inicio de la convalecencia.

Diagnóstico y tratamiento. La muestra idónea para el diagnóstico de las infecciones víricas de las vías respiratorias es el exudado obtenido por lavado o aspirado nasofaríngeo. El lavado se realiza inyectando 2-3 ml de suero fisiológico estéril a través de la nariz y reaspirándolo. En ocasiones no se puede practicar el lavado y solo puede

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

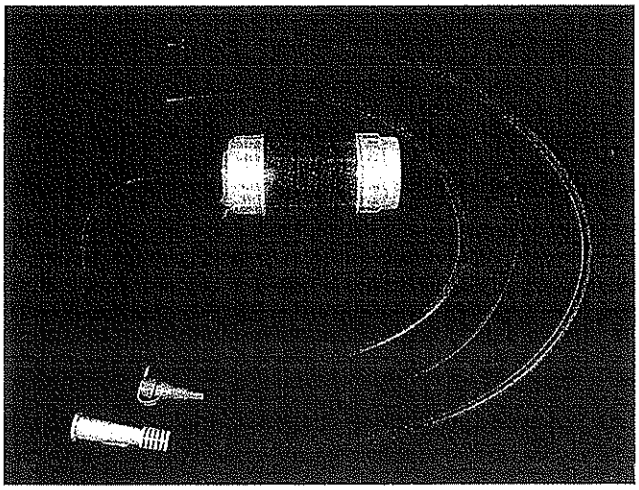


FIGURA 46-2 Aspirado nasofaríngeo.

Para efectuar un lavado nasofaríngeo se introduce la sonda por la nariz hasta la faringe. Se inocula 2 o 3 ml de suero fisiológico estéril con una jeringa y a continuación se aspira el suero inoculado que arrastra el moco nasofaríngeo. Alternativamente la sonda puede unirse a un recipiente como el mostrado en esta figura que se empalma a un aspirador.

aspirarse la secreción nasofaríngea. Para ello se utiliza una jeringa y pequeñas sondas como las representadas en la **figura 46-2**. En ocasiones solo puede practicarse un frotis faríngeo con un escobillón. En cualquier caso para obtener resultados positivos la muestra debe tomarse al inicio de la enfermedad, después del tercer día el rendimiento de las muestras baja considerablemente. El diagnóstico se efectúa, mediante detección de antígeno (IFI, IC, EIA) o pruebas genéticas (PCR). El cultivo posee interés para la vigilancia epidemiológica ya que permite detectar la aparición de nuevas variantes antigénicas en la hemaglutinina y la neuraminidasa de las cepas aisladas. Esta información permite seleccionar las variantes a incluir en la vacuna para la siguiente campaña de vacunación.

Los antivíricos utilizados para el tratamiento de la gripe son la amantadina (solo para la gripe A), el oseltamivir y el zanamivir.

Faringitis estreptocócica y mononucleosis

Además de las faringitis víricas asociadas o no a rinitis y traqueítis, que se engloban en el concepto de resfriado común, hay dos microorganismos que dan lugar a cuadros de faringitis que poseen una clara personalidad: *Streptococcus pyogenes* (estreptococo betahemolítico del grupo A) y el virus de Epstein-Barr.

RECUERDA... Virus respiratorios

Los denominados «virus respiratorios» forman un conjunto heterogéneo de virus que solo tienen en común el hecho de producir infecciones respiratorias, aunque alguno de ellos puede producir infecciones en otras localizaciones.

Este grupo incluye los rinovirus y otros enterovirus (Coxsackie y echo), los virus de la gripe A, B y C, el virus respiratorio sincitial, los virus parainfluenza 1-4, los adenovirus, el metaneumovirus y los coronavirus, de los que en el año 2002 una variante, SARS-CoV, dio lugar a una epidemia de infección respiratoria grave (*Severe acute respiratory syndrome*, SARS). De ellos cabe destacar por su frecuencia a los rinovirus y por su trascendencia clínica a los virus de la gripe y el virus respiratorio sincitial que se describen a continuación. El resto de virus respiratorios, la mayoría de las veces, causan un cuadro clínico de resfriado común.

Rinovirus. Los rinovirus y los enterovirus son picornavirus, es decir virus con un genoma formado por RNA monocatenario, de polaridad positiva, icosaédricos y desnudos de pequeño tamaño, 25-30 nm. Se transmiten por gotitas de saliva y son muy resistentes en el medio ambiente.

Los rinovirus son los agentes causales más frecuentes del resfriado común ya que pueden producir infecciones repetidas a lo largo de la vida dado que existen más de 100 serotipos.

Ortomixovirus. Los virus de la gripe A, B y C son ortomixovirus. Están formados por RNA monocatenario de polaridad negativa, segmentado en 8 fragmentos (tipos A y B) y 7 fragmentos (tipo C) diferentes recubiertos por las proteínas de la cápside (capsómeros) formando estructuras helicoidales. Poseen una RNA-polimerasa. Son virus envueltos, por debajo de la envoltura están las proteínas de la matriz y en la envoltura se insertan dos tipos principales de glucoproteínas: la hemaglutinina y la neuraminidasa relacionadas con la infectividad del virus, ya que la primera (HA) es la adhesina para el epitelio respiratorio y la segunda (NA) facilita la salida del virus de las células tras la replicación. Los viriones poseen un aspecto esferoidal y tienen un tamaño de 80 a 120 nm (v. **Figura 32-1**).

Las mutaciones en los genes que codifican la hemaglutinina y la neuraminidasa en los virus A y B dan lugar a variantes antigénicas menores de esas estructuras que permiten la producción de epidemias de carácter restringido y generalmente benigno. Sin embargo el hecho de poseer un genoma fragmentado permite la recombinación entre los segmentos homólogos de diferentes virus de la gripe A cuando coinciden infectando una misma célula. Las recombinaciones de los genes que codifican la hemaglutinina y la neuraminidasa dan lugar a importantes variantes antigénicas que causan notables epidemias y pandemias por ausencia de anticuerpos frente a ellas en la población.

Virus respiratorio sincitial. Es un paramixovirus que posee las características virológicas de esta familia. Su genoma está formado por RNA de polaridad negativa, por lo que incorporan una RNA-polimerasa, tienen una nucleocápside de simetría helicoidal y son virus envueltos con proteínas por debajo de la envoltura formando la matriz. En la envoltura hay dos glucoproteínas, una mayor con función de adhesina y la otra es una proteína de fusión de la envoltura del virus con la membrana de la célula para la penetración de aquel en esta.

Causan infecciones asintomáticas, resfriado común, bronquiolitis grave y neumonía en los lactantes y los ancianos. En los niños mayores y adultos cursa como un resfriado común. En los países de clima templado aparece en forma epidémica durante el invierno.

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Faringitis estreptocócica

Se caracteriza por presentarse como una faringitis que es purulenta en algo más de la mitad de los casos; no se asocia a rinitis, por tanto no hay mucosidad nasal y suele palparse adenomegalias submaxilares y/o laterocervicales. Se acompaña de fiebre, en ocasiones elevada en cuyo caso el paciente puede estar estupuroso. Existe leucocitosis con desviación a la izquierda.

Alrededor de dos días después de iniciada una faringitis por una cepa de *S. pyogenes* productora de toxina eritrogénica puede aparecer un cuadro clínico denominado escarlatina, consistente en un exantema de aspecto característico, más evidente en la región laterotorácica y en las extremidades, que acaba descamando, y se acompaña de lengua aframbuesada. Debido a la existencia de cuatro tipos antigénicos diferentes de toxina eritrogénica una persona puede padecer varias veces la escarlatina.

Alrededor de 2 a 4 semanas después de una infección por *S. pyogenes*, pueden producirse complicaciones de patogenia inmunitaria, como la fiebre reumática (FR) y la glomerulonefritis aguda (GA). La faringitis puede complicarse con ambos procesos, mientras que las infecciones cutáneas solo son causa de GA.

Diagnóstico y tratamiento. La muestra clínica a estudiar es el exudado faríngeo tomado con un escobillón con medio de transporte. La tinción de Gram del exudado faríngeo no permite diferenciar a *S. pyogenes* de otros estreptococos comensales de la faringe. La detección de antígeno es muy rápida, pero como *S. pyogenes* puede hallarse en la faringe del 15 al 20% de las personas sanas, su detección no es necesariamente significativa de infección. El cultivo se positiviza a las 24 h, pero como sucede en la detección de antígeno, un resultado positivo no permite descartar que se trate de un portador con una faringitis de otra etiología. Posee más valor la determinación serológica del título de anticuerpos frente a la estreptolisina O que es una hemolisina específica de *S. pyogenes*. Estos anticuerpos (antiestreptolisina O), que alcanzan el máximo tres semanas después de iniciado el proceso, son útiles para confirmar una infección por *S. pyogenes* y por tanto la posibilidad de que se produzca una FR o GA. En las infecciones cutáneas no se produce incremento de la antiestreptolisina O y debe estudiarse el título de anticuerpos frente a la DNasa B que es otra enzima (proteína) estreptocócica.

En las infecciones invasivas por estreptococo beta hemolítico A es característica la neutrofilia con incremento de las formas juveniles de neutrófilos (desviación a la izquierda).

Es importante establecer el diagnóstico etiológico para instaurar un tratamiento precoz, tanto para mejorar la evolución de la enfermedad como para evitar las complicaciones tardías (FR y GA).

El tratamiento debe efectuarse con una penicilina o alternativamente con clindamicina durante 10 días.

RECUERDA...
El estreptococo betahemolítico del grupo A *(Streptococcus pyogenes)*

Entre los cocos grampositivos aerobios y anaerobios facultativos destacan los estafilococos, los estreptococos y los enterococos.

Los estafilococos se agrupan en racimos y producen característicamente la enzima catalasa, en tanto que los estreptococos y los enterococos se disponen en cadenas o parejas y carecen de catalasa. A su vez los estreptococos se diferencian de los enterococos porque estos últimos crecen en presencia de sales biliares, lo que no pueden hacer los estreptococos.

Los estreptococos se diferencian entre sí por el tipo de hemólisis que producen cuando crecen en agar sangre (hemólisis β o hemólisis total; hemólisis α, que es una hemólisis parcial también denominada hemólisis viridans y no hemolíticos).

El estreptococo betahemolítico del grupo A o *Streptococcus pyogenes*, posee las características de los estreptococos: se agrupa en cadenas, es catalasa negativa y no crece en medios de cultivo conteniendo sales biliares. Es nutritivamente exigente, por lo que su aislamiento se efectúa en agar sangre y su identificación se realiza según las pruebas señaladas (hemólisis, catalasa y crecimiento en sales biliares). La identificación de especie *(S. pyogenes)* en la práctica se hace mediante la determinación del grupo antigénico A de Lancefield por aglutinación en porta, ya que existe una correlación absoluta y unívoca entre la especie y el serotipo (v. **Figura 13-8**).

Su hábitat natural es la faringe, donde se halla como comensal en el 15 al 20% de las personas. Produce infecciones invasivas como la faringitis y las infecciones cutáneas (la erisipela y el impétigo) y subcutáneas como la celulitis, debido a la producción de numerosas enzimas necrotizantes, toxinas, como leucocidinas, proteasas, DNasas y hemolisinas como la estreptolisina O. También causa procesos toxigénicos, asociados a la faringitis como la escarlatina, que es un exantema producido por las toxinas eritrogénicas. Tras un proceso invasivo también pueden aparecer tardíamente enfermedades que tienen una base patogénica inmunitaria como la fiebre reumática o la glomerulonefritia aguda posestreptocócica.

S. pyogenes está entre las bacterias que mejor han conservado su sensibilidad a los antibióticos, permaneciendo exquisitamente sensible a las penicilinas. Tan solo se ha detectado tasas variables de resistencia a los macrólidos.

Mononucleosis infecciosa

La primoinfección por el virus de Epstein-Barr (VEB) puede ser asintomática o puede dar lugar a un síndrome denominado mononucleosis infecciosa que en su forma clínica completa se caracteriza por fiebre junto a una notable astenia, asociadas a faringitis, exantema, adenomegalias generalizadas, esplenomegalia y linfomonocitosis sanguínea, que da nombre al síndrome (**Figura 46-3**). En ocasiones a este cuadro se asocia una hepatitis clínica o subclínica, constatada por el aumento de las transaminasas. Como la faringitis puede ser purulenta en algo más de un tercio de los casos, cabe efectuar el diagnóstico diferencial con la faringitis estreptocócica; aunque en esta no hay hepatoesplenomegalia ni linfomonocitosis.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

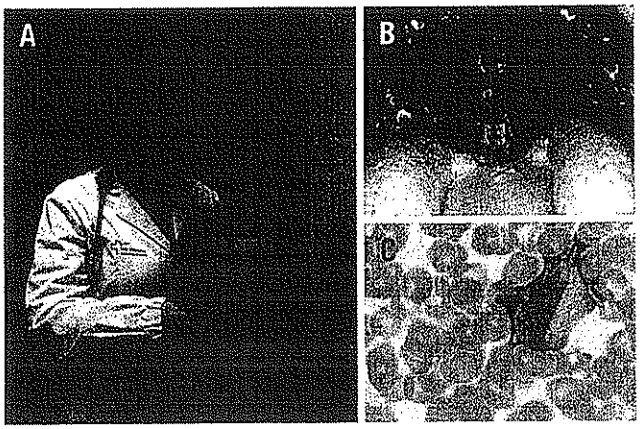


FIGURA 46-3 Mononucleosis infecciosa.

Mononucleosis infecciosa, causada por el virus de Epstein-Barr. **A.** Son frecuentes las adenomegalias generalizadas por lo que debe explorarse su presencia en el cuello, en las regiones submaxilares y retroauriculares. En la mitad de los casos hay esplenomegalia. **B.** Puede observarse enrojecimiento faríngeo, con pequeñas placas purulentas (1/3 de los casos). **C.** El examen de la sangre periférica muestra la existencia de un marcado incremento de las células mononucleares (linfocitos T) con su forma poligonal característica.

TABLA 46-2

Agentes causales de mononucleosis. Pruebas diagnósticas

Agente causal	Diagnóstico de laboratorio[a]
Virus de Epstein-Barr	◦ Prueba de Paul-Bunnell[b] (serología) ◦ IgM anti-VCA[c] (serología)
Citomegalovirus	◦ IgM anticitomegalovirus (serología)
Virus de la rubéola	◦ IgM antirrubéola (serología)
Herpes virus humano 6	◦ Seroconversión frente a HHV-6 (serología)
HIV (virus del sida)	◦ IgG anti-HIV (serología) ◦ p24[d] (detección de antígeno) ◦ Detección de cDNA (PCR)
Toxoplasma	◦ IgM antitoxoplasma (serología) ◦ Avidez de las IgG antitoxoplasma (serología)

[a]En todos los casos hace referencia al diagnóstico de la primoinfección.
[b]Aunque la prueba de elección es la determinación de las IgM anti-VCA; la prueba de Paul-Bunnell en sus formatos comercializados permite obtener el resultado en minutos, aunque posee menor sensibilidad.
[c]VCA: antígeno de la cápside del virus de Epstein-Barr.
[d]p24: antígeno de la cápside del virus de la inmunodeficiencia humana.

El virus se elimina durante la enfermedad y largos períodos de tiempo después de curada, así como en reactivaciones que pueden ser asintomáticas y por tanto pasar desapercibidas. La transmisión tiene lugar a través de gotitas de saliva tras contacto íntimo, de ahí su nombre de «enfermedad del beso».

Es muy importante recordar que un síndrome mononucleósico como el señalado o semejante también lo pueden producir el citomegalovirus, el virus de la rubéola, el herpesvirus humano 6, la primoinfección del virus de la inmunodeficiencia humana y el toxoplasma (**Tabla 46-2**).

RECUERDA...
Virus de Epstein-Barr

El virus de Epstein-Barr (*Human Herpesvirus 4*; HHV-4) pertenece a la familia *Herpesviridae*. Como todos los miembros de esta familia es un virus con DNA bicatenario, su cápside tiene una estructura icosaédrica y posee una envoltura en la que se insertan varias glucoproteínas. Como en los demás herpesvirus, entre la cápside y la envoltura existe una capa proteica denominada tegumento o matriz. El tamaño del virión es de unos 150 nm de diámetro.

En la primoinfección –que en la mitad de los casos se produce antes de los 5 años– el virus infecta el epitelio faríngeo y después a los linfocitos B que proliferan por acción del virus, pero son eliminados por la masiva respuesta de los linfocitos T CD8, que de hecho son los que dan lugar a la elevada linfomonocitosis sanguínea característica de la infección aguda. El virus persiste de por vida y se detecta en 1^{-6} a 50^{-6} linfocitos B aunque no se conoce el mecanismo preciso de esta persistencia.

La primoinfección suele ser asintomática o dar lugar a un cuadro de mononucleosis.

La infección latente puede reactivarse en los pacientes inmunodeprimidos (trasplantados y otros) ocasionando diversos procesos patológicos, principalmente linfomas.

Este virus también está en relación con el carcinoma nasofaríngeo y el linfoma de Burkitt entre otras neoplasias hematológicas, procesos que curiosamente se hallan restringidos a determinadas aéreas geográficas a pesar de que la distribución del virus es universal.

Diagnóstico. El diagnóstico de esta infección es serológico. En más de la mitad de los adultos durante la primoinfección se detecta en la sangre anticuerpos aglutinantes contra los hematíes de carnero, caballo y buey (anticuerpos heterófilos), mediante la prueba de Paul-Bunnell; pero en la mayoría de los niños hasta 4 años no suelen producirse estos anticuerpos a títulos detectables.

El diagnóstico de la primoinfección se efectúa en las personas de todas las edades, con mayor sensibilidad y especificidad, mediante la detección de los anticuerpos de la clase IgM dirigidos contra el antígeno de la cápside del virus (VCA). Esta es la prueba diagnóstica de elección.

Los anticuerpos dirigidos contra los antígenos nucleares del VEB (EB *nuclear antigens*; EBNA) aparecen durante la convalecencia y duran toda la vida como también sucede con los anti-VCA de la clase IgG.

Epiglotitis y difteria

Epiglotitis

La infección de la epiglotis (epiglotitis, supraglotitis) es más frecuente en niños, y generalmente está causada por *Haemophilus influenzae* b. Da lugar a un cuadro muy grave de asfixia por la obstrucción laríngea debida a la inflamación y al edema. Ante su sospecha hay que efectuar el traslado urgente del enfermo al hospital sin efectuar ninguna maniobra sobre el paciente para evitar espasmos laríngeos.

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Difteria

La difteria es una enfermedad toxigénica causada por *Corynebacterium diphtheriae*. Es una enfermedad potencialmente muy grave, que ha sido erradicada de Europa Occidental gracias a la vacunación con el toxoide diftérico.

La infección se caracteriza por una faringolaringitis que produce gran edema local y seudomembranas constituidas por un exudado con fibrina que junto al edema puede obstruir la vía respiratoria. También produce edema en el cuello y adenopatías cervicales. La muerte se puede producir por asfixia; pero además la toxina actúa sobre las células de otros órganos, como el corazón y el sistema nervioso causando miocarditis y neuritis. El pronóstico de la difteria es muy grave.

La acción patogénica de la toxina se describe en el **Recuadro 14-1**.

Diagnóstico. La muestra clínica para estudio es el exudado faríngeo que debe tomarse con un escobillón e introducirse en un medio de transporte semisólido, convencional tipo Amies. Si las membranas se desprenden, la toma debe efectuarse del lugar de la faringe donde estaban las membranas; trasladando al laboratorio las membranas y el escobillón. Siempre es recomendable tomar una muestra faríngea y otra nasofaríngea.

El examen microscópico de la muestra mediante la tinción de Gram o la tinción con azul de metileno puede ser orientador en manos de una persona experimentada (v. **Figura 14-1**).

La muestra debe sembrarse en un medio específico como el medio de Loeffler o un medio con cisteína y telurito. Los medios con fosfomicina o furazolidona son selectivos para las corinebacterias. Tras el aislamiento debe demostrarse que la cepa es toxigénica detectando el gen de la toxina por PCR.

La detección de esta bacteria y la confirmación simultánea de su carácter toxigénico puede hacerse por PCR directamente del exudado faríngeo.

Tratamiento. En caso de sospecha de difteria nunca debe esperarse la confirmación microbiológica para trasladar el paciente a un centro hospitalario y tratar o prevenir la obstrucción laríngea y el fracaso de los órganos afectados, así como iniciar el tratamiento con antitoxina diftérica y penicilina o macrólidos.

Tos ferina

Es una infección local del árbol traqueobronquial causada por *Bordetella pertussis* que produce obstrucción bronquiolar por la inflamación y el exudado y se acompaña de fiebre con importante repercusión sistémica.

La clínica inicial, que constituye el período catarral, se caracteriza por tos y estornudos de carácter convencional. Posteriormente aparece el período paroxístico, con tos explosiva, con estridor a la inspiración que se acompaña de vómitos, cianosis y ocasionalmente convulsiones; la tos persiste durante varias semanas. Hay leucocitosis con linfocitosis.

Afecta principalmente a los niños; pero debido a la vacunación la edad de aparición de esta enfermedad se ha retrasado.

Diagnóstico. La muestra clínica es el lavado o aspirado nasofaríngeo. Durante muchos años ha sido clásico realizar el diagnóstico por cultivo en medios específicos como

TABLA 46-3

Pruebas diagnósticas para algunas infecciones de las vías respiratorias

Microorganismos	Detección de antígeno[a]	PCR[b]	Otras pruebas
Virus de la gripe	Sí	Sí	Cultivo celular
Virus respiratorio sincitial	Sí	Sí	Cultivo celular
Otros virus respiratorios[c]	Sí (solo para algunos)	Sí	Cultivo celular (algunos)
Micoplasma	No	Sí	Cultivo (laborioso)
Clamidófila	No	Sí	No
Bordetella pertussis	No	Sí	Cultivo
Streptococcus pyogenes	Sí	No	Cultivo, Serología (AST-O)[d]
Virus de Epstein-Barr	No	Sí[e]	Serología (Paul-Bunnell; IgM anti-VCA)

Muchas infecciones respiratorias son de curso benigno por lo que se indica un tratamiento sintomático y no se investiga el agente etiológico.
[a]La detección del antígeno puede realizarse mediante técnicas de inmunocromatografía, inmunofluorescencia, enzimoinmunoanálisis o aglutinación.
[b]Las pruebas genéticas (PCR) son las que poseen mayor sensibilidad y especificidad.
[c]Parainfluenza, adenovirus, coronavirus, metaneumovirus, enterovirus y rinovirus.
[d]AST-O: antiestreptolisina O. Esta prueba serológica detecta los anticuerpos frente a la estreptolisina O.
[e]La PCR cuantitativa (carga vírica) se utiliza para control de la reactivación de infecciones sistémicas en pacientes inmunodeprimidos. El diagnóstico de la primoinfección se hace por serología (Paul-Bunnell; IgM anti-VCA).

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

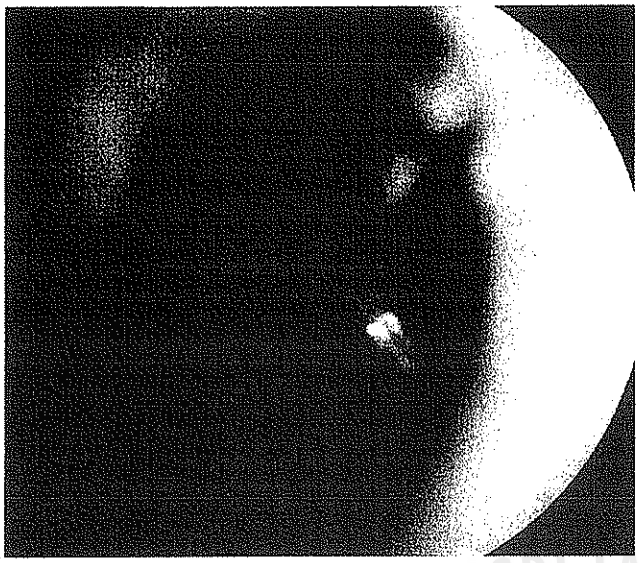


FIGURA 46-4 Otitis media.

Mediante la otoscopia se observa el enrojecimiento y protrusión del tímpano por el pus a tensión existente en el oído medio. Las otitis bacterianas son frecuentes durante la infancia y generalmente están causadas por el neumococo o hemófilos.

el agar de Bordet-Gengou o el de Regan-Lowe, que incorporan antibióticos para ejercer su acción selectiva. Estos cultivos tardan un mínimo de 3 a 5 días en positivizarse.

Actualmente el método diagnóstico de elección es la PCR por su mayor sensibilidad y rapidez en la obtención de los resultados.

En la **tabla 46-3** se indican los métodos más utilizados para el diagnóstico de los microorganismos causantes de infecciones de las vías respiratorias.

FIGURA 46-5 Conjuntivitis.

Se observa la conjuntiva enrojecida y con exudado. Las conjuntivitis en su mayoría están causadas por adenovirus o enterovirus y con menor frecuencia por neumococo u otras bacterias.

FIGURA 46-6 Conjuntivitis del recién nacido.

La conjuntivitis del recién nacido esta causada por gonococo o por clamidia. Generalmente se trata de formas muy exudativas. Se produce por contaminación durante el paso por el canal del parto de una madre infectada.

INFECCIONES PARARRESPIRATORIAS

Las infecciones pararrespiratorias incluyen la otitis media, la sinusitis y la conjuntivitis.

La otitis media aguda es propia de los niños y suele estar causada por neumococo o hemófilos (**Figura 46-4**). Las sinusitis en personas previamente sanas también responden a esta etiología. Algunos pediatras sugieren que las infecciones víricas de las vías respiratorias altas favorecen la aparición de infecciones óticas y sinusales de etiología bacteriana.

Las conjuntivitis en su mayoría son de etiología vírica, causadas principalmente por adenovirus; algunos serotipos dan lugar a una queratoconjuntivitis epidémica de pronóstico grave. El enterovirus 70 causa conjuntivitis hemorrágica epidémica. Las conjuntivitis también pueden estar causadas por bacterias como el neumococo (**Figura 46-5**).

En la conjuntivitis del recién nacido *(ophthalmia neonatorum)* hay que pensar en el gonococo y la clamidia (**Figura 46-6**).

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

ASPECTOS DE INTERÉS

- ¿Qué diferencia hay entre el resfriado común y el síndrome gripal? ¿Y entre el síndrome gripal y la gripe? ¿Qué microorganismos causan estos procesos?
- ¿Por qué es importante el diagnóstico de la gripe? ¿Cómo puede hacerse y por qué hay que intentar el aislamiento del virus por cultivo?
- La principal complicación de la gripe es la neumonía primaria causada por el propio virus y la secundaria causada por neumococo u otra bacteria.
- ¿Con qué antivíricos se trata la gripe? ¿Qué limitaciones tiene el tratamiento?
- ¿Cuál consideras que es el virus respiratorio que por gravedad sigue al de la gripe y en qué contexto actúa con ese nivel de gravedad?
- ¿Qué problemas plantea el diagnóstico microbiológico de la faringitis estreptocócica?
- *Streptococcus pyogenes*, como *Staphylococcus aureus*, es una bacteria que causa enfermedad por mecanismo invasor, toxigénico e inmunopatológico. Pon ejemplos de procesos causados por *S. pyogenes* que se adscriban a cada uno de los tres mecanismos patogénicos.
- La prueba de Paul-Bunnell se basa en la presencia de anticuerpos heterófilos en los pacientes con mononucleosis. Estos anticuerpos se producen durante la infección por el virus de Epstein-Barr, pero no reaccionan con él sino que aglutinan los hematíes de carnero, de buey y de caballo. Es una prueba de aglutinación rápida, ya que solo requiere unos minutos, y sencilla, ideal para utilizarla en un contexto de urgencias: «paciente que llega al servicio de urgencias con febrícula, faringitis y poliadenomegalias de reciente aparición». No obstante, tiene una limitación importante. ¿Recuerdas cuál es y con qué prueba diagnóstica se supera esa limitación?
- Las técnicas genéticas como la PCR se consideran actualmente el método más sensible y específico para el diagnóstico de las infecciones causadas por virus respiratorios. Además, la PCR es la técnica que permite detectar el mayor número de virus respiratorios debido a la disposición de cebadores para más de 15 virus. Cabe reflexionar sobre su relación coste/beneficio.
- ¿Cuál es el método de elección para el diagnóstico de la tos ferina?
- ¿Cuáles son los agentes causales más frecuentes de otitis media en los niños?

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 47

Infecciones pulmonares. Neumonía

- Introducción
- Factores relacionados con la etiología de las neumonías
- Diagnóstico etiológico
- Neumonías de adquisición en la comunidad
- Neumonías en pacientes con factores predisponentes

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del parénquima pulmonar constituyen uno de los procesos infecciosos más importantes tanto por su frecuencia como por su gravedad y se denominan genéricamente neumonías.

Tienen una etiología muy variada, que está en relación con la exposición a los diversos agentes causales, con la edad, con el estado inmunitario del paciente y con otros factores.

Para que se produzca una neumonía los microorganismos deben alcanzar el pulmón a través de la vía respiratoria o por vía hemática a partir de un foco séptico distante. La gran mayoría de neumonías se producen por inhalación del microorganismo a través de la vía respiratoria.

Las infecciones pulmonares pueden afectar a un segmento broncopulmonar, a un lóbulo o bien poseer una topografía más irregular. En ocasiones son bilaterales. En las neumonías causadas por anaerobios, puede formarse un absceso pulmonar. En algunos casos y generalmente en función del microorganismo se produce infección de la pleura contigua con derrame pleural (**Figura 47-1**).

En los niños la infección de los bronquiolos (bronquiolitis) es frecuentemente de origen vírico y constituye un proceso grave como se ha señalado en el capítulo anterior.

FACTORES RELACIONADOS CON LA ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS

Las neumonías pueden darse en personas previamente sanas o en personas con algún factor que facilita la aparición de la infección pulmonar. A continuación se señala la etiología de las neumonías en las personas sanas y en personas con alguno de estos factores.

Personas sanas

En las personas previamente sanas, sin factores predisponentes, el neumococo, el micoplasma, la clamidófila, el virus de la gripe y el virus respiratorio sincitial son

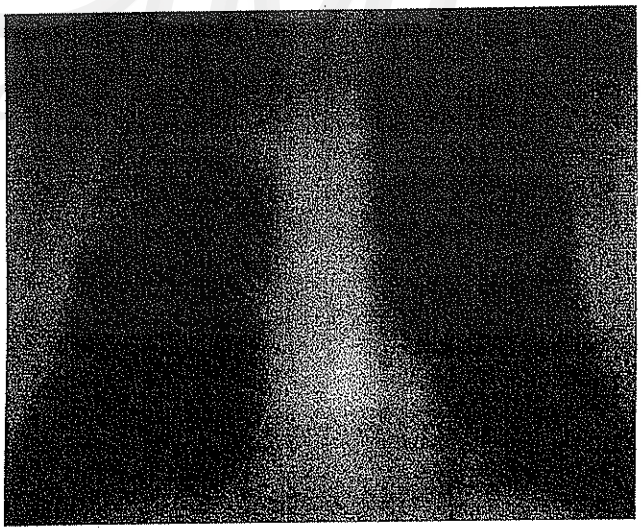


FIGURA 47-1 Neumonía neumocócica.

En esta imagen radiológica de una paciente con neumonía neumocócica puede observarse la condensación que afecta a la práctica totalidad del lóbulo superior derecho. La cisura menor delimita perfectamente el borde inferior de la condensación. La neumonía neumocócica es el paradigma de la neumonía bacteriana típica. Afecta a un lóbulo o segmento broncopulmonar, siendo por tanto unilateral y presenta broncograma aéreo, aunque en ocasiones se producen formas bronconeumónicas que afectan a varios segmentos. Se puede acompañar de derrame pleural.

TABLA 47-1

Etiología de las neumonías en los pacientes previamente sanos

	Niños	Jóvenes y adultos	Ancianos
Frecuentes	• Virus respiratorio sincitial • Virus de la gripe • Otros virus respiratorios • *Streptococcus pneumoniae*	• *Mycoplasma pneumoniae* • *Chlamydophila pneumoniae*	• *Streptococcus pneumoniae* • Virus de la gripe
Menos frecuentes	• *Mycoplasma pneumoniae* • *Chlamydophila pneumoniae*	• Virus de la gripe • *Streptococcus pneumoniae* • *Coxiella burnetii* • *Mycobacterium tuberculosis* • Hongos dimórficos[a]	• Virus respiratorio sincitial • *Escherichia coli* • *Klebsiella pneumoniae* • *Legionella pneumophila* • *Mycobacterium tuberculosis* • Flora mixta de la boca[b]

La frecuencia relativa de los microorganismos señalados en esta tabla varía según el ambiente epidemiológico, la localización geográfica y otros factores.
[a]Los hongos dimórficos están restringidos a determinadas áreas geográficas.
[b]La neumonía por aspiración está causada por asociaciones de bacterias de la boca (estreptococos, bacterias anaerobias y ocasionalmente bacilos gramnegativos).

los agentes más frecuentes de neumonía y bronquiolitis; aunque debe señalarse que los dos últimos aparecen de forma epidémica en los meses fríos del año, por lo que el criterio estacional y el ambiente epidémico es importante para su sospecha. Entre las personas previamente sanas la edad tiene notable relación con la etiología y con la gravedad, de modo que en los lactantes y los ancianos el neumococo, el virus de la gripe y el respiratorio sincitial tienen mayor incidencia y gravedad, en tanto que el micoplasma y la clamidófila afectan mayoritariamente a los adultos jóvenes con cuadros benignos (**Tabla 47-1**).

Factores predisponentes de neumonía

Exposición al vapor de agua. Una forma característica de infección pulmonar es la legionelosis, producida por *Legionella pneumophila* tras inhalación de vapor de agua de las duchas, de refrigeradores industriales y de fuentes públicas recreativas donde este microorganismo tiene su hábitat natural.

Neumonía por aspiración. Otra forma particular de neumonía es la que aparece después de una aspiración del contenido bucal (saliva) o de una regurgitación gástrica en la que se produce la penetración al pulmón de numerosas bacterias aerobias y anaerobias de la boca (estreptococos, bacteroides y fusobacterias).

Procesos crónicos de las vías respiratorias. En personas con bronquitis crónica por tabaquismo, con bronquiectasias o con fibrosis quística se producen infecciones persistentes y recidivantes de las vías respiratorias que están causadas sucesiva o simultáneamente por neumococo, *Staphylococcus aureus* y diversos bacilos gramnegativos (hemófilos, enterobacterias, pseudomonas y otros). Alguno de estos agentes ocasionalmente puede causar neumonía.

Pacientes intubados. En los pacientes hospitalizados con intubación traqueal las infecciones pulmonares están causadas por bacilos gramnegativos como enterobacterias y no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y otros.

Factores predisponentes generales. Además de los factores predisponentes locales señalados como la intubación traqueal o la aspiración también hay procesos generales que favorecen las infecciones respiratorias como son los trasplantes, la granulocitopenia y el sida. En estos pacientes inmunodeprimidos, los agentes causales son extraordinariamente diversos y están en relación a la enfermedad de base (**Tabla 47-2**).

Diagnóstico clínico

Para efectuar el diagnóstico etiológico presuntivo de una infección pulmonar debe tenerse en cuenta los aspectos clínicos del paciente, los factores predisponentes señalados y los factores epidemiológicos. Por ejemplo, en el contexto de una epidemia de gripe o de virus respiratorio sincitial, que se dan en los meses fríos del año, cabe pensar en estos agentes; en las personas que conviven con pacientes tuberculosos hay que descartar esta etiología; en veterinarios y ganaderos hay que pensar en *Coxiella burnetii*, causante de la fiebre Q que puede manifestarse como una neumonía; por último, en viajes a áreas endémicas de hongos dimórficos cabrá pensar en los respectivos agentes endémicos de los países visitados.

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

No hace falta enfatizar que ante la sospecha de una infección pulmonar debe efectuarse siempre una radiografía de tórax u otra prueba de diagnóstico por la imagen para confirmar la sospecha.

SECRETARÍA DE Salud CECIM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Dada la extraordinaria variedad de microorganismos que pueden causar infecciones pulmonares, el diagnóstico etiológico de estas infecciones es complejo y requiere:

1. Tomar una muestra adecuada.
2. Seleccionar las pruebas microbiológicas pertinentes en función de la sospecha etiológica.

La muestra clínica para cultivo, detección de antígeno o PCR es el esputo, el lavado broncoalveolar u otra que recoja las secreciones respiratorias. También puede ser orina para detección de antígeno o suero para realizar pruebas serológicas.

Un aspecto clave en el diagnóstico de las infecciones pulmonares es la recogida de la muestra respiratoria, ya que un esputo procedente del pulmón al pasar por la orofaringe puede contaminarse fácilmente con bacterias que se hallan normalmente en esa localización, algunas de las cuales, como el neumococo, causan infección pulmonar con frecuencia, por lo que es difícil interpretar si el resultado de un cultivo o de una PCR refleja una infección o una contaminación faríngea de la muestra.

La calidad del esputo, es decir el grado de contaminación por la flora orofaríngea, puede constatarse mediante una tinción de Gram, observándose en los esputos de buena calidad pocas células epiteliales bucales y presencia de leucocitos. En el **recuadro 47-1** se trata este importante aspecto con mayor detalle.

TABLA 47-2

Etiología de las infecciones pulmonares en pacientes con factores predisponentes

Pacientes intubados

Aparición precoz:
- *Staphylococcus aureus*
- *Haemophilus influenzae*
- *Streptococcus pneumoniae*

Aparición tardía:
- Bacilos gramnegativos aerobios: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros
- Enterobacterias: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y otras
- *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA)

Pacientes granulopénicos

Aparición precoz:
- Bacilos gramnegativos aerobios: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros
- Enterobacterias: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y otras

Aparición tardía:
- *Aspergillus*
- Zigomicetos (mucorales)

Pacientes posoperados
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y otras enterobacterias
- Flora mixta aerobia y anaerobia oral (aspiración)

Pacientes con sida y otras inmunodeficiencias graves
- *Pneumocystis jirovecii*
- *Mycobacterium tuberculosis*
- *M. avium* y otras micobacterias
- Citomegalovirus
- *Streptococcus pneumoniae*
- Nocardia

NEUMONÍAS DE ADQUISICIÓN EN LA COMUNIDAD

Neumonías bacterianas

Neumonía neumocócica (neumonía típica)

El neumococo es el agente de neumonía más importante por la frecuencia y la gravedad de sus infecciones. Afecta a personas de todas las edades, aunque es más frecuente en los niños menores de 2 años y los adultos mayores de 65 años.

La neumonía neumocócica es una infección de inicio abrupto y curso agudo, que se caracteriza por un cuadro con fiebre elevada, tos inicialmente seca y dolor en punta de costado que se exacerba con la tos y la respiración. Puede producirse una expectoración herrumbrosa y escasa. Según la gravedad el paciente puede estar taquipneico o disneico, con cianosis y obnubilación. Es frecuente el herpes labial. Generalmente la neumonía neumocócica afecta a un lóbulo (neumonía lobar). En el 10% de los pacientes se asocia un derrame pleural. En un tercio de los casos, como mínimo, se acompaña de

RECUERDA...
El neumococo

Streptococcus pneumoniae (neumococo) es un diplococo grampositivo capsulado que muestra un aspecto característico por su forma lanceolada. Crece en medios enriquecidos como el agar-sangre formando colonias lisas o mucosas muy características, que dan lugar a una hemólisis α también denominada hemólisis viridans. Como el resto de estreptococos carece de catalasa que es la enzima que desdobla el agua oxigenada en agua y oxígeno, lo que los diferencia de los estafilococos que son catalasa positiva. El neumococo se diferencia de otros estreptococos viridans por su sensibilidad a la optoquina y su solubilidad en sales biliares (v. **Figuras 13-10** a **13-12**). Se han descrito más de 90 tipos antigénicos basados en su polisacárido capsular.

Forma parte de la flora orofaríngea normal siendo más frecuente en los niños (portadores sanos).

Causa fundamentalmente infecciones respiratorias y parrespiratorias (neumonía, otitis y sinusitis) así como meningitis y bacteriemia. En la patogenia de estos procesos se ha involucrado a diversos factores de virulencia como las proteínas de adherencia, la cápsula, la neumolisina, las proteasas para IgA y otros.

Alrededor de un tercio de las cepas son moderadamente resistentes a la penicilina por recombinación de fragmentos de sus genes codificantes de las PBP con otros procedente de estreptococos viridans resistentes (genes en mosaico). La recombinación tiene lugar por transformación (v. cap. 9). La resistencia a la penicilina suele asociarse a resistencia a los macrólidos.

Existen vacunas preparadas con los 23 serotipos (vacuna 23 valente) y vacunas con los polisacáridos capsulares conjugados a una proteína (vacunas conjugadas 7 y 10 valente).

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 47-1
Microbiota orofaríngea e infección respiratoria

La contaminación de las muestras clínicas con la flora normal es un problema muy frecuente e importante cuando las muestras pasan por zonas con abundantes microorganismos comensales. Por ejemplo, la orina se contamina con las bacterias que existen normalmente en la zona distal de la uretra y el esputo se contamina con las bacterias de la boca y de la saliva. Al cultivar esas muestras crecen bacterias y hongos de la flora normal, que pueden confundirse con los causantes de la infección en el riñón o el pulmón respectivamente, cuando en realidad los responsables de la infección son otros microorganismos o incluso puede no existir infección.

En las infecciones pulmonares la muestra que ha de tomarse para estudio es el esputo. Sin embargo, es una muestra difícil de obtener, porque muchas personas no saben expectorar y lo que se remite al laboratorio es saliva, o una pequeña cantidad de esputo muy contaminado con la saliva.

Un esputo bien recogido o con poca contaminación con saliva es adecuado para estudiar bacterias y hongos que *no* forman parte de la flora normal y por tanto cuando se hallan presentes es porque están causando infección, como *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella pneumophila*, *Histoplasma capsulatum* o *Pneumocystis jirovecii*.

Sin embargo, la mayoría de neumonías bacterianas están causadas por bacterias potencialmente patógenas que forman parte de la flora orofaríngea como *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) o *Haemophilus influenzae*, por lo que su aislamiento a partir del esputo no indica si provienen del pulmón o de la cavidad orofaríngea.

Esto no significa que un esputo de buena calidad y por tanto proveniente del pulmón no permita efectuar el diagnóstico de una infección causada por estos microorganismos; pero disponer de un esputo de calidad en una neumonía puede ser difícil.

La calidad de un esputo, es decir la ausencia de contaminación con saliva y por tanto con la flora oral se determina examinando la muestra teñida por el método de Gram y evaluando el número de células de descamación epitelial y de leucocitos. La muestra se considera de buena calidad, y por tanto apta para estudio, cuando observada a 100 aumentos contiene ≤10 células epiteliales y ≥25 leucocitos por campo.

Cuando no se puede obtener un esputo sin contaminación, en su lugar pueden tomarse una muestra mediante un fibroscopio. Este se introduce a través de la vía respiratoria, hasta alcanzar la zona más próxima posible del foco de infección, y a través del mismo se introduce un catéter. La muestra se recoge inyectando suero fisiológico estéril a través del catéter y reaspirándolo, lo que constituye el «lavado broncoalveolar» o introduciendo un filamento con un pequeño escobillón en su extremo (cepillo) con el que se toma la muestra mediante «cepillado bronquial» (**Figura 47-2**).

Las dos técnicas tienen indicaciones diferentes, con el lavado se recoge muestra de una amplia área pulmonar, pero es más fácil que se contamine, por lo que se aplica a la investigación de bacterias y hongos que no forman parte de la flora comensal: es decir, tiene la misma finalidad que un esputo de calidad aceptable, pero es más sensible porque recoge muestra de una zona pulmonar muy amplia. La muestra obtenida por cepillado raramente se contamina por lo que está indicada para el diagnóstico de las infecciones por neumococo, hemófilos, y otros microorganismos que pueden formar parte de la flora normal.

bacteriemia. El hemograma revela una leucocitosis con desviación a la izquierda.

El diagnóstico etiológico se inicia recogiendo un esputo de buena calidad. En lugar del esputo, cuando está justificado, puede tomarse la muestra mediante un cepillado bronquial (**Figura 47-2**).

El diagnóstico se realiza por examen microscópico (Gram) y cultivo de la muestra. El aislamiento de un neumococo en el esputo debe ser interpretado con criterio clínico, ya que entre el 5 y el 10% los adultos y del 20 al 40% de los niños son portadores sanos de este microorganismo. También es útil la detección de antígeno

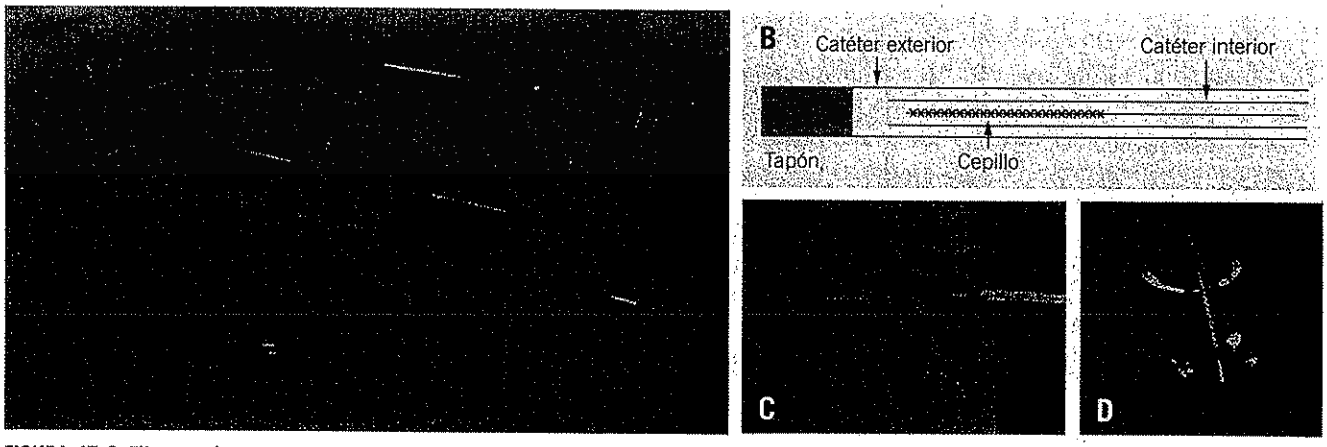


FIGURA 47-2 Fibroscopio para la obtención de muestras respiratorias.

Las muestras pulmonares se toman mediante un cepillo protegido para evitar contaminaciones de las vías respiratorias altas. **A.** Se introduce el fibroscopio, a través de la vía respiratoria hasta el lugar próximo a la zona afectada. En uno de los conductos del fibroscopio se ha situado un catéter cerrado en su extremo con un tapón de una sustancia reabsorbible (catéter externo; ce). **B.** En su interior se ha colocado otro catéter (catéter interno) con un largo filamento en cuyo extremo hay un pequeño cepillo. **C.** Al llegar a la zona afectada se hace salir el catéter interno y luego el cepillo para tomar la muestra. Después se reintroduce en el catéter, procediendo a extraer el fibroscopio del paciente. **D.** El cepillo se corta y se introduce en un tubo con 1 ml de suero fisiológico estéril, llevándose al laboratorio para su procesamiento (**Recuadro 47-1**).

CECIM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

neumocócico en la orina aunque en los niños menores de 5 años se detectan con frecuencia falsos positivos. Debe realizarse siempre un hemocultivo cuyo resultado cuando es positivo es concluyente.

La sensibilidad del neumococo a los betalactámicos, los macrólidos y las fluoroquinolonas, que son los antibióticos de elección, es variable (v. cap. 44).

En los ancianos un cuadro de neumonía parecido a la neumocócica puede estar causado por enterobacterias como *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae*.

Mycoplasma pneumoniae y *Chlamydophila pneumoniae* (neumonía atípica)

Estos microorganismos causan el cuadro clínico de la neumonía atípica, caracterizado por una disociación clinicorradiológica en la que las imágenes radiológicas pueden ser extensas mientras que la afectación del paciente no es proporcional a esas imágenes (Figura 47-3). Estas infecciones son más frecuentes en los adultos jóvenes y en general, poseen buen pronóstico, algunas son de curso ambulatorio.

El diagnóstico de las infecciones por *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* se puede efectuar por serología; pero por su rapidez son muy útiles las pruebas genéticas como la PCR y otras realizadas de las muestras respiratorias.

FIGURA 47-3 Neumonía atípica causada por micoplasma.
Se observan opacidades nodulares mal delimitadas, bilaterales, con una área de condensación en la base derecha. El paciente tenía febrícula y buen estado general (disociación clínico-radiológica).

Neumonía por legionela (legionelosis)

La neumonía por legionela está causada la mayor parte de las veces por *Legionella pneumophila* del serotipo 1. Afecta principalmente a personas mayores con broncopatías crónicas. Presenta el cuadro clínico de una neumonía grave, con síntomas extrapulmonares como dolor abdominal y diarrea. Puede haber afectación hepática y del sistema nervioso central.

Las infecciones por legionela se producen por inhalación de la bacteria vehiculada por aerosoles desde su reservorio acuático, (duchas, fuentes ornamentales, vapor de agua de los sistemas de refrigeración, etc.). En los casos esporádicos de legionelosis el antecedente de exposición a un aerosol pasa desapercibido la mayoría de las veces. En los casos epidémicos es esencial detectar el lugar donde se genera el aerosol para detener el brote.

El diagnóstico se hace por cultivo de una muestra de esputo o de un lavado broncoalveolar, sembrada en medios selectivos para legionela, El medio de BCYE permite el crecimiento de *Legionella* ya que lleva cisteína y sales de hierro que son esenciales para el crecimiento de estas bacterias. Un cultivo positivo para legionela posee un valor inequívoco, ya que esta bacteria no forma parte de la flora normal de las vías respiratorias.

Cabe destacar que la detección de antígeno de legionela en la orina es una prueba sensible, específica y rápida (30-90 min). Los kits comercializados solo detectan *L. pneumophila* serotipo 1, pero este serotipo es el que causa la mayoría de las infecciones.

Tuberculosis pulmonar

La primoinfección por *Mycobacterium tuberculosis* se adquiere por vía respiratoria por lo que inicialmente afecta al pulmón, generalmente en los lóbulos superiores y puede difundir por contigüidad a los ganglios linfáticos de drenaje. La primoinfección pulmonar puede ser asintomática o dar lugar a un cuadro inespecífico. En la radiografía de tórax suele observarse un infiltrado pulmonar y ocasionalmente la adenopatía satélite hiliar. En la mayoría de los casos la primoinfección evoluciona a la curación o hacia la latencia (Figura 47-4).

Cuando *M. tuberculosis* persiste en latencia puede reactivarse dando lugar a una lesión infiltrativa con o sin cavitación acompañada ocasionalmente de derrame pleural.

La reactivación puede seguirse de diseminación hemática alcanzando de nuevo a los pulmones en los que se produce una siembra amplia del microorganismo que da lugar a la aparición homogénea de pequeños granulomas que se observan radiológicamente constituyendo la «tuberculosis pulmonar miliar».

También pueden afectarse otros órganos por vía hematógena, entre los que destacan las meninges, el aparato genitourinario, los huesos y las articulaciones y el peritoneo entre otros.

La diseminación desde el foco pulmonar puede hacerse por vía broncógena dando lugar a la producción de diversos focos bronconeumónicos (v. Figuras 15-4 a 15-6).

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

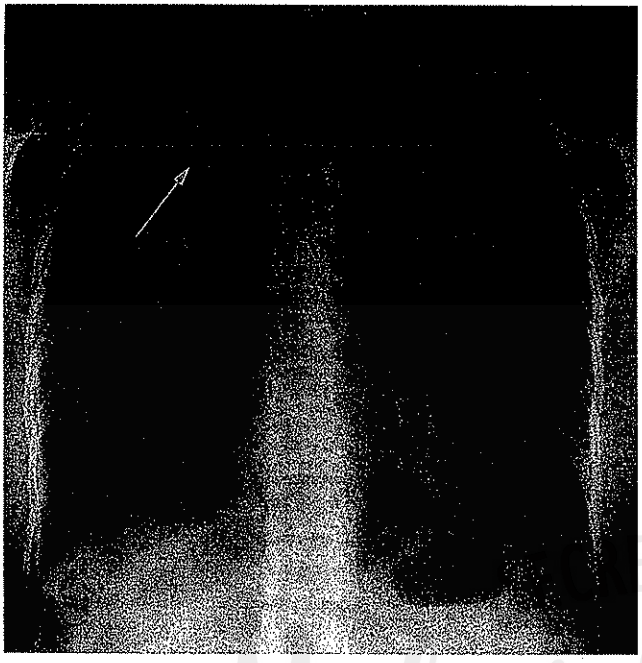


FIGURA 47-4 Tuberculosis.
Imagen radiológica en la que se observa un infiltrado apical derecho tuberculoso.

El progreso de la infección pulmonar en el contexto de una reacción inmunológica intensa puede producir lesiones cavitarias que cicatrizan dando lugar en ocasiones a lesiones cavitadas y fibrosis pulmonar.

Cuando la intradermorreacción con PPD (prueba de Mantoux) es positiva revela la hipersensibilidad retardada a los antígenos proteicos de la micobacteria y por tanto indica que ha habido una infección, independientemente del grado de actividad actual. Esta prueba posee extraordinario valor en las personas inmunocompetentes (**Figura 47-5**). La prueba de Mantoux puede ser negativa en personas infectadas, pero que están inmunodeprimidas y por el contrario puede ser positiva en personas no infectadas pero vacunadas con la BCG. En estos casos es recomendable efectuar una prueba *in vitro* en la que se evalúa la producción de IFN-γ. por los linfocitos del paciente al enfrentarlos a los antígenos de la micobacteria *(Interferon-gamma release assay)*. Sus indicaciones actuales se limitan a los dos grupos de población que se acaban de señalar (inmunodeprimidos y vacunados).

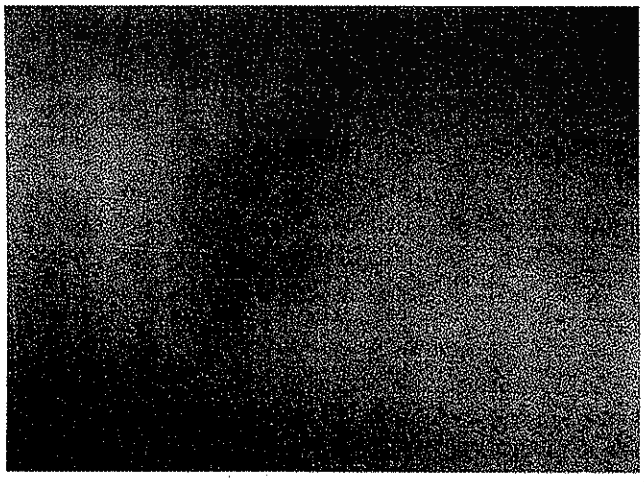


FIGURA 47-5 Prueba de la tuberculina (Mantoux).
La prueba de la tuberculina positiva se caracteriza por una reacción papuloeritematosa que aparece a los 2-3 días después de la inoculación intradérmica del extracto proteico purificado de *M. tuberculosis*.

Paralelamente, debe procederse al examen microscópico (auramina y/o Ziehl) y al cultivo de muestras seriadas respiratorias, como esputos de buena calidad o un lavado broncoalveolar. El examen microscópico es muy importante porque cuando se observan bacilos ácido-alcohol resistentes compatibles con el bacilo de Koch significa que se está en una situación de riesgo elevado de transmisión de la enfermedad (v. **Figura 15-2**).

El microorganismo cultivado en medios líquidos como el de Middlebrook 7H9 puede detectarse a partir de los 15 días de incubación mediante sistemas automatizados. La identificación de *M. tuberculosis* puede hacerse por técnicas bioquímicas convencionales (catalasa, niacina), pero resulta más eficiente efectuarla mediante la detección de secuencias genéticas específicas de esta especie utilizando sondas o por secuenciación.

Existen técnicas genéticas rápidas para la detección directa de esta bacteria en la muestra clínica. Alguna de ellas permite detectar al mismo tiempo las mutaciones en el gen *rpo*B asociadas a resistencia a rifampicina.

La tuberculosis es una enfermedad grave que requiere un tratamiento largo. Por ello constituye una gran preocupación la aparición de cepas resistentes a los medicamentos antituberculosos de primera elección (rifampicina, isoniacida, etambutol y pirazinamida). El estudio de la sensibilidad a estos antituberculosos es lento ya que requiere un cultivo para su aislamiento y otro para el estudio de la sensibilidad. Por ello las pruebas moleculares han representado un gran avance para el diagnóstico y la terapéutica.

M. tuberculosis ha de manipularse en el laboratorio bajo condiciones de bioseguridad de nivel 3.

Infecciones por hongos dimórficos

Los hongos dimórficos, como histoplasma, coccidioides, blastomices, paracoccidioides y otros son de distribución restringida a algunas áreas geográficas. La infección se produce al inhalar sus esporas que ocasionan infección pulmonar que puede diseminarse. El cuadro clínico recuerda al de la tuberculosis.

El diagnóstico se efectúa por cultivo de una muestra respiratoria en el medio de Sabouraud con antibacterianos y actidiona que le hace selectivo para estos hongos. El crecimiento es lento. Su aislamiento posee un valor clínico indiscutible ya que no forman parte de la flora normal. Estos hongos deben manipularse en el laboratorio bajo condiciones de bioseguridad de nivel 3.

Material de Estudiantes
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUERDA...
Mycobacterium tuberculosis

El reservorio de *Mycobacterium tuberculosis* es humano y la transmisión tiene lugar por vía aérea a partir de un enfermo con tuberculosis pulmonar.

Una tercera parte de la población mundial está infectada (el 70% se encuentra en el África Subsahariana) y hay 9 millones de casos nuevos anuales de enfermedad tuberculosa con 2 millones de muertes.

M. tuberculosis es un bacilo aerobio estricto que se caracteriza por tener una pared rica en lípidos que le confiere una gran resistencia a los agentes físicos y químicos como los ácidos y los álcalis. Ello ha permitido diseñar tinciones en las que una vez fijado el colorante inicial, resiste una decoloración enérgica con alcohol y ácido (tinciones de Ziehl-Neelsen y auramina). A las bacterias con estas características se les denomina ácido-alcohol resistentes y se diferencian fácilmente del resto de las bacterias (v. **Figura 15-2**).

El examen microscópico es una técnica rápida y sencilla y en la tuberculosis pulmonar permite identificar aquellos enfermos que eliminan un mayor número de bacilos y por tanto son más contagiosos (enfermos baciliferos). Su sensibilidad para detectar los casos baciliferos en la tuberculosis pulmonar es de alrededor del 70%.

Para el cultivo de *M. tuberculosis* se utilizan medios sólidos como el Löwenstein-Jensen o medios líquidos que se incuban en sistemas que monitorizan el crecimiento de forma continuada y automática. *M. tuberculosis* tiene un tiempo de generación largo, por lo que en los medios líquidos el crecimiento no se detecta hasta las 3-5 semanas. En las muestras contaminadas con flora comensal, como por ejemplo el esputo, el sobrecrecimiento de la flora impediría el aislamiento de *M. tuberculosis*. Por ello, aprovechando la resistencia de las micobacterias a los agentes químicos, estas muestras se tratan con NaOH para eliminar la flora contaminante, manteniéndose la viabilidad de *M. tuberculosis* (proceso de descontaminación).

La identificación de los aislamientos suele hacerse por técnicas de hibridación con ácidos nucleicos ya que son mucho más rápidas (2 h) que las técnicas de identificación fenotípica tradicionales basadas en el estudio del tiempo de crecimiento, aspecto de las colonias, pigmentación, catalasa, niacina, reducción de los nitratos y otras, cuyo desarrollo puede alargarse durante unas 3 semanas, etc.

El control de la tuberculosis se ha visto dificultado por la aparición de cepas resistentes (resistencia a un tuberculostático), multirresistentes (resistencia a por lo menos isoniazida y rifampicina) y extremadamente resistentes (cepas multirresistentes con resistencia asociada a quinolonas y por lo menos a uno de los aminoglucósidos de segunda línea).

En el momento actual, debe hacerse un antibiograma a la cepa inicial de cada paciente así como en las recidivas o fracasos terapéuticos. El antibiograma se realiza por el método de las proporciones en medio líquido, utilizando concentraciones críticas de los distintos medicamentos antituberculosos.

M. tuberculosis puede detectarse directamente en la muestra clínica mediante la amplificación de secuencias nucleotídicas específicas. En las muestras con examen microscópico positivo (Ziehl y auramina positivo) las técnicas de amplificación tienen una sensibilidad de prácticamente el 100%, por lo que en estas muestras Ziehl positivas cuando la técnica de amplificación es negativa debe sospecharse la presencia de una micobacteria no tuberculosa. En las muestras respiratorias con examen directo negativo, la sensibilidad de las técnicas de amplificación es de alrededor del 65% lo que permite tener un diagnóstico rápido en dos tercios de los enfermos que, de otro modo, deberían esperar las 3-5 semanas del cultivo.

Recientemente se han introducido distintos kits comerciales que además de la detección directa de *M. tuberculosis* detectan simultáneamente las mutaciones responsables de la resistencia a alguno de los fármacos de primera y de segunda línea. En algunos casos (rifampicina, quinolonas) la sensibilidad de estas pruebas es buena mientras que en otros (isoniazida, aminoglucósidos) la sensibilidad es más baja. La detección de resistencia a la rifampicina se asocia en la mayoría de los casos a resistencia a la isoniacida (cepa multirresistente).

Infecciones víricas

Los virus respiratorios causan principalmente infecciones de las vías respiratorias, como el resfriado común, la faringitis y otras que son infecciones benignas y en general de buen pronóstico. Sin embargo, también pueden causar bronquiolitis e infecciones pulmonares en niños y ancianos. El virus de la gripe, el virus respiratorio sincitial y los parainfluenza 1 y 3 son los que causan con mayor frecuencia infecciones bronconeumónicas con un curso grave. El virus de la gripe y el respiratorio sincitial tienen una estacionalidad invernal muy marcada.

La muestra clínica para el diagnóstico de estas infecciones es el lavado o el aspirado nasofaríngeo. En los pacientes inmunodeprimidos, puede ser recomendable efectuar un aspirado bronquial o un lavado broncoalveolar. Tradicionalmente el diagnóstico se ha efectuado por cultivo de esta muestra en líneas celulares o por serología. En ambos casos los resultados son tardíos; pero en la actualidad las pruebas de detección de antígeno y las genéticas de amplificación son rápidas y eficaces.

NEUMONÍAS EN PACIENTES CON FACTORES PREDISPONENTES

Infecciones en pacientes con alteraciones de las vías respiratorias

En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), con bronquiectasias o con fibrosis quística, se producen infecciones bacterianas que inicialmente suelen estar causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Staphylococcus aureus*, pero posteriormente la infección se cronifica y el tratamiento antibiótico erradica estas bacterias que son sustituidas por otras multirresistentes como *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores o *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA).

En los pacientes con fibrosis quística, que es una enfermedad congénita, las infecciones se inician a una edad muy temprana y persisten toda la vida y están causadas por microorganismos cada vez más resistentes por razón del tratamiento antibiótico continuo.

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
CECM

En todos estos pacientes se produce un proceso progresivo de fibrosis y obstrucción de las vías respiratorias en el que la infección, como consecuencia y causa de las lesiones, participa en el «círculo vicioso» del proceso.

En los enfermos con intubación traqueal las infecciones de aparición precoz también están causadas por *S. aureus* y *H. influenzae* y las tardías por bacilos gramnegativos como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos aerobios.

Mycobacterium kansasii es una micobacteria ambiental que puede causar infecciones pulmonares, difíciles de diferenciar de la tuberculosis, en personas previamente sanas o preferentemente con patología respiratoria local como EPOC, bronquiectasias y otras.

Neumonía por aspiración

Tras la aspiración de secreciones orofaríngeas o material de regurgitación gástrica por coma (etilismo agudo, accidente vascular cerebral, anestesia u otros factores) o trastornos de la deglución, puede producirse una infección pulmonar polimicrobiana por la flora de la boca, principalmente estreptococos, bacteroides y fusobacterias, que da lugar a una neumonía necrotizante o a un absceso de pulmón (v. **Figura 20-4**).

Pacientes inmunodeprimidos y granulopénicos

En pacientes inmunodeprimidos, especialmente con sida, es muy frecuente que la tuberculosis se presente con una forma atípica y grave (formas extrapulmonares, diseminadas, etc.). También son frecuentes las infecciones pulmonares por *Mycobacterium avium*, *Pneumocystis jirovecii*, citomegalovirus y diversas especies de *Nocardia*, entre otras. En los pacientes con sida, la frecuencia y gravedad de estas infecciones ha disminuido enormemente gracias a los tratamientos antirretrovíricos de alta eficacia.

En pacientes con tratamientos prolongados con corticosteroides también pueden producirse infecciones pulmonares por esos microorganismos.

En los enfermos granulopénicos son frecuentes las infecciones bacterianas. Las infecciones por aspergilos y otros hongos filamentosos son menos frecuentes que las bacterianas, pero tienen una evolución rápida y un pronóstico muy grave.

Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico microbiológico en estos pacientes con factores predisponentes de infección es complejo ya que no siempre es posible recoger una buena muestra de la secreción respiratoria ni diferenciar los microorganismos colonizantes de los que están produciendo infección. En estos casos, cuando el diagnóstico etiológico es muy importante debe tomarse una muestra a través del fibroscopio (lavado alveolar o cepillado bronquial). Sin embargo, no siempre la situación clínica del enfermo permite realizar esta técnica, como sucede en los pacientes plaquetopénicos o con insuficiencia respiratoria grave.

Por otra parte el abanico de posibles agentes etiológicos es muy amplio y las técnicas a emplear son muy variadas para cada uno los diferentes microorganismos, lo que obliga a efectuar una hipótesis etiológica muy rigurosa basada en la clínica para seleccionar las pruebas a realizar.

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

ASPECTOS DE INTERÉS

- Diferentes factores personales y ambientales comportan un riesgo para determinados agentes causales de neumonía. ¿Cuáles son esos factores de riesgo y los principales agentes causales en cada caso?
- Entre los microorganismos patógenos primarios más importantes están los virus respiratorios, el bacilo de Koch *(Mycobacterium tuberculosis)*, micoplasma, clamidófila y los hongos dimórficos (histoplasma, coccidioides y otros). ¿Qué significado tiene el aislamiento de uno de ellos en un paciente con neumonía?
- ¿Cómo interpretarías el aislamiento de legionela en el paciente anterior? ¿y el de un neumococo?
- ¿Cómo se evalúa en el laboratorio un esputo para saber si es una muestra adecuada y por tanto los resultados del cultivo son fiables?
- Hay dos maneras de tomar muestras clínicas alternativas al esputo que son el lavado y el cepillado. Explica brevemente en que consisten y que finalidad diagnóstica tiene cada una de ellas.
- ¿Recuerdas cuál es el reservorio de la legionela desde donde difunde y cómo se diagnostica la infección por este microorganismo?
- ¿Qué significa el resultado de un Mantoux positivo? ¿Y negativo? ¿Puede haber falsos negativos?
- La prueba de Mantoux (o prueba de la tuberculina), se realiza mediante la inoculación intradérmica de proteínas purificadas de *Mycobacterium tuberculosis* (PPD). ¿Qué alternativa existe a esta prueba y cuáles son las indicaciones de esta alternativa?
- ¿Por qué se produce una neumonía por aspiración? ¿Qué agentes la causan? ¿Qué característica clínico-radiológica es relativamente frecuente en estas neumonías?
- Señalar un agente causante de neumonía en un paciente inmunodeprimido y otro en un granulopénico.

-CECIM-
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO

48 Infecciones urinarias

- Concepto de infección urinaria
- Infecciones urinarias y factores predisponentes
- Etiología de las infecciones urinarias
- Diagnóstico microbiológico
- Prostatitis

SECRETARÍA DE Material de Estudio

CONCEPTO DE INFECCIÓN URINARIA

Las infecciones del aparato urinario pueden afectar a la vejiga, los uréteres y el riñón.

Las infecciones de la vejiga urinaria, denominadas cistitis, dan lugar a un síndrome caracterizado por micción dolorosa y frecuente (disuria y polaquiuria) con sensación continua de necesidad de orinar (tenesmo); generalmente cursan sin fiebre y con escasa afectación general. Esta sintomatología configura el denominado síndrome miccional. Las infecciones que afectan a los uréteres y los riñones, denominadas pielonefritis, se manifiestan por fiebre, escalofríos, dolor lumbar y afectación del estado general, que se asocian a disuria, polaquiuria y tenesmo urinario cuando existe, como es habitual, una cistitis concomitante.

Las infecciones urinarias están causadas, en su mayoría, por bacterias de la flora intestinal, como *Escherichia coli*, que ascendiendo por la uretra alcanzan la vejiga urinaria y en algunos casos progresan afectando a los uréteres y los riñones. En la orina, además de las bacterias (bacteriuria), como respuesta a la infección hay leucocitos (piuria) por lo que su aspecto es generalmente turbio y con frecuencia maloliente.

Se denomina bacteriuria asintomática la presencia de un número significativo de bacterias en la orina en ausencia de los síntomas que se han señalado.

Las infecciones urinarias son una de las causas más frecuentes de bacteriemia, que se manifiesta por fiebre, escalofríos, y ocasionalmente hipotensión y shock séptico.

El estudio microscópico del sedimento del centrifugado de la orina permite constatar la infección al visualizar las bacterias y los leucocitos. La confirmación de la infección y la posibilidad de realizar un antibiograma del agente causal requiere efectuar un urocultivo. Ante la sospecha de bacteriemia debe realizarse un hemocultivo.

INFECCIONES URINARIAS Y FACTORES PREDISPONENTES

Las infecciones urinarias pueden clasificarse en dos grandes grupos:

1. Infecciones no complicadas que son las que se producen en personas sin factores predisponentes de infección.
2. Infecciones complicadas que son las que tienen lugar en personas con factores predisponentes (**Tabla 48-1**).

En las personas sin factores predisponentes, las infecciones urinarias suelen darse con mayor frecuencia en las mujeres, debido a la cortedad de la uretra que, además, desemboca en el introito vaginal el cual está colonizado por una flora que en su mayoría es de origen intestinal. A menudo estas infecciones están relacionadas con el coito y también son más frecuentes durante el embarazo. Generalmente están causadas por una sola especie bacteriana (infecciones monomicrobianas).

Los factores predisponentes locales de infección urinaria son elementos patológicos que alteran o impiden el flujo normal de la orina, como la litiasis renal, la hipertrofia de la próstata, el cistocele, la vejiga neurógena, las alteraciones congénitas de las vías urinarias, el reflujo vesicoureteral y otros procesos, así como las sondas urinarias permanentes. Las infecciones en personas

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 48-1

Factores predisponentes locales de infección urinaria

Factores		Fisiopatología
Factores fisiológicos	Coito (uso de diafragma)	No precisada
	Embarazo	No precisada
Factores patológicos	Sonda urinaria	Retención parcial de orina Formación de biofilm entre la sonda y la mucosa uretral
	Litiasis en las vías urinarias	Bloqueo del flujo urinario
	Compresión extrínseca por tumor u otra causa	Bloqueo del flujo urinario
	Adenoma de próstata	Estenosis de la uretra en su trayecto prostático
	Cistocele	Retención de orina en la vejiga
	Vejiga neurógena	Retención de orina en la vejiga
	Reflujo vesicoureteral	Paso de orina de la vejiga a los uréteres
	Alteraciones congénitas de las vías urinarias	Estenosis o retención de la orina

Como puede observarse, la mayoría de los factores predisponentes son procesos locales que obstruyen o bloquean el flujo urinario.
Hay muy pocas condiciones patológicas generales que favorezcan la infección urinaria, probablemente entre ellas se encuentra la diabetes ya que en estos pacientes las infecciones urinarias suelen ser más frecuentes y graves.

con alguno de estos factores son con más frecuencia polimicrobianas y recidivan mientras persiste el factor predisponente. En algunas personas, como niños, embarazadas, ancianos o sondados, puede observarse la presencia de bacteriuria asintomática. La bacteriuria asintomática puede persistir largo tiempo para desaparecer o alternativamente dar lugar a una infección sintomática.

ETIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES URINARIAS

El agente causal más frecuente de las infecciones urinarias no complicadas, es decir en personas sin factores predisponentes es *Escherichia coli* que es responsable del 85% de estas infecciones, seguido por otras enterobacterias como *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae* y a mayor distancia *Staphylococcus saprophyticus* (**Tabla 48-2**).

En pacientes con factores predisponentes locales, las infecciones urinarias son muy frecuentes y recidivantes mientras no se elimine el factor predisponente. Inicialmente están causadas por las mismas bacterias que en las personas sin factores predisponentes, pero debido al tratamiento antibiótico se seleccionan progresivamente cepas y especies resistentes como *Enterobacter cloacae, Citrobacter freundii, Morganella morganii, Serratia marcescens* y otras enterobacterias multirresistentes, así como *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores, *Enterococcus faecalis, E. faecium* y finalmente *Candida albicans* que es naturalmente resistente a todos los antibacterianos.

Algunos adenovirus son responsables de infecciones urinarias especialmente en niños causando cistitis hemorrágica, pero son infecciones extraordinariamente infrecuentes.

TABLA 48-2

Algunos agentes causales de infección urinaria

	Sin factores predisponentes[a]	Con factores predisponentes[a]
Frecuentes	• *Escherichia coli* • *Proteus mirabilis* • *Klebsiella pneumoniae* • *Staphylococcus saprophyticus*[b]	• Enterobacterias (*Escherichia coli* y otras[d]) • *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores • *Enterococcus faecalis* y *E. faecium* • *Staphylococcus epidermidis* • *Candida albicans*
Poco frecuentes	Adenovirus tipos 11 y 21[c]	*Corynebacterium urealyticum*

[a]Las infecciones urinarias en las personas sin factores predisponentes son generalmente monomicrobianas y en las personas con factores predisponentes con frecuencia son polimicrobianas.
[b]Causa infección en mujeres jóvenes.
[c]Causan cistitis hemorrágica en niños.
[d]*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus* spp., y *Morganella* spp., entre otros.

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Toma de muestras

En la mujer, el introito vaginal donde desemboca la uretra, posee una abundante flora microbiana que también coloniza la parte distal de la uretra. En el varón, el glande recubierto por el prepucio también esta colonizado así como la parte distal de la uretra, aunque en menor proporción que en la mujer. La orina en condiciones normales es estéril, pero durante la micción pasa por la uretra que, como se acaba de indicar, en su parte distal esta colonizada por diversas bacterias y además en la mujer no es raro que el chorro urinario contacte con el introito de la vagina.

Por tanto en la mujer, al hacer la toma de la muestra, para evitar al máximo la contaminación de la orina por la flora comensal del introito vaginal, debe efectuarse una limpieza cuidadosa de los genitales externos con un jabón neutro, aclarando bien con agua y sin utilizar antisépticos. Esta limpieza también se recomienda para el glande en el varón.

El paciente ha de disponer de un frasco estéril de boca ancha y cierre de rosca hermético e inmediatamente después de la limpieza recomendada, debe iniciar la micción y sin interrumpirla ha de recoger directamente en el frasco la orina de la segunda mitad del chorro, lo que permite que la primera parte del chorro urinario elimine por mecanismo de arrastre la flora normal de la uretra distal y por tanto que la segunda parte no esté contaminada.

En los enfermos con sonda permanente la orina se toma con jeringa, pinchando la sonda en el fragmento de goma existente para este propósito (**Figura 48-1**).

El volumen de orina requerido para los estudios microbiológicos convencionales es de 10 ml.

Cuando en los niños se utiliza una bolsa colectora para recoger la orina, el área genital ha de lavarse con agua y jabón dejando que se seque y adhiriendo seguidamente la bolsa. Debe vigilarse continuamente para retirar la bolsa inmediatamente después de la emisión de la orina, introduciéndola en un tubo de cierre hermético para trasladarla al laboratorio.

Mientras no se obtenga una muestra de orina es necesario cambiar la bolsa cada 30-45 min, limpiando cuidadosamente de nuevo la zona.

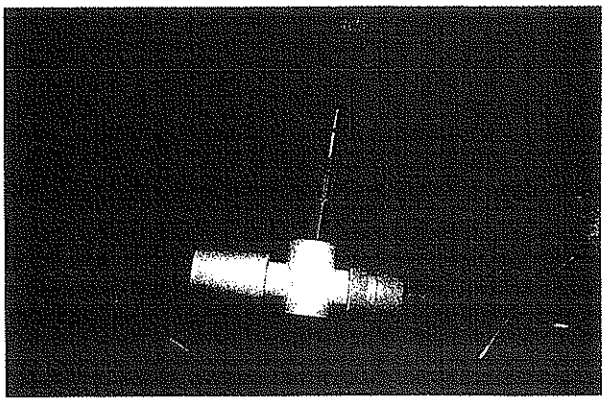


FIGURA 48-1 Sonda permanente.

Las sondas permanentes poseen un dispositivo por donde puede tomarse una muestra de orina mediante una jeringa, para estudio microbiológico. Jamás debe tomarse la muestra de la bolsa.

La aspiración de la orina de la vejiga mediante una jeringa por punción suprapúbica ha de reservarse para los casos de pacientes no sondados, en particular los niños, en los que no puede recogerse orina por micción espontánea en condiciones adecuadas y es muy importante confirmar la presencia de una infección urinaria por razones especiales de diagnóstico y/o de tratamiento.

Una vez recogida la orina debe llevarse rápidamente al laboratorio. Si la muestra no puede procesarse de inmediato, ha de mantenerse en la nevera (4-6 °C) un máximo de 24 h.

Examen directo

El examen microscópico del sedimento de la orina se efectúa en fresco, y si es necesario después de teñirlo por el método de Gram. Posee gran valor en el estudio de las infecciones urinarias. Además constituye un control de calidad de la muestra de orina recogida. En la mujer la ausencia de células de descamación de la vagina indica la ausencia de contaminación vaginal y por tanto la buena calidad de la muestra.

La presencia de bacterias y leucocitos en una orina sin células vaginales es índice de infección urinaria (**Figura 48-2**). En el hombre, si se ha recogido la muestra de orina bajo las condiciones señaladas no suele estar contaminada.

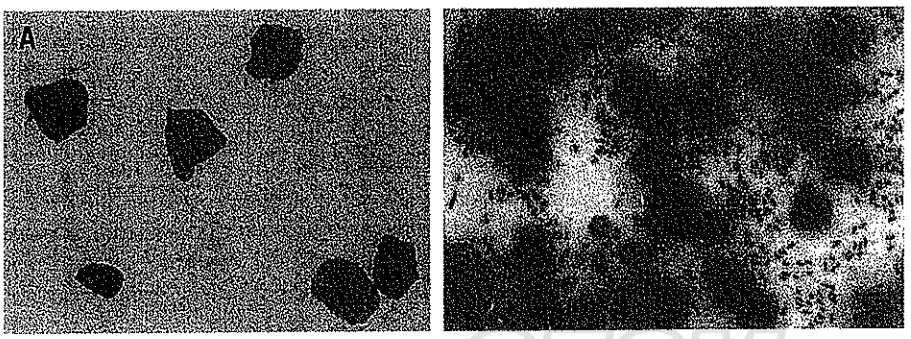


FIGURA 48-2 Orina contaminada e infección urinaria.

A. Tinción de Gram del sedimento de una orina con contaminación vaginal. Puede observarse las células vaginales y la presencia de una flora variada. La muestra no es apta para estudio microbiológico.

B. Tinción de Gram del sedimento de la orina de una mujer con infección urinaria. La orina está bien recogida, por lo que no existen células vaginales. Se observan abundantes leucocitos y una flora monomicrobiana formada por bacilos gramnegativos.

-CECM-
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 48-1
Alternativas al estudio microscópico del sedimento de orina

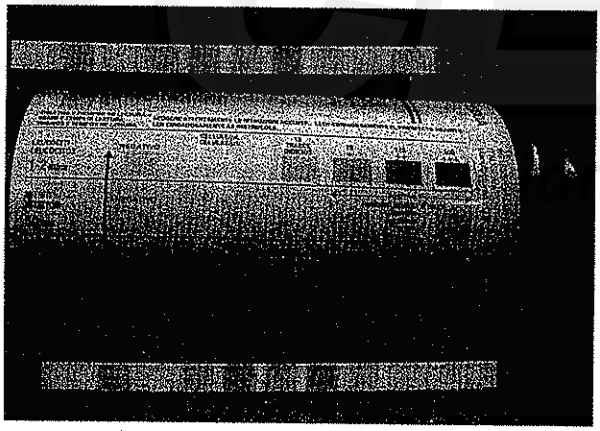
Los datos que en pocos minutos aporta la observación microscópica del sedimento de orina son muy importantes para el diagnóstico presuntivo de una infección urinaria: ausencia de células vaginales en la mujer, junto a bacteriuria y piuria.

La centrifugación y depósito de una gota del sedimento de orina en un portaobjetos y su observación microscópica es una tarea laboriosa y por tanto difícil de ejecutar en laboratorios donde el volumen de orinas es muy elevado. Pero precisamente en esa circunstancias es muy importante poder descartar con rapidez las orinas negativas para evitar cultivos superfluos y la administración innecesaria de antibióticos a los pacientes.

Como alternativa se han propuesto diversas técnicas rápidas de cribado como la detección en la orina de nitratasa, que es una enzima de origen bacteriano o de esterasas de origen leucocitario que indican la presencia de bacterias y/o leucocitos respectivamente, para diferenciar con rapidez las orinas infectadas de las no infectadas. Uno de los métodos para detectar estas enzimas consiste en mojar en la orina una «tira reactiva» *(dipstick)* con varias bandas –cada una de las cuales detecta una enzima incluyendo la nitratasa y la esterasa– que cambian de color si las reacciones son positivas (Figura).

Otro método, que es el más utilizado actualmente, consiste en efectuar el recuento de las células existentes en la orina (células epiteliales, leucocitos y bacterias) mediante un citómetro de flujo, en una operación técnica que resulta muy sencilla y rápida.

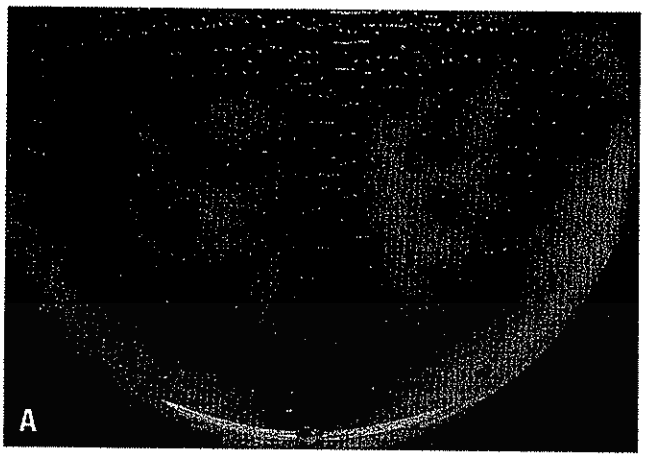
Estas técnicas no poseen la sensibilidad y especificidad del sedimento de orina en manos de una persona experimentada; pero son útiles en laboratorios que procesan un gran volumen de muestras.



Tira reactiva.

Puede verse arriba una tira reactiva con la banda que detecta la esterasa leucocitaria positiva (última banda de la derecha), indicando la presencia de leucocitos (piuria). Abajo se muestra una tira negativa.

La observación de leucocitos en una orina sin bacterias (Gram y cultivo negativos) corresponde frecuentemente a una infección urinaria al inicio del tratamiento, cuando el antibiótico ya ha eliminado las bacterias, pero aún persisten los leucocitos. También puede darse en una uretritis causada por microorganismos como la clamidia y los micoplasmas que no pueden observarse por métodos convencionales.



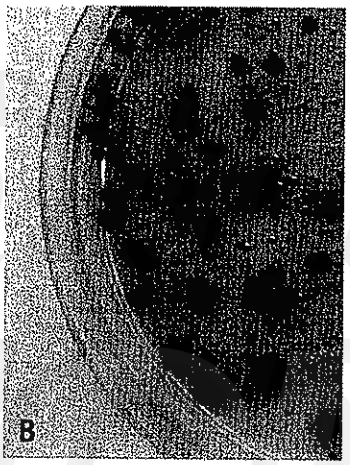


FIGURA 48-3 Urocultivo.

A. Placa cromogénica sembrada con un asa calibrada de 0,001 ml. El número total de colonias crecidas en la placa ha de multiplicarse por 1.000 para conocer el número de bacterias viables por ml de orina (ufc/ml).

B. Los medios cromogénicos permiten efectuar una identificación presuntiva de las colonias crecidas en ellos (colonia roja *E. coli*; colonia azul enterococo).

La piuria sin bacteriuria también puede indicar una tuberculosis renal, y aunque es un proceso infrecuente cuando se sospeche esta etiología debe realizarse una tinción de Ziehl-Neelsen y un cultivo específico para micobacterias.

Existen métodos alternativos al estudio microscópico para detectar la presencia de bacterias y leucocitos en la orina (**Recuadro 48-1**).

Cultivo de orina: urocultivo

Para realizar un urocultivo se utilizan medios sólidos que permiten el crecimiento de la gran mayoría de los microorganismos causantes de infección urinaria. El empleo de medios cromogénicos facilita la identificación presuntiva de las colonias –en función de su forma y color– de aquellas especies que causan infección urinaria con más frecuencia (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, enterococo, etc.) (**Figura 48-3**).

La siembra del medio de cultivo por técnica de agotamiento con asas calibradas, además de aislar las bacterias permite efectuar recuentos bacterianos. En presencia de síntomas, los recuentos superiores a 10^3 en cultivos de orina bien recogida se consideran significativas de infección urinaria (**Recuadro 48-2**).

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

En general, no es necesario incubar las placas en anaerobiosis ya que las bacterias anaerobias a pesar de su abundancia en el tubo digestivo no causan infecciones urinarias.

Las bacterias identificadas presuntivamente en los medios cromogénicos pueden requerir la confirmación de la identificación mediante técnicas convencionales. Además debe estudiarse su sensibilidad a los antimicrobianos.

Si el paciente tiene fiebre alta y/o escalofríos debe realizarse un hemocultivo.

Tratamiento. El clásico concepto de que algunas especies bacterianas como *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* son sensibles a los antibióticos, en tanto que otras como *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii* o *P. aeruginosa* son multirresistentes está cambiando y en la actualidad se aíslan muchas cepas de las dos primeras especies altamente resistentes a los antibióticos, por lo que cada vez es más necesario practicar un antibiograma de todas las cepas aisladas.

El tratamiento empírico de las infecciones urinarias no complicadas (cistitis) se hace con fosfomicina trometamol o nitrofurantoína que son dos medicamentos específicos para el tratamiento de estas infecciones. Alternativamente puede administrarse amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima, una quinolona fluorada o co-trimoxazol, según las resistencias propias del área geográfica. El antibiograma indicara si es necesaria la modificación del tratamiento empírico.

PROSTATITIS

Se denomina prostatitis a la infección de la próstata, que en la mayoría de los casos es de etiología bacteriana, siendo *E. coli* el agente causal más frecuente. Las prostatitis se presentan bajo dos formas clínicas: la aguda y la crónica.

La prostatitis aguda bacteriana se manifiesta por dolor perineal generalmente intenso, que se acentúa con la defecación y la sedestación, así como fiebre y afectación del estado general agudo. Generalmente hay síntomas vesicales como disuria o polaquiuria por la existencia de infección urinaria concomitante. La inflamación prostática puede provocar compresión de la uretra en su trayecto intraprostático, que puede comportar su obstrucción y secundariamente la retención aguda de orina. El tacto rectal es muy doloroso. En ocasiones la prostatitis aguda se acompaña de bacteriemia.

La prostatitis crónica se manifiesta por episodios repetidos de cistitis causados por el mismo microorganismo. El tacto rectal a menudo no es doloroso y los síntomas sistémicos, si están presentes, son discretos. El signo objetivo característico es el hallazgo en el líquido prostático, obtenido después de masaje de la próstata por vía rectal, de una leucocituria y una bacteriuria claramente superior a la de una muestra de orina obtenida antes del masaje. Merece la pena insistir en que el cultivo positivo de la secreción prostática no es suficiente por si solo para confirmar la existencia de una prostatitis crónica, sino que debe compararse cuantitativamente con los recuentos de una muestra de orina. El diagnóstico objetivo de la prostatitis crónica puede ser muy difícil, siendo recomendable que se efectúe en centros con experiencia en esta patología.

RECUADRO 48-2
Interpretación cuantitativa del urocultivo

Para el estudio de las infecciones urinarias se recoge la segunda parte de la micción, con objeto de que la primera parte del chorro limpie la uretra de bacterias comensales, pero a pesar de ello siempre hay un pequeño número de bacterias en la muestra urinaria. Para diferenciar entre las bacterias causantes de infección y las de colonización arrastradas por la orina, se han utilizado criterios cuantitativos ya que obviamente el número de bacterias por mililitro de orina en las infecciones es muy superior al de las bacterias comensales arrastradas.

La interpretación de los datos cuantitativos de los urocultivos debe efectuarse en función de los siguientes factores:

- Forma en que se ha recogido la orina.
- Clínica del paciente.
- Presencia de piuria.
- Tipo de microorganismo aislado.

En las muestras obtenidas por punción suprapúbica o directamente del riñón, cualquier número de bacterias viables (evaluadas como unidades formadoras de colonias, ufc) se considera indicativo de infección urinaria.

En las orinas recogidas mediante sondaje vesical se consideran significativos recuentos de $\geq 10^3$ ufc/ml.

En las orinas de personas con sintomatología urinaria, obtenidas por micción espontánea, sin contaminación y con piuria, los recuentos de $\geq 10^3$ ufc/ml también son significativos de infección urinaria. Recuentos inferiores, en ausencia de síntomas suelen corresponder a contaminación por las bacterias de la uretra y el introito vaginal.

En los pacientes sin factores predisponentes, estas infecciones no complicadas son en su gran mayoría monomicrobianas y la presencia de más de dos tipos de bacterias debe alertar sobre la posibilidad de una contaminación.

Se define como bacteriuria asintomática la detección de más de 10^5 ufc/ml en ausencia de síntomas de infección. En las embarazadas, los ancianos, pacientes diabéticos y pacientes sondados la bacteriuria asintomática es un fenómeno de observación frecuente que requiere seguimiento, pero no es necesario tratar.

En general, los pacientes sondados con infección urinaria tienen síntomas, como fiebre, escalofríos, dolor lumbar, malestar o desorientación; en ausencia de otra causa que justifique la sintomatología, cualquier número de bacterias ha de considerarse significativo. En estos pacientes con sonda permanente las infecciones son con frecuencia polimicrobianas y en ocasiones es verdaderamente complejo decidir ante una bacteriuria en un paciente sondado si debe considerase como una infección urinaria tratable o como una bacteriuria asintomática que no requiere tratamiento.

En las infecciones urinarias causadas por cocos grampositivos o levaduras el número significativo de microorganismos es inferior al de las infecciones causadas por enterobacterias y otros bacilos gramnegativos.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUERDA...
Enterobacterias

Las enterobacterias (familia *Enterobacteriaceae*) son bacilos gramnegativos aerobios y anaerobios facultativos, que fermentan la glucosa, son oxidasa negativa y crecen bien en medios de cultivo convencionales como el agar usual, ya que no son nutritivamente exigentes (v. **Figuras 17-1** y **17-2**).

Para su aislamiento se utilizan medios de cultivo usuales o selectivo-diferenciales como el agar MacConkey. También se dispone de medios cromogénicos, que permiten la identificación presuntiva de algunas especies. La identificación convencional de las diferentes especies se hace mediante pruebas metabólicas.

El serotipo dentro de cada especie se establece determinando los antígenos somáticos O, capsulares K y flagelares H. Los diferentes antígenos (O, K, H) se identifican por un número y el conjunto de los tres antígenos (cuando existen) definen el serotipo; por ejemplo *E. coli* serotipo O15:K52:H1, *K. pneumoniae* serotipo O6:K1 (como esta especie carece de flagelos no tiene antígeno H). La determinación del serotipo en ocasiones es muy importante porque diferentes serotipos de una misma especie pueden producir procesos patológicos muy diferentes.

Las enterobacterias constituyen una familia heterogénea, algunas de sus especies se hallan como comensales en el tubo digestivo de los animales incluyendo el hombre, en tanto que otras tienen su hábitat natural en el medio ambiente. Las principales especies comensales del tubo digestivo del hombre son *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* y *Proteus mirabilis*. *E. coli* es la especie tipo de la familia.

En esta familia, junto a las especies comensales del tubo digestivo citadas, hay especies patógenas primarias como *Salmonella enterica* serotipos Typhi y Paratyphi causantes de las fiebres tifoidea y paratifus (son sepsis que cursan con fiebre alta, estupor y obnubilación con leucopenia). El resto de serotipos de *Salmonella* como Enteritidis, Typhimurium y otros, causan enteritis.

El género *Shigella* está formado por cuatro especies con capacidad enteropatógena, causante de diarrea sanguinolenta (disentería bacilar).

Yersinia enterocolitica, cuyo principal reservorio son los cerdos, causa enteritis invasiva.

Yersinia pestis, tiene su reservorio natural en las ratas y otros roedores entre los que se transmite mediante pulgas. Cuando alcanza al hombre a través de estos insectos le produce la peste bubónica.

Aunque *E. coli* constituye el paradigma de las bacterias comensales del tubo digestivo, algunos clones (grupos) de esta especie, actúan como patógenos primarios; y entre otros cabe destacar a *E. coli* del serotipo O157:H7 causante de la colitis hemorrágica y *E. coli* enterotoxigénica que causa diarrea por producción de toxinas (LT y ST).

E. coli es el agente causal de alrededor del 85% de las infecciones urinarias en pacientes ambulatorios y se considera que es debido a que algunas cepas (uropatógenas) poseen determinados factores de virulencia que les facilitan el desarrollo de estas infecciones.

Además, las especies comensales de esta familia, citadas anteriormente, incluyendo *E. coli*, se sitúan entre las bacterias que causan con mayor frecuencia infecciones oportunistas, como infecciones urinarias, prostatitis, colecistitis, infecciones de las incisiones quirúrgicas, peritonitis, meningitis neonatal y sepsis, en pacientes con factores predisponentes de infección.

ASPECTOS DE INTERÉS

- ¿Cuál es el agente de infección urinaria más frecuente en las personas sin factores predisponentes?
- ¿En qué personas es característica la infección urinaria por *Staphylococcus saprophyticus*?
- En el dispensario has visto a una paciente de 23 años, sin enfermedades de base y que por primera vez presenta un síndrome miccional (disuria y polaquiuria). Le has solicitado un cultivo cuyo resultado ha sido: «Cultivo positivo para *Escherichia coli*, enterococo y *Candida albicans*». ¿Qué opinas de este resultado?
- ¿Cuál es la característica más común de los factores locales predisponentes de infección urinaria?
- ¿Es frecuente la infección urinaria en los pacientes inmunodeprimidos con respecto a otras infecciones de estos pacientes?
- Si una piuria con bacteriuria (bacilos gramnegativos) hace pensar en una infección urinaria convencional, ¿en qué hace pensar una piuria sin bacteriuria?
- ¿Cómo se toma una muestra de orina por micción espontánea para estudio microbiológico?
- ¿Qué alternativas hay a la micción espontánea para recoger una muestra de orina? ¿En los lactantes cómo se toman las muestras?
- Los antimicrobianos, con respecto al aparato urinario tienen las siguientes diferencias:

  Unos solo se eliminan por la orina y no difunden a los tejidos (riñón, hígado, etc.) son los denominados «antisépticos urinarios» como el ácido nalidíxico y la nitrofurantoína que están indicados en la cistitis.

  Otros difunden por todo el organismo y se concentran en la orina como la fosfomicina, los betalactámicos, las fluoroquinolonas y el cotrimoxazol que están indicados en la pielonefritis, pero son útiles para el tratamiento de todas las infecciones urinarias.

  Y por ultimo otros difunden por todo el organismo pero no se eliminan por la orina como los macrólidos y por tanto no están indicados en las infecciones urinarias.

-CECM-
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
SECRETARÍA DE Material de Estudio

CAPÍTULO 49

Infecciones de transmisión sexual

- Introducción
- Infecciones exudativas de transmisión sexual
- Infecciones ulcerativas de transmisión sexual
- Otros aspectos de las enfermedades de transmisión sexual
- Displasia cervical y condilomas anogenitales

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

Existen diversos microorganismos causantes de enfermedades infecciosas de localización anogenital que son transmisibles por contacto sexual (infecciones de transmisión sexual, ITS).

Las infecciones de transmisión sexual se manifiestan por lesiones exudativas o purulentas en la vagina, en el cérvix uterino, en la uretra o en el ano, como sucede en la gonococia y la tricomoniasis o, alternativamente, dan lugar a lesiones vesiculares y/o ulceradas en el pene, en la vulva y en el ano, como sucede en el herpes y la sífilis. Otra forma de presentación frecuente de las ITS son las verrugas genitales causadas por papilomavirus.

Algunas infecciones, como el sida y las hepatitis B y C que no causan lesiones genitales, sino que dan lugar a infecciones sistémicas, también pueden transmitirse por contacto sexual.

TABLA 49-1

Agentes de infecciones exudativas de transmisión sexual

Bacterias
◦ *Neisseria gonorrhoeae* (gonococo)
◦ *Chlamydia trachomatis*[a]
◦ *Gardnerella vaginalis*[b]
Hongos
◦ *Candida*[c]
Protozoos
◦ *Trichomonas vaginalis*

[a]Los serotipos D a K causan uretritis exudativa o purulenta (uretritis no gonocócica).
[b]*Gardnerella vaginalis* asociada a *Mycoplasma hominis, Mobiluncus* spp. y otras bacterias anaerobias causan un proceso denominado vaginosis (v. texto).
[c]Las especies aisladas con más frecuencia son *C. albicans, C. glabrata, C. tropicalis* y *C. krusei.* Las infecciones por *Candida* son más frecuentes por autoinfección que por transmisión sexual.

INFECCIONES EXUDATIVAS DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Los microorganismos que con mayor frecuencia producen infecciones genitales de carácter exudativo o purulento son las cándidas, seguidas por el gonococo, las clamidias y las tricomonas. Estos microorganismos son de distribución universal. La vaginosis es una disbacteriosis en la que se produce una secreción no inflamatoria (**Tabla 49-1**).

Candidiasis

Candida albicans se encuentra en el tubo digestivo de muchas personas sanas, desde donde puede colonizar el periné y la vagina. La vulvovaginitis candidiásica ocasiona prurito intenso, enrojecimiento de la vagina y de la vulva junto a una secreción vaginal blanca, cremosa, como yogur. Es un proceso frecuente y aunque puede transmitirse por contacto sexual, la gran mayoría de los casos en las mujeres no tiene ese origen, sino que se origina de la propia flora intestinal. El tratamiento previo con antibacterianos y la diabetes son dos de los factores favorecedores de esta infección. En el varón la candidiasis se manifiesta por una balanitis en la que se observa el glande enrojecido con lesiones puntiformes características y cursa generalmente sin uretritis (**Figura 49-1**).

Diagnóstico y tratamiento. La muestra clínica es el exudado vaginal o el frotis del glande que pueden tomarse con

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

FIGURA 49-1 Vaginitis y balanitis candidiásica.

A. Se observa la mucosa vaginal eritematosa como consecuencia de una infección por cándida. Con frecuencia se produce un exudado blanquecino cremoso característico.

B. En el varón la cándida no suele producir uretritis sino balanitis. Pueden observarse las lesiones puntiformes características de esta infección.

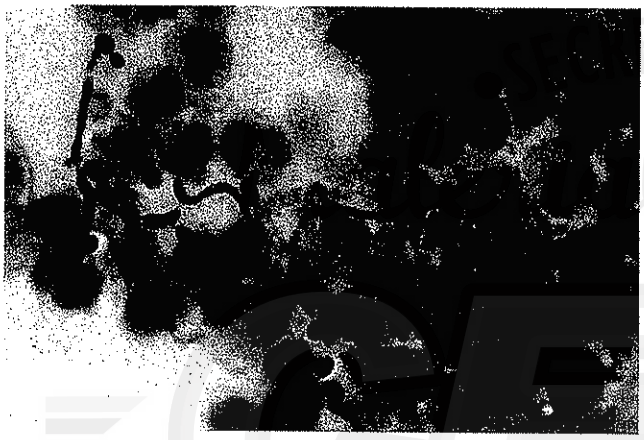


FIGURA 49-2 Vulvovaginitis candidiásica.

Tinción de Gram del exudado vaginal donde se observan abundantes levaduras.

un escobillón con medio de transporte. El diagnóstico de esta infección, tanto de la vaginitis como de la balanitis, se hace por examen microscópico del exudado en fresco o teñido por el método de Gram, que permite observar las levaduras (**Figura 49-2**). El cultivo, que tradicionalmente se ha efectuado en el medio de Sabouraud, también puede hacerse en cualquier medio bacteriológico convencional como agar sangre u otro. Sin embargo, la posibilidad de identificar presuntivamente las especies de *Candida* utilizando medios cromogénicos hace que estos sean los más indicados. En ellos el color de las colonias permite diferenciar algunas especies de *Candida*, por lo que ya en el cultivo pueden identificarse presuntivamente, sin esperar a la identificación metabólica convencional, aquellas que como *Candida krusei* son naturalmente resistentes a los azoles (v. **Figura 25-3**).

Gonococia

La gonococia es la infección causada por *Neisseria gonorrhoeae* (gonococo). Puede afectar a la vagina y al cérvix uterino, a la uretra y al recto. Las manifestaciones clínicas más frecuentes en el varón son la supuración uretral o rectal (proctitis) (**Figura 49-3**). En la mujer, la mayoría de las veces la infección cursa de forma asintomática; en las formas sintomáticas se produce una endocervicitis purulenta acompañada de uretritis. La endocervicitis puede propagarse por vía ascendente y causar endometritis, anexitis y enfermedad pélvica inflamatoria. También puede existir proctitis (**Recuadro 49-1**).

En la gonococia se puede producir una bacteriemia con afectación a distancia de las grandes articulaciones,

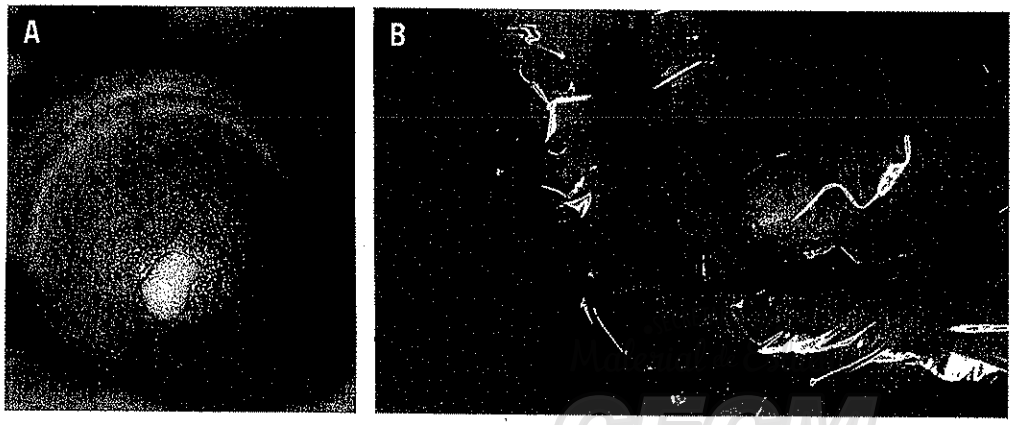


FIGURA 49-3 Uretritis purulenta.

A. Uretritis gonocócica. En la uretritis gonocócica del varón se produce una supuración abundante.

B. En la uretritis por clamidia el exudado es menos espeso que en el de la gonocócica, aunque en ocasiones es purulento e indistinguible de aquél.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 49-1
Enfermedad pélvica inflamatoria

La enfermedad pélvica inflamatoria es una infección potencialmente grave que se inicia en el cérvix como una cervicitis y asciende por el útero y las trompas de Falopio, afectando al endometrio, a los ovarios y el peritoneo pélvico. La infección puede ser monomicrobiana, causada por el gonococo, la clamidia o *Mycoplasma genitalium*, o bien ser polimicrobiana, inespecífica, generalmente causada por una asociación de bacterias aerobias y anaerobias como enterobacterias, estreptococos, micoplasmas, bacteroides y fusobacterias. En ocasiones se aísla una flora semejante a la que se encuentra en la vaginosis.

Clínicamente se caracteriza por presentar fiebre, dolor abdominal pélvico y secreción vaginal que puede ser purulenta y teñida con sangre; aunque los síntomas varían según el agente causal y los territorios afectados.

aunque es un proceso muy infrecuente. En el recién nacido de una madre infectada, el gonococo puede causar una conjuntivitis neonatal *(ophthalmia neonatorum)* (v. **Figura 46-6**).

El gonococo puede hallarse en la faringe y el recto de varones y mujeres sin dar ninguna sintomatología y transmitirse a través de sexo oral o anal.

Diagnóstico. La muestra clínica habitual para el estudio microbiológico en el varón es el exudado uretral y rectal y en la mujer debe recogerse una muestra del endocérvix y del recto. Debido a la existencia de infecciones asintomáticas es recomendable tomar siempre ambas muestras. En todo caso debe utilizarse un escobillón con medio de transporte. Para la toma de muestras uretrales existen unos escobillones muy finos específicos para ese menester. Para facilitar la toma de la muestra del cérvix debe utilizarse un espéculo vaginal.

La tinción de Gram y el cultivo de la muestra son los procedimientos tradicionales para el diagnóstico. El Gram del exudado es adecuado para diagnosticar presuntivamente la uretritis en el varón, pero no es tan útil para el diagnóstico de la cervicitis/vaginitis ya que su interpretación es difícil como consecuencia de la abundante flora vaginal acompañante.

Debido a la gran labilidad del gonococo la muestra debe sembrarse de inmediato. El cultivo permitirá confirmar el diagnóstico y estudiar la sensibilidad del microorganismo a los antimicrobianos.

El cultivo de las muestras de origen genital o rectal debe hacerse en un medio rico, pero selectivo, como el de Thayer-Martin que permite el crecimiento de las neisserias patógenas, pero inhibe a las comensales y a la mayoría de la flora vaginal e intestinal normal. La identificación del gonococo se efectúa por pruebas metabólicas que permiten diferenciarlo de las neisserias comensales y del meningococo.

Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos como la PCR se han revelado muy útiles para el diagnóstico.

RECUERDA...
Gonococo

Neisseria gonorrhoeae (gonococo) es una de las dos especies patógenas del genero *Neisseria*, la otra especie es *Neisseria meningitidis* (meningococo). Ambas son muy semejantes desde el punto de vista biológico, pero causan procesos muy diferenciados: la gonococia y la meningitis epidémica respectivamente. El hábitat natural del gonococo es el aparato genital y se transmite por contacto sexual y el del meningococo la faringe humana y se transmite por vía aérea.

Ambos son cocos gramnegativos que muestran una forma característica en grano de café y se agrupan en parejas enfrentados por su cara plana (diplococos), son aerobios estrictos y crecen óptimamente en medios enriquecidos como el agar sangre o el agar chocolate (v. **Figura 16-4**).

Son muy sensibles a los agentes físicos y químicos por lo que una vez tomada la muestra clínica para cultivo debe procesarse rápidamente para a evitar su muerte. Existe un excelente medio selectivo, el de Thayer-Martin, que es un agar chocolate con antibióticos (colistina, vancomicina y nistatina; aunque hay otras combinaciones) que permite el crecimiento de ambas especies e inhibe a la mayoría de las bacterias, incluyendo las neisserias no patógenas y de los hongos. Es muy útil para el aislamiento del gonococo de muestras genitales.

La identificación de estas especies se hace por pruebas metabólicas (utilización de azúcares) y puede confirmarse por aglutinación en porta mediante antisueros específicos.

El 30% de los gonococos muestran resistencia de alto nivel a las penicilinas por producción de betalactamasa, aunque también pueden tener una resistencia de bajo nivel por cambios en las PBP. Todas estas cepas son sensibles a las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona). En algunas zonas el tanto por ciento de resistencia a las fluoroquinolonas es elevado superando el 50%.

Tratamiento. Dado el progresivo incremento de la resistencia de esta bacteria a los antimicrobianos es recomendable efectuar un antibiograma para dirigir el tratamiento y para conocer la incidencia de las resistencias lo que permite establecer las recomendaciones para el tratamiento empírico. La resistencia a la penicilina, que alcanza entre un 15 y un 25% de las cepas según su procedencia geográfica, es debida fundamentalmente a la producción de betalactamasa. Es importante confirmar la resistencia detectando específicamente la presencia de esta enzima. La resistencia a la ciprofloxacina varia según el contexto y el área geográfica evaluados, pudiendo alcanzar el 55% de los aislados.

El tratamiento de la gonococia no complicada se efectúa con una dosis única de ceftriaxona, cefalosporina de tercera generación resistente a la betalactamasa de este microorganismo. No debe olvidarse la posibilidad de coinfección con la clamidia ni de estudiar, si es posible, la pareja sexual.

Infecciones por clamidia

Chlamydia trachomatis posee gran interés microbiológico por lo variado de su acción patógena, ya que sus distintos serotipos (A hasta L) producen enfermedades muy

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUERDA...
Las clamidias

La familia *Chlamydiaceae*, incluye dos géneros de interés en medicina *Chlamydia* y *Chlamydophila*. El género *Chlamydia* tiene una especie patógena para el hombre, *Chlamydia trachomatis*, en tanto que *Chlamydophila* posee dos *Chlamydophila pneumoniae* y *C. psittaci*.

Las proteínas de la membrana externa permiten dividir a *Chlamydia trachomatis* en serotipos (A-L) Los diferentes serotipos se relacionan con los diferentes procesos patológicos propios de esta especie: los serotipos D hasta K causan cervicitis, uretritis y conjuntivitis; los serotipos L1, L2 y L3 producen el linfogranuloma venéreo y los serotipos A, B y C el tracoma.

Chlamydophila pneumoniae, de reservorio humano y *Chlamydophila psittaci* cuyo reservorio son las aves, causan infecciones respiratorias.

Las clamidias son bacterias con la estructura propia de las gramnegativas, pero carecen de peptidoglucano, conservando su forma porque las proteínas de la membrana externa forman un entramado estable. Además, estas bacterias son «parásitos metabólicos» ya que no pueden sintetizar ATP, por lo que su multiplicación es obligatoriamente intracelular donde disponen de esa fuente de energía así como de aminoácidos esenciales.

Poseen un ciclo vital diferenciado: en su localización extracelular se hallan como cuerpos elementales de 0,3 a 0,4 µ, metabólicamente inactivos, pero con capacidad infectiva ya que penetran en las células para replicarse. En las células crecen en el interior de una vacuola transformándose en cuerpos reticulados que alcanzan una micra de tamaño. Los cuerpos reticulados se multiplican en el interior de la vacuola, que crece paralelamente a la replicación del microorganismo. Los nuevos cuerpos reticulados se transforman rápidamente en cuerpos elementales que tras destruir la célula salen de la misma, para reiniciar el ciclo en otra célula. Las clamidias no pueden visualizarse mediante la tinción de Gram pero mediante tinciones especiales pueden verse en las células infectadas los cuerpos de inclusión, que son las vacuolas en las que se multiplica el microorganismo (v. **Figura 22-2**).

Aunque estas bacterias pueden aislarse por cultivo celular, su diagnóstico se efectúa preferentemente por técnicas de detección de antígeno (IF, EIA) o genéticas (PCR).

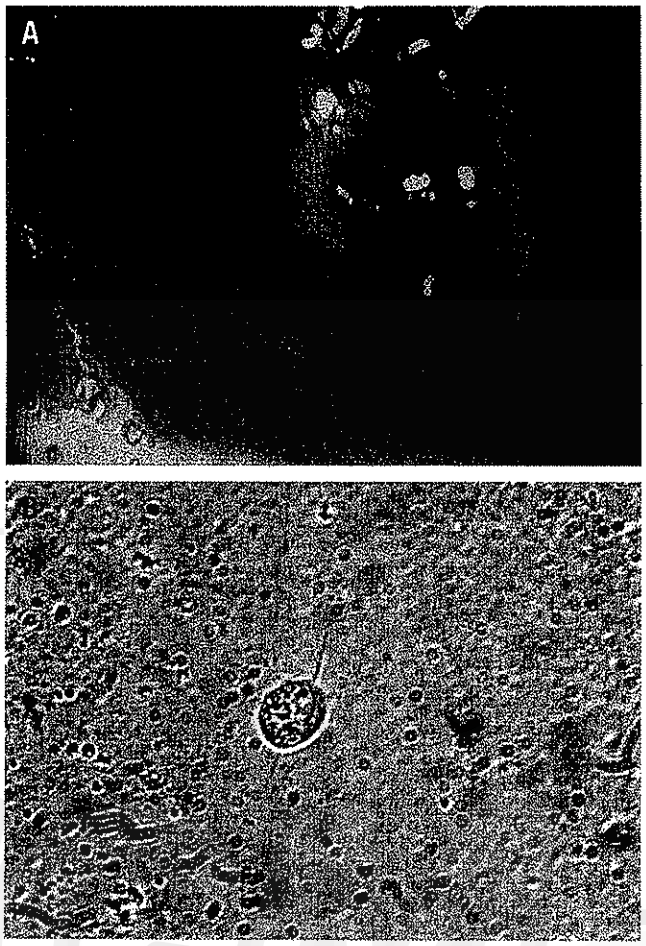


FIGURA 49-4 Cervicitis tricomoniásica.

A. Las tricomonas causan vaginitis y cervicitis, produciendo una secreción espumosa, amarillo-verdosa característica (cuello uterino observado mediante espéculo).

B. Se observa una tricomonas en el exudado vaginal de una paciente. Cuando la muestra es reciente se puede observar en fresco la movilidad característica de este flagelado.

diferentes. Las infecciones causadas por las clamidias de los serotipos D a K, ocasionan uretritis y cervicitis con carácter exudativo, semejantes a las de origen gonocócico; frecuentemente se las denomina «uretritis no gonocócica» (**Figura 49-3**). También pueden causar infección en el recto (proctitis) y enfermedad pélvica inflamatoria. *C. trachomatis*, como el gonococo, puede transmitirse al recién nacido por contaminación en el canal del parto y causar conjuntivitis neonatal y neumonía.

C. trachomatis y *N. gonorrhoeae* pueden coexistir causando enfermedad simultáneamente. En centros de enfermedades de transmisión sexual en España dicha coinfección se situaba alrededor del 15% en 2008.

Diagnóstico. Las clamidias son bacterias que no se observan con el microscopio convencional. No crecen en los medios de cultivo microbiológicos y solo se replican en el interior de las células porque son metabólicamente deficientes. La muestra a tomar para el diagnóstico es el exudado uretral en el varón y el endocervical en la mujer. También es útil el primer chorro de orina en pacientes de ambos sexos para efectuar el diagnóstico mediante técnicas de biología molecular (PCR y otras). Estas técnicas constituyen el procedimiento de elección, ya que las de detección de antígeno son menos sensibles y el cultivo celular es muy laborioso.

Tratamiento. El tratamiento de las infecciones por clamidia se hace con azitromicina o doxiciclina.

Tricomoniasis

Trichomonas vaginalis es un protozoo flagelado, de aspecto esferoidal o piriforme de 10 por 15 µm de tamaño medio. Cuando se observa en fresco puede verse su movilidad característica debida a los flagelos y su membrana ondulante. Este protozoo se transmite exclusivamente por contacto sexual directo, por lo que carece de forma quística.

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

En la mujer la tricomoniasis produce una secreción en el cérvix y en la vagina de color amarillo-verdoso y aspecto espumoso, que se asocia con frecuencia variable a prurito vulvovaginal. En el varón, la infección es asintomática en la gran mayoría de los casos y cuando es clínicamente expresiva se manifiesta como una uretritis exudativa o purulenta (**Figura 49-4**).

Diagnóstico. Las muestras clínicas que han de recogerse son el exudado vaginal en la mujer y el exudado uretral en el varón. Debe tenerse en cuenta que las tricomonas son muy lábiles y pierden rápidamente su movilidad y viabilidad, por lo que es muy importante hacer el estudio inmediatamente después de la toma de la muestra.

El diagnóstico se efectúa por examen microscópico de una suspensión del exudado en suero fisiológico, observándose la morfología característica del parásito. Si el examen está hecho inmediatamente después de la toma de la muestra podrá observarse el movimiento característico del protozoario. La siembra en un medio selectivo, como el de Roiron, que es un medio de cultivo líquido específico para tricomonas, debe hacerse en el momento de la toma de la muestra, evitando así la muerte del protozoo. En este medio crecen también las cándidas.

Tratamiento. Las infecciones por tricomonas se tratan con metronidazol.

Otros agentes causales de ITS de carácter exudativo

Micoplasmas

Los micoplasmas son las bacterias más sencillas que existen, carecen de pared celular por lo que su forma y su tamaño son irregulares y no se tiñen por el método de Gram. Están ampliamente distribuidos entre los animales y las plantas. Los dos géneros de interés en medicina son *Mycoplasma* y *Ureaplasma*. En el varón, *Mycoplasma genitalium* y *Ureaplasma urealyticum*, junto a las clamidias son los agentes causales a considerar dentro de las «uretritis no gonocócicas».

En la mujer, *M. genitalium* puede ser causa de fiebre posparto y posaborto y de enfermedad pélvica inflamatoria.

Diagnóstico. Para el diagnóstico de la uretritis en el varón la muestra a tomar es el exudado uretral. Por su pequeño tamaño y la ausencia de pared celular, los micoplasmas no se observan mediante el microscopio convencional. *U. urealyticum* crece en 24-48 h en medios de cultivo enriquecidos con suero incubados en microaerofilia a 37 °C. En los medios sólidos, después de 3-10 días de incubación, forman pequeñas colonias muy características, que pueden visualizarse mediante una lupa. *M. genitalium* no es cultivable y solo puede diagnosticarse mediante métodos de biología molecular (PCR y otros).

Tratamiento. El tratamiento se hace con macrólidos y tetraciclinas.

Vaginosis bacteriana

La vaginosis bacteriana es un proceso frecuente caracterizado por una secreción vaginal maloliente. En realidad no se trata de un proceso inflamatorio, sino de un desequilibrio de la flora (disbacteriosis). En sentido estricto no es una entidad transmitida sexualmente. Se caracteriza por la desaparición de los lactobacilos de la flora vaginal normal y la aparición de una abundante flora mixta en la que predominan *Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis*, así como diversas especies de *Mobiluncus* y otras bacterias anaerobias, en ausencia de reacción inflamatoria por lo que no se observan leucocitos. Clínicamente, el proceso se caracteriza por la aparición de una secreción de color blanco grisáceo, de olor inconfundible a pescado, y otras molestias vaginales inespecíficas.

RECUERDA...
Trichomonas vaginalis

Trichomonas vaginalis es un protozoo flagelado, parásito humano, que causa vaginitis y cervicitis en la mujer y uretritis en el varón, aunque en éste la mayoría de las infecciones son asintomáticas. Se transmite por contacto sexual. Como consecuencia de su transmisión directa, que le permite pasar de persona a persona sin permanecer en el medio ambiente, carece de forma quística.

Tiene forma ovoide, casi esferoidal, con un tamaño muy variable (10-25 × 6-12 µm). En el extremo anterior se localiza el núcleo y de esa zona surge un penacho de cuatro flagelos. Un quinto flagelo constituye el borde de la membrana ondulante que está adosada al cuerpo. Desde la parte inferior del núcleo surge el axostilo, que es una fibra que recorre todo el citoplasma longitudinalmente para salir por el extremo posterior y actúa como un órgano de sostén (v. **Figura 37-1**).

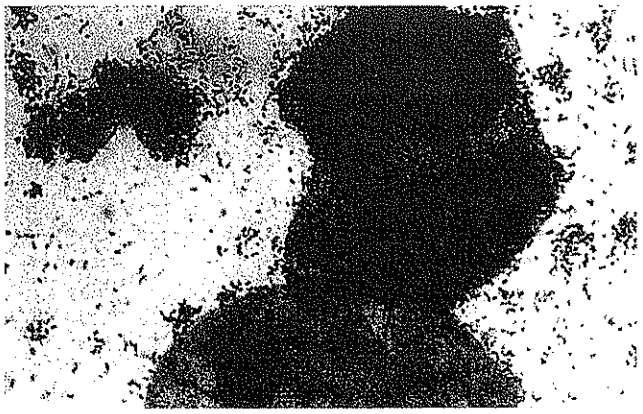


FIGURA 49-5 Vaginosis. Tinción de Gram.
En la vaginosis se produce un ligero exudado en el que se observa ausencia de leucocitos y abundancia de células epiteliales recubiertas de gardnerela, mobiluncus y otras bacterias anaerobias *(clue cells)*.

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Diagnóstico. La muestra a tomar para el diagnóstico es la secreción vaginal. En el Gram de la secreción se observan los microorganismos adheridos a las células epiteliales vaginales de aspecto característico (*clue cells*, células clave) en ausencia de leucocitos, ofreciendo una imagen muy típica (**Figura 49-5**). Las células clave, junto a los hallazgos clínicos asociados, leucorrea, olor y pH básico de la secreción vaginal poseen un valor diagnóstico inequívoco.

Tratamiento. La vaginosis bacteriana se trata con metronidazol o clindamicina.

INFECCIONES ULCERATIVAS DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Los principales microorganismos transmitidos por contacto sexual que producen lesiones ulceradas son el virus del herpes simple que causa el herpes genital y *Treponema pallidum* causante de la sífilis. Ambos microorganismos son de distribución universal. Otros agentes microbianos que también pueden causar lesiones ulceradas, como los serotipos de *Chlamydia trachomatis* causantes del linfogranuloma venéreo, *Haemophilus ducreyi* (chancroide) y *Klebsiella granulomatis* (donovanosis), son de distribución geográfica restringida a zonas tropicales (**Tabla 49-2**). Estos agentes de distribución restringida se revisan en el **recuadro 49-2**.

Herpes genital

Los virus del herpes simple (VHS) son virus DNA, icosaédricos y con envoltura. Incluyen dos especies VHS-1 y VHS-2, que equivalen a los dos serotipos tradicionales (tipos 1 y 2). El primero causa lesiones vesiculares preferentemente en la boca y el segundo en los genitales,

RECUADRO 49-2
Infecciones ulcerativas de transmisión sexual y distribución restringida

Además de los virus del herpes simple y de *Treponema pallidum* que tienen una distribución universal hay otros microorganismos como *Haemophilus ducreyi*, *Chlamydia trachomatis* y *Klebsiella granulomatis* que también causan infecciones de transmisión sexual (ITS) y son propios de países tropicales y subtropicales.

Haemophilus ducreyi causa el chancro blando o chancroide caracterizado por presentar una o varias pápulas eritematosas que se ulceran, pero alrededor no hay una reacción inflamatoria importante. La lesión es dolorosa. En alrededor de la mitad de las personas infectadas suelen estar afectados los ganglios linfáticos inguinales, que están aumentados de tamaño y pueden supurar y fistulizar. El diagnóstico por cultivo es muy difícil, requiriendo una gran experiencia. La introducción de la PCR y otras técnicas de amplificación ha facilitado el diagnóstico. La enfermedad es endémica en muchos países tropicales y subtropicales subdesarrollados y causa pequeños brotes en países desarrollados relacionados con la prostitución (Figura).

El linfogranuloma venéreo (LGV) es una ITS causada por una variedad de *C. trachomatis* que pertenece a los serotipos L1, L2 o L3 endémica en países tropicales de África, Sudeste Asiático, Latinoamérica y el Caribe, detectándose raramente en zonas desarrolladas; aunque desde 2003 se han detectado brotes de casos autóctonos de proctitis por LGV, que afectan a varones homosexuales en diversas ciudades europeas y norteamericanas.

Tiene una primera fase caracterizada por la formación de una pequeña vesícula o úlcera herpetiforme generalmente indolora y situada en los genitales, que puede pasar desapercibida curando espontáneamente. En el segundo estadio, que aparece 3 a 4 semanas después, se producen síntomas generales de intensidad variable y una inflamación grave que se manifiesta clásicamente en el varón en forma de síndrome inguinal, observándose adenomegalias inguinales, inflamatorias, dolorosas, que pueden ser fluctuantes y llegar a fistulizar. La enfermedad no tratada evoluciona de forma crónica. Cuando la primoinfección afecta al cuello uterino o al recto las adenopatías son internas afectándose las de localización perirrectal, pudiendo producirse estenosis y úlceras rectales con exudado y rectorragias de gravedad variable.

Klebsiella granulomatis (antes *Calymmatobacterium granulomatis*) es un bacilo gramnegativo que a pesar de no crecer en medios usuales, por estudios genéticos se ha relacionado con la familia *Enterobacteriaceae* y se ha incluido en el género *Klebsiella*. Se ha propagado en líneas celulares como la Hep-2. Este microorganismo causa el granuloma inguinal caracterizado por una pápula indolora que rápidamente forma una úlcera granulomatosa roja con una gran superficie de aspecto aterciopelado que sangra fácilmente. Las lesiones pueden extenderse y evolucionar formando grandes cicatrices. El examen del exudado teñido por el método de Giemsa, permite observar las bacterias en el interior de las células monocíticas formando los cuerpos de Donovan. La enfermedad se encuentra en áreas tropicales y subtropicales de Australia, India, Papúa Nueva Guinea y Vietnam. También se ha detectado ocasionalmente en otras regiones tropicales de África y América.

Chancro blando.
Lesión ulcerada característica de la infección por *Haemophilus ducreyi*.

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 49-2

Agentes causales de infecciones ulcerativas de transmisión sexual

Frecuentes

Bacterias:
- *Treponema pallidum* (sífilis)

Virus:
- Herpes simple 2 y herpes simple 1[a]

Infrecuentes[b]

Bacterias:
- *Haemophilus ducreyi* (chancroide, chancro blando)
- *Chlamydia trachomatis* serotipos L1, L2 y L3 (linfogranuloma venéreo)
- *Klebsiella granulomatis* (granuloma inguinal)

[a]En los estadios iniciales de la infección se producen vesículas que posteriormente se ulceran.
[b]No son endémicos en los países desarrollados, pero en ellos pueden presentarse brotes epidémicos.

aunque el tipo 1 se transmite también a la zona genital a través de prácticas sexuales orales.

Tras la infección genital permanecen latentes en las neuronas sensitivas (ganglios lumbares) y se reactivan con frecuencia.

Los virus del herpes simple tienen una distribución universal y son una de las primeras causas de úlcera genital. Las lesiones genitales primero son vesiculares y después se ulceran; en la mujer se localizan en la vulva, la vagina o el cérvix, y en el hombre en el glande y el prepucio. Estas lesiones suelen ser clínicamente características, dolorosas y a menudo recidivantes (**Figura 49-6**).

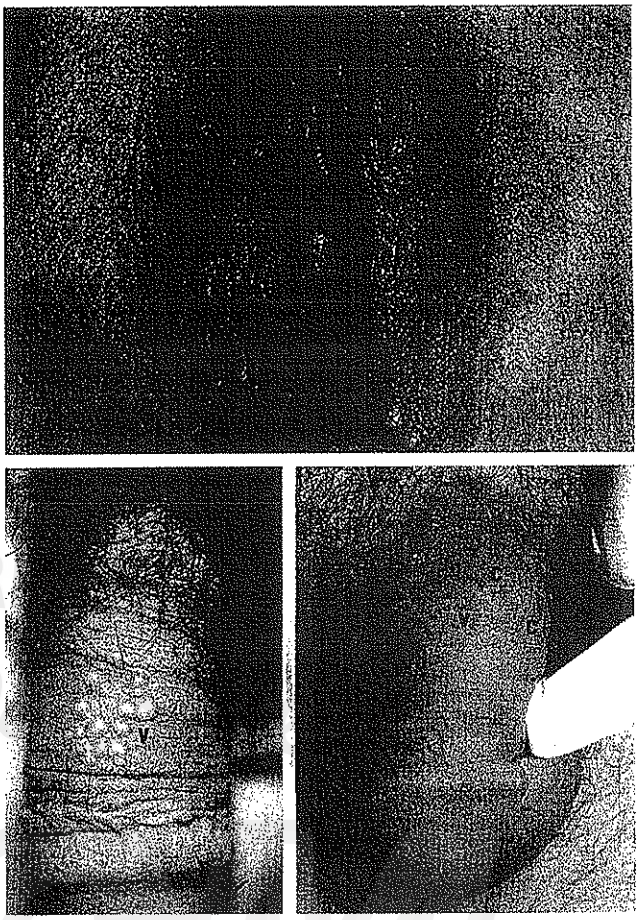


FIGURA 49-6 Herpes simple genital.
Se observan las lesiones características de la infección por el virus del herpes simple. Inicialmente aparecen vesículas (v) que evolucionan para formar pequeñas úlceras (u) y posteriormente costras (c).

Diagnóstico. El diagnóstico se hace tomando una muestra directa de la lesión, bien sea líquido vesicular con una jeringa tipo insulina o exudado de la base de la úlcera mediante un escobillón que se introducirá en un medio de transporte. El diagnóstico puede efectuarse por microscopia de fluorescencia con anticuerpos marcados con fluoresceína o bien por cultivo celular, ya que la detección de su acción citopática es muy rápida (24 h). Sin embargo, las pruebas de biología molecular (PCR) son de elección.

Tratamiento. El tratamiento de la primoinfección del herpes genital se hace con aciclovir y sus derivados. Durante las reactivaciones estos fármacos también se utilizan como tratamiento supresor.

Sífilis

Treponema pallidum es una espiroqueta, con la forma peculiar de estas bacterias, alargada, fina, espiral (como un sacacorchos). Su estructura celular recuerda la de los bacilos gramnegativos, pero posee tres flagelos que en lugar de ser libres se hallan en el espacio periplásmico, anclados en ambos extremos de la bacteria, que le confieren una movilidad en sacacorchos muy adecuada para el avance en medios fluidos (v. **Figuras 21-1** y **21-2**). Su pequeño tamaño, 0,1 µm de ancho por 8 a 12 µm de largo, le hace invisible al microscopio mediante las tinciones habituales; pero puede observarse por microscopia de campo oscuro y por técnicas de fluorescencia o tinciones de plata. No crece en medios de cultivo convencionales, pero puede propagarse inoculándolo en el testículo del conejo.

T. pallidum causa la sífilis (también denominada lúes) que evoluciona en tres períodos de actividad clínica (sífilis primaria, secundaria y terciaria), separados por dos períodos de latencia, asintomáticos. En la sífilis primaria se produce una lesión papular indolora, que rápidamente da lugar a una úlcera de bordes elevados y firmes (chancro luético), que se sigue de la aparición de adenopatías regionales también indoloras. En la mayoría de las ocasiones la úlcera se localiza en los genitales, pero también puede localizarse en otros lugares como la boca y el ano (**Figura 49-7**).

La lesión cura espontáneamente, pero los treponemas difunden por todo el organismo a través de la sangre y al cabo de un período de latencia clínicamente silente, de

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

FIGURA 49-7 Chancro sifilítico.

La úlcera luética o chancro sifilítico es la lesión primaria de la sífilis. Generalmente da lugar a una adenopatía inguinal satélite. Es indolora y desaparece espontáneamente.

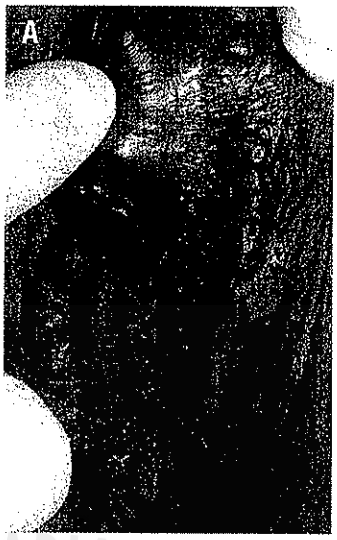


FIGURA 49-9 Condilomas genitales.

A. No debe confundirse los condilomas planos *(latum)*, como los representados en esta imagen, propios del secundarismo luético, con los causados por papilomavirus.

B. Como puede verse en esta imagen los condilomas acuminados causados por los papilomavirus son prominentes e irregulares, en forma de «coliflor» o «cresta de gallo».

semanas o meses, aparecen los signos del secundarismo caracterizado por un exantema maculopapular que afecta a todo el cuerpo, incluyendo de forma característica las palmas de las manos y las plantas de los pies que con frecuencia está precedido por un cuadro seudogripal con adenomegalias generalizadas (**Figura 49-8**). Las pápulas perineales son elevadas y planas, en ocasiones tienen aspecto de condiloma (condiloma lata) son muy ricos en treponemas y deben diferenciarse de los causados por papilomavirus es esta localización (condilomas acuminados) (**Figura 49-9**). Tanto el chancro como estas lesiones del secundarismo son ricas en treponemas y por lo tanto son altamente contagiosas.

A continuación se entra en un segundo período de latencia en el que durante los primeros 1 a 4 años el cuadro clínico del secundarismo puede recidivar. Después de este estadio la enfermedad puede curar espontáneamente, pero en aproximadamente una tercera parte de los casos evoluciona a formas terciarias, tardías, que afectan principalmente el sistema nervioso central y el

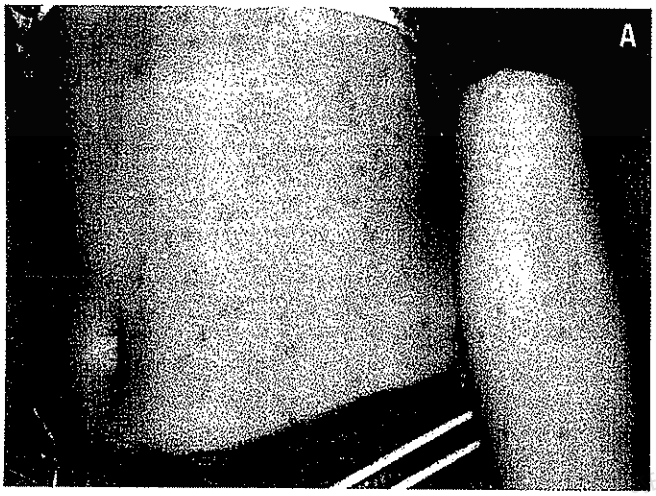


FIGURA 49-8 Lesiones del secundarismo luético.

Lesiones papulosas de la sífilis secundaria, localizadas en el tronco y las extremidades afectando característicamente a las palmas de las manos y de los pies. Son lesiones repletas de treponemas viables.

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

cardiovascular, dando lugar a lesiones y síntomas muy variados (encefalitis, ataxia, demencia paralítica, aneurisma de aorta, afectación de las válvulas cardíacas e insuficiencia coronaria, entre otras).

Las lesiones de esta etapa son granulomas denominados «gomas» en los que apenas hay treponemas, por lo que la reacción inmunopatológica, vasculítica y granulomatosa es el proceso dominante que resulta intensamente lesivo.

En la mujer gestante con sífilis, a partir del cuarto mes el treponema puede atravesar la barrera placentaria y producir aborto, muerte fetal anteparto o sífilis congénita.

Diagnóstico. El diagnóstico microscópico puede hacerse observando el microorganismo en una muestra tomada del chancro con un microscopio de campo oscuro, o bien con un microscopio de fluorescencia después de teñir la muestra con anticuerpos fluorescentes. De esta muestra también se puede realizar el diagnóstico por amplificación genética. Estas técnicas son poco utilizadas fuera de laboratorios especializados.

El diagnóstico de la sífilis se efectúa fundamentalmente mediante pruebas serológicas.

Estas pruebas pueden utilizar como antígeno la cardiolipina (antígenos no treponémicos) o antígenos propios del treponema (antígenos treponémicos). La cardiolipina es un extracto lipídico, obtenido de corazón de buey, con el que reaccionan los anticuerpos dirigidos contra el treponema por una reacción cruzada. Para el cribado de los sueros, durante años se han utilizado las pruebas de aglutinación en porta con antígenos cardiolipínicos –denominadas pruebas reagínicas (VDRL y RPR)– porque son rápidas y muy sensibles aunque menos específicas que las treponémicas. En caso de positividad el resultado se confirma por pruebas con antígenos treponémicos por técnicas de enzimoinmunoanálisis (EIA), hemaglutinación pasiva (TPHA), o fluorescencia indirecta (FTA. *Fluorescent treponemal antibody*) que poseen una gran especificidad (pruebas treponémicas).

Actualmente, dada la automatización y bajo coste de las pruebas treponémicas de EIA, en laboratorios de gran volumen se tiende a utilizarlas como cribado y en caso de positividad se confirma mediante una prueba reagínica cuantificada, habitualmente el RPR; aunque algunos laboratorios prefieren utilizar para la confirmación otra prueba treponémica diferente de la primera, habitualmente la TPHA y además realizan una prueba reagínica cuantitativa para evaluar la respuesta al tratamiento.

Cuando una prueba reagínica positiva se acompaña de una prueba treponémica negativa se habla de una reacción biológica falsa y puede darse en mujeres embarazadas, personas con enfermedades autoinmunes, malaria o usuarios de drogas intravenosas, entre otras.

La prueba de VDRL realizada en el líquido cefalorraquídeo es la prueba recomendada para el diagnóstico de la neurosífilis.

En pacientes con sífilis tratada precozmente, entre uno y tres años después del tratamiento suele disminuir el título de las pruebas reagínicas o incluso negativizarse, pero suelen persistir positivas las treponémicas; por ello estas últimas no se emplean para el seguimiento de la evolución clínica de la sífilis después del tratamiento.

Tratamiento. La sífilis se trata con penicilina y, alternativamente, con doxiciclina. En las embarazadas la penicilina es el tratamiento de elección.

OTROS ASPECTOS DE LAS ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Cabe destacar que la prevalencia de las infecciones de transmisión sexual depende de la población evaluada (población general, poblaciones de riesgo). Sin embargo, en general puede decirse que las más importantes por su frecuencia son las verrugas genitales causadas por los papilomavirus, el herpes genital, la tricomoniasis, la gonococia y la sífilis. Por otra parte, la candidiasis y la vaginosis, aunque su transmisión en la mayoría de los caso no es por contacto sexual, son los dos procesos infecciosos más frecuentes del aparato genital femenino.

Por otra parte es importante destacar algunas enfermedades sistémicas que no producen lesiones ano-genitales, como las hepatitis B y C, la infección por citomegalovirus y por el virus de la inmunodeficiencia humana, también se transmiten por contacto sexual, aunque generalmente con menor eficacia que a través de la sangre. En la infección por el HIV, a medida que se controla la transmisión por jeringuillas, la vía de transmisión sexual, tanto homo como heterosexual va adquiriendo mayor relevancia en los países occidentales.

En el **recuadro 49-3** se comentan otros aspectos de interés en relación a las enfermedades de transmisión sexual.

RECUADRO 49-3
Otros aspectos relacionados con las infecciones de transmisión sexual

Debe recordarse que en determinadas poblaciones las infecciones rectales de transmisión sexual son frecuentes, entre ellas cabe destacar las proctitis exudativas causadas por el gonococo, y más raramente por las shigelas, así como las proctitis ulcerativas ocasionadas por el agente causal de la sífilis, por el herpes simple y más raramente por *Haemophilus ducreyi* causante del chancro blando. En el linfogranuloma venéreo se pueden producir lesiones exudativas ulceradas y estenosantes.

Las shigelas y otros agentes causales de enteritis, así como el virus de la hepatitis A pueden transmitirse a través de prácticas sexuales anoorales.

La escabiosis (sarna) y la pediculosis del pubis (ladillas) son parasitosis que pueden transmitirse sexualmente por contacto cutáneo.

En el varón pueden producirse epididimitis y orquitis causadas por agentes transmisibles sexualmente, principalmente el gonococo y las clamidias. Algunos microorganismos que causan infecciones sistémicas como *Mycobacterium tuberculosis* o las brucelas pueden causar epididimitis, pero por vía hematógena.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

DISPLASIA CERVICAL Y CONDILOMAS ANOGENITALES

El papilomavirus humano (HPV) causa lesiones en la piel y en las mucosas. Se transmite por contacto directo entre las personas, y en las infecciones anogenitales internas o externas la transmisión es a través de las relaciones sexuales.

RECUERDA... Virus del papiloma humano

El virus del papiloma posee un genoma formado por DNA bicatenario que está recubierto por una cápside icosaédrica, formada por 72 capsómeros y carece de envoltura. Su tamaño es de 55 nm. Los papilomavirus se han clasificado en diferentes genotipos teniendo en cuenta su homología genómica. Actualmente se conocen más de 110 genotipos que se denominan por números.

Infectan los epitelios cutaneomucosos, causando las verrugas vulgares en la piel y los papilomas en las mucosas. Los diferentes genotipos se han relacionado con determinadas localizaciones. Algunos genotipos denominados de alto riesgo oncogénico, como el 16 y el 18, pueden causar carcinoma de cérvix uterino.

Los virus alcanzan las células del estrato basal de los epitelios cutáneos y mucosos a través de heridas o microheridas. Una vez que han penetrado en esas células basales, el DNA vírico es liberado en ellas e inicia su replicación. A medida que las células, por el proceso fisiológico de crecimiento de la piel o las mucosas, ascienden hacia la superficie del epitelio va teniendo lugar la síntesis y el ensamblaje de los virus que finalmente desde las capas superiores son eliminados al exterior.

Los diversos HPV se han clasificado en genotipos, existiendo una correlación entre el genotipo, su localización y el cuadro clínico (v. **Tabla 29-2**).

En la mucosa del cuello uterino algunos tipos pueden causar lesiones displásicas benignas que en algún caso pueden evolucionar a carcinomas malignos. Durante el proceso, algunas células infectadas adquieren un aspecto vacuolar característico; estas células, denominadas coilocitos, son visibles en los frotis teñidos por la técnica de Papanicolau. Los genotipos que con mayor frecuencia causan carcinomas son el 16 y el 18, aunque también hay otros involucrados como el 6, 11, 31, 33 y 45, **Apéndice 49-1**.

Algunos papilomavirus causan las verrugas en las zonas genitales y perianales, las cuales reciben el nombre de condilomas acuminados cuando las eflorescencias verrucoides tienen unas formas características en cresta de gallo. Las verrugas y condilomas genitales están causados la mayoría de las veces por los tipos 6 y 11.

Diagnóstico. El diagnóstico de las verrugas genitales se realiza por inspección clínica. El cribado poblacional mediante citología ha demostrado su efectividad para el diagnóstico precoz del cáncer de cérvix. Para diagnosticar la infección por HPV se utilizan técnicas de amplificación genética con posterior captura de híbridos.

Tratamiento y profilaxis. El imiquimod y la podofilotoxina son preparados tópicos para el tratamiento de las verrugas genitales. Desde 2008 se comercializan vacunas preventivas frente a los tipos de papilomavirus 6, 11, 16 y 18.

ASPECTOS DE INTERÉS

- Las infecciones de transmisión sexual (ITS) pueden producir esencialmente dos tipos de lesiones anogenitales que permiten su clasificación. ¿Recuerdas cuáles son esas lesiones? ¿Puedes citar dos microorganismos por cada tipo de lesión? ¿Hay enfermedades transmisibles por contacto sexual que no causan lesiones anogenitales?
- ¿Crees que el examen directo del exudado vaginal teñido por el método de Gram es una buena técnica para diagnosticar la candidiasis vaginal? ¿Y para diagnosticar la cervicitis gonocócica?
- ¿Existe un medio de cultivo selectivo para el gonococo y el meningococo?
- La penicilina, las cefalosporinas de tercera generación y las fluoroquinolonas están indicadas en el tratamiento de la gonococia. ¿Hay gonococos resistentes a ellas?
- Si en un cultivo faríngeo realizado en un paciente con una faringitis discreta, aíslas una neisseria que solo crece a 37 °C y en medios enriquecidos, y por tanto piensas que es una neisseria patógena ¿la identificarías sin más pruebas como un meningococo aislado en un portador?
- ¿La tricomoniasis da lugar a signos inflamatorios y supurados con mayor frecuencia en la mujer (cérvix, vagina, uretra) o en el varón (uretra)?
- *Chlamydia trachomatis* se ha subdividido en diferentes serotipos que causan tres grupos diferenciados de procesos patológicos. ¿Qué causan los serotipos D-K, los L1-L3 y los A-C?
- ¿Qué técnicas permiten visualizar microscópicamente a *Treponema pallidum*?
- Como el diagnóstico de la sífilis es fundamentalmente serológico, es muy importante entender la diferencia entre un antígeno no treponémico (cardiolipínico) y treponémico. Tradicionalmente se hace primero una prueba no treponémica y si es positiva se confirma con una prueba treponémica. Si los antígenos obtenidos del treponema dan resultados más específicos que los cardiolipínicos ¿por qué se han utilizado para el cribado las pruebas con antígenos no treponémicos? ¿Ahora ese protocolo tiene alternativas?

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

APÉNDICE 49-1
La citología cervicovaginal

La citología cervicovaginal fue creada e impulsada en la primera mitad del siglo pasado por Georges Papanicolau (1883-1962), ginecólogo de origen griego establecido en Estados Unidos, a quien se debe la tinción universal («pap») con la que se tiñe el material citológico todavía hoy. El estudio de la citología cervicovaginal se ha utilizado como método de detección precoz (cribado) del cáncer cervical uterino.

La citología permite detectar alteraciones en las células escamosas y glandulares descamadas del exo y endocérvix uterino con patrones citológicos muy bien establecidos y en relación directa con la infección por el virus del papiloma humano.

Estos cambios celulares se agrupan en distintas categorías diagnósticas utilizando el sistema de nomenclatura Bethesda, sistema reproducible, consensuado y en estos momentos utilizado en todos los laboratorios de citopatología.

En la terminología de Bethesda, la ausencia de células con alteraciones patológicas se informa como:

«Resultado negativo para lesiones intraepiteliales o malignas».

Las lesiones relacionadas con el virus del papiloma humano que se detectan mediante la citología se clasifican en dos grupos: atipias de las células escamosas y atipias de las células glandulares.

La detección de estas alteraciones puede seguirse de actitud expectante para repetir la prueba poco tiempo después (3-6 meses) o de colposcopia y en su caso de biopsia según la lesión observada y el tipo de alteraciones observadas en el «pap» que se describen a continuación.

Atipia en células escamosas (ASC) y atipia en células escamosas sospechosa de lesión de alto grado (ASC-H). En estas categorías se detectan escasas células escamosas que presentan aumento nuclear (2/3) con respecto a la célula normal y alteraciones leves de la membrana nuclear y de la cromatina sin observarse coilocitos. El diagnóstico de ASC-H es una indicación para colposcopia, técnica que permite observar macroscópicamente el cérvix uterino y detectar la presencia de lesiones y en su caso tomar una biopsia. Estas dos categorías de la citología de cribado representan entre el 4 y 6% de las muestras estudiadas.

Lesión intraepitelial de bajo grado (LSIL: *low-grade squamous intraepithelial lesion*). Se observan células escamosas de las capas superficiales con alteraciones de hipertrofia, hipercromasia e irregularidades en la membrana nuclear. En ellas se observan coilocitos (Figura A). Es una displasia leve que corresponde a la categoría histológica CIN I *(cervical intraepithelial neoplasia I)* de una muestra biópsica.

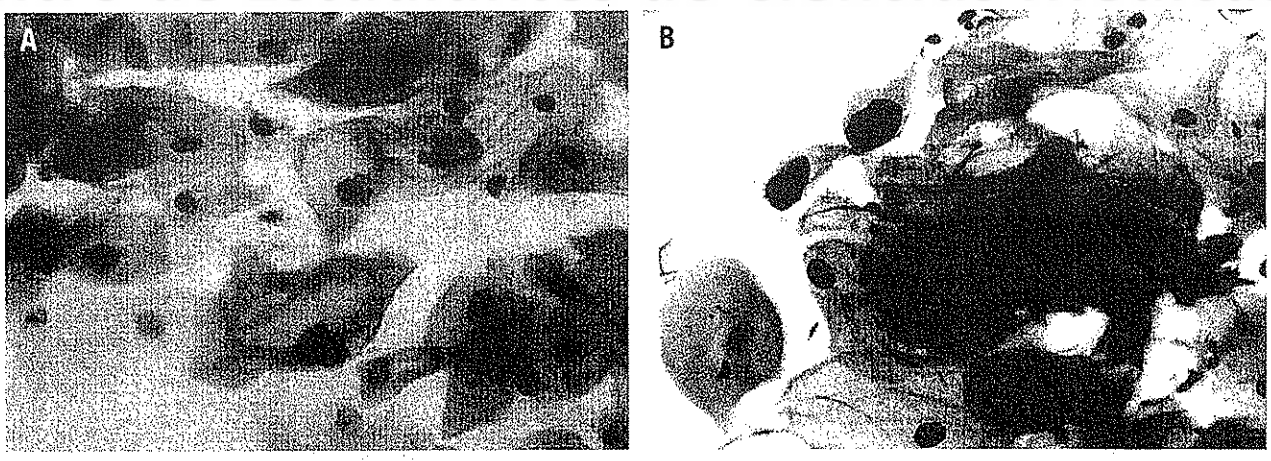
Lesión intrepitelial de alto grado (HSIL: *high-grade squamous intraepithelial lesion*). En ella se detectan células escamosas con mayor grado de inmadurez y atipia y alteración en la relación del tamaño núcleo/ citoplasmático así como mayor hipercromasia nuclear. No se observan coilocitos (Figura B). Las lesiones HSIL son indicación de colposcopia. Es una displasia moderada/grave que corresponde a la categoría histológica CIN II-III).

Atipia en células glandulares (AGC). En este caso los cambios corresponden a células de morfología glandular. Esta patología es poco frecuente y representa menos del 1% de los diagnósticos citológicos en el cribado. Sin embargo su significado posee mayor trascendencia clínica ya que es obligada la colposcopia y a veces el estudio endometrial. Se relaciona con patología benigna y maligna de cérvix y endometrio y en un alto porcentaje de casos es concomitante a una lesión escamosa intraepitelial de alto grado con afectación glandular.

Todas estas lesiones representan cambios intraepiteliales, es decir, se ve afectado el epitelio escamoso o glandular en parte o en todo su espesor, pero sin sobrepasar la membrana basal. En este supuesto las alteraciones ya corresponderían a «Carcinoma microinvasor o invasor» cuyo diagnóstico es histológico.

En la actualidad el control citológico de cribado ha pasado a 3 años. En estos últimos años el papel relevante del virus del papiloma humano como factor causal directo de lesión cervical y el desarrollo de técnicas de detección vírica con buena sensibilidad ha hecho que ambas técnicas citológica y virológica sean complementarias.

Dra. Natalia Tallada
Sección de Citología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona



Citología cervicovaginal. Tinción de Papanicolau.

A. Se observan algunas células representativas de displasia leve. Corresponde a una lesión escamosa intraepitelial de bajo grado: se observan células escamosas con núcleo excéntrico, hipertrófico e hipercromático con membrana nuclear irregular, con una vacuola citoplasmática amplia y bien definida (coilocitos).

B. Células escamosas representativas de displasia grave correspondiente a una lesión escamosa intraepitelial de alto grado: hay una alteración marcada de la relación núcleo/citoplasmática y se observan células escamosas con núcleo hipertrófico, irregular e hipercromático y escaso citoplasma.

SECRETARÍA DE CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO

50 Enteritis

- Introducción
- Etiología y clínica de las enteritis
- Reservorio y transmisión
- Perfiles epidemiológicos
- Diagnóstico microbiológico

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

Diversas bacterias, virus y protozoos causan infecciones intestinales agudas, denominadas enteritis, cuyo síntoma cardinal es la diarrea, precedida con frecuencia por náuseas y vómitos. La parasitación intestinal por helmintos como los áscaris, los oxiuros o las tenias no suele dar lugar a un cuadro agudo de diarrea, sino a otras manifestaciones clínicas dependientes del agente causal, por lo que no se incluyen entre los agentes de enteritis aguda.

Los microorganismos enteropatógenos actúan invadiendo la mucosa intestinal (mecanismo invasivo) o por adhesión a su superficie seguida de liberación de enterotoxinas (mecanismo toxigénico); pero hay microorganismos patógenos como la giardia de los que no se conoce con precisión el mecanismo por el que causan la diarrea.

Las consultas por gastroenteritis son más frecuentes en el niño que en el adulto y en especial durante los dos primeros años de vida.

En general las gastroenteritis son más frecuentes durante los meses cálidos, aunque las causadas por rotavirus y por *Yersinia enterocolitica* predominan durante el invierno.

En muchos casos la clínica de las enteritis es indiferenciada y anodina, consistente en náuseas, vómitos y diarrea, y por tanto, basándose únicamente en ella es difícil deducir el agente causal.

Aunque la mayoría de las enteritis son benignas y autolimitadas, cuando la diarrea es intensa produce deshidratación y trastornos hidroelectrolíticos, que en niños pequeños, ancianos o personas desnutridas comportan un pronóstico grave.

La distribución local de los diferentes agentes de enteritis varía según el clima y el nivel de desarrollo socio-económico.

En la **tabla 50-1** se muestran las principales bacterias, virus y protozoos causantes de enteritis.

ETIOLOGÍA Y CLÍNICA DE LAS ENTERITIS

Enteritis bacterianas

Bacterias invasoras

Las enteritis invasivas más frecuentes están causadas por los serotipos enteropatógenos de *Salmonella enterica*, como Typhimurium y Enteritidis (serotipos gastroenteríticos), y por *Campylobacter jejuni*. En menor proporción se detectan las especies de *Shigella* y *Yersinia enterocolitica* de los serotipos O3, O8 y O9. En las enteritis causadas por estas bacterias invasoras, las heces diarreicas pueden presentar moco y sangre, que se observa macroscópicamente. En la observación microscópica se detectan leucocitos. El cuadro diarreico se acompaña de dolor abdominal y fiebre.

Es interesante destacar que algunas cepas de *Escherichia coli* poseen una capacidad patógena semejante a las de shigela produciendo enteritis invasiva.

Estas bacterias son de distribución universal, aunque su incidencia varía enormemente según las regiones geográficas.

Los mecanismos moleculares por los que estas bacterias son capaces de invadir y multiplicarse en el intestino causando enteritis son complejos y diferentes según la especie e incluso el serotipo, pero en la mayoría de

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 50-1

Principales agentes causantes de enteritis

	Bacterias	Virus	Protozoos
Frecuentes	• *Campylobacter jejuni* • *Salmonella enterica*[a] • *Clostridium difficile*[tox]	• *Rotavirus* • *Norovirus*	• *Giardia duodenalis*
Infrecuentes	• *Campylobacter coli* • *Shigella dysenteriae*[b]* • *Yersinia enterocolitica* serovar O3, O8, O9 • *Escherichia coli* enterohemorrágica[c tox] • *Escherichia coli* enterotoxigénica[tox] • *Staphylococcus aureus*[tox] • *Bacillus cereus*[tox] • *Clostridium perfringens*[tox] • *Vibrio cholerae* O1, O139[tox]* • *Vibrio parahaemolyticus*	• *Human adenovirus* 40,41 • Astrovirus	• *Cryptosporidium parvum* • *Entamoeba histolytica** • *Isospora* • *Cyclospora*

La frecuencia depende de la climatología y del nivel de desarrollo sanitario; por ello varía según el país evaluado.
[a]Los serotipos prevalentes son: Enteritidis y Typhimurium.
[b]Otras especies son: *S. flexneri*, *S. sonnei* y *S. boydii*. Éstas, aunque infrecuentes, son propias de Europa Occidental.
[c]Fundamentalmente el serotipo O157:H7.
[tox]Se señalan con «tox» las bacterias que actúan por mecanismo toxigénico.
*Especies no autóctonas en Europa Occidental.

RECUERDA...
Campylobacter jejuni

El género *Campylobacter* está formado por un gran número de especies, pero solo alguna de ellas tiene interés en patología humana, siendo *Campylobacter jejuni* la que causa infección al hombre con mayor frecuencia.

Las campilobacterias tienen la estructura de las bacterias gramnegativas y presentan una forma curvada o espirilar característica. Son bacterias microaerófilas, es decir requieren para su crecimiento tensiones bajas de oxígeno. La temperatura óptima de crecimiento varía con las especies siendo 42 °C para *C. jejuni*, que por tanto es una bacteria termófila.

Tiene como reservorio el tubo digestivo de diversos animales de sangre caliente, siendo las aves de corral el más frecuente. Produce enteritis y aunque no se conoce con exactitud su mecanismo patogénico se considera que actúa por mecanismo invasivo.

La transmisión es fecal-oral por consumo de alimentos contaminados de origen animal o agua. Los casos esporádicos de enteritis por campilobacter son muy frecuentes, superando en general a los de salmonela, por el contrario produce brotes epidémicos con escasa frecuencia. *Campylobacter jejuni* es el principal agente bacteriano de enteritis en los países desarrollados.

La infección es de distribución mundial y se produce en todas las edades de la vida, pero la incidencia es mayor en los niños pequeños y en los adultos jóvenes.

El diagnóstico de la enteritis por campilobacter se realiza por cultivo. Las heces se siembran en medios selectivos, generalmente por la adición de antimicrobianos como el agar CCDA que incorpora deoxicolato y cefoperazona, la incubación en atmósfera microaerófila, a la temperatura de 42 °C, incrementa mucho la selectividad de estos medios. La morfología de las colonias de campilobacter es muy característica, lo que facilita su identificación presuntiva.

La tinción de Gram de las heces permite realizar un diagnóstico presuntivo de enteritis por campilobacter cuando se observan bacilos gramnegativos con morfología curvada característica (v. más adelante la **Figura 50-3**).

La mayoría de las enteritis por *C. jejuni* son autolimitadas, pero cuando requieren tratamiento antibiótico, los macrólidos son los de elección.

los casos la capacidad patogénica se debe a la adquisición de piezas genéticas de origen exógeno portadoras de genes de virulencia que les facultan para desarrollar su actividad patógena (**Recuadro 50-1**).

Bacterias toxigénicas

Algunas bacterias como, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*, *Vibrio cholerae* O1 y O139, *Clostridium difficile* y *Escherichia coli*, elaboran diferentes toxinas que actúan produciendo náuseas, vómitos y diarrea. El lugar de producción de la toxina y su actividad sobre el intestino es diferente según la bacteria.

Las toxinas, según el lugar de producción, pueden clasificarse en dos grupos:

- Toxinas preformadas en los alimentos.
- Toxinas formadas en el tubo digestivo.

Asimismo, según su acción, se clasifican en:

- Neurotoxinas, que actúan sobre el sistema nervioso central causando náuseas y vómitos. La neurotoxina botulínica causa parálisis.
- Toxinas citotónicas que desregulan la absorción de sales y agua produciendo diarrea.
- Toxinas citotóxicas (necrotizantes) que destruyen el epitelio intestinal y además de diarrea pueden causar lesiones hemorrágicas.

Toxinas preformadas. Neurotoxinas

Cuando *Staphylococcus aureus* o *Bacillus cereus* contaminan los alimentos producen y liberan en ellos neurotoxinas termoestables (enterotoxina estafilocócica y enterotoxina de *Bacillus cereus* denominada cereulide) que al ser ingeridas con los alimentos dan lugar, tras un período de incubación característicamente corto, inferior a 6 h,

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 50-1
Escherichia coli y *Shigella*. Las dos caras de una misma moneda

Como es sabido, *Escherichia coli* es una bacteria comensal, muy abundante en el tubo digestivo del hombre y los animales de sangre caliente en los que posiblemente realiza funciones beneficas, como síntesis de vitaminas, estimulación antigénica y procesamiento de los residuos alimentarios.

Las shigelas son una causa de enteritis invasiva disenteriforme en países y zonas poco desarrolladas, donde no existe un nivel de higiene adecuado. Su dosis infectante mínima es baja (10^2 ufc) por lo que la trasmisión de persona a persona es fácil. El único reservorio de las shigelas es el hombre, por ello en zonas con buenas medidas de higiene colectiva e individual (agua potable, aguas residuales depuradas, lavado de manos) la enfermedad puede erradicarse, al bloquear sostenidamente la transmisión de persona a persona.

Las cuatro especies de *Shigella* (*Shigella dysenteriae, S. flexneri, S. boydii* y *S. sonnei*) se diferencian fácilmente de *E. coli* mediante pruebas bioquímicas, ya que son metabólicamente muy poco activas, sin embargo cuando se comparan genéticamente las cuatro especies de *Shigella* y *E. coli* se observa que poseen una elevadísima homología genética, de modo que las cinco «especies» en realidad conforman una única genoespecie.

Las shigelas se originaron en un momento indeterminado, que se sitúa entre 30.000 y 5 millones de años, a partir de cepas de *E. coli* no patógenas. La patogenicidad de las shigelas depende esencialmente de la adquisición un plásmido de patogenicidad de gran tamaño (200 Kb) y de dos islas de patogenicidad cromosómicas que contienen otros factores necesarios para desarrollar su acción patógena. Esquemáticamente, un primer elemento de patogenicidad del plásmido es el sistema de secreción de tipo III (v. **Apéndice 6-1**) equivalente a una jeringa molecular que mediante la inoculación de proteínas bacterianas (IpaA, B, C y D) a la célula del epitelio intestinal (enterocito) induce la endocitosis de la bacteria a su interior. Las proteínas Ipa B y C facilitan la salida de la vacuola fagocitaria y la Ics A e Ics B facilitan la movilización en el citoplasma celular y el paso de la bacteria de célula a célula. Finalmente se produce la muerte de las células intestinales invadidas y una intensa reacción inflamatoria local. Además cuando la bacteria es fagocitada por los macrófagos la Ipa B induce su apoptosis.

Sorprendentemente, *E. coli*, al tiempo que adquirió estos factores de virulencia para transformarse en shigela, perdió la integridad de genes que codifican factores estructurales, como los flagelos, o metabólicos (decarboxilación de la lisina, fermentación de diversos azúcares, etc.), pérdidas que parecen indicar un camino adaptativo a la vida intracelular (ya que no son necesarios en ese contexto) y que constituyeron las primeras observaciones que permitieron diferenciar fenotípicamente las shigelas de los colibacilos.

Actualmente, algunas cepas de *E. coli* poseen capacidad invasiva como las shigelas y se denominan *E. coli* enteroinvasoras. Estas cepas han adquirido el plásmido y otros factores de virulencia y se hallan a la mitad del camino evolutivo entre los colibacilos inocuos y las shigelas, poseen capacidad invasora, pero la dosis infectante es extraordinariamente más elevada (*Shigella* 10^2 y *E. coli* 10^8 ufc). La pérdida de actividad metabólica no es excesiva por lo que fenotípicamente estas cepas se identifican como *E. coli*, aunque al ser metabólicamente menos activas que las de *E. coli* típicas algunos bacteriólogos las han denominado «cepas intermedias». Estas cepas son muy infrecuentes.

Otras cepas de *E. coli* han adquirido otros genes de virulencia que las han convertido en cepas enteropatógenas por otros mecanismos diferentes del invasivo, lo que indica la gran plasticidad de esta especie. Así, algunas han adquirido la capacidad de producir toxina de Shiga 1 y/o 2 al adquirir un bacteriófago lisogénico que codifica estas toxinas (*E. coli* enterohemorrágica). Otras a través de la adquisición de plásmidos que codifican las enterotoxinas denominadas LT y ST también causan enteritis (*E. coli* enterotoxigénica). Por último, otras cepas causan enteritis por mecanismos poco precisados (cepas de *E. coli* enteropatógena clásica y *E. coli* enteroagregativa).

a un cuadro clínico afebril, caracterizado por náuseas y vómitos de alrededor de 12 h de duración.

Cuando *Clostridium botulinum* se multiplica en los alimentos que están en una atmósfera anaerobia, produce la toxina botulínica, que es una neurotoxina causante de la parálisis flácida característica del botulismo, enfermedad de pronóstico extremadamente grave (**Recuadro 50-2**).

RECUADRO 50-2
El botulismo: una enfermedad infrecuente, pero gravísima

El botulismo se caracteriza por manifestarse con un cuadro clínico de parálisis flácida que se inicia de 12 a 36 h después de la ingestión de un alimento contaminado por la toxina de *Clostridium botulinum*.

C. botulinum es un bacilo grampositivo, esporulado, anaerobio estricto. La toxina botulínica es una toxina preformada, es decir producida y liberada por el microorganismo al alimento. Los alimentos contaminados con mayor frecuencia son los embutidos, el jamón y las conservas caseras de origen vegetal porque el tratamiento al que se someten no destruye las esporas y comporta una atmósfera anaerobia favorable para la elaboración de la toxina. Con frecuencia los alimentos contaminados tienen características organolépticas normales (olor y sabor).

La toxina es termolábil, de modo que la cocción a 85 °C durante más de 5 min la inactiva. Se diferencia en siete tipos antigénicos (A-G), siendo los A, B y E los que causan con mayor frecuencia el botulismo al hombre. Causa la parálisis bloqueando la liberación del neurotransmisor acetilcolina en la placa motora.

Para el diagnóstico debe tomarse muestras de sangre, contenido gástrico y heces del paciente y de los alimentos sospechosos y remitirlas urgentemente a un centro especializado; pero ante la sospecha clínica de botulismo no debe esperarse el resultado para iniciar el tratamiento: los pacientes sospechosos de tener botulismo deben tratarse con antitoxina botulínica lo más urgentemente posible.

A parte del botulismo causado por la toxina preformada en los alimentos, hay otras formas de botulismo como el botulismo infantil, que se da en niños entre seis semanas y seis meses consecuencia de la esporulación en el intestino de la bacteria ingerida con algunos alimentos, como la miel. Otra forma de botulismo se produce tras la infección por la bacteria de heridas con zonas desvitalizadas anaerobias.

Es una enfermedad de declaración obligatoria y urgente.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

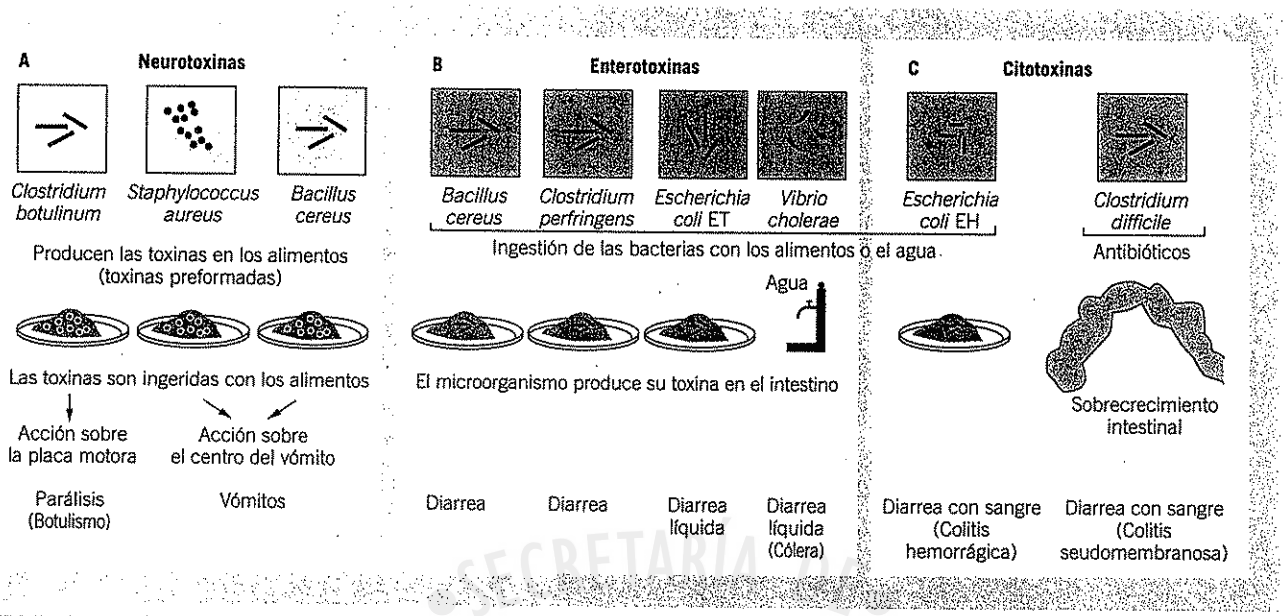


FIGURA 50-1 Bacterias enterotoxigénicas.

A. *Neurotoxinas preformadas.* Las bacterias contaminan los alimentos y liberan en ellos las toxinas. Al tomar los alimentos se ingieren las toxinas que causan el cuadro clínico independientemente de que los microorganismos que las han producido estén o no vivos. La toxina botulínica causa parálisis al bloquear la neurotransmisión en la placa motora (botulismo). El cuadro clínico causado por las neurotoxinas de *S. aureus* y *B. cereus* se caracteriza por la producción de náuseas intensas, probablemente por acción de las toxinas sobre el sistema nervioso central.

B. *Enterotoxinas citotónicas.* Los microorganismos contaminan los alimento y se multiplican en ellos. Al ser ingeridos, si han alcanzado una concentración suficiente actúan sobre los enterocitos alterando la absorción de agua y solutos y causando diarrea.

C. *Enterotoxinas citotóxicas.* Las bacterias se multiplican en los alimentos (*E. coli* EH) o se seleccionan en el intestino por la acción de los antibióticos *(C. difficile).* Estas toxinas son necrotizantes por lo que producen úlceras y sangrado en la mucosa intestinal.

Enterotoxinas citotónicas

Clostridium perfringens y *Bacillus cereus* tras su ingestión liberan sus toxinas en el tubo digestivo. *B. cereus,* por tanto, produce dos tipos de toxina, una neurotoxina preformada (v. apartado anterior) y una enterotoxina citotónica. Las toxinas citotónicas producidas por estas dos bacterias tras su ingestión, tienen un período de incubación un poco superior al de las toxinas preformadas, oscilando entre 8 y 16 h. El cuadro clínico producido por estas toxinas se caracteriza por diarrea y dolor abdominal, las náuseas están presentes, pero los vómitos son raros. En estas enteritis no se produce fiebre. Su duración no suele exceder las 24 h.

Tanto en el caso de las toxinas preformadas como las liberadas en el intestino se requiere que haya habido una mala conservación del alimento (sin refrigeración) para que la bacteria haya podido multiplicarse en él, alcanzando niveles muy elevados de bacterias, sin lo cual el cuadro clínico no se produce.

Debido a lo fugaz y benigno de estos cuadros clínicos, habitualmente no se estudia su etiología en el laboratorio, salvo los casos asociados a brotes de toxiinfección alimentaria, por lo que la verdadera incidencia de estos procesos se desconoce, aunque su distribución es universal.

Vibrio cholerae de los serogrupos O1 y O139 causa enteritis por acción de la toxina colérica producida en el intestino y con actividad citotónica. Este microorganismo se halla restringido a determinadas aéreas geográficas, pero ha producido diferentes pandemias y casos esporádicos en personas que han viajado o proceden de zonas endémicas (v. **Figura 18-4**).

En la enteritis toxigénica causada por *Vibrio cholerae* O1 y O139 predomina un cuadro de diarrea líquida abundante, sin dolor abdominal, generalmente afebril y de pronóstico grave por la gran deshidratación que se produce cuando la diarrea es intensa y persistente, lo que habitualmente sucede en esta enfermedad.

Algunas cepas de *Escherichia coli* producen dos toxinas termolábil y termoestable (LT y ST) la primera es semejante a la toxina del cólera. Estas toxinas se hallan codificadas en plásmidos. Las cepas productoras de estas toxinas –denominadas *E. coli* enterotoxigénica– se hallan en zonas con bajo nivel de higiene y causan diarrea generalmente benigna. En nuestro medio son, junto a las shigelas y a *E. coli* enteroagregativa, la causa más frecuente de diarrea del viajero.

Toxinas citotóxicas (citotoxinas)

Clostridium difficile. Esta bacteria toxigénica causa enteritis tras la administración de antibióticos. Su reservorio natural es el tubo digestivo del hombre, en particular de los niños que son refractarios a la acción de la toxina.

La enfermedad es más frecuente en personas mayores, hospitalizadas, que reciben tratamiento antibiótico

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUERDA...
¿Qué nombre tienen las salmonelas?

El género *Salmonella* pertenece a la familia *Enterobacteriaceae* y esta formado por dos especies, *Salmonella enterica* y *S. bongori*, siendo únicamente la primera patógena para el hombre. Las salmonelas como todas las enterobacterias son bacilos gramnegativos aerobios y anaerobios facultativos oxidasa negativa que crecen bien en medios usuales. Resisten la acción de algunos antisépticos y de las sales biliares que se incorporan a los medios de cultivo para que adquieran carácter selectivo para ellas. Se diferencian de las demás especies de enterobacterias por sus caracteres metabólicos. Durante muchos años el serotipado de las cepas aisladas ha sido muy importante porque algunos serotipos tienen un perfil patógeno peculiar y además el tipado permite hacer el seguimiento epidemiológico de las infecciones causadas por salmonela.

Durante muchos años ha existido una gran controversia respecto a la nomenclatura de las salmonelas ya que a cada uno de sus diversos serotipos, identificados por sus antígenos O (somático), K (capsular) y H (flagelar), se les ha dado un nombre de especie: *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella infantis*, *Salmonella typhi*, así hasta más de 2.000 nombres de especie (serotipos). Posteriormente se observó que todas las salmonelas patógenas para el hombre, que son la enorme mayoría de los serotipos, pertenecen a una única especie denominada *Salmonella enterica* y la nomenclatura correcta de los serotipos debe ser el nombre de la especie acompañado del nombre del serotipo en redonda y con mayúscula: *Salmonella enterica* serotipo Enteritidis, *Salmonella enterica* serotipo Typhimurium, *Salmonella enterica* serotipo Infantis, *Salmonella enterica* serotipo Typhi, etc.

Desde el punto de vista patogénico los diferentes serotipos de salmonela se pueden dividir en tres grupos. El primer grupo está constituido por la gran mayoría de serotipos (Enteritidis, Typhimurium, Infantis, etc.). Tienen como reservorio diferentes animales como aves, cerdos, y otros, son transmitidos por los alimentos al hombre y le causan enteritis, denominándoseles colectivamente salmonelas gastroenteríticas (o serotipos gastroenteríticos).

Un pequeño número de serotipos, Typhi, Paratyphi A, Paratyphi B y Paratyphi C, que se denominan colectivamente salmonelas tifoparatíficas tienen como único reservorio al hombre y causan bacteriemia que se traduce en un cuadro febril con afectación sistémica importante al que se denomina fiebre tifoidea y paratifoidea según el agente causal.

Por último, un número relativamente reducido de serotipos de *S. enterica* que se hallan en el medio ambiente y en animales de sangre fría, junto a la especie *Salmonella bongori*, que también tiene como hábitat natural el medio ambiente, no son patógenos para el hombre.

prolongado. *C. difficile* produce dos toxinas, A y B que tienen una acción sinérgica y pueden causar desde un cuadro de diarrea indiferenciada benigna hasta un cuadro muy grave de diarrea sanguinolenta por la producción de úlceras y necrosis en el colon (colitis seudomembranosa). Recientemente se ha constatado que algunas variantes de este microorganismo pueden causar enteritis grave a gente joven en medio ambulatorio. Cabrá vigilar epidemiológicamente esta situación.

Escherichia coli enterohemorrágica del serotipo O157:H7 se halla lisogenizada por bacteriófagos que codifican las toxinas de Shiga 1 y 2 (Stx1 y Stx2). Estas toxinas son necrotizantes y pueden causar desde un cuadro de diarrea indiferenciada benigna hasta un cuadro muy grave de diarrea afebril con sangre por la producción de úlceras en el colon (colitis hemorrágica). La enteritis por *E. coli* O157:H7 puede asociarse a complicaciones muy graves como el síndrome hemolítico-urémico y la púrpura trombótica trombocitopénica.

El reservorio de esta bacteria es el tubo digestivo de los bóvidos en el que se halla como una bacteria comensal. Su distribución es universal. Una de las características de este microorganismo transmitido por alimentos es su capacidad para producir epidemias, que en algunos países han alcanzado a varios centenares de personas.

Otros serotipos de *E. coli* distintos del O157:H7, también pueden producir estas toxinas y causar enteritis (O26:H11, O104:H4, etc.).

No se recomienda la administración de antibióticos porque pueden precipitar la aparición del síndrome hemolítico-urémico al inducir la salida masiva de toxina desde las bacterias lisadas por el antimicrobiano (**Figura 50-1**).

Otras cepas de *E. coli* (*E. coli* enteropatógena clásica y enteroagregativa) causan enteritis por un mecanismo poco precisado, son más abundantes en países con bajo nivel de higiene y son causa de diarrea del viajero (**Tabla 50-2**).

Enteritis víricas

Las enteritis víricas, son muy frecuentes y están causadas en su mayoría por rotavirus y norovirus y en menor proporción por adenovirus de los tipos 40 y 41 y astrovirus.

Las enteritis causadas por rotavirus son frecuentes en los niños menores de dos años, suelen presentar una clínica de corta duración caracterizada por fiebre, náuseas y vómitos seguidos de diarrea. Las infecciones por rotavirus son más frecuentes en invierno. Su gravedad es consecuencia de la facilidad con que los niños pequeños, y en particular los lactantes, se deshidratan y a la dificultad de la rehidratación oral debido a los vómitos.

Los norovirus son los agentes causales más frecuentes de brotes de origen alimentario, caracterizados por una clínica de corta duración, con náuseas, vómitos como síntomas predominantes asociados a diarrea.

Estos virus no inducen una reacción inflamatoria importante, por lo que no suelen observarse leucocitos en las heces. Tampoco dan lugar a lesiones hemorrágicas por lo que no se observa sangre en las heces.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUERDA...
Rotavirus

Los principales virus enteropatógenos son los rotavirus, norovirus, adenovirus 40 y 41 y astrovirus. Los dos primeros son los más frecuentes como agentes de enteritis.

Los rotavirus poseen una estructura muy curiosa, su genoma esta formado por RNA de doble cadena, que está segmentado en 11 fragmentos diferentes entre sí. La cápside, de simetría icosaédrica, está constituida por tres capas de capsómeros y carecen de envoltura. Junto al genoma hay una RNA-polimerasa y otras proteínas para la replicación del virus. Su tamaño es de unos 85 nm.

Los rotavirus causan frecuentemente infecciones en los niños pequeños –sobre todo en lactantes– durante el invierno.

Además de las lesiones causadas por su multiplicación en los enterocitos, la proteína NSP4, codificada por el virus, e involucrada en el proceso de biosíntesis de los viriones, actúa como una enterotoxina produciendo diarrea.

Los viriones, que se transmiten por vía fecal-oral, son resistentes a los agentes físicos y químicos del medio ambiente y del estómago.

Los norovirus aunque causan menos casos de enteritis esporádicas que rotavirus, son el primer agente causal de toxiinfecciones alimentarias.

RECUERDA...
Giardia duodenalis

En los cuatro grupos principales en que se clasifican los protozoos se incluyen representantes enteropatógenos: entre las amebas *Entamoeba histolytica*, entre los flagelados *Giardia duodenalis*, en los ciliados *Balantidium coli* y entre los apicomplexa *Cryptosporidium parvum*.

Giardia duodenalis (también denominada *G. lamblia* o *G. intestinalis*) es un flagelado de distribución universal que causa enteritis con gran frecuencia. En su forma trofozoica es piriforme, y se le podría imaginar como una pera cortada longitudinalmente, ya que posee una cara cóncava y otra plana. La forma trofozoica tiene de 15 a 20 µm de longitud por 7 a 10 de ancho. Posee dos núcleos, el cuerpo mediano y 4 pares de flagelos. La cara plana o disco ventral actúa como una ventosa para adherirse íntimamente a las células superficiales del intestino delgado.

Los quistes son ovalados de 8-15 de largo por 6-10 de ancho rodeados por la cubierta cuya pared es dura y refringente; tienen cuatro núcleos y el cuerpo mediano duplicado e incurvado (v. **Figura 37-2**).

Son un agente frecuente de enteritis, produciendo diarrea esteatorreica, líquida o pastosa, y flatulencia. Con frecuencia recidiva por reinfección en particular en los niños que asisten a guarderías.

Enteritis por protozoos

Los protozoos enteropatógenos más frecuentes en nuestro medio son *Giardia duodenalis* y *Cryptosporidium parvum*.

Giardia duodenalis causa enteritis tras adherirse masivamente por su cara plana a los enterocitos de los primeros tramos del intestino delgado, impidiendo la absorción de los alimentos y en particular de las grasas. Puede dar lugar a un cuadro agudo; pero no es infrecuente la evolución subaguda recidivante con flatulencia y esteatorrea (heces con grasa).

Cryptosporidium parvum, se multiplica en los enterocitos produciendo alteraciones en la absorción de sales y agua. Causa diarrea de carácter acuoso con náuseas y dolor abdominal. Ambos parásitos se transmiten con frecuencia a través del agua.

La enterocolitis causada por *Entamoeba histolytica*, microorganismo que no es autóctono de Europa Occidental, responde a un mecanismo invasor y tras un período de incubación de semanas a meses produce lesiones ulceradas en el colon causando una diarrea disenteriforme con sangre y moco. Las amebas pueden alcanzar el hígado por vía portal causando abscesos hepáticos. En muchos países constituye una causa de diarrea del viajero.

RESERVORIO Y TRANSMISIÓN

Los microorganismos enteropatógenos pueden tener como reservorio al hombre o a los animales. Algunos cuyo reservorio es el humano y tienen una dosis infectante baja como las shigelas, *E. coli* O157:H7, los norovirus, los rotavirus y criptosporidio, pasan fácilmente de persona a persona de modo directo o a través de alimentos manipulados por personas enfermas o portadoras en ausencia de medidas higiénicas (lavado de manos).

Los microorganismos cuyo reservorio es el tubo digestivo de un animal como las salmonelas, campilobacter o yersinia, tienen en los alimentos el vehículo de transmisión más frecuente, generalmente porque desde el tubo digestivo del propio animal contaminan la carne durante el sacrificio en el matadero, como sucede, por ejemplo, con campilobacter y la carne de pollo. Las salmonelas contaminan los huevos de las gallinas, de modo que al consumirlos se adquiere la enfermedad.

Algunos microbios cuyo reservorio es animal, como las salmonelas, si infectan a una persona pueden persistir en el tubo digestivo de ésta durante largo tiempo (portadores sanos) y al manipular alimentos sin medidas higiénicas pueden contaminarlos.

Algunos microorganismos enteropatógenos cuya dosis infectarte mínima es elevada como las salmonelas, *Clostridium perfringens* o *Bacillus cereus* requieren multiplicarse en el alimento para producir la enfermedad cuando son ingeridos. La multiplicación abundante de *Staphylococcus aureus* y *B. cereus* también es necesaria para que se libere en el alimento la cantidad de toxina necesaria para producir la enfermedad. Ello significa que generalmente para que se produzca la enfermedad con estos microorganismos no solo se ha de contaminar el alimento, sino además conservarse sin refrigeración lo que permite la multiplicación bacteriana (**Figura 50-2**).

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

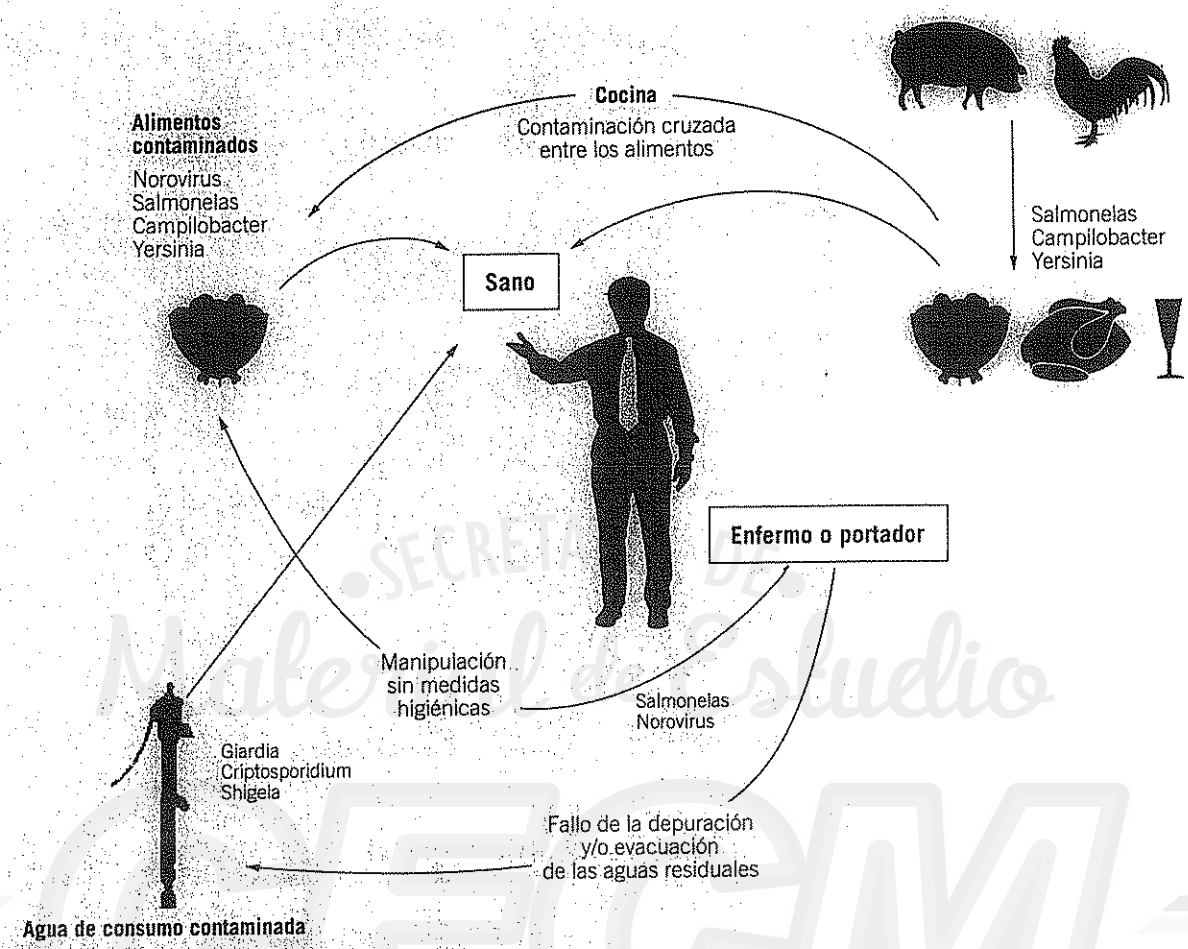


FIGURA 50-2 Transmisión de los microorganismos enteropatógenos.

Algunos microorganismos como las salmonelas, campilobacter y yersinia tienen su reservorio natural en el tubo digestivo de animales de abasto (gallinas, cerdos, etc.). La carne de estos animales puede contaminarse durante el sacrificio y el despiece. En la cocina puede producirse contaminación cruzada entre alimentos contaminados y no contaminados. Estas contaminaciones, aunque sean mínimas, tienen transcendencia si el alimento contaminado no se guarda en la nevera y el microorganismo puede proliferar. Una vez infectado, el paciente elimina los microorganismos durante la enfermedad. Después de curada la misma, la persona ha podido convertirse en un portador sano (asintomático) que elimina el microorganismo. Si esta persona es manipuladora de alimentos puede contaminarlos. Asimismo, si las excretas en una población no se eliminan de una manera segura y contaminan el agua de consumo, puede producirse un brote hídrico.

PERFILES EPIDEMIOLÓGICOS

Para efectuar una hipótesis etiológica en presencia de un cuadro clínico de enteritis indiferenciado (diarrea precedida de náuseas y vómitos), muchas veces resulta más orientador atender al período de incubación, si se conoce, y al contexto epidemiológico, que a la clínica.

Por ello, se ha dividido las enteritis en diferentes «grupos epidemiológicos» que se presentan a continuación y se resumen en la **tabla 50-2**.

Enteritis esporádicas

Hace referencia a los casos de diarrea que se producen en una persona de modo aislado sin relación con otros casos. La mayoría de las enteritis que ve el médico corresponden a casos esporádicos. En Europa Occidental los agentes más frecuentes de enteritis esporádica son campilobacter, salmonela, rotavirus y giardia que se detectan con mayor frecuencia en niños y en meses cálidos, a excepción de rotavirus, cuya frecuencia suele incrementar en invierno.

Diarrea en guarderías infantiles

En este contexto cualquier microorganismo pude causar brotes. Los agentes más frecuentes y específicos son los rotavirus, giardia y criptosporidios así como campilobacter, salmonela y norovirus. Los microorganismos que tienen una dosis infectante mínima muy baja, se transmiten fácilmente por contacto directo entre los niños y entre estos y sus cuidadores.

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 50-2

Agentes causales de enteritis en diferentes situaciones

Grupos epidemiológicos[a]	Bacterias	Protozoos	Virus
Enteritis esporádicas	• *Salmonella enterica* • *Campylobacter jejuni* • *Shigella* • *Yersinia enterocolitica* O3, O9	• *Giardia duodenalis*	• *Rotavirus* • *Astrovirus*
Guarderías infantiles	• *Campylobacter jejuni* • *Salmonella enterica*	• *Giardia duodenalis* • *Cryptosporidium*	• *Rotavirus*
Diarrea posantibiótica	• *Clostridium difficile*		
Pacientes inmunodeprimidos	• *Campylobacter jejuni* • *Salmonella enterica* • *Shigella*	• *Cryptosporidium parvum* • *Isospora, Cyclospora* • *Entamoeba histolytica* • *Giardia duodenalis*	• *Rotavirus* • *Human adenovirus F* serotipos 40, 41
Brotes de toxiinfección alimentaria	• *Salmonella enterica* • *Staphylococcus aureus* • *Clostridium perfringens* • *Bacillus cereus* • *Campylobacter jejuni* • *Shigella*[b] • *Escherichia coli* enterohemorrágica • *Vibrio parahaemolyticus*	• *Cryptosporidium parvum*[b] • *Giardia duodenalis*[b]	• *Norovirus* • *Rotavirus*
Diarrea del viajero[c]	• *Escherichia coli* enterotoxigénica • *Shigella* • *Salmonella enterica* • *Vibrio cholerae* O1, O139	• *Entamoeba histolytica*	• *Rotavirus* • *Norovirus*

[a]La frecuencia de los microorganismos presentados en cada grupo depende de la epidemiología del lugar estudiado, en particular para aquellos microorganismos que no son de distribución universal.
[b]Las infecciones por estos microorganismos corresponden con frecuencia a brotes de origen hídrico.
[c]Los agentes causales de diarrea del viajero dependen del país al que se ha efectuado el viaje. Además de los señalados en la tabla, también pueden causarla *E. coli* enteroagregativa y *E. coli* enteropatógena. Las salmonelas, campilobacter, giardia, criptosporidios y otros agentes causales de enteritis de distribución universal lógicamente también afectan a los viajeros.

Diarrea aparecida tras la administración de antibióticos

La diarrea por *Clostridium difficile* suele ser propia de personas que han recibido antibióticos; generalmente personas mayores, hospitalizadas, posoperadas y que también han recibido medicamentos inhibidores de la acidez gástrica. Sin embargo, de una manera progresiva estas enteritis se están viendo en el medio ambulatorio en personas de todas las edades.

Diarrea en los pacientes inmunodeprimidos

Las enteritis en los pacientes trasplantados o con sida pueden estar causadas por todos los patógenos habituales (criptosporidios, giardia, shigela, campilobacter, salmonela, rotavirus y otros cuya frecuencia en esta población varía según las estadísticas). No obstante las enteritis en estos pacientes también están causadas por microorganismos excepcionales en personas inmunocompetentes como microsporidios, isospora y ciclospora. Las infecciones de la pared intestinal por micobacterias *(M. tuberculosis, M. avium),* por citomegalovirus y por el propio virus de la inmunodeficiencia humana, en pacientes gravemente inmunodeprimidos, corresponden a la localización focal de una infección sistémica más que a una enteritis en sentido convencional, aunque pueden causar diarrea y ser de extrema gravedad. Desde la introducción de la terapéutica de gran actividad en los pacientes con sida, muchos de estos microorganismos no se observan y otros como el criptosporidio, cuyos cuadros de diarrea en estos pacientes eran incoercibles e incluso mortales, han moderado su gravedad.

Brotes de toxiinfecciones alimentarias

Son casos de enteritis que afectan a varias personas simultáneamente, asociados al consumo colectivo de alimentos servidos en un punto de restauración (banquetes, comidas laborales, etc.). Pueden estar causados por muchos microorganismos, pero los más frecuentes son los norovirus y las salmonelas seguidos por las enterotoxinas de *Staphylococcus aureus, Clostridium*

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECIM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

perfringens y *Bacillus cereus*. A pesar de la frecuencia con que campilobacter y rotavirus causan casos esporádicos de enteritis, raramente producen brotes de origen alimentario.

Escherichia coli O157:H7 (*E. coli* enterohemorrágica) también puede causar brotes de toxiinfección alimentaria.

Los criptosporidios, los norovirus, la giardia y las shigelas son los agentes causales de enteritis de origen hídrico más frecuentes (consumo de agua contaminada y mal clorada, baños en piscinas, etc.).

Frente a cuadros de náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea o bien parestesias o paresias que afecten a más de una persona simultáneamente, además de las causas infecciosas ha de pensarse en intoxicaciones alimentarias no infecciosas causadas por tóxicos como la escombrotoxina, la ciguatoxina, las setas tóxicas y los metales pesados.

En alrededor de un tercio de los brotes de toxiinfecciones alimentarias el agente causal no puede determinarse.

Diarrea del viajero

Su etiología también es muy variada; y puede estar causada por cualquier microorganismo de distribución universal como las salmonelas o los rotavirus, pero los microorganismos predominantes son los prevalentes en los países visitados. En los pacientes procedentes de países tropicales, en nuestra experiencia, los microorganismos detectados con mayor frecuencia son *E. coli* enterotoxigénica productora de LT y/o ST, *E. coli* enteroagregativa y las shigelas.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Toma de muestras

La muestra para el estudio de las gastroenteritis son las heces. Para el estudio de bacterias y virus el volumen recomendado oscila alrededor de 5-10 ml. Han de recogerse con una cucharilla o espátula para introducirlas en un frasco convencional, limpio y de cierre hermético sin conservantes ni fijadores. En el mercado hay frascos con una cucharilla en la tapa que facilita la recogida de las heces (v. **Figura 10-1**).

Si la muestra no se procesa de inmediato, puede guardarse en la nevera durante un máximo de 24 h; pero, sin duda, disminuirá el rendimiento del estudio bacteriológico.

En particular, las heces para estudio de *C. difficile* han de sembrarse inmediatamente después de recogidas para evitar la muerte de la bacteria que es muy sensible al oxígeno.

Asimismo las toxinas bacterianas si no se estudian de inmediato se degradan fácilmente en las heces, por lo que éstas deben guardarse en la nevera y preferentemente en un congelador a –20 °C. Esta temperatura de conservación también es adecuada para los estudios de biología molecular PCR y otros para la detección de genes de toxinas y de virus.

Para el estudio de los parásitos debe introducirse 3 a 5 ml de heces en una solución de un fijador como el formol o una mezcla de mertiolato, yodo y formol (MIF). Estos frascos son entregados al paciente por el laboratorio.

Las muestras tomadas mediante escobillonado rectal, con el que se recoge poca cantidad de material fecal, no son adecuadas para los estudios microbiológicos, debiendo recogerse los volúmenes señalados anteriormente.

En los casos de toxiinfección alimentaria, además de las heces, debe recogerse los alimentos sospechosos de vehicular el microorganismo y muestras de los manipuladores de los alimentos para su estudio.

Diagnóstico microbiológico

Enteritis bacterianas

El examen microscópico (Gram) es muy poco útil para el diagnóstico de las enteritis bacterianas; tan solo pueden diferenciarse presuntivamente las campilobacterias y los vibriones por su morfología curvada (**Figura 50-3**).

El diagnóstico de cualquier enteritis bacteriana se efectúa mediante el cultivo de las heces (coprocultivo) en medios selectivo-diferenciales (**Figura 50-4**).

Para algunas bacterias, como las salmonelas, existen medios de enriquecimiento. Son medios líquidos que permiten incrementar por cultivo la cantidad de salmonelas presente en la muestra. Después se resiembran en medios selectivo-diferenciales.

El diagnóstico de las enteritis toxigénicas puede hacerse por coprocultivo y si se aísla una cepa de algún microorganismo toxigénico se debe constatar que es productora de toxina. No obstante, es preferible el estudio directo de las toxinas en las heces. Así en las infecciones por *C. difficile* se detectan las toxinas A y B por técnicas inmunológicas como EIA y otras (**Figura 50-5**) o los genes que las codifican por técnicas de biología molecular (PCR) que son métodos rápidos y sensibles para el diagnóstico de las infecciones por esta bacteria. Estas técnicas también se utilizan para el estudio de las toxinas de *S. aureus*, *C. perfringens* y *B. cereus* en los alimentos y en las heces. Las toxinas de shiga (Stx 1 y Stx 2) de *E. coli* enterohemorrágica se detectan por técnicas de biología molecular (PCR).

En los brotes de toxiinfecciones alimentarias, resulta importante demostrar que todas las cepas aisladas en los coprocultivos son iguales para confirmar que se trate de un brote. El marcador genotípico más utilizado es la técnica de macrorrestricción genómica con electroforesis de campo pulsante (PFGE) (**Figura 50-6**).

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

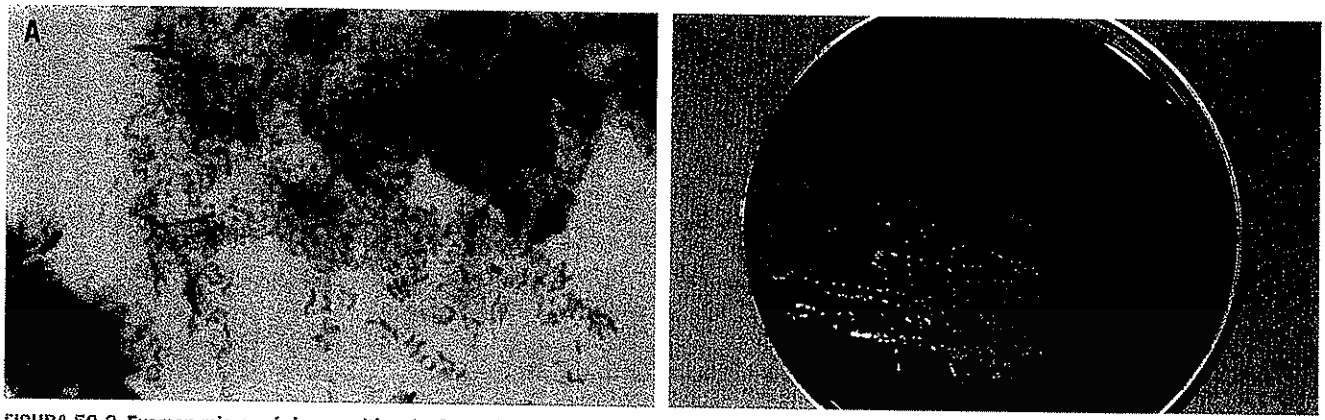


FIGURA 50-3 Examen microscópico y cultivo de *Campylobacter jejuni*.

A. Puede observarse la morfología curvada y la forma de «S» característica de *Campylobacter jejuni* en una muestra de heces.

B. Colonias de *Campylobacter jejuni*. Este microorganismo forma tres tipos de colonias, unas diminutas y puntiformes, otras con tendencia a difundir por el medio y otras con aspecto de mercurio, como las que se observan en esta figura de un cultivo en CCDA.

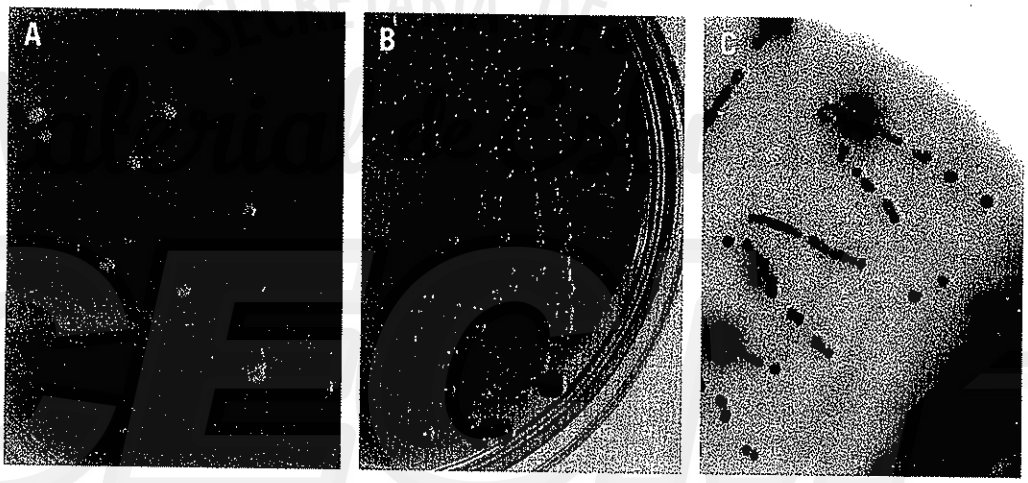


FIGURA 50-4 Colonias de *S. enterica* en diferentes medios de cultivo selectivo-diferenciales.

A. Agar xilosa lisina desoxicolato (XLD). La presencia de tiosulfato sódico y de citrato amónico permite la detección de las colonias de *Salmonella* de color negro por la producción de SH_2.

B. Agar Salmonela-Shigela (SS). Las colonias de *Salmonella* tienen el borde transparente e incoloro (colonias lactosa negativa) y el centro negro por la producción de SH_2.

C. Agar Rambach, medio cromogénico donde las salmonelas crecen dando lugar a colonias de color rojo.

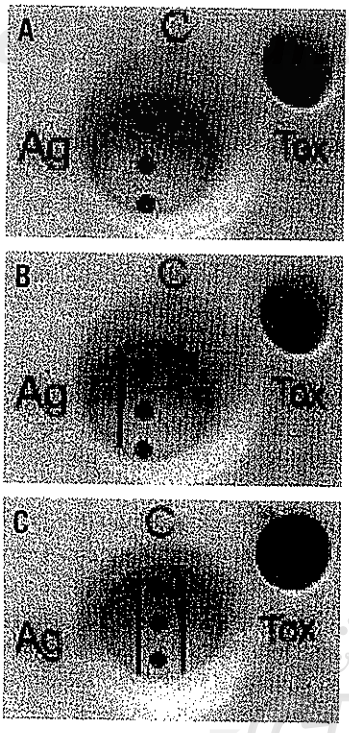


FIGURA 50-5 Prueba de inmunoanálisis para *C. difficile*.

Inmunoanálisis rápido para detectar *Clostridium difficile* y sus toxinas A y B en muestras de heces.

A. Resultado negativo: Aparecen puntos en el centro de la ventana, debajo del control «C», lo que indica que la reacción se ha desarrollado correctamente, pero el paciente no tiene *C. difficile* en las heces.

B. Resultado positivo para el antígeno específico de *C. difficile*: Se hacen visibles los puntos del control («C») y una línea continua azul en «Ag» que indica que el paciente tiene *C. difficile*, detectado por la presencia de glutamato deshidrogenasa, pero que no es productor de toxinas.

C. Resultado positivo para el antígeno y la toxina. Se hacen visibles los puntos de control «C» la línea continua azul propia de la glutamato deshidrogenasa «Ag», y la línea continua azul que detecta los antígenos de las toxinas «Tox».

Infecciones víricas

Para su diagnóstico se utilizan dos tipos de técnica, la detección de antígenos víricos en las heces mediante EIA o las técnicas de biología molecular como la PCR que detecta fragmentos génicos específicos de cada virus. En la mayoría de los casos esta última técnica es más sensible que la primera.

Infecciones parasitarias

En este caso el diagnóstico es microscópico y se efectúa a partir de la muestra de heces conservada en el fijador. En algún caso conviene efectuar tinciones específicas para detectar el criptosporidio (Ziehl o auramina modificados) (**Figuras 50-7** y **50-8**).

Cuando en una muestra se observa una ameba, como es difícil diferenciar *Entamoeba histolytica* de *Entamoeba dispar*, que no es patógena, puede ser útil confirmar la presencia en las heces de la primera, mediante una técnica de detección de antígeno. Esta prueba también puede utilizarse directamente para el diagnóstico pero resulta más cara que el examen microscópico.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

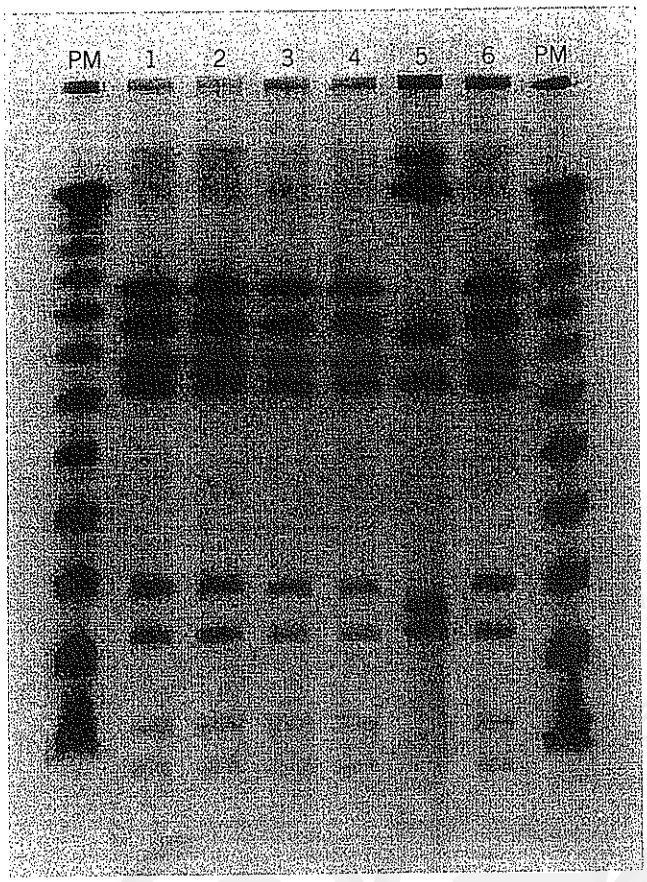


FIGURA 50-6 Macrorrestricción en campo pulsante (PFGE).

En la imagen se muestran los esultados de la macrorrestricción en campo pulsante (PFGE) de 6 cepas de *Campylobacter jejuni*. En ambos extremos del gel se encuentran los marcadores de peso molecular. Obsérvese que todas las cepas comparten el mismo patrón a excepción de la cepa de la calle 5.

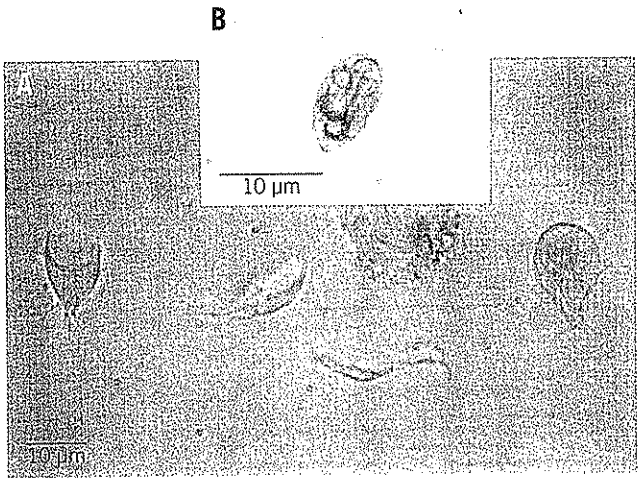


FIGURA 50-7 *Giardia duodenalis*.

A. Formas trofozoicas de *Giardia duodenalis* en una muestra de heces observada en fresco. Al visualizarlas de frente tienen aspecto piriforme y de perfil semejan una cuchara.

B. Quiste de *Giardia duodenalis*. Tienen forma oval, la pared es hialina y destaca su refringencia. Se observan dos de los cuatro núcleos y el cuerpo mediano duplicado.

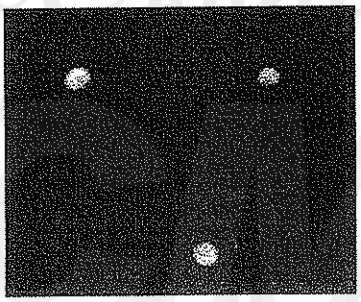


FIGURA 50-8 *Cryptosporidium*.

Ooquistes de *Cryptosporidium* en una extensión de heces teñida con auramina.

ASPECTOS DE INTERÉS

- Los microorganismos enteropatógenos causan enteritis por dos mecanismos diferentes, ¿recuerdas cuáles son?
- ¿Por cuál de ellos produce enteritis *Giardia duodenalis*?
- ¿Qué tipos de enterotoxinas existen?
- Una toxina producida en los alimentos, que actúa por vía oral y no produce vómitos ni diarrea ¿sabes cuál es, qué causa y cómo actúa?
- ¿Cuáles son los cuatro microorganismos cosmopolitas que causan enteritis con mayor frecuencia?
- ¿Qué salmonelas causan enteritis y cuáles bacteriemia?
- ¿*Campylobacter jejuni* causa más casos esporádicos que brotes de alimentarios o al revés?
- ¿Por qué pueden ser particularmente graves las enteritis por *E. coli* enterohemorrágico? ¿Cómo las tratarías?
- Señala un protozoo que causa una enteritis discreta y autolimitada en las personas sanas y un cuadro de diarrea potencialmente mortal en los pacientes intensamente inmunodeprimidos.
- ¿Qué agente causa un cuadro de enteritis benigna que es frecuente en las guarderías, suele presentar recidivas y causa malabsorción de las grasas?
- Te consultan por un paciente de 73 años posoperado, bajo tratamiento antibiótico, experimenta un cuadro diarreico ¿cómo enfocas este caso?
- ¿Cuáles son los dos virus que causan enteritis con mayor frecuencia? ¿En qué época del año la causan? ¿En qué contexto epidemiológico: caso esporádico, diarrea posantibióticos, diarrea del viajero, brote de toxiinfección alimentaria, diarrea del paciente inmunodeprimido?
- ¿Qué es mejor para el diagnóstico de las enteritis por virus: el cultivo celular, la detección de antígeno o la PCR. ¿En qué basas tu criterio?

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
CECM
Material de Estudio

CAPÍTULO 51

Infecciones del sistema nervioso central

- Introducción
- Meningitis. Concepto
- Etiología de las meningitis
- Diagnóstico etiológico
- Encefalitis
- Absceso cerebral

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) más frecuentes y relevantes son las meningitis, las encefalitis y los abscesos cerebrales.

Las meninges son las membranas que envuelven y protegen el cerebro y la médula espinal, entre ellas se forma un espacio, el espacio subaracnoideo, lleno del líquido cefalorraquídeo (LCR) que constituye un «amortiguador» para la protección del encéfalo y la médula (**Figura 51-1**). La meningitis es una inflamación de las meninges y la encefalitis es un proceso inflamatorio difuso del encéfalo. Es frecuente que se asocien ambos procesos (meningoencefalitis), aunque domine el perfil clínico de uno de ellos.

El absceso cerebral es una infección supurativa y localizada del parénquima cerebral.

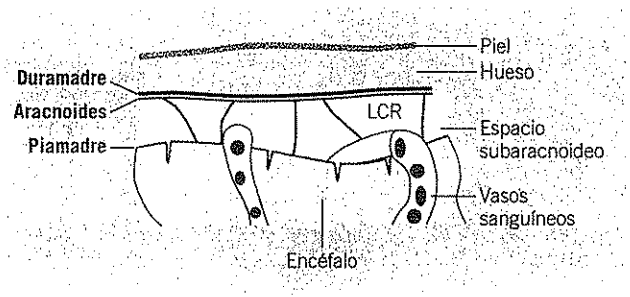


FIGURA 51-1 Meninges.

Corte a nivel craneal en el que se observa la piel, el hueso craneal, la duramadre, la aracnoides y la piamadre; éstas dos últimas son las leptomeninges. Entre la aracnoides y la piamadre existe el espacio subaracnoideo, atravesado por trabéculas de la aracnoides, que contiene el líquido cefalorraquídeo (LCR).

MENINGITIS. CONCEPTO

Las meningitis son infecciones de las leptomeninges –la aracnoides y la piamadre– que difunden al líquido cefalorraquídeo que ocupa el espacio subaracnoideo y los ventrículos cerebrales situados entre ambas leptomeninges.

Las meningitis agudas evolucionan rápidamente, sus principales síntomas son la fiebre, cefalea, vómitos, rigidez de nuca y fotofobia, síntomas que pueden coexistir con paresia de los pares craneales. Cuando existe un componente de encefalitis asociado, hay disminución del nivel de consciencia de intensidad variable, que va de la obnubilación al coma, e irritación encefálica que puede dar lugar a convulsiones.

Las bacterias, virus y hongos causantes de meningitis poseen un tropismo por las leptomeninges a las que llegan por vía hemática desde una puerta de entrada como la nasofaringe en el caso del meningococo, el neumococo y los enterovirus o de la vía respiratoria inferior en el caso del neumococo o el criptococo.

En ocasiones las bacterias no llegan a las meninges por vía hematógena, sino por vía ascendente desde un foco de vecindad como una mastoiditis, o desde la mucosa nasal a través de una fístula por fractura de la base del cráneo o bien directamente en el caso de un traumatismo o una intervención quirúrgica. Algunas amebas que se hallan en charcas o piscinas alcanzan las meninges desde la nariz atravesando la lámina cribosa del etmoides.

En procesos de hipertensión endocraneal el drenaje del LCR para disminuir la presión comporta la colocación de catéteres *(shunts)* que abocan a un receptáculo exterior o a la cavidad peritoneal. Este tipo de drenajes significan un riesgo de infección.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

En general las meningitis son de curso agudo, aunque algunas como la meningitis tuberculosa, la causada por criptococo, o las que aparecen como consecuencia de la implantación de *shunts* entre otras, suelen presentar un curso subagudo o crónico.

Las meningitis primarias, es decir las que se producen en personas sin factores predisponentes, son más frecuentes en la infancia. Sin embargo, las asociadas a factores de riesgo (mastoiditis: neumococo; sida: criptococo; bañistas: amebas, etc.) varían en la edad de aparición dependiendo del factor predisponente.

En este capítulo se hace referencia principalmente a las meningitis primarias.

ETIOLOGÍA DE LAS MENINGITIS

Considerados globalmente los agentes causales de meningitis primarias más frecuentes son *Neisseria meningitidis* (meningococo), *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), los enterovirus y el virus del herpes simple. *Haemophilus influenzae* tiene una incidencia muy variable según diversos factores que se señalan más adelante.

La etiología de las meningitis varía con la edad. Las meningitis en niños menores de un mes de edad (meningitis neonatales), están causadas principalmente por *Escherichia coli*, estreptococo betahemolítico del grupo B *(Streptococcus agalactiae)* y *Listeria monocytogenes*; en tanto que en los lactantes, niños y adultos están causadas por meningococo, neumococo, los enterovirus y el virus de la parotiditis. En los ancianos también varía la incidencia de los agentes causales entre los que destacan el neumococo y la listeria (**Tabla 51-1**).

La etiología de las meningitis secundarias depende de los factores predisponentes que las han facilitado como son la inmunodepresión, las fracturas de la base del cráneo, las infecciones posquirúrgicas y traumáticas y los *shunts* de descompresión.

Meningitis bacterianas

Neisseria meningitidis

N. meningitidis (meningococo) es un diplococo gramnegativo, que posee la morfología en grano de café característica de las neisserias. Es aerobio estricto. Requiere medios ricos para su cultivo como el agar sangre y puede aislarse en el medio selectivo de Thayer-Martin. Es oxidasa positiva. Posee una cápsula que permite dividir la especie en serotipos denominados por letras (A–Y). Es un microorganismo muy lábil, en particular al frío y la desecación.

Su hábitat natural es la nasofaringe humana desde donde penetra a la sangre a través de la mucosa faríngea para localizarse en las meninges después de una bacteriemia transitoria. Aunque es un agente causal de meningitis en todas las edades es más frecuente en los niños

FIGURA 51-2 Meningococemia.
Lesiones petequiales y equimóticas múltiples en un paciente con sepsis meningocócica. Estas lesiones, características de la sepsis meningocócica, son consecuencia de una coagulopatía de consumo por coagulación intravascular diseminada y plaquetopenia, que frecuentemente se asocian a shock séptico.

TABLA 51-1
Principales agentes causales de meningitis

	Bacterias	Virus	Hongos	Parásitos
Frecuentes				
Niños y adultos	◦ *Neisseria meningitidis* ◦ *Streptococcus pneumoniae*	◦ Enterovirus		
Neonatos	◦ *Escherichia coli* ◦ *Streptococcus agalactiae* ◦ *Listeria monocytogenes*			
Poco frecuentes	◦ *Haemophilus influenzae* b[a] ◦ *Mycobacterium tuberculosis* ◦ *Brucella melitensis* y otras ◦ *Listeria monocytogenes* ◦ Estafilococos coagulasa negativa[d]	◦ Virus del herpes simple 1 y 2 ◦ Virus de la parotiditis[a] ◦ Arbovirus	◦ Criptococo[b]	◦ Amebas de vida libre[c]

[a]Está disminuyendo gracias a la vacunación.
[b]Se da principalmente en pacientes con sida.
[c]Las infecciones por amebas de vida libre como *Acanthamoeba* y *Naegleria* son extraordinariamente infrecuentes.
[d]*Staphylococcus epidermidis* y otros causan infección en pacientes con derivaciones del SNC.

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 51-1
El meningococo

El género *Neisseria* incluye dos especies patógenas, *Neisseria meningitidis* (meningococo) y *Neisseria gonorrhoeae* (gonococo) que colonizan la faringe y el aparato genital respectivamente; así como diversas especies comensales de la orofaringe. El meningococo y el gonococo tienen al hombre como único reservorio.

Las neisserias son cocos gramnegativos con forma de grano de café, que se agrupan en parejas enfrentados por su cara plana (v. Figura 51-3).

Todas las especies son aerobias estrictas y oxidasa positiva. Las dos especies patógenas se diferencian de las comensales porque son nutritivamente más exigentes, requiriendo medios ricos para su cultivo y solo crecen a 37 °C y no a 28 °C. Ambas crecen en el medio selectivo de Thayer-Martin, en tanto que la flora comensal de la vagina, la uretra y la orofaringe, incluyendo las neisserias comensales, no crecen es este medio. La diferenciación entre ambas especies patógenas se efectúa por pruebas metabólicas, fundamentalmente la utilización de azúcares (maltosa) y posesión de enzimas específicas (γ-glutamil-aminopeptidasa) diferenciación que puede confirmarse por la determinación de antígenos específicos mediante pruebas de aglutinación en porta.

El gonococo y el meningococo son muy lábiles frente a los agentes físicos y químicos, lo que ha de tenerse en cuenta con las muestras recogidas para el cultivo, tanto el líquido cefalorraquídeo como los exudados genitales.

El meningococo posee una cápsula que permite dividirlo en trece serogrupos denominados por letras (A-D, 29E, H-J, L, W135, X-Z), pero solo los serogrupos A, B, C, Y y W135 causan enfermedad. Cada uno de estos serogrupos puede subdividirse en serotipos en función de una proteína de la membrana externa (Por B) y en subserotipos por otra proteína (Por A). Ambas tienen función de porina.

Los meningococos son muy competentes para la transformación y pueden adquirir DNA exógeno, incluso operones capsulares completos que le permiten pasar de un serogrupo a otro.

Actualmente, el estudio de la estructura poblacional de *N. meningitidis* se hace por una técnica de tipado que agrupa las cepas por la semejanza de 5 a 8 genes. Este sistema *(multilocus sequence typing)* permite dividir la especie en linajes y ha mostrado la existencia de siete linajes hiperinvasivos que causan la mayoría de las infecciones. Estos linajes se incluyen dentro de los serotipos patógenos (A-C, Y, W135).

Los meningococos se transmiten por vía aérea. Es interesante señalar que estos clones causan las infecciones pocos días después de alcanzar al hospedador y raramente lo hacen después de un período prolongado de colonización asintomática.

La infección puede darse en la sangre (meningococemia con o sin shock séptico), en las meninges (meningitis) o en ambas. La cápsula es un factor de virulencia ya que protege de la desecación en el paso de persona a persona y de la fagocitosis. Las infecciones por cepas no capsuladas son absolutamente excepcionales. Durante su multiplicación en la sangre o en el SNC, el meningococo libera unas vesículas esferoidales formadas por la membrana externa de la bacteria, conteniendo todos los elementos de la misma: proteínas, lipopolisacárido, etc. El lipopolisacárido desencadena una gran actividad proinflamatoria sistémica que aboca al shock séptico y la coagulación intravascular diseminada, que se asocia al proceso de invasión e inflamación local en las meninges cuando estas se hallan afectadas (v. Apéndice 7-1).

El tratamiento se hace con penicilina o cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, ceftriaxona).

A pesar de la curación del paciente, la erradicación del meningococo de la faringe solo se produce cuando se han utilizado cefalosporinas de tercera generación, pero no con penicilina; en este caso debe utilizarse la rifampicina o la ciprofloxacina después de curada la enfermedad.

Algunas cepas de meningococo tienen una sensibilidad disminuida a la penicilina (CIM 0,1-1 μg/ml) debido a modificaciones en las proteínas fijadoras de penicilina (PBP) como consecuencia de procesos de transformación (incorporación) de DNA proveniente de neisserias comensales. Estas modificaciones comportan menor afinidad por este betalactámico. En estas cepas se ha detectado CIM a las cefalosporinas de tercera generación ligeramente elevadas. La resistencia a la rifampicina y ciprofloxacina es en la actualidad excepcional. Aunque se han detectado cepas productoras de betalactamasa, su número es anecdótico y no han difundido.

La prevención de la enfermedad se hace mediante la quimioprofilaxis y la vacunación.

La quimioprofilaxis se administra a los contactos íntimos de los pacientes (convivientes familiares, personas con contacto íntimo [beso] y niños de una misma clase) se efectúa con una única dosis de ceftriaxona o con ciprofloxacina (u ofloxacina). La rifampicina es menos eficaz.

La vacunación con antígenos polisacáridos capsulares purificados (bivalente A + C, o tetravalente A + C + Y + W135) es poco eficaz ya que posee el perfil de la respuesta timo independiente. Además el polisacárido B no es inmunógeno en el hombre.

Las vacunas conjugadas permiten obtener una respuesta timo dependiente. Para su obtención el polisacárido se une covalentemente a la toxina tetánica o diftérica. Se han diseñado vacunas conjugadas monovalentes (C, A) y polivalentes (A + C + Y + W135).

Como el sistema inmunitario humano no responde al antígeno polisacárido B se han diseñado vacunas con proteínas de la membrana externa del meningococo B. Estas vacunas aportan una protección clon específica (para una cepa específica) y poca protección para otras cepas diferentes de la que se ha preparado el antígeno. Parecen más adecuadas para el control de brotes que para uso generalizado.

y los jóvenes y no causa enfermedad en los neonatos. Los serogrupos detectados con más frecuencia son el B, C, A, Y y el W135. La meningitis meningocócica presenta las características propias de este síndrome descritas más arriba (fiebre, cefalea, rigidez de nuca).

La meningitis puede ser la única manifestación de la infección por meningococo, pero en ocasiones se produce una bacteriemia persistente (sepsis meningocócica) asociada o no a meningitis. La sepsis meningocócica, cursa con hipotensión o shock, coagulación intravascular diseminada (petequias o equimosis) y tiene mal pronóstico (**Figura 51-2**).

El meningococo posee capacidad para producir epidemias. Puede permanecer en la faringe de personas sanas que actúan como portadoras. Existen vacunas conjugadas para los serotipos A, C, Y y W135; pero no para el B porque su antígeno capsular es un mal inmunógeno (**Recuadro 51-1**).

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Neumococo

El neumococo (*Streptococcus pneumoniae*) se localiza en las meninges a través de una bacteriemia que se produce desde la nasofaringe o en ocasiones a partir de una infección focal como una neumonía; pero también puede alcanzar las meninges por contigüidad como en la mastoiditis, la otitis media o la fractura de la base del cráneo. Las meningitis producidas por neumococo son frecuentes en los niños y en los adultos de más de 60 años.

Poseen las características clínicas de las meningitis bacterianas, pero no se acompañan de coagulación intravascular diseminada, sin embargo, su pronóstico considerado globalmente es más grave que el de la meningitis meningocócica.

Haemophilus influenzae

Las meningitis causadas por *Haemophilus influenzae* b se dan en niños entre 6 meses y 4 años y han sido muy frecuentes en algunos países, como EE.UU. y el norte de Europa, en tanto que eran poco frecuentes en la cuenca mediterránea. En la actualidad en las áreas en las que hay una buena cobertura vacunal las infecciones invasivas por este microorganismo prácticamente han desaparecido.

Meningitis bacterianas neonatales

En el período neonatal (hasta los 30 días de edad) los recién nacidos tienen el sistema inmunológico particularmente inmaduro (no madura completamente hasta alrededor de los dos años de edad) por lo que son relativamente frecuentes las infecciones. En este período las meningitis son de etiología bacteriana y están causadas por *Escherichia coli,* estreptococo betahemolítico del grupo B *(Streptococcus agalactiae)* y *Listeria monocytogenes*, microorganismos que se adquieren de la madre intraútero poco antes del parto o durante el parto. Son infecciones graves en las que la clínica puede ser muy inespecífica ya que habitualmente la infección cursa con sepsis y suele haber afectación de diversos órganos además del sistema nervioso central.

Meningitis tuberculosa

La meningitis tuberculosa es consecuencia de una diseminación hemática del bacilo de Koch desde un foco activo (pulmón u otro) o bien de la reactivación de un foco tuberculoso quiescente que se había localizado en las leptomeninges o el epéndimo. Suele presentar una evolución subaguda o crónica, en la que los signos clínicos son muy variados pudiendo existir fiebre, confusión y paresia de los pares craneales. En la mitad de los casos se detectan lesiones pulmonares por RX.

Meningitis por contigüidad

Las meningitis bacterianas que no se producen por vía hematógena se originan desde un foco de vecindad, ótico, sinusal o a través de una fístula postraumática o posquirúrgica de la base del cráneo que comunican las fosas nasales con el espacio subaracnoideo, al que penetra el microorganismo desde la nasofaringe. Estas meningitis suelen ser recidivantes mientras persiste la fístula. En todos estos casos el agente etiológico más frecuente es el neumococo.

Meningitis y ventriculitis en los *shunts*

En los pacientes con catéteres de drenaje del LCR internos al peritoneo (*shunts* de derivación) o al exterior (drenaje ventricular o lumbar), los catéteres pueden colonizarse y dar lugar a meningitis o ventriculitis. Estas infecciones suelen estar causadas por estafilococos coagulasa negativa (*Staphylococcus epidermidis* y otros) propionibacterias y *Pseudomonas aeruginosa* u otros bacilos gramnegativos no fermentadores; pero no siempre presentan clínica de inflamación meníngea ya que el drenaje actúa como sistema de descompresión y las manifestaciones pueden corresponder a las de un proceso infeccioso convencional.

Meningitis fúngicas

Cryptococcus neoformans es una levadura capsulada cuyo principal hábitat natural son los excrementos de las aves, y la vegetación. Las meningitis causadas por criptococo son muy infrecuentes; se dan en enfermos inmunodeficientes, preferentemente con sida o excepcionalmente en pacientes que reciben dosis altas y prolongadas de glucocorticoides. No se conoce si la meningitis es consecuencia de una infección pulmonar latente que se activa o es consecuencia de una primoinfección.

Estas infecciones son de curso subagudo o crónico, caracterizado por febrícula, cefalea y trastornos de conducta o demencia. Puede aparecer fungemia y lesiones cutáneas metastásicas.

Desde la introducción del tratamiento antirretrovírico de gran actividad la incidencia de meningitis por criptococo ha disminuido extraordinariamente.

Recientemente se ha constatado que otra especie de *Cryptococcus, C. gattii*, causa infecciones meníngeas en personas previamente sanas.

Meningitis víricas

Las meningitis víricas, a las que se denominan «meningitis asépticas» porque los cultivos convencionales son negativos, suelen tener un curso benigno y curan sin secuelas, sin embargo, en los recién nacidos y los pacien-

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUERDA...
Picornavirus

La familia *Picornaviridae*, incluye tres géneros de interés en patología humana: *Enterovirus* con más de 100 serotipos causantes de procesos muy variados, que van desde la poliomielitis a meningitis, miocarditis, exantemas y enantemas e infecciones respiratorias, entre otros; el género *Parechovirus* que incluye más de 14 serotipos que causan procesos semejantes a los de los enterovirus y el género *Hepatovirus* en el que se encuentra el virus de la hepatitis A que tiene un único serotipo.

Los picornavirus –incluyendo a los tres géneros citados– son virus formados por RNA monocatenario de polaridad positiva, que está rodeado por una cápside icosaédrica que carece de envoltura. Poseen un tamaño pequeño, de 27 a 30 nm.

Al ser el RNA de polaridad positiva, tras penetrar a la célula actúa directamente como mensajero, codificando la síntesis de una única poliproteína, que es fragmentada por una proteasa, para dar lugar a las proteínas funcionalmente maduras, tanto estructurales (capsómeros) como enzimáticas (RNA-polimerasa y proteasas).

Los picornavirus son virus muy resistentes a los agentes físicos y químicos, por lo que persisten en el medio ambiente y pueden transmitirse por vía aérea, por contacto directo, o por las aguas.

Los enterovirus causan un abanico amplio de procesos, algunos con un perfil clínico muy inespecífico (síndrome febril, exantema, resfriado) y otros con mayor personalidad (herpangina, pleurodinia, enfermedad mano-pie-boca). Estos virus han podido subdividirse en un gran número de serotipos, existiendo una notable correlación entre el serotipo y el proceso patológico. Se han identificado más de 25 serotipos causantes de meningitis y encefalitis incluyendo los de la poliomielitis.

NOTA. La clasificación y nomenclatura de los enterovirus ha sido objeto de numerosas revisiones, por lo que puede existir confusión cuando se utiliza uno u otro sistema de nomenclatura (antiguo o actual).

La antigua clasificación dividía al género *Enterovirus* en cinco grupos: «poliovirus», «echovirus», «coxsackievirus A y B» y un grupo adicional denominado «enterovirus» en el que se ubicaban todos los nuevos virus de este género descubiertos después de 1970 y los rinovirus formaban otro género *(Rhinovirus)*. La clasificación y la nomenclatura actual han cambiado. Basándose en la homología genómica de los picornavirus el género *Enterovirus*, que ahora incluye también a los rinovirus, está formado por 10 especies, de las que siete tienen como hospedador al hombre: *Human enterovirus* A, B, C, y D y *Human rhinovirus* A, B y C (v. **Tabla 31-2**).

En la mayoría de los textos todavía se utiliza la clasificación antigua por la transcendencia médica de grupos como los poliovirus, o por el perfil patogénico propio como los rinovirus.

tes inmunodeprimidos cuando la infección esta causada por el virus del herpes simple, puede ser grave.

Los agentes implicados más a menudo en todas las edades son los enterovirus, aunque afectan principalmente a lactantes y niños pequeños, principalmente en verano y otoño en los países de clima templado. Estos virus pueden causar epidemias de meningitis.

La meningitis causada por el virus de la parotiditis (meningitis urliana) ha sido una causa predominante de meningitis hasta la introducción de la vacuna, por lo que actualmente los patógenos más frecuentes después de los enterovirus, aunque a mucha distancia de estos, son los herpesvirus, sobre todo el virus del herpes simple de tipo 2 de adquisición neonatal.

Las infecciones del SNC por los virus del herpes simple fuera del período neonatal pueden dar lugar a encefalitis herpética, que a diferencia de la meningitis puede ser mortal o dejar graves secuelas. El virus de la varicela también puede causar meningitis.

No debe olvidarse la posibilidad de que en zonas endémicas o en viajeros, una meningoencefalitis este causada por un virus transmitido por artrópodos (arbovirus).

Meningitis por protozoos

Las meningitis por protozoos son excepcionales. Están causadas por amebas de vida libre (*Naegleria* y *Acanthamoeba*) que se encuentran en charcas o piscinas; por lo que estas infecciones se dan en personas con antecedentes de un baño en aguas libres. Las amebas penetran a través de la lámina cribosa del etmoides y causan meningitis. *Naegleria fowleri* causa un cuadro clínico indistinguible de la meningitis bacteriana aguda, mientras que la infecciones por *Acanthamoeba* cursan de forma subaguda o crónica.

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Toma de muestras

En las meningitis la muestra para estudio microbiológico es el líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenido por punción lumbar o recogido a través del catéter en los pacientes con drenaje externo. Debe obtenerse entre 3 y 5 ml de líquido, si es posible.

Ha de registrarse la presión de salida del LCR, que es elevada en las meningitis, y ha de observarse si su aspecto es transparente, como corresponde a un líquido normal, o bien opalino o turbio lo que sucede en las meningitis porque el número de leucocitos está aumentado y existen microorganismos.

El líquido debe procesarse inmediatamente después de su obtención. Si el estudio bacteriológico no puede hacerse de inmediato no ha de conservarse en la nevera, manteniéndolo a temperatura ambiente para evitar la destrucción del meningococo y otros microorganismos lábiles.

Si se ha de realizar cultivo para virus, pruebas para la detección de antígeno o genéticas, se ha de separar de 1 a 3 ml de LCR y guardarlo en la nevera a 4 °C, hasta un máximo de 24 h; para períodos más prolongados es mejor congelar la muestra a –20 °C.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 51-2

Características biológicas del líquido cefalorraquídeo

LCR	Normal	Meningitis		
		Víricas	Bacterianas	Tuberculosa/criptococócica[b]
Aspecto	Cristalino	Opalino	Turbio	Opalino/Turbio
Células/µl	0-5	50-500	1.000-10.000	5-1.000
Tipo	Linfocitos	Linfocitos	Polimorfonucleares[b]	Linfocitos
Glucosa (mg/dl)	50-80	Normal	Muy baja <10	Baja 15-30
Proteínas (mg/dl)	15-45	55-100	>100	>100

[a]Los valores de adenosina-desaminasa (ADA) en el LCR >10 UI/l son indicativos de meningitis tuberculosa.
[b]En la meningitis por listeria las células son linfocitos.

Estudio biológico del LCR

La determinación del número y tipo de leucocitos y la cuantificación de la glucosa y las proteínas del LCR, ayuda a orientar el diagnóstico etiológico de las meningitis.

En las meningitis bacterianas aparece un gran número de leucocitos polimorfonucleares con tasas muy altas de proteínas y la glucosa suele estar muy disminuida.

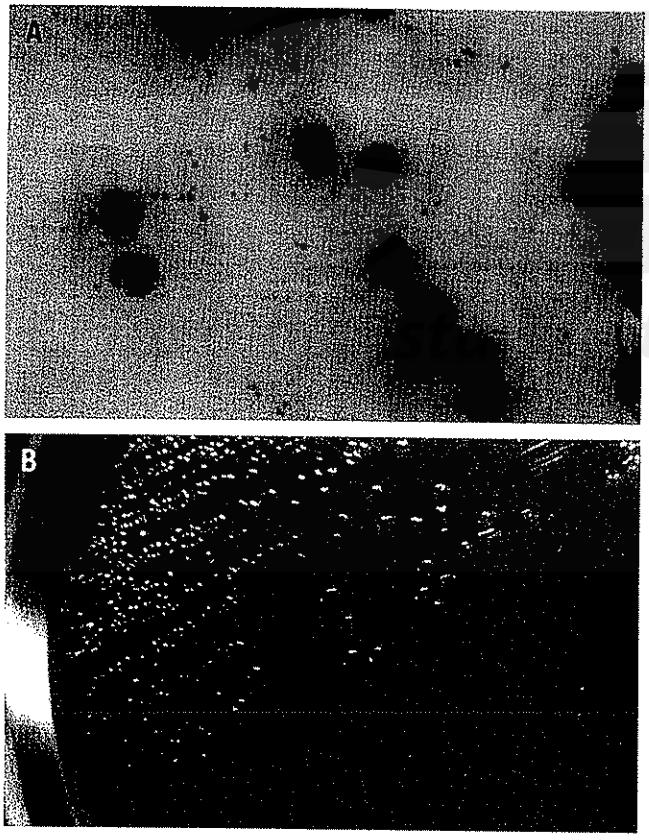


FIGURA 51-3 Meningococo. Tinción y cultivo.

A. Tinción con azul de metileno del líquido cefalorraquídeo de un paciente con meningitis meningocócica. Se observan los diplococos con forma de grano de café. Esta tinción permite observar con gran nitidez tanto las bacterias como los leucocitos.

B. Colonias de meningococo en agar sangre. Son de tamaño mediano, aspecto delicado y no hemolíticas.

En la meningitis tuberculosa o por criptococo predominan los linfocitos y hay un incremento de las proteínas con cifras de glucosa moderadamente bajas. En la meningitis tuberculosa los niveles de adenosina-desaminasa están elevados.

En las infecciones por virus existe un incremento de linfocitos y de proteínas con cifras de glucosa normal (**Tabla 51-2**).

Se ha sugerido que la determinación de la proteína C reactiva y la procalcitonina en el suero puede ser útil para el diagnóstico diferencial de las meningitis bacterianas y las víricas. Estos datos permiten que los estudios microbiológicos se dirijan a la detección de los microorganismos sospechados.

Procesamiento microbiológico

Examen directo

Debe practicarse una tinción de Gram o con azul de metileno del sedimento del LCR centrifugado, para observar la posible presencia de bacterias (**Figura 51-3**). Si se sospecha una meningitis tuberculosa debe efectuarse una tinción de auramina o Ziehl-Neelsen.

La observación del sedimento del LCR centrifugado, contrastado con tinta china permite la visualización de levaduras capsuladas, lo que indica la presencia de criptococo (**Figura 51-4**).

El método recomendado para el diagnóstico de las meningitis amebianas es la tinción del LCR por el método de Giemsa o tricrómico.

Cultivo

Bacterias. Para el aislamiento de las bacterias se utilizan medios de cultivos ricos, como el agar sangre, que permiten el crecimiento del meningococo y del neumococo y el agar chocolate para los hemófilos; el resto de bacterias causantes de meningitis crece también en esos medios, que deben incubarse durante 48 h a 37 °C en atmósfera hipercápnica (5-7% de CO_2) (**Figuras 51-3** y **51-5**).

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

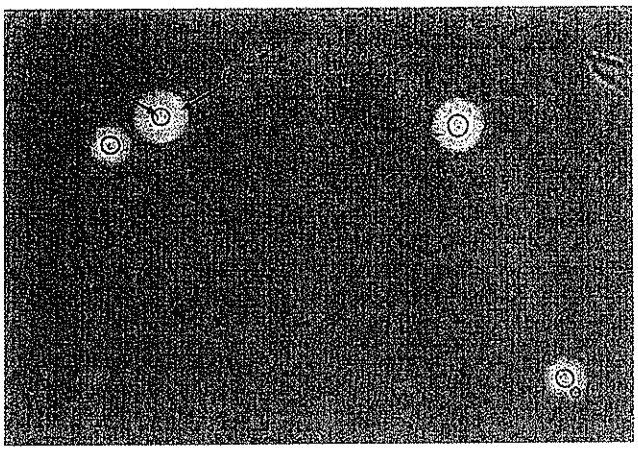


FIGURA 51-4 Examen microscópico de criptococo (tinta china).
Puede observarse una levadura capsulada contrastada con tinta china. Esta observación en un líquido cefalorraquídeo es prácticamente patognomónica de meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans*.
C: cápsula. L: levadura.

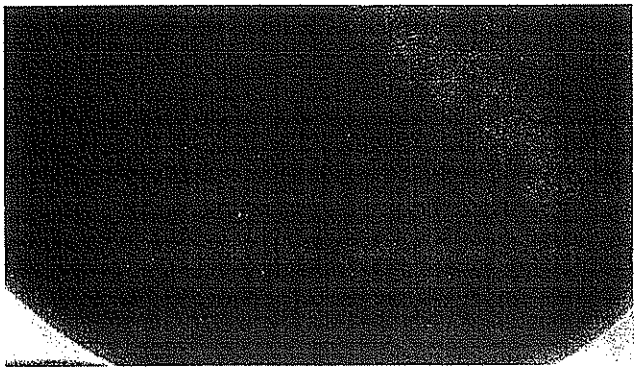


FIGURA 51-5 Cultivo de *Streptococcus agalactiae*.
Puede observarse en una placa de agar sangre, la hemólisis beta de un estreptococo del grupo B *(S. agalactiae)*, aislado del líquido cefalorraquídeo de un niño con una meningitis neonatal (otros agentes de meningitis y sepsis neonatal son *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes*.

Para el cultivo de *M. tuberculosis* la muestra debe sembrarse en el medio 7H11 de Middlebrook, utilizando sistemas semiautomatizados para la detección precoz del crecimiento.

Hongos. Si se sospecha la presencia de criptococo u otros hongos, el LCR puede sembrarse en agar Sabouraud incubado de 3 a 7 días a 28 °C, aunque también crecen en los medios bacteriológicos señalados, siempre que se tenga la precaución de prolongar su incubación durante una semana.

Para el diagnóstico de las meningitis bacterianas o fúngicas junto al estudio del LCR hay que efectuar hemocultivos.

Virus. El diagnóstico de las meningitis víricas puede hacerse por cultivo del LCR en líneas celulares como la Vero y la A-549; pero es un procedimiento poco sensible excepto que se inoculen muestras obtenidas muy precozmente en el curso de la enfermedad.

Si se sospecha la presencia de virus exóticos en viajeros (arbovirus) es recomendable remitir la muestra a un centro especializado.

Detección de antígeno

Actualmente la detección de antígeno en el LCR solo se efectúa ante la sospecha de infección por criptococo.

Pruebas de amplificación

Sin duda, actualmente la PCR es la técnica de elección para el diagnóstico de las meningitis víricas (enterovirus, parotiditis, virus del herpes, varicela, arbovirus).

Las técnicas de amplificación del material genético en el LCR también permiten detectar el meningococo, el neumococo, el estreptococo del grupo B, *H. influenzae*, listeria y otras bacterias causantes de meningitis aunque en este momento no son de elección por su limitada sensibilidad.

Para la detección de *M. tuberculosis* también pueden utilizarse técnicas genéticas que están automatizadas y comercializadas aunque el rendimiento es bajo dado que el número de bacilos en la muestra de LCR suele ser muy escaso.

Diagnóstico indirecto: pruebas serológicas

En algunos casos los estudios serológicos de LCR poseen gran utilidad para el diagnóstico de la neurolúes, la neurobrucelosis y la encefalitis sarampionosa (Recuadro 51-2).

RECUADRO 51-2
Pruebas serológicas en las infecciones del sistema nervioso central

El estudio serológico convencional, que investiga la presencia de anticuerpos en el suero, ayuda al diagnóstico de aquellas infecciones sistémicas que ocasionalmente pueden localizarse en el sistema nervioso central (SNC), como la sífilis, la brucelosis o el sarampión.

No obstante, la constatación en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de un título de anticuerpos específicos para esos microorganismo superior al título del suero, permite confirmar la afectación específica del SNC. Si la barrera está intacta la concentración de anticuerpos en LCR es de 0,5-1% de la concentración en sangre. Por ello es necesario utilizar índices basados en la comparación de sustancias del LCR con sus homólogas del suero, tomando ambas muestras simultáneamente. El índice más utilizado es el cociente entre la cantidad de albúmina en el LCR y en la sangre (albúmina LCR/albúmina sangre). Este índice tiene un valor de corte de 0,0075, por debajo del cual pueden considerarse como diagnósticos los hallazgos de Ig específicas en el LCR. En efecto, un cociente igual o inferior al punto de corte indica que no ha habido paso de proteínas –y entre ellas de anticuerpos– desde la sangre al LCR por incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y que, por tanto, esos anticuerpos son de producción intratecal como consecuencia de la infección del SNC.

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

ENCEFALITIS

La meningitis es la inflamación de las meninges y la encefalitis es la inflamación del encéfalo, que aquellas recubren y protegen (**Figura 51-1**). Las encefalitis en su forma más genuina están causadas por virus que tienen tropismo por el SNC y afectan de un modo difuso el encéfalo.

La clínica de la encefalitis se caracteriza por fiebre, cefalea, alteraciones de la conducta o del nivel de conciencia (confusión, obnubilación), paresias de los pares craneales y convulsiones, síntomas que pueden asociarse a signos meníngeos más o menos evidentes como la contractura muscular (rigidez de nuca) ya que con frecuencia la afectación del encéfalo también se acompaña de mayor o menor afectación meníngea.

Los virus son los agentes más frecuentes de encefalitis encabezados por el virus de la varicela-zóster, los virus del herpes simple, los enterovirus y los arbovirus, sin embargo la lista de agentes causales es extensa y variada.

En las encefalitis víricas, como en las meningitis de esta etiología, el LCR suele presentar valores de glucosa normales con proteínas y células mononucleares aumentadas.

La PCR del LCR (o de una biopsia cerebral, cuando está justificada) es la técnica de elección para el diagnóstico de las encefalitis víricas.

Algunas infecciones víricas, como la parotiditis, las enfermedades exantemáticas de la infancia o la gripe pueden ocasionar un cuadro de encefalitis por un mecanismo inmunitario, sin localización del virus en el SNC, cuadro que aparece al final de la evolución de la infección y que se denomina encefalomielitis aguda o meningoencefalitis posinfecciosa.

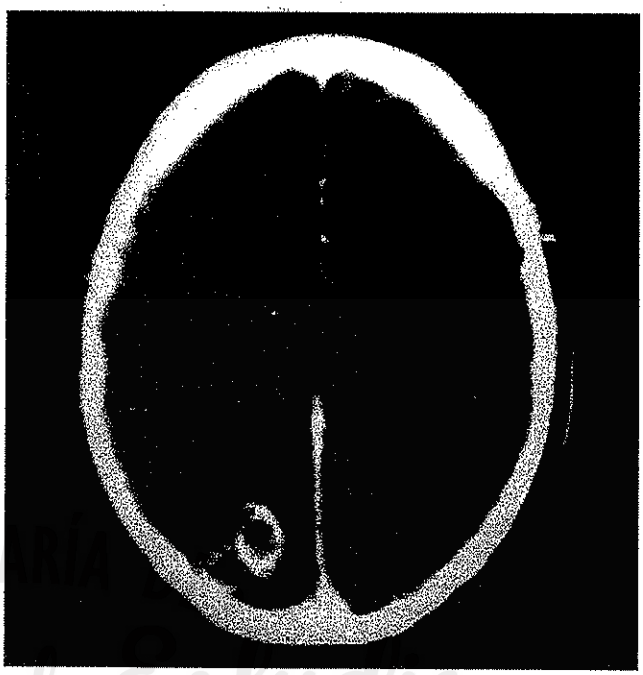


FIGURA 51-6 Absceso cerebral.
Tomografía computarizada en la que se observa una lesión en anillo, con edema perilesional de localización occipital, correspondiente a un absceso cerebral piógeno.

TABLA 51-3

Absceso cerebral. Patogenia y etiología

Patogenia	Etiología
Por contigüidad a partir de focos de:	
Mastoiditis, sinusitis	Estreptococos aerobios y anaerobios, estafilococos, hemófilos Bacilos gramnegativos anaerobios (BGN anaerobios)[a], enterobacterias
Empiema subdural	Estreptococos, estafilococos, neumococo, hemófilos
Por traumatismos o heridas penetrantes	Estafilococos, estreptococos, enterobacterias, pseudomonas, clostridios
Hematógenas asociadas a:	
Drogadicción	Estafilococos, pseudomonas, cándida
Endocarditis	Estreptococos, estafilococos
Bronquiectasias, absceso de pulmón o fístulas arteriovenosas pulmonares	BGN anaerobios[a], actinomices, estreptococos, nocardia, hemófilos
Infección dental	Estreptococos, BGN anaerobios[a], actinomices
Sida[b]	Toxoplasma, criptococo, nocardia, listeria, micobacterias
Shunt D/I congénitos	Estreptococos, hemófilos

El 70% de los abscesos cerebrales son polimicrobianos originados por contigüidad o a partir de una supuración dental o broncopulmonar crónica.
[a]Los bacilos gramnegativos anaerobios (BGN anaerobios) incluyen a *Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas* y *Fusobacterium*, entre otros.
[b]En estos pacientes los abscesos suelen ser múltiples.
Shunt D/I: *Shunt* derecho/izquierdo.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Complicaciones tardías de las meningoencefalitis

Años después de haber padecido el sarampión se puede producir una panencefalitis esclerosante subaguda. En los pacientes inmunodeprimidos puede reactivarse un poliomavirus (virus JC) y causar la leucoencefalitis multifocal progresiva. En la primera, los títulos de anticuerpos antisarampión en el LCR son superiores a los de la sangre (suero). La leucoencefalitis por virus JC se diagnostica por PCR del LCR.

ABSCESO CEREBRAL

Los abscesos cerebrales son infecciones piógenas o necrotizantes de etiología bacteriana o fúngica localizadas en el encéfalo. Se producen por vía hematógena desde diversos focos (pulmonar, endocárdico), pero también se pueden producir por contigüidad desde la mastoides o los senos paranasales infectados, o tras una fractura de la caja craneana o una intervención neuroquirúrgica. Los agentes etiológicos suelen estar en relación con su origen y con el factor predisponerte si lo hay (inmunodeficiencia, drogadicción) (**Tabla 51-3**).

El diagnóstico se efectúa por técnicas de imagen (tomografía computarizada o resonancia magnética) (**Figura 51-6**). La punción lumbar es potencialmente peligrosa ya que puede producirse una hernia transtentorial y no suele aportar el diagnóstico etiológico, excepto cuando el absceso se ha abierto y drena al espacio subaracnoideo. Sin embargo, en el LCR puede hallarse incrementadas las proteínas y la celularidad por una reacción de vecindad.

Para el diagnóstico etiológico del absceso cerebral debe efectuarse el examen microscópico y el cultivo del pus obtenido por aspiración del absceso si se ha considerado adecuado obtener la muestra.

La sintomatología es variable y puede dar signos focales como un proceso expansivo (convulsiones, parálisis).

ASPECTOS DE INTERÉS

- Las meningitis pueden tener origen hematógeno o bien producirse desde un foco contiguo (mastoiditis) o a través de los catéteres de drenaje del espacio subaracnoideo. ¿Puedes señalar los agentes causales más frecuentes en cada caso?
- Las meningitis neonatales –en realidad deberían llamarse sepsis neonatales, porque suelen asociarse a bacteriemia y afectan otros territorios además de las meninges– tienen una etiología propia. ¿Recuerdas los tres agentes más característicos de estas infecciones?
- La muestra adecuada para el diagnóstico de una meningitis es el líquido cefalorraquídeo (LCR) que se obtiene por punción lumbar. Sin embargo, cuando hay una elevada presión del líquido la punción está contraindicada porque puede producirse un enclavamiento de las amígdalas cerebrales.
- En las meningitis bacterianas es muy recomendable practicar un hemocultivo y cuando se sospecha que su etiología es meningocócica se puede hacer un cultivo faríngeo en el medio de Thayer-Martin, porque el aislamiento de un meningococo apoya el diagnóstico y justifica establecer profilaxis a los contactos.
- ¿Por qué se preparan vacunas conjugadas frente al meningococo y por qué no se introduce el antígeno B en las vacunas?
- ¿En qué meningitis es más frecuente el shock séptico (SIRS) y cuál es su clínica?
- ¿Crees que la meningitis por hemófilos es frecuente en la Europa mediterránea?
- Desde el tratamiento del sida con pautas de gran actividad, la aparición de una meningitis criptocócica es realmente excepcional.
- ¿El criptococo puede causar meningitis en personas sanas?
- En los ámbitos donde se practica la vacunación frente a la parotiditis, la meningitis urliana (parotidítica) es excepcional. ¿En esas áreas cuál es la causa más frecuente de meningitis vírica?
- ¿Cómo están la glucosa y las proteínas del LCR en la meningitis bacteriana? ¿Y en la vírica? ¿Qué células predominan en el LCR en cada caso?
- Las meningoencefalitis por arbovirus, es decir, transmitidas por artrópodos se han presentado en otro capítulo. ¿Recuerdas cuáles son los vectores del virus Toscana y del West Nile virus?
- Si un absceso cerebral está causado por estreptococos anaerobios y bacilos gramnegativos anaerobios. ¿Qué antibióticos cubrirían esa asociación bacteriana y de ellos cuáles difundirían bien al sistema nervioso central?
- Si te dan un resultado de una serología de LCR positiva ¿cómo sabrías que se trata de anticuerpos producidos en el SNC, y, por tanto, de una infección en ese lugar y no de un paso de anticuerpos desde la sangre al LCR por aumento de permeabilidad de la barrera hematoencefálica?

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO

52 Infecciones de la piel y del tejido subcutáneo

- Introducción
- Infecciones bacterianas
- Infecciones fúngicas
- Infecciones víricas

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

La piel está formada por la epidermis y la dermis y se halla situada por enzima del tejido celular subcutáneo. Por debajo del tejido subcutáneo están las fascias, constituidas por tejido fibroso, que recubren a los músculos. En la piel se encuentran estructuras como las glándulas sebáceas, las glándulas sudoríparas, los folículos pilosos y otras (**Figura 52-1**).

Las infecciones de la piel pueden afectar a sus diferentes capas y estructuras. Están causadas por muy diversos microorganismos; pero hay una notable correlación entre el tipo de lesión y los agentes causales que la producen.

Las infecciones del tejido celular subcutáneo, de las fascias y de los músculos se originan en lesiones de la piel o bien son consecuencia de heridas penetrantes, de fracturas abiertas, de úlceras de decúbito o de intervenciones quirúrgicas. Estas infecciones pueden ser piógenas o necrotizantes; en general son más graves que las infecciones cutáneas y pueden causar un cuadro de sepsis grave con o sin bacteriemia acompañante.

Las infecciones osteoarticulares pueden tener un origen externo, como sucede en las fracturas abiertas, o por contigüidad desde una infección próxima; sin embargo, con frecuencia, estas infecciones se producen por vía hematógena desde un foco distante conocido o no.

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

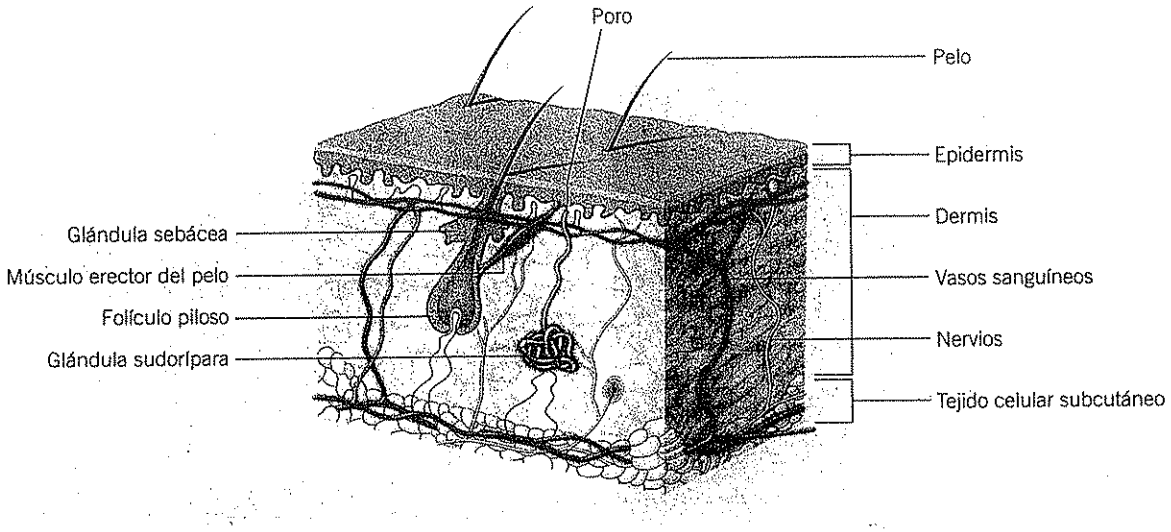


FIGURA 52-1 Esquema de la piel.
La piel esta formada por la epidermis y la dermis. Por debajo de ellas se sitúa el tejido subcutáneo. La epidermis tiene los cabellos, que se originan de los folículos pilosos, las glándulas sebáceas y las glándulas sudoríparas.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

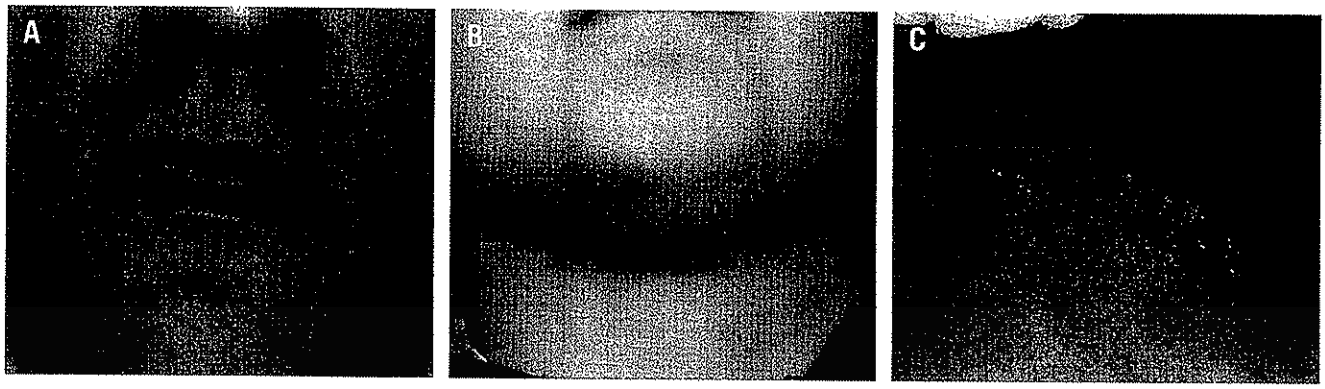


FIGURA 52-2 Foliculitis. Forúnculo y ántrax.

A. La foliculitis es una infección del folículo piloso. Con frecuencia hay lesiones múltiples, presentando el aspecto que se muestra en esta imagen.

B. Cuando la foliculitis se extiende e incrementa su tamaño forma un forúnculo.

C. Varios forúnculos confluentes forman un ántrax.

Estas lesiones son generalmente de etiología estafilocócica.

FIGURA 52-3 Hidradenitis.

La infección de las glándulas sudoríparas apocrinas situadas en las axilas, ingles, areolas mamarias y ano se denomina hidrosadenitis (golondrino). Suelen ser de etiología estafilocócica. En esta imagen se representa la inflamación de las glándulas axilares, que pueden llegar a supurar.

FIGURA 52-4 Orzuelo.

En la imagen se observa un orzuelo con supuración en el párpado inferior. Es una infección aguda estafilocócica de las glándulas sebáceas.

INFECCIONES BACTERIANAS

Foliculitis

Las infecciones de los folículos pilosos dan lugar a la foliculitis, que es una lesión eritematosa, puntiforme, en la que se acaba formando una pústula. Cuando la lesión del folículo es más profunda y extensa se denomina forúnculo. Cuando confluyen varios forúnculos contiguos se forma un pequeño absceso multiloculado denominado ántrax. Característicamente, estas infecciones están causadas por *Staphylococcus aureus* (**Figura 52-2**).

En determinadas circunstancias, como después de un baño en piscinas mal cloradas o tras depilación con cera contaminada, estas lesiones pueden estar causadas por *Pseudomonas aeruginosa*.

Hidrosadenitis (hidradenitis)

La hidrosadenitis es la infección de las glándulas apocrinas sudoríparas que se produce al obstruirse su conducto excretor. Estas infecciones se localizan en la axila, la ingle, el pezón o la zona perianal. Las de la axila son las más frecuentes (golondrino). Aparecen como masas dolorosas, que pueden formar un absceso y fistulizar. Frecuentemente recidivan y evolucionan a la cronicidad. Estas infecciones están causadas por *S. aureus* (**Figura 52-3**).

Orzuelo

El orzuelo es una infección piógena de las glándulas sebáceas del borde o de la cara interna de los párpados causada por *S. aureus*. Se presenta en forma de una protrusión ligeramente eritematosa en ocasiones purulenta. Con frecuencia recidiva (**Figura 52-4**).

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

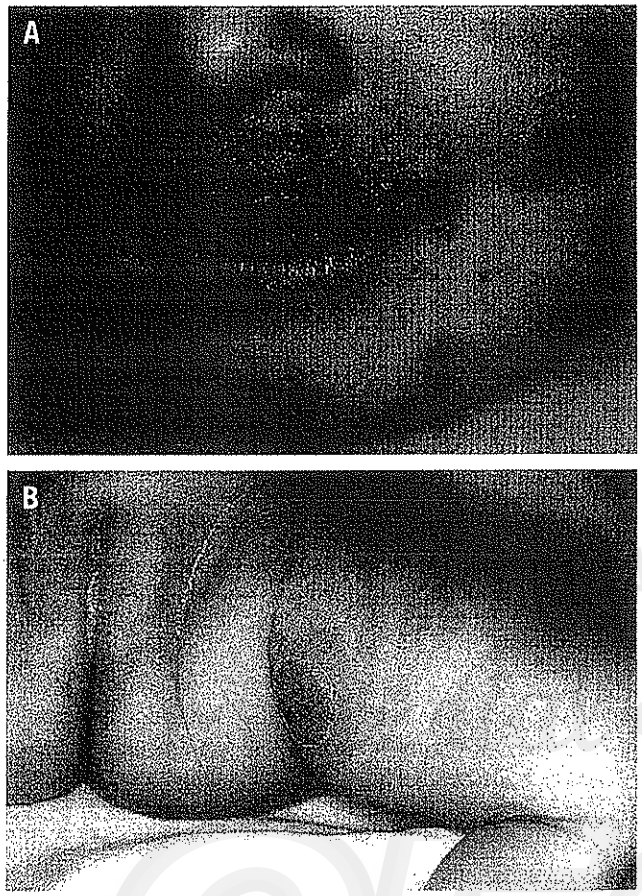


FIGURA 52-5 Impétigo.

A. El impétigo es una infección de la epidermis causada por *Streptococcus pyogenes* o *Staphylococcus aureus*. Se caracteriza por presentar lesiones múltiples de aspecto eritematoso, con vesículas que al abrirse forman costras melicéricas que se desprenden sin dejar cicatriz.

B. En ocasiones la lesión se caracteriza por la formación de grandes ampollas que se rompen con facilidad.

Impétigo

El impétigo es una infección de localización superficial, limitada a la epidermis. La lesión, que es indolora, presenta un aspecto eritematoso con vesículas que dan paso a pequeñas pústulas que se recubren de una gruesa costra de color amarillo dorado, con aspecto melicérico (de miel). Los agente causales son *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*. Estos microorganismos penetran a través de microlesiones de la piel. En algunos casos se forman grandes ampollas que están causadas por la acción local de la toxina exfoliativa de *S. aureus* que separa el estrato córneo del germinativo (**Figura 52-5** y v. **Recuadro 13-1**).

Erisipela

Las infecciones de la dermis por *Streptococcus pyogenes* dan lugar a una forma de dermatitis papuloeritematosa, denominada erisipela, que se presenta como una placa inflamatoria de rápido crecimiento, edematosa e indurada con aspecto de «piel de naranja» con bordes elevados bien delimitados que acaba descamando. La lesión es dolorosa. Se localiza preferentemente en la cara o las piernas y es más frecuente en niños y ancianos. La erisipela se acompaña de fiebre (Figura 52-6).

RECUERDA...
Staphylococcus aureus

El género *Staphylococcus* está formado por cocos grampositivos que característicamente se disponen en racimos. Son aerobios y anaerobios facultativos y no son nutritivamente exigentes. Producen catalasa, lo que les diferencia de otros cocos grampositivos como los estreptococos y los enterococos.

La especie más virulenta del género es *Staphylococcus aureus*. Cuando se cultiva en agar sangre forma colonias hemolíticas y algunas cepas sintetizan un pigmento que confiere un color amarillento a las colonias (*aureus*, del latín: dorado). *S. aureus* produce una enzima, la coagulasa, que permite su diferenciación de las demás especies del género, como *S. epidermidis* y otras que no la producen, a las que se denomina colectivamente «estafilococos coagulasa negativa». Los estafilococos pueden aislarse en el medio selectivo-diferencial de Chapman que es un agar hipersalino con manitol, en el que prácticamente solo crecen los estafilococos. *S. aureus* crece muy bien en él y da lugar a la formación de colonias amarillas de olor característico que permiten su identificación presuntiva; *S. epidermidis* y el resto de estafilococos coagulasa negativa desarrollan colonias blancas ya que a diferencia de *S. aureus* no metabolizan el manitol (v. **Figura 13-4**).

Los procesos invasivos causados por *S. aureus* como forunculosis, celulitis, bacteriemia, etc., se deben a la producción de gran número de enzimas (proteasas, lipasas, DNasas y otras) que necrosan los tejidos y destruyen a los fagocitos, en particular los polinucleares neutrófilos actuando como leucocidinas.

Los procesos toxigénicos causados por *S. aureus* se deben a la producción de diversas toxinas, como las neurotoxinas (enterotoxinas) preformadas en los alimentos, que causan un cuadro de náuseas intensas y vómitos (toxiinfección alimentaria). La exfoliatina y la toxina del shock tóxico (TSST-1), producidas desde una infección de localización cutánea causan el síndrome de la piel escaldada y el síndrome del shock tóxico, respectivamente.

El 95% de las cepas de *S. aureus* produce una betalactamasa que inactiva a la penicilina y ampicilina, por lo que las infecciones deben tratarse con cloxacilina, con amoxicilina-ácido clavulánico o con cefalotina. Las cepas resistentes a meticilina/cloxacilina (*S. aureus* resistentes a la meticilina: MRSA), han de tratarse con vancomicina (o alternativamente con linezolid o daptomicina).

Actualmente, por PCR se puede detectar *S. aureus* directamente a partir del producto patológico y conocer simultáneamente si la cepa detectada es sensible o resistente a la meticilina. Esta prueba dura 2 h con lo que se puede iniciar rápidamente un tratamiento orientado y tomar las medidas de aislamiento si es pertinente.

La infección en el acné

El acné es una retención de grasa de las glándulas sebáceas asociada a infección e inflamación. Se localiza principalmente en la cara y el dorso del tronco. Su patogenia es compleja ya que a la infección se asocian otros

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

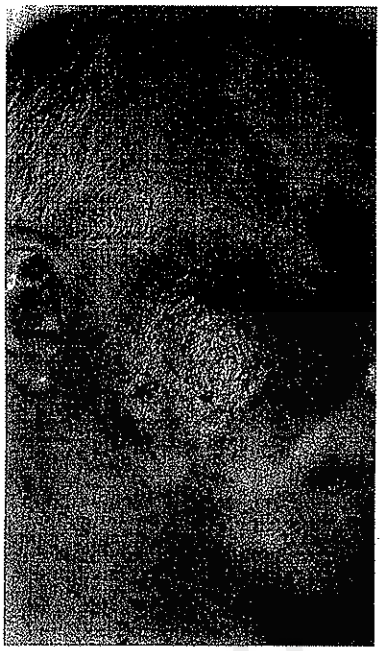


FIGURA 52-6 Erisipela.
Celulitis facial con borde bien delimitado típico de la erisipela. La erisipela es una lesión de la piel que con frecuencia afecta a la cara y es de etiología estreptocócica.

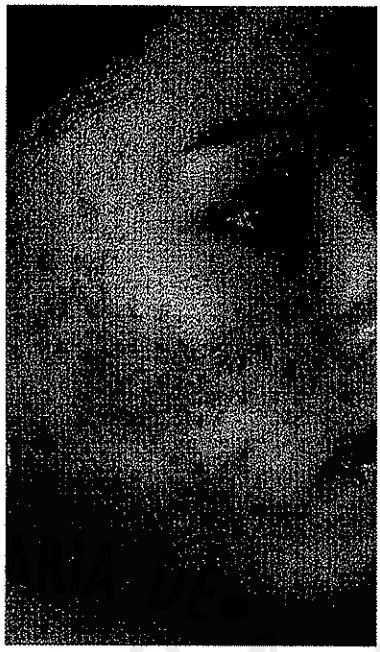


FIGURA 52-7 Acné.
En la imagen se observa una mujer adolescente afecta de acné. El acné se debe a una inflamación crónica del folículo pilosebáceo que comprende la raíz del pelo y la glándula sebácea aneja. Las lesiones presentan un aspecto multiforme pudiendo coexistir lesiones comedónicas (punto negro o comedón), lesiones eritemopapulosas y pustulosas.

factores de cuya confluencia resulta el proceso inflamatorio y las lesiones, que pueden presentar diversos niveles de gravedad (**Figura 52-7**).

La infección está causada por *Propionibacterium acnes*, que es un bacilo grampositivo, anaerobio estricto, que se encuentra normalmente en la desembocadura de las glándulas sebáceas de la piel, el cual penetra en profundidad para causar la infección.

El tratamiento antibiótico con macrólidos, clindamicina o tetraciclinas mejora las lesiones, lo que es un índice de la participación de la infección en el proceso.

Infecciones bacterianas subcutáneas, de fascias y músculos

Celulitis. Cuando la infección afecta al tejido celular subcutáneo se habla de celulitis. Generalmente es secundaria a una infección superficial (herida traumática o incisión quirúrgica infectadas, forúnculo, erisipela) o se produce por vía hematógena. La celulitis es una lesión eritematosa, edematosa, de aspecto inflamatorio cuyos bordes son difusos, mal delimitados y no están elevados. La lesión es dolorosa y el cuadro clínico puede ser grave con fiebre y afectación del estado general, particularmente cuando se acompaña de bacteriemia (**Figura 52-8**).

La celulitis está causada por diferentes microorganismos relacionados con su origen. Las de origen cutáneo están producidas por *S. aureus* y *S. pyogenes* y con menor frecuencia por otros microorganismos. En las originadas después de una intervención quirúrgica, los agentes causales dependen del lugar de la intervención, en el abdomen suelen estar causadas por *Escherichia coli*, junto a bacterias anaerobias como bacteroides o fusobacterias.

Celulitis gangrenosa, fascitis y miositis. Las infecciones del tejido celular subcutáneo (celulitis) al progresar pueden alcanzar las fascias (fascitis) y al músculo subyacente (miositis), sobre todo en zonas con mala vascularización, particularmente en las extremidades y el periné en ancianos con arteriosclerosis y diabéticos, por lo que se produce necrosis de esos tejidos (infecciones subcutáneas necrotizantes). La localización perineal se conoce como gangrena de Fournier. En ocasiones la puerta de entrada de estas infecciones no es evidente.

Estos procesos se caracterizan clínicamente por una induración eritematosa y dolorosa, que después adquiere color violeta o morado y con frecuencia aparecen signos de trombosis profunda asociada a un estado séptico grave.

Estas infecciones cuando son de origen cutáneo están causadas por *S. pyogenes* (fascitis necrotizante estreptocócica), o por asociación de *S. pyogenes* y *S. aureus*. En las formas asociadas a úlceras crónicas o a lesiones

FIGURA 52-8 Celulitis orbitaria.
La afectación del tejido celular subcutáneo puede tener localizaciones muy variadas y es de pronóstico reservado ya que puede extenderse a las fascias y al músculo subyacente.

Material de Estudio
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
CECM

intestinales la infección suele ser polimicrobiana y causada por enterobacterias como *E. coli, Klebsiella pneumoniae* y otras y bacterias anaerobias como *Peptostreptococcus, Bacteroides* y *Clostridium* entre otros; estos microorganismos producen gas, por lo que al palpar la lesión crepita (gangrena gaseosa).

Las infecciones necrotizantes del tejido celular subcutáneo causadas por *Clostridium perfringens* avanzan rápidamente por los planos de las fascias destruyéndolas (fascitis necrotizante) y afectando al músculo subyacente (mionecrosis clostridiana). Frecuentemente se acompañan de bacteriemia y shock séptico. Son infecciones muy graves, de mal pronóstico si no se actúa precozmente (**Figura 52-9**).

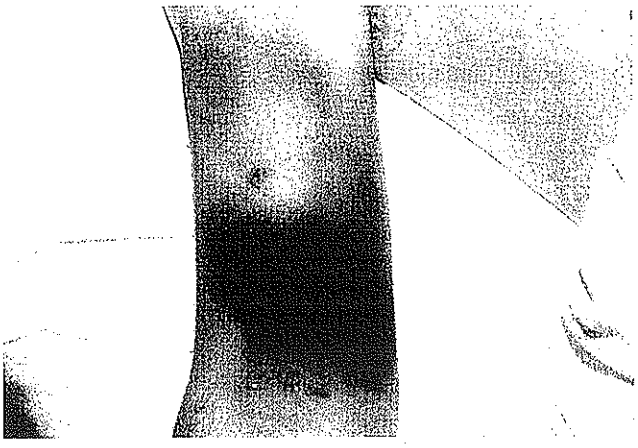


FIGURA 52-9 Gangrena gaseosa.

La gangrena gaseosa es una infección necrotizante del tejido celular subcutáneo. Los tejidos afectados pueden crepitar por la acumulación del gas generado por los microorganismos. El estado general del paciente suele ser muy grave y con signos de shock séptico en particular en las infecciones por clostridios.

Infección de las incisiones quirúrgicas

Las infecciones de las incisiones quirúrgicas pueden ser de origen exógeno o endógeno.

Las exógenas son poco frecuentes y suelen estar causadas por *S. aureus* y en menor proporción por *S. epidermidis* que generalmente provienen de la piel del paciente o del personal sanitario durante la intervención quirúrgica o los cuidados posteriores de la incisión.

Las infecciones de la incisión quirúrgica de origen endógeno se producen cuando se interviene un órgano que posee una flora normal abundante como la laringe, el esófago, el intestino o el aparato genital femenino. Son infecciones polimicrobianas causadas por la flora normal propia del territorio intervenido.

Infecciones de las úlceras de decúbito y vasculares

Las úlceras de decúbito se localizan principalmente en la región sacra y en los talones, como consecuencia de la compresión continua en esas zonas en pacientes inmovilizados. También se producen en las extremidades de pacientes con mala vascularización, como sucede en los diabéticos (pie diabético). Generalmente estas úlceras están colonizadas por muy variados microorganismos como *S. aureus*, estreptococos, enterococos, enterobacterias, *(E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis) P. aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores y bacterias anaerobias. Con frecuencia son reservorio de bacterias multirresistentes como estafilococos resistentes a la meticilina, o enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido.

Desde la úlcera las bacterias pueden difundir localmente y causar linfangitis y celulitis. Estas infecciones atendiendo a su origen son polimicrobianas con flora facultativa y anaerobia.

El tratamiento es local con antisépticos y pueden requerir desbridamiento. El tratamiento antibiótico solo esta recomendado si existe una linfangitis o celulitis concomitante.

Otras infecciones cutáneas bacterianas

Algunas infecciones de la piel y del tejido celular subcutáneo poseen una personalidad etiológica particular en función del factor que las ha producido. Así sucede en las infecciones de heridas causadas por mordeduras o arañazos, en las infecciones de heridas infectadas durante el baño en aguas libres y en infecciones cutáneas de pescaderos y carniceros relacionadas con su profesión. Los agentes causales más frecuentes en algunos de estos procesos se recogen en la **tabla 52-1**.

Toma de muestras. Diagnóstico. Tratamiento

Toma de muestras. Si las lesiones cutáneas infectadas son abiertas y el pus fácilmente accesible, como en un forúnculo, en el impétigo, en una hidrosadenitis cuando drena o en las úlceras de decúbito, el exudado o el pus se toma con un escobillón que se introduce en un medio de transporte. En las úlceras de decúbito generalmente hay flora anaerobia por lo que la muestra debe tomarse preferentemente con jeringa y procesarla con toda urgencia.

En las celulitis y miositis gangrenosas cuando son naturalmente accesibles o se intervienen quirúrgicamente la muestra debe tomarse con una jeringa para introducirla en un pequeño frasco comercializado con atmósfera anaerobia o si no se dispone de él, trasladarla en la misma jeringa con urgencia al laboratorio.

En las lesiones cerradas, como la hidrosadenitis que no ha fistulizado, la erisipela o la celulitis en los estadios iniciales, al no existir exudado accesible es imposible recoger una muestra, siendo el diagnóstico fundamentalmente clínico. En la erisipela o la celulitis, algunos microbiólogos recomiendan inyectar 0,5 ml de suero

SECRETARÍA DE Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas CECM

TABLA 52-1

Infecciones cutáneas asociadas a factores específicos

Factor específico		Microorganismos causales
Herida infectada tras baño en agua dulce (ríos, lagos, charcas)		*Aeromonas, Plesiomonas*
Herida infectada tras baño en agua de mar		*Vibrio vulnificus* y otros vibriones
Mordedura	Animal	*Pasteurella multocida, Capnocytophaga canimorsus*
	Humana	*Eikenella corrodens, Staphylococcus aureus* y estreptococos
Arañazo de gato		*Bartonella henselae, Afipia felis*
Carniceros y pescaderos		*Erysipelothrix rhusiopathiae* (erisipeloide)

fisiológico estéril en el borde de la placa eritematosa, con una jeringa tipo insulina, y reaspirarlo para practicar una tinción de Gram y un cultivo, aunque el rendimiento de esta técnica es escaso.

FIGURA 52-10 Pitiriasis versicolor.
El paciente presenta lesiones maculares acrómicas bien delimitadas, que se localizan en la espalda.

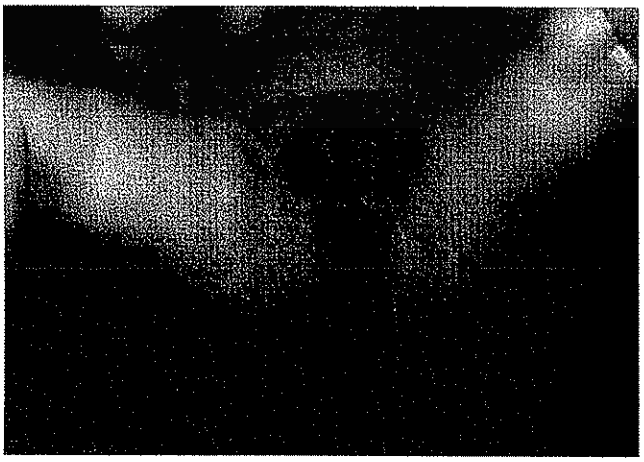


FIGURA 52-11 Eritema del pañal.
La humedad y el roce de los pañales facilitan las infecciones rebeldes por cándida, dando lugar a lesiones características como la que se muestra en esta imagen.

Diagnóstico. Las muestras de exudado o pus han de observarse al microscopio teñidas por el método de Gram y deben cultivarse en aerobiosis. En el acné, causado por *Propionibacterium acnes,* las muestras de úlceras de decúbito o vasculares y en las celulitis y gangrenas, en el que frecuentemente están involucradas bacterias anaerobias, también han de sembrarse placas con medios específicos para el cultivo de bacterias anaerobias incubadas en anaerobiosis.

Tratamiento. Dado el diverso número de bacterias causantes de infecciones de la piel y sus anexos el tratamiento debe hacerse orientado por el resultado de los cultivos y el antibiograma.

INFECCIONES FÚNGICAS

Los hongos que causan infecciones cutáneas con mayor frecuencia en nuestro medio son malassezia causante de la pitiriasis versicolor, las cándidas y los dermatofitos.

Pitiriasis versicolor

Malassezia furfur es un hongo lipofílico que produce una infección de la piel muy superficial denominada pitiriasis versicolor, caracterizada por la aparición de pequeñas máculas hipo o hiperpigmentadas en el tronco y las extremidades. La pitiriasis es un proceso frecuentemente recidivante (**Figura 52-10**).

Candidiasis

Las lesiones de la piel causadas por *Candida albicans* y otras especies de *Candida*, se producen en zonas de roce y humedad como los pliegues submamarios, la ingle (eritema del pañal en los niños y ancianos con incontinencia) o en las zonas periungueales de las manos de personas que las tienen frecuentemente húmedas. Aparecen como lesiones eritematosas más o menos exudativas (**Figura 52-11**).

SECRETOS DE Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUERDA...
Cándida

Los hongos de interés en medicina conforman tres grandes grupos, las levaduras, los hongos filamentosos y los dimórficos.

Las levaduras que causan infección a los humanos con mayor frecuencia pertenecen a los géneros *Candida, Cryptococcus y Malassezia.*

El género *Candida* posee numerosas especies, siendo *Candida albicans, C. glabrata, C. tropicalis, C. parapsilosis* y *C. krusei* las principales causantes de infecciones humanas, pero, sin duda, *C. albicans* es la más frecuente de todas ellas.

Las cándidas son hongos unicelulares (levaduras), de 5-8 micras de tamaño medio que se reproducen por división simple formando yemas características. Por el método de Gram se tiñen como grampositivas. Crecen en la mayoría de medios de cultivo bacteriológicos y en el medio de Sabouraud, que es específico para los hongos.

Las cándidas son aerobias y su temperatura óptima de incubación se sitúa entre los 28 y 35 °C. Tras su aislamiento, las diferentes especies de este género se identifican por pruebas metabólicas. La especie *C. albicans,* que es la más frecuente, puede identificarse en unas horas observando la formación de filamentos al ser incubada en suero (Prueba de filamentación en suero) (v. **Figura 25-4**).

Existen medios de cultivo cromogénicos específicos para el aislamiento de las levaduras que permiten efectuar una identificación presuntiva de las especies más frecuentes en función del color de las colonias.

Las principales infecciones causadas por cándidas son cutaneomucosas. En la piel la candidiasis se localiza en zonas de humedad y roce. Asimismo produce infecciones de la mucosa oral (muguet) y vaginal (vaginitis candidiásica). En los pacientes inmunodeprimidos puede ocasionar infecciones urinarias, pulmonares y fungemia.

Las cándidas son sensibles a los polienos (anfotericina B) a los azoles y a los triazoles así como a las equinocandinas. La adquisición de resistencia a estos antifúngicos es excepcional. En *C. albicans* se ha observado resistencia frente a los azoles, tras períodos muy prolongados de administración de estos antimicrobianos. *C. krusei* naturalmente resistente a los azoles y *C. glabrata* lo es en un porcentaje variable de casos. La utilización de medios de cultivo cromogénicos que permiten identificar estas especies facilitan el establecimiento del tratamiento empírico en pacientes con infecciones graves.

Dermatofitosis

Los dermatofitos son hongos filamentosos superiores que tan solo pueden infectar la piel, los cabellos y las uñas, debido a que requieren queratina para su desarrollo. Causan infecciones a las que se conoce como dermatofitosis y clásicamente se les ha denominado tiñas. Pocas infecciones son tan frecuentes y benignas en su pronóstico como las producidas por los dermatofitos, pero con frecuencia son lesiones crónicas que pueden llegar a ser muy molestas.

La expresión clínica de las dermatofitosis es extraordinariamente variada, dependiendo del dermatofito infectante y de la zona afectada.

Las dermatofitosis de los pies (*tinea pedis* o pié de atleta), son muy frecuentes y están causadas principalmente por *Trichophyton mentagrophytes* (var. *interdigitale*) y *Trichophyton rubrum.* Son procesos molestos y ocasionalmente de difícil curación y con frecuencia recidivantes que ocasionalmente pueden complicarse con una celulitis estafilocócica o estreptocócica.

Se localizan tanto en las zonas interdigitales donde producen grietas, como en las plantas donde dan lugar a lesiones papuloeritematosas, vesiculares o hiperqueratósicas. Algunas especies afectan a las uñas.

En nuestro medio las dermatofitosis de la piel lampiña, están causadas principalmente por *T. rubrum.* Producen lesiones papuloeritematosas anulares con el borde más activo. *Epidermophyton floccosum* y *T. rubrum* causan la tiña crural caracterizada por lesiones eritematosas y simétricas en las ingles.

Las lesiones causadas por dermatofitos zoofílicos, como *Microsporum canis,* se dan en personas en contacto con animales. Cuando afectan al cuero cabelludo causan el querion, que da lugar a una lesión inflamatoria, seudotumoral, con supuración melicérica y afectación del cabello; actualmente estas infecciones en el medio urbano son raras.

Cuando se afectan los cabellos y las uñas, estas faneras se vuelven frágiles, por lo que se rompen con facilidad.

En la figura 52-12 se muestran algunas de las lesiones causadas por dermatofitos.

En los viajeros e inmigrantes, las dermatofitosis suelen estar causadas por especies endémicas de los países de origen e inexistentes en el nuestro como se indica en la tabla 28-2.

RECUERDA...
Dermatofitos

Los dermatofitos constituyen un conjunto de hongos filamentosos superiores, cuyas hifas son finas y tabicadas y forman macroconidios y microconidios, cuyas características morfológicas son muy útiles para su identificación.

Son patógenos primarios que solo parasitan la piel, los cabellos y las uñas de los animales y el hombre, debido a requerir queratina para su crecimiento.

Pertenecen a tres géneros: *Epidermophyton (E. floccosum), Microsporum* (*M. canis* y otras especies) y *Trichophyton* (*T. mentagrophytes, T. rubrum* y otras). Algunas especies presentan una distribución universal, y otras se hallan limitadas a determinadas áreas geográficas. Su adaptación preferente al hombre o a los animales también es variable (especies antropofílicas, zoofílicas y geofílicas).

Tienen exigencias nutritivas variables, pero la mayoría crece entre 4 y 15 días en el medio de Sabouraud incubado a la temperatura óptima de 28 °C. El medio de Sabouraud glucosado con antibacterianos y actidiona (DTM, *Dermatophyte Test Medium*), constituye un buen medio selectivo para el aislamiento de los dermatofitos.

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

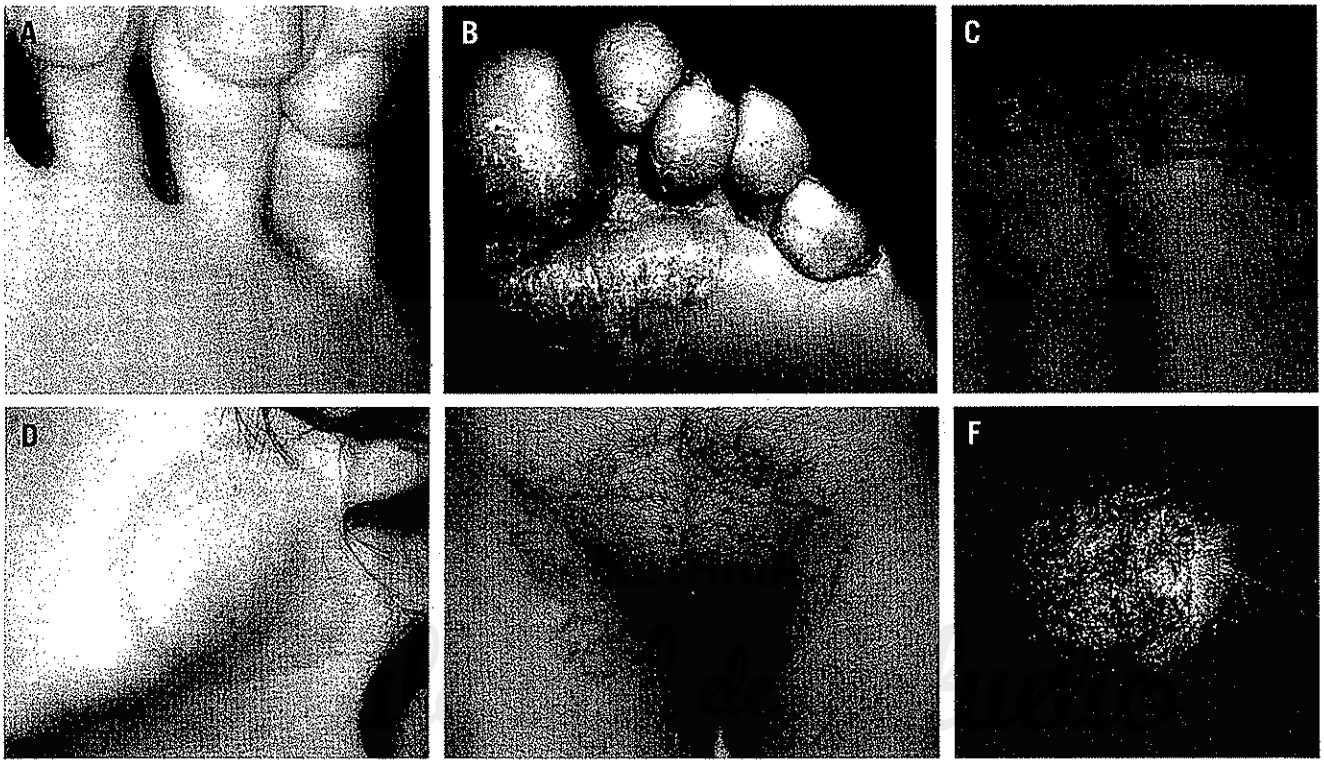


FIGURA 52-12 Dermatofitosis. Lesiones cutáneas por dermatofitos.

Los dermatofitos dan lugar a lesiones de aspecto muy variado, dependiendo de su localización y de la especie involucrada.

La afectación de los pies constituye una localización muy frecuente, rebelde y fácilmente recidivante Las lesiones varían desde grietas interdigitales hasta vesículas plantares, lesiones exudativas o secas, descamativas e hiperqueratósicas (**A** y **B**).

En **C**, la uña afectada presenta una tonalidad amarillenta, su superficie está llena de surcos y estrías y el lecho ungueal presenta una fuerte reacción hiperqueratósica.

Las dermatofitosis de la piel glabra suelen dar lugar a lesiones circinadas con el borde más eritematoso y activo (**D**).

Una de las formas características de las dermatomicosis de la piel glabra es la que se localiza en las ingles, que se conoce bajo el nombre de *tinea cruris* o eritema marginado de Hebra (**E**).

Los dermatofitos zoofílicos suelen producir lesiones muy inflamatorias y aparatosas, como el querion en el cuero cabelludo (**F**).

Toma de muestra y diagnóstico

Toma de muestras. Para el diagnóstico de la pitiriasis versicolor basta con adherir una cinta adhesiva a la lesión y retirarla inmediatamente para engancharla sobre un portaobjetos que se examinará al microscopio. Para cultivo han de tomarse escamas por raspado que se depositan en una placa de Petri.

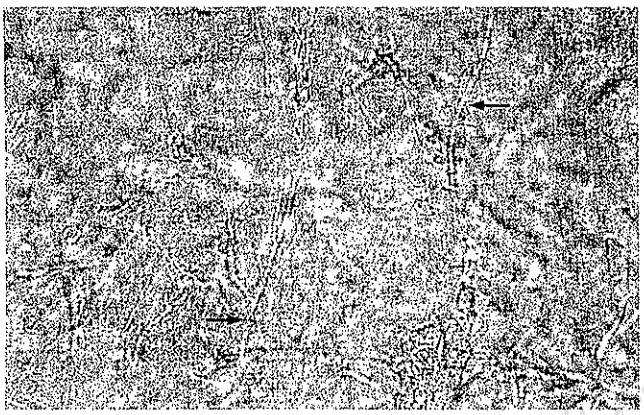


FIGURA 52-13 Filamentos de un dermatofito.

Puede observarse abundantes filamentos de un dermatofito en una muestra cutánea (preparación con KOH).

En el resto de lesiones de probable etiología micótica, cuando son exudativas o purulentas la muestra puede tomarse con escobillón que se introducirá en medio de transporte; si la lesión es seca y escamosa, como en algunas dermatofitosis, debe rasparse con un bisturí o portaobjetos estéril para recoger las escamas en una placa de Petri. Si están afectados los cabellos y las uñas, deben cortarse o rasparse respectivamente y depositar estas muestras en una placa de Petri.

Procesamiento de las muestras. El diagnóstico de la pitiriasis es clínico y puede confirmarse por microscopia (v. figura del **Recuadro 25-1**). El cultivo no se realiza sistemáticamente y requiere medios suplementados con ácidos grasos (aceite de oliva).

Ante la sospecha de una infección por cándida se practica un Gram y un cultivo en un medio cromogénico para levaduras o en el medio de Sabouraud con antibacterianos (v. **Figura 25-2** y **25-3**).

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

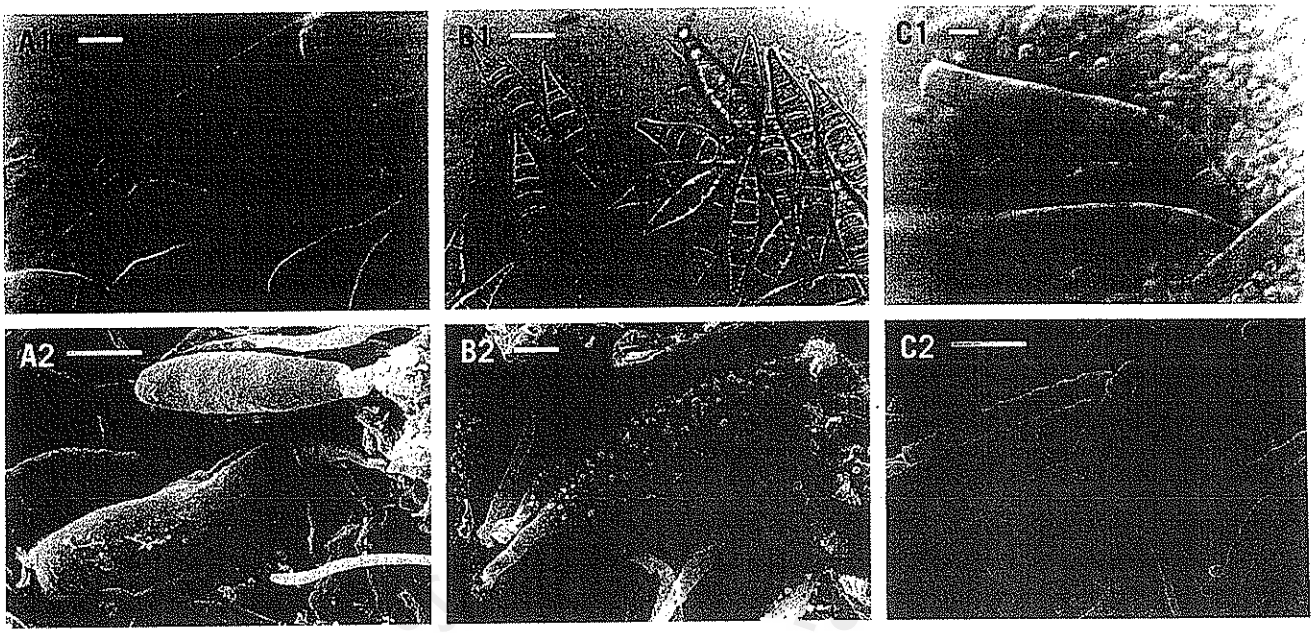


FIGURA 52-14 Macroconidios de dermatofitos.
A1 y **A2**. *Epidermophyton floccosum*. **B1** y **B2**. *Microsporum canis*. **C1**. *Trichophyton mentagrophytes*. **C2**. *Trichophyton rubrum*. Las barras indican 10 µm. **A1** y **C1**. Microscopia por contraste interdiferencial de Nomarski. **B1**. Microscopia de campo claro. **A2**, **B2** y **C2**. Microscopia electrónica de barrido.

La identificación de las levaduras se realiza mediante pruebas metabólicas.

Si se sospecha un dermatofito la observación microscópica se hace suspendiendo el pus o las escamas en una gota de una solución de potasa (KOH) puesta en un porta; la potasa disgrega las escamas y facilita la observación de los filamentos fúngicos (**Figura 52-13**). El cultivo se realiza en el medio de Sabouraud incubado a 28 °C. La identificación de los dermatofitos se efectúa mediante observación macroscópica de las colonias y microscópicas de los macro y microconidios (v. **Figuras 26-1**, **26-3** y **52-14**).

Granulomas subcutáneos

Los granulomas subcutáneos de larga evolución (semanas, o meses), que en ocasiones se presentan ulcerados o fistulizados y con trayectos linfangíticos pueden deberse a:

- La presencia de un cuerpo extraño, como una espina o una astilla, acompañado de sobreinfección bacteriana.
- Infecciones por leishmania (botón de Oriente).
- Infecciones fúngicas por *Sporothrix schenckii*, *Alternaria* u otros hongos dematiáceos causantes de feohifomicosis.
- Micobacterias de inoculación cutánea como *Mycobacterium marinum* y *M. ulcerans*.
- Infecciones por nocardia u otros actinomicetales.

Para el estudio microbiológico de los granulomas o úlceras crónicas nunca hay que tomar una muestra del exudado que pueda drenar por una fístula, sino que hay que efectuar una biopsia para realizar el examen directo y el cultivo. Obviamente, para realizar los cultivos, estas biopsias, a diferencia de las que se remiten a Anatomía Patológica, no deben fijarse. Las muestras biópsicas deben estudiarse mediante tinciones que tengan en cuenta el agente buscado, Gram (bacterias), Ziehl-Neelsen (micobacterias), tinciones argénticas (hongos) o Giemsa (leishmania) y cultivarse en el medio adecuado según la sospecha etiológica.

INFECCIONES VÍRICAS

Las infecciones víricas de la piel más frecuentes son las causadas por los virus del herpes simple 1 y 2, el de la varicela-zóster y los papilomavirus.

El herpes simple

El virus del herpes simple 1 causa infecciones en los labios y la cara y el virus del herpes simple 2 en los genitales, considerándose esta última una infección de transmisión sexual. La primoinfección por el virus del herpes simple 1, transmitido por gotitas de saliva, causa una gingivoestomatitis vesiculosa al infectar las células epiteliales de la mucosa oral, los labios y la piel de alrededor de la boca. Las lesiones aparecen preferentemente en la mucosa oral y en los labios. El virus asciende a través de los axones al cuerpo de las neuronas situadas en el ganglio del trigémino, que inerva el territorio afectado, donde permanece en latencia. Cuando se reactiva desciende a través de los axones nerviosos de nuevo al

Material de Estudio
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUERDA...
Virus del herpes simple

Los virus del herpes simple 1 y 2 pertenecen a la familia *Herpesviridae*. Son virus con DNA de doble cadena, con la cápside formada por 162 capsómeros de simetría icosaédrica y envueltos. Su tamaño oscila entre 150 y 260 nm. Entre la cápside y la envoltura hay un espacio denominado tegumento o matriz en el que hay diversas proteínas involucradas en los estadios iniciales de la replicación de los virus. En la envoltura hay glucoproteínas para la adherencia y la fusión entre la membrana del virus y la de la célula, lo que permite la entrada de la nucleocápside al interior celular.

La replicación tiene lugar en el núcleo por acción de una DNA-polimerasa codificada por el propio virus. El ensamblaje también tiene lugar en el núcleo y la envoltura la adquieren a partir de la membrana del retículo endoplásmico.

Como todos los virus con envoltura son sensibles a los agentes físicos y químicos. Se transmiten por gotitas de saliva o por contacto directo. Los virus del herpes simple persisten toda la vida en los ganglios sensitivos de los nervios que inervan la piel de las zonas afectadas durante la primoinfección, dando lugar a infecciones recidivantes.

epitelio, generalmente de los labios, para producir las vesículas características del herpes labial. Lo mismo sucede a nivel lumbar con el virus del herpes simple 2 causante de las lesiones genitales (v. **Figuras 30-2**, **30-3** y **49-6**).

La varicela y el zóster

El virus de la varicela es vehiculado por gotitas de saliva, infecta la mucosa respiratoria y causa una viremia a través de la cual se localiza en la piel dando lugar a las lesiones cutáneas generalizadas vesiculares, que aparecen en varias oleadas. Por un proceso semejante al del herpes simple, desde la piel asciende por los nervios sensitivos y permanece en latencia en el cuerpo de las neuronas de los ganglios (dorsales) de la médula espinal. Cuando el virus se reactiva desciende a través de los mismos axones nerviosos para alcanzar la piel. Las lesiones aparecen a lo largo de la metámera cutánea que es inervada por el nervio en el que se ha activado el virus, dando lugar a las vesículas características del zóster que se acompañan de un intenso dolor en el trayecto nervioso (v. **Figuras 30-4** y **30-5**).

Las verrugas y el cáncer cervical

Los papilomavirus (HPV) se clasifican en numerosos genotipos, algunos de los cuales (HPV tipo 1 al HPV tipo 4) afectan la piel produciendo las verrugas comunes que son pápulas exofíticas, hiperqueratósicas de superficie rugosa. En las mucosas se producen eflorescencias denominadas papilomas (v. **Figuras 29-3** y **29-4**).

La infección del cérvix uterino por los papilomavirus de algunos genotipos oncogénicos como el 16 y el 18 entre otros, puede causar displasia y evolucionar posteriormente a un carcinoma. Estas infecciones genitales se transmiten por contacto sexual y por tanto se consideran enfermedades de transmisión sexual.

Toma de muestras y diagnóstico. El diagnóstico del herpes simple, del zóster y de los papilomas cutáneos es clínico y raramente se requiere hacer un diagnóstico virológico, tan solo cuando las lesiones son atípicas o en caso de la infección del cérvix es necesario su estudio para confirmar la etiología de la lesión y determinar el genotipo del virus que la causa. En todo caso, para el estudio de las lesiones vesiculosas sospechosas de herpes o de varicela debe tomarse una muestra del líquido vesicular mediante una jeringa fina tipo insulina. Si la lesión está abierta, ulcerada, la muestra se toma mediante escobillón con medio de transporte virológico.

El diagnóstico de las infecciones herpéticas se hace por aislamiento en cultivo celular, por detección de antígeno por inmunofluorescencia, o del genoma vírico mediante PCR, siendo estas últimas las pruebas de elección ya que el diagnóstico por cultivo en líneas celulares (MRC-5 o A-549) es más laborioso y en el caso de la varicela lento.

Para el diagnóstico de una infección del cérvix por papilomavirus se efectúa un raspado endocervical mediante un escobillón que se introduce en un medio de transporte. Alternativamente puede obtenerse una biopsia. El diagnóstico de la infección por HPV se hace mediante una técnica de amplificación (PCR) y posterior identificación mediante sondas específicas inmovilizadas en un soporte en forma de tira de nitrocelulosa o de macrochips. Las sondas incluidas en el kit son las correspondientes a los genotipos de alto riesgo oncogénico (v. cap. 29).

Otras lesiones de la piel relacionadas con infecciones

Muy diversas infecciones sistémicas dan lugar a lesiones exantemáticas generalizadas, bien sean eritematosas como en el sarampión, la rubéola, la mononucleosis infecciosa, el herpesvirus 6, parvovirus B19, la escarlatina y las rickettsiosis entre muchas otras o vesiculares como en la varicela, comentada anteriormente. En las lesiones no siempre se hallan los virus ya que en algunas de estas infecciones son reacciones vasculíticas de los capilares cutáneos de patogenia inmunitaria.

Las úlceras (chancros) de la piel muchas veces son de origen infeccioso, así sucede en el herpes simple genital cuando se ulcera, en la sífilis (chancro duro), en el chancro blando y otras infecciones de transmisión sexual. También pueden formarse úlceras en el impétigo (ectima) y sobre granulomas subcutáneos de evolución crónica.

Material de Estudio - CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

ASPECTOS DE INTERÉS

- En algunas lesiones cutáneas como en el ántrax, la erisipela, la hidrosadenitis o el orzuelo no se produce pus o exudado accesible, por lo que no puede realizarse un cultivo. Ello comporta la instauración de un tratamiento empírico, por lo que es muy importante saber que microorganismos causan cada uno de los procesos indicados. ¿Los recuerdas?

  ¿Entre esos microorganismos hay alguno que pueda plantear problemas para el tratamiento por ser resistente?

- ¿Cómo se puede diagnosticar rápidamente una pitiriasis, una candidiasis oral o una dermatofitosis de los pies?

- El acné es un proceso muy complejo en el que la infección se suma a muchos otros factores para producir la enfermedad. ¿Qué microorganismo se halla involucrado en este proceso y qué tratamiento antibiótico se recomienda?

- La celulitis es un proceso potencialmente grave que requiere tratamiento antibiótico empírico precoz y conviene vigilar su evolución. Si en una celulitis se sospecha que su origen es cutáneo ¿qué microorganismos pueden causarla?, y si es posquirúrgica (cirugía de colon) ¿cuál puede ser su etiología?

- Un paciente que trabaja en el campo (agricultor) va a tu consulta porque tiene una lesión subcutánea nodular de 1 cm de diámetro desde hace 6 meses. Hace una semana que ha fistulizado y drena un exudado.

  En la consulta tomaste una muestra del exudado con un escobillón con medio de transporte y el resultado fue: «Se aíslan algunas colonias de *Pseudomonas aeruginosa*» y escasas de *Staphylococcus epidermidis*».

  ¿Qué tratamiento instaurarías?

- Aunque la crepitación por presencia de gas es una característica de las infecciones por clostridios (gangrena clostridiana), hay que tener en cuenta que en las infecciones por enterobacterias, incluyendo *E. coli*, también puede producirse gas (crepitación).

- Se ha solicitado un cultivo de una úlcera de decúbito de un paciente ingresado en el hospital y el resultado que ha recibido informa que: «Se aíslan abundantes colonias de *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Bacteroides fragilis* y *Prevotella bivia*». Este informe te ha llegado sin antibiograma.

  Ante este resultado ¿Qué información clínica relativa a la úlcera es necesaria para poder evaluar este resultado? ¿Qué tratamiento instaurarías? ¿Sería útil que se practicara un antibiograma de las bacterias aisladas?

- Las lesiones vesiculosas, pequeñas y dolorosas en la vulva hacen pensar en el virus del herpes simple 2. El diagnóstico suele hacerse basándose en el aspecto de las lesiones. Si por cualquier razón hubieras de confirmar la etiología ¿qué técnicas se pueden utilizar?, y si dispusieras de más de una ¿cuál es la de elección?

- ¿En una paciente a la que se ha detectado la presencia de un papilomavirus en el cérvix uterino. ¿Por qué es importante identificar el genotipo del virus?

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 53

Patología infecciosa bucodental

- Introducción
- Caries
- Enfermedades infecciosas periodontales
- Infecciones endodónticas

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM

INTRODUCCIÓN

La microbiota normal de la boca es muy abundante y diversa, no solo en su globalidad, sino que varía mucho de una zona a otra de la cavidad oral según se trate de la mucosa bucal, el dorso de la lengua, la saliva o las zonas supra e infragingivales de los dientes (**Tabla 53-1**).

Los dientes son estructuras alojadas en ambos maxilares que realizan básicamente funciones masticatorias; pero también tiene un papel importante en la fonación y la deglución dependiendo de su posición en la arcada dentaria.

En los dientes ha de distinguirse la corona, que es la parte superior del diente y la raíz. La parte coronal

TABLA 53-1
Microbiota normal de la boca

Microorganismo		Saliva	Lengua	Placa dental	Surco gingival
Aerobios y anaerobios facultativos	*Streptococcus mutans*[a,b]	+/−	+/−	++++	+++
	Streptococcus sobrinus	+	+	+++	++
	Streptococcus sanguis[a,b,c]	+++	+++	++++	+++
	Streptococcus mitis	+++	+++	++++	+++
	Streptococcus salivarius	+++	+++	+/−	+/−
	Lactobacillus[a]	++	++	+++	++
	Enterobacteriaceae (*E. coli* y otras)	+/−	+/−	−	+
Anaerobios estrictos	*Peptostreptococcus*[b]	+++	+	+++	+
	Actinomyces[c]	+	+	+++	+++
	Veillonella	+++	+++	+	+++
	Fusobacterium[b]	+	++	+++	+++
	Prevotella[b,d]	+/−	+/−	+	+/−
	Porphyromonas[b,d]	+/−	+/−	+	+/−
	Treponema[d]	−	−	+	+

[a]Bacterias cariogénicas.
[b]Bacterias asociadas a infecciones endodónticas.
[c]Bacterias asociadas a gingivitis.
[d]Bacterias asociadas a periodontitis.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

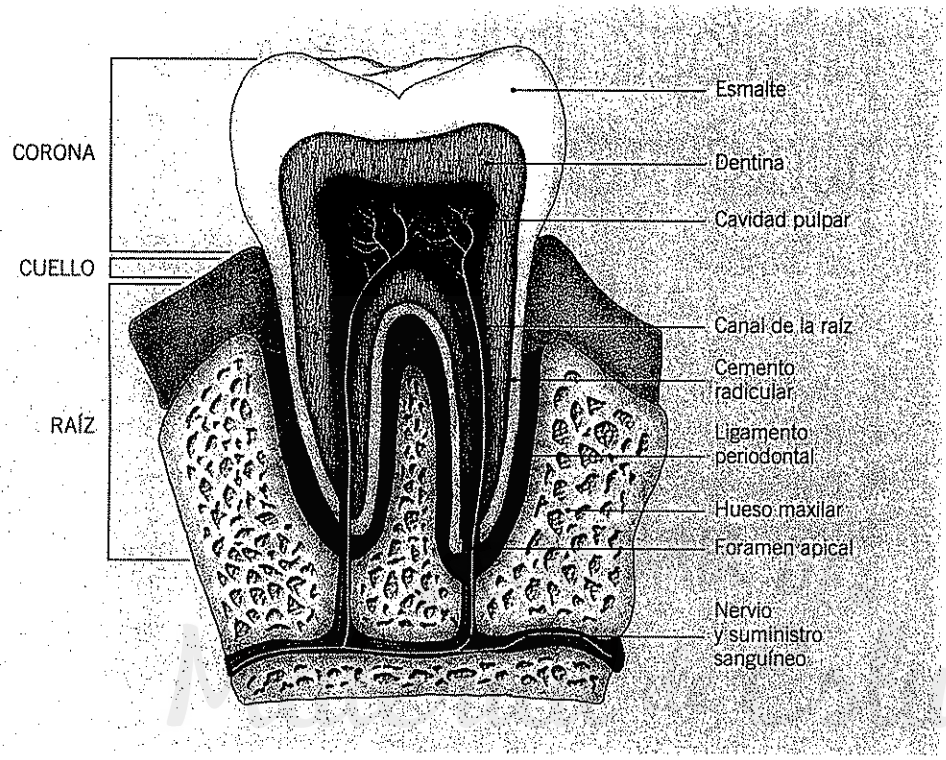


FIGURA 53-1 Estructura normal del diente.

Se muestran la estructura de los dientes y los tejidos de sostén. A través del foramen apical penetran vasos sanguíneos y nervios sensitivos hasta la cavidad pulpar.

interviene directamente en la masticación y la radicular en la fijación del diente y en la absorción u distribución de fuerzas que se generan durante esa función.

Los dientes están formados por un material duro que es la dentina que está cubierto en la parte coronal por el esmalte dental de estructura cristalina y en la parte radicular por el cemento. En el interior se encuentra la cavidad pulpar que aloja la pulpa formada esencialmente por un plexo vasculonervioso que penetra a través del foramen apical.

Las raíces de los dientes se hallan ubicadas en los alveolos de los maxilares y unidos a ellos mediante el ligamento alveolar. Una parte de los huesos maxilares y el cuello están protegidos por las encías que constituyen un tejido blando (**Figura 53-1**).

En los tejidos duros y blandos de la boca se producen una serie de procesos patológicos muy frecuentes como la caries, las enfermedades infecciosas periodontales, la infección endodóntica y las infecciones de la mucosa bucal. En el **Apéndice 53-1**, se presentan algunas de las infecciones más frecuentes de las partes blandas de la boca.

Procesos como la caries, las periodontitis y las enfermedades periodontales, cuya etiología es sin duda multifactorial, se relacionan cada vez más con la acción patógena desarrollada por alguna de las especies bacterianas de la microbiota oral y actualmente no hay duda sobre la decisiva participación microbiana en muchos de estos procesos, considerándose a algunos de ellos como verdaderas «enfermedades infecciosas transmisibles».

CARIES

La caries es una enfermedad infecciosa crónica, muy prevalente en el hombre, que se caracteriza por la destrucción localizada de los tejidos dentales duros, por acción de los ácidos producidos por los microorganismos que adheridos a los dientes configuran una biopelícula. La importancia de la caries radica en las pérdidas dentarias y en las secuelas funcionales que ocasiona (en la masticación y secundariamente en la fonación y la deglución), en los problemas estéticos que comporta y en el alto coste de su tratamiento. Además puede ser dolorosa y presentar repercusiones locales, regionales y sistémicas.

Aunque en el desarrollo de la caries intervienen diversos factores, es fundamental la formación de una biopelícula sobre el diente conteniendo bacterias cariogénicas y una dieta rica en sustratos, como la sacarosa, que pueden ser fermentados por esas bacterias para producir catabolitos ácidos a lo largo de un tiempo suficiente para desmineralizar al diente.

Las lesiones de la caries se inician con la alteración de la estructura cristalina del esmalte o del cemento, seguida de la alteración del soporte de estas estructuras y pérdida del esmalte o el cemento en la zona afectada, por lo que se forma una cavidad de tamaño variable que cuando alcanza la pulpa es muy dolorosa.

Estas lesiones se localizan en la corona (superficies lisas, libres y proximales, así como oclusales) o a nivel de la raíz (**Figura 53-2**). Aunque en la mayoría de las ocasiones evolucionan como un proceso crónico e incluso remineralizante en sus comienzos, a veces sigue

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

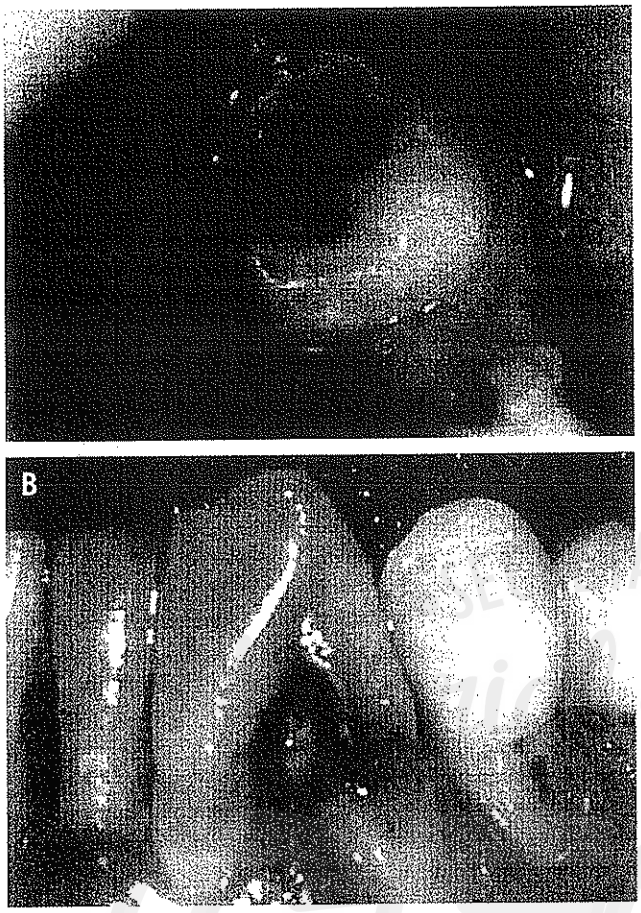


FIGURA 53-2 Caries.
A. Caries de la corona. **B.** Caries radicular.

un curso agudo en las denominadas «caries rampantes», generalmente secundarias a una disminución del flujo salival, originadas por la ingesta de medicamentos que producen sequedad bucal, radioterapia de la cabeza y cuello o síndromes como el de Sjögren. Un tipo de caries rampante es la «caries del biberón» que afecta a la dentición temporal de niños de corta edad que suelen dormir con el chupete o el biberón conteniendo sustancias azucaradas (miel, azúcar, leche condensada, zumos, etc.). En ocasiones la caries puede ser recurrente debido al tratamiento incorrecto de una lesión previa.

La microbiota cariógena está representada en especial por los estreptococos viridans del grupo mutans (sobre todo *Streptococcus mutans* y *S. sobrinus*), diversas especies de *Lactobacillus* y, en menor grado, de *Actinomyces*.

S. mutans comienza a colonizar a los niños de los 8 meses a los 4 años de edad, período que constituye la primera ventana de infectividad, de tal forma que al final de ese período entre el 25 y 75% de los niños están colonizados. La principal fuente de estos microorganismos la constituye la madre a través de la saliva. Entre los factores de cariogenicidad propios de esa microbiota, y especialmente de *S. mutans*, destacan: la capacidad de adhesión a las superficies duras a través de adhesinas y de la formación de glucanos, que son polisacáridos adherentes, así como el intenso metabolismo de los azúcares y su conversión en ácidos, sobre todo láctico, con la consiguiente consecución de un pH bajo que comporta la desmineralización del diente (pH de 4,5-5,5 para el esmalte, y ~6 para el cemento). Estas bacterias, obviamente, tienen capacidad de sobrevivir a ese pH. Además la flora cariogénica posee una cierta actividad proteolítica.

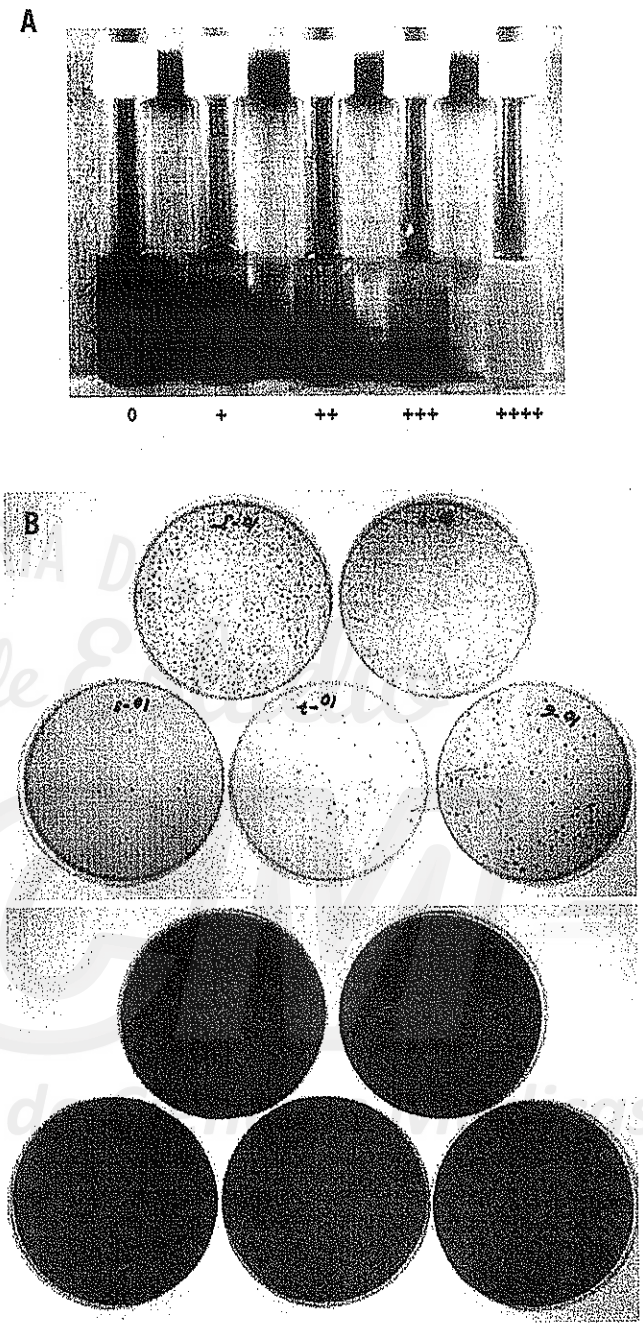


FIGURA 53-3 Prueba del Alban y recuentos bacterianos.
A. Tubos correspondientes a la Prueba de Alban. A mayor número de cruces más producción de ácidos (que difunden en profundidad, color amarillo) y mayor riesgo de caries.
B. Se observan los recuentos realizados por el método de las células viables de estreptococo del grupo mutans (agar MSB, *arriba*) y de lactobacilos (agar Rogosa-Mitchell-Wiseman, *abajo*).

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Estos factores cariógenos se verán modulados por el pH neutro de la saliva, la higiene y los hábitos dietéticos del individuo, entre otros.

El riesgo de caries se puede evaluar mediante la prueba de Alban que determina la capacidad de la saliva para producir ácidos al adicionarla a la superficie de un medio rico en glucosa y con un indicador de pH. Más útil es la determinación de los niveles de estreptococos del grupo mutans y lactobacilos mediante el cultivo y recuento a partir de una muestra de saliva estimulada. Se asocian a riesgo de caries los recuentos de estreptococos superiores a 10^6 ufc/ml y de lactobacilos a 10^5 ufc/ml (**Figura 53-3**).

La prevención se enfoca desde varias estrategias: control mecánico y/o químico de las biopelículas, fluoruros tópicos y sistémicos, selladores de fisuras y control de la dieta. Como la caries es multifactorial una vacuna tendría probablemente una utilidad limitada.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS PERIODONTALES

El periodonto es el conjunto de tejidos de sostén del diente. Está constituido por la encía, cuya porción marginal a través del epitelio de unión delimita un espacio virtual llamado surco gingival o crevicular, el tejido conjuntivo subepitelial, el ligamento periodontal, el cemento radicular y el hueso alveolar (**Figura 53-1**).

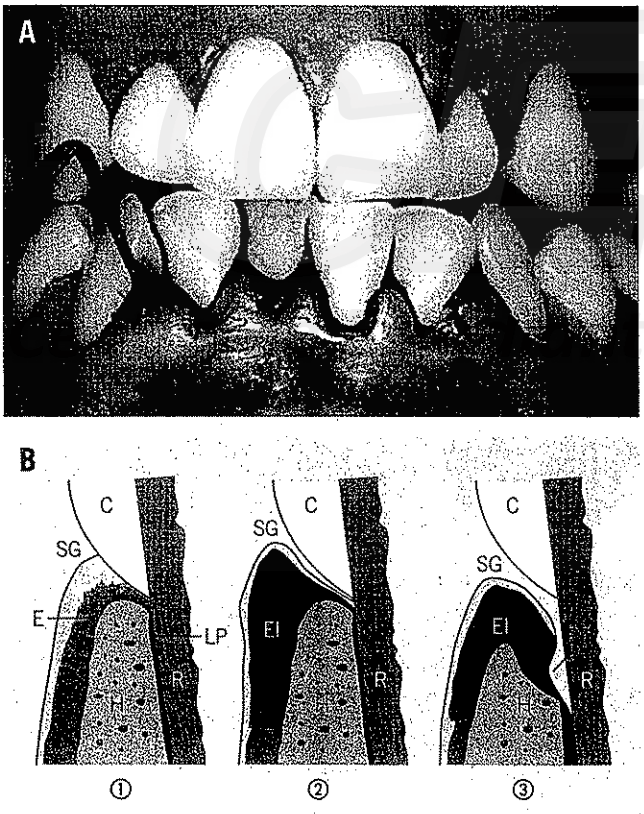


FIGURA 53-4 Gingivitis y periodontitis.

A. Gingivitis asociada a placa microbiana sin factores favorecedores.

B. Tres esquemas correspondientes a: 1. periodonto sano; 2. gingivitis, y 3. periodontitis. En la periodontitis hay invasión microbiana del surco gingival y afectación de los tejidos periodontales con formación de bolsas de pus.

BP: bolsa periodontal. C: corona. E: encía. EI: encía inflamada. H: hueso alveolar. LP: ligamento periodontal. R: raíz. SG: surco gingival.

Las enfermedades infecciosas periodontales son las gingivitis, las periodontitis y por extensión se incluyen igualmente las que tienen lugar sobre los implantes (periimplantitis). En las gingivitis solo hay inflamación de la encía, mientras que en las periodontitis el proceso inflamatorio se extiende al ligamento periodontal y al hueso alveolar, con destrucción progresiva de estas estructuras siendo una de las causas más frecuentes de la pérdida de dientes en los adultos.

Las gingivitis pueden ser específicas, producidas por un agente infeccioso patógeno primario como el virus del herpes simple 1, el virus de la varicela-zóster, cándidas y otros, pudiendo afectar en algunos casos (herpes, cándida), además de la encía, al resto de la mucosa oral (gingivoestomatitis).

Sin embargo, las gingivitis más frecuentes son las inespecíficas, asociadas a la placa (biopelícula) y al sarro acumulado en la porción gingival del diente. La encía aparece enrojecida, inflamada y sangrante de manera espontánea o al roce (**Figura 53-4**).

Son procesos benignos en los que el control mecánico y/o químico de la biopelícula es suficiente para su erradicación. En su etiología se implica mayoritariamente a bacterias anaerobias facultativas, especialmente estreptococos orales y actinomices, y en menor proporción a bacterias anaerobias estrictas como veillonela y treponemas. En ocasiones, en estos pacientes, al factor placa dental se le asocian otros factores muy variados, para alguno de los cuales no se conoce el mecanismo exacto por el que actúan, como el apiñamiento dental, que favorece la retención microbiana, el ser portadores de aparatos de ortodoncia o de prótesis, el embarazo, el empleo de anticonceptivos, la diabetes tipo I, el déficit de vitamina C, discrasias sanguíneas, y determinados fármacos como los antagonistas del calcio, antiepilépticos e inmunosupresores.

La transición de gingivitis a periodontitis se produce cuando las bacterias supragingivales colonizan el surco gingival o crevicular. Tras un proceso de selección de las bacterias debido al ambiente anóxico y a los fenómenos de antagonismo bacteriano, se configura una auténtica biopelícula o placa subgingival que está constituida fundamentalmente por bacilos gramnegativos anaerobios estrictos y facultativos que, penetran y destruyen los tejidos periodontales.

En la etiología de las periodontitis están implicados patógenos de origen exógeno como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis*, pero también puede ser el resultado de infecciones por sobrecrecimiento de bacterias comensales, oportunistas, o ciertas asociaciones sinérgicas. Hoy se sabe que estos periodontopatógenos se transmiten de forma horizontal y vertical.

Material de Estudiantes de Ciencias Médicas
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Las lesiones de periodontitis se deben a diversos factores microbianos como la producción de exoenzimas, toxinas o la activación de reacciones inmunopatológicas. También dependen de factores del paciente tanto de la predisposición genética como de falta de higiene. El conjunto de estos factores conduce a la inflamación, daño tisular, sangrado al explorar las regiones afectadas mediante sondaje, reabsorción ósea, movilidad dentaria y a la presencia de bolsas periodontales con varios milímetros de profundidad (**Figura 53-4**).

Existen diversos tipos de periodontitis: las crónicas o del adulto (ligadas especialmente a *P. gingivalis* y a una hiperrespuesta inmunológica), las de comienzo precoz o agresivas (relacionadas de forma especial con *A. actinomycetemcomitans* serotipo b y a una hiporrespuesta inmunológica) y las asociadas a procesos sistémicos. Otra forma clínica la constituyen las enfermedades periodontales necrosantes agudas ulceradas que suelen estar asociadas a gingivitis (gingivitis ulcerativa necrosante aguda) o a periodontitis; son formas agudas que cursan con dolor, sangrado y papilas gingivales cortadas horizontalmente y, aunque la microbiota más habitual la constituyen treponemas y *Fusobacterium nucleatum*, la susceptibilidad del hospedador suele ser fundamental, destacando factores como el estrés y la mala higiene bucal, el tabaquismo, el alcohol, así como enfermedades sistémicas como el sida, leucemias, neutropenia y el tratamiento inmunosupresor en el cáncer.

La infección periimplantaria es muy parecida a la de las periodontitis, con pocas diferencias etiológicas y patogénicas, con la salvedad de que en los implantes no existe el ligamento periodontal al ser osteointegrados (**Figura 53-5**).

Las complicaciones más frecuentes de las periodontitis son: la caries radicular como consecuencia de la retracción de la encía; el absceso vestibular por obstrucción de la apertura marginal de la bolsa; las lesiones endoperiodontales por paso de los microorganismos de la bolsa periodontal a la cavidad pulpar a través de conductos laterales o del foramen apical y la halitosis de origen oral (**Figura 53-6**).

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de las gingivitis y de las periodontitis es fundamentalmente clínico y en su caso radiológico; el laboratorio de microbiología puede proporcionar datos de interés ante una respuesta insatisfactoria al tratamiento o ante determinados procedimientos dentales complejos como los implantes. Pueden llevarse a cabo diversos estudios de los constituyentes del líquido gingival o mediante la detección de bacterias periodontopatógenas de las bolsas y de su sensibilidad a los antimicrobianos (por cultivo o técnicas de biología molecular). Todos estos procedimientos tienen ventajas e inconvenientes y la elección dependerá de cada caso concreto. En la actualidad no existe ninguna prueba que permita establecer categóricamente el pronóstico de estos procesos. Sin embargo, algunos datos señalan que los recuentos bacterianos pueden ser útiles. Los umbrales a partir de los cuales existe una mayor posibilidad de pérdida de inserción ósea son de 3×10^4 para *A. actinomycetemcomitans* y 6×10^6 para *P. gingivalis* y más aún si se dan combinaciones de estas especies. También parece que la persistencia de *P. gingivalis* y *P. intermedia* se asocia a recidivas o que *Tannerella forsythensis* se relaciona con fracasos de la terapéutica.

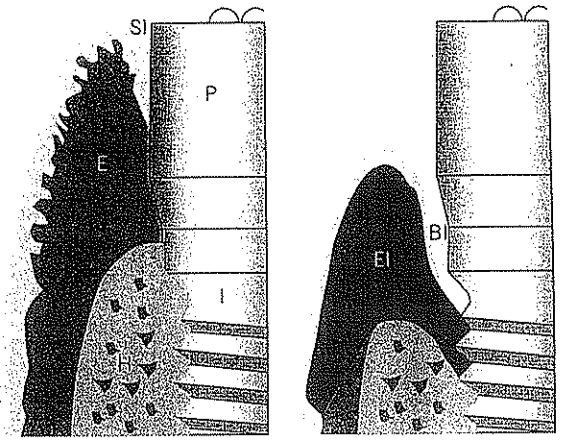


FIGURA 53-5 Implantes y periimplantitis.
A la izquierda, puede observarse un implante sano. A la derecha, se constata la existencia de una periimplantitis. Las infecciones de los implantes (periimplantitis) se asemejan a las periodontitis de los dientes naturales pudiendo formarse bolsas periimplantarias.
BI: bolsa periimplantaria. E: encía. EI: encía inflamada. H: hueso. I: implante. P: pilar. SI: surco implantario.

FIGURA 53-6 Absceso vestibular.
Se observa un absceso vestibular generalmente secundario a un absceso apical o a una periodontitis.

El tratamiento de las periodontitis y periimplantitis se basa fundamentalmente en el control de la placa, asociado, en casos concretos y de curso grave, al empleo de antibióticos por vía sistémica. La presencia de periodontopatógenos en otros ecosistemas orales plantea la necesidad, todavía en estudio, de realizar una desinfección más amplia.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

INFECCIONES ENDODÓNTICAS

Las infecciones endodónticas son las que afectan a la pulpa y los tejidos periapicales. Son procesos endógenos, biológicamente dinámicos, de etiología polimicrobiana con predominio de bacterias anaerobias facultativas y estrictas.

La pulpa vital puede verse afectada por diversas causas como lesiones de caries, infecciones periodontales, traumatismos dentarios o defectos anatómicos dando origen a la pulpitis que se clasifica en función de criterios clínicos y anatomopatológicos.(aguda o crónica, parcial o total, etc.). El acceso de los microorganismos o los productos por ellos elaborados a la cavidad pulpar puede producirse a través de los túbulos dentinarios, a partir de bolsas periodontales profundas, por traumatismos y por vía retrógrada o sanguínea, entre otras. La llegada de los microorganismos a esta cavidad originará la necrosis pulpar.

Las principales bacterias responsables de la infección pulpar pertenecen habitualmente a los géneros *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Streptococcus* (especies orales), *Capnocytophaga*, *Enterococcus* y *Staphylococcus*.

La progresión de la infección endodóntica cursa con el paso de microorganismos de la cavidad pulpar al periápice originándose la periodontitis apical o absceso periapical. Cuando ésta se cronifica da origen a un granuloma y a veces a un quiste periapical que puede derivar con frecuencia a flemones, abscesos o celulitis (**Figura 53-6**).

La difusión por contigüidad de la infección endodóntica es muy importante ya que puede dar lugar a adenopatías y adenoflemones, osteítis, empiemas sinusales, afectación del suelo de la boca o angina de Ludwig, mediastinitis y abscesos de diversos espacios anatómicos, algunos de los cuales pueden tener un pronóstico grave que en algún caso pueden poner en peligro la vida de los pacientes, siendo necesario su ingreso urgente hospitalario (celulitis rápidamente progresivas) síntomas de disnea y disfagia, fiebre superior a 38 °C, trismo intenso y afectación grave del estado general.

Es preciso señalar que las bacteriemias de origen oral son muy frecuentes, y aunque generalmente tienen un carácter transitorio y sin repercusiones clínicas, en ocasiones pueden ser causa de graves complicaciones como la endocarditis o la sepsis en los pacientes granulopénicos.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico microbiológico de las infecciones endodónticas se lleva a cabo de manera convencional mediante cultivo procurando siempre la obtención de la muestra de la zona lesionada sin contaminación de la flora bucal. Las muestras se obtienen de los conductos radiculares, fístulas, abscesos, de punciones de las tumefacciones y posteriores aspiraciones. En los protocolos de estudio de las complicaciones graves siempre hay que incluir hemocultivos.

Para el tratamiento no debe olvidarse el carácter polimicrobiano y mixto de estos procesos.

ASPECTOS DE INTERÉS

- ¿A qué bacterias se atribuye la caries dental?
- ¿Cuál es su reservorio y cuándo se produce la colonización oral por ellas?
- ¿A través de que proceso fisiopatológico se produce la caries?
- ¿Recuerdas qué es y qué características tiene una biopelícula?
- ¿Cómo se puede determinar en el laboratorio el riesgo de caries?
- ¿Qué diferencias hay entre una gingivitis y una periodontitis?
- La periodontitis se atribuye a la presencia de bacterias que actuarían como patógenos primarios de estos procesos. ¿Recuerdas qué bacteria son?
- Las infecciones endodónticas son las que afectan a la pulpa y los tejidos periapicales. ¿Qué lesiones concretas son las características de estas infecciones?

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

APÉNDICE 53-1
Algunas enfermedades frecuentes de la mucosa oral

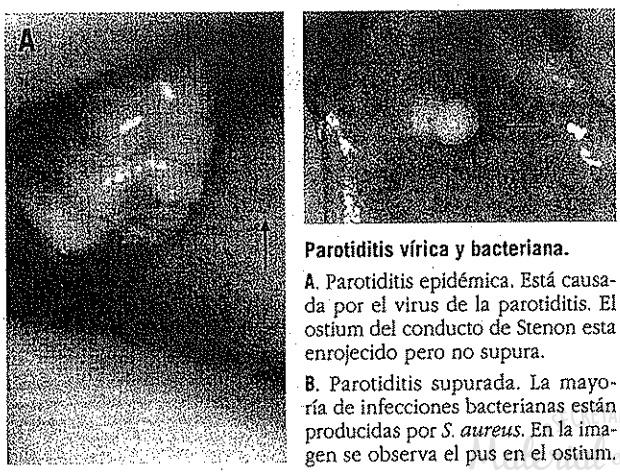
Algunas de las lesiones más frecuentes de la cavidad oral poseen una etiología compleja, en la que la infección no juega un papel prominente, como sucede en las aftas orales, que probablemente responden a un mecanismo inmunológico. En su forma más común son pequeñas lesiones eritematoulceradas discretamente dolorosas, localizadas en la parte anterior de la boca, siendo más raras en el paladar blando y la orofaringe.

Las enfermedades infecciosas más importantes de la mucosa oral están causadas por hongos y virus, en menor proporción por bacterias y excepcionalmente en nuestro país por protozoos.

Las micosis orales en la mayoría de las ocasiones están causadas por levaduras del género *Candida*. Es frecuente la existencia de factores predisponentes como la diabetes, las inmunodeficiencias, la administración de antibióticos de amplio espectro o de corticosteroides, las prótesis dentales o la sequedad bucal (xerostomía), entre otras. Las formas de presentación clínica son variadas, pueden seguir un curso agudo o crónico y ser o no dolorosas. Destacan la forma seudomembranosa o «muguet» caracterizada por la presencia de placas blancas o blancoamarillentas (v. Figura 25-1); la eritematosa con «imágenes en espejo» en la lengua y el paladar duro; la hiperplásica, caracterizada por nódulos blancos adheridos a una zona rojiza; la queilitis angular o «boqueras» que son grietas que aparecen en las comisuras labiales; la glositis rómbica atrófica que se caracteriza por una lengua depapilada en la región media y la estomatitis protésica atrófica (eritema en la zona de contacto con la prótesis). El diagnóstico es clínico y puede confirmarse por cultivo. La denominada lengua negra pilosa presenta esta coloración en el dorso lingual y a veces con hipercrecimiento papilar, se asocia a enfermedades graves y el papel de la cándida es controvertido.

La primoinfección por el virus del herpes simple 1, origina la gingivoestomatitis herpética caracterizada por la formación de lesiones vesiculares y erosivas en toda la cavidad bucal, y en las recurrencias ocasiona el herpes labial y el herpes intraoral (v. Figura 30-3).

El virus de la varicela-zóster, puede ocasionar máculas intraorales en la primoinfección (varicela) y en las recurrencias el zóster bucal, caracterizado por la aparición de vesículas múltiples y confluentes en la zona metamérica sin pasar la línea media acompañadas de dolor neurítico.



Parotiditis vírica y bacteriana.

A. Parotiditis epidémica. Está causada por el virus de la parotiditis. El ostium del conducto de Stenon esta enrojecido pero no supura.

B. Parotiditis supurada. La mayoría de infecciones bacterianas están producidas por *S. aureus*. En la imagen se observa el pus en el ostium.

Diversos serotipos de *Enterovirus* producen procesos no recurrentes, casi siempre en la edad infantil y de curso benigno, como la herpangina (similar a la gingivoestomatitis herpética, pero sin afectación de los labios y las encías) y la enfermedad mano-pie-boca (en el 60% de los casos con vesículas en las palmas, plantas y toda la mucosa oral) (v. Figura 31-5).

Las manchas de Koplick son manifestaciones precoces del sarampión a modo de un enantema gris azulado preferentemente a nivel premolar (v. Figura 32-6).

En la mayoría de los casos señalados es suficiente la clínica para realizar el diagnóstico. En ocasiones muy concretas estaría indicado el cultivo, las técnicas serológicas y de biología molecular o los estudios anatomopatológicos para descartar procesos malignos.

Los papilomavirus originan lesiones epiteliales sólidas, algunas benignas y otras neoplásicas como la verruga vulgar (genotipos 1 y 2), condilomas acuminados (genotipos 6 y 11), papiloma de células escamosas (genotipos 6 y 11) o carcinoma cervical (16 y 18).

Las infecciones bacterianas son mucho menos frecuentes. Puede aparecer el chancro de la sífilis primaria en los labios, la lengua o las encías con adenopatías satélites. Debido a la existencia de treponemas comensales en la cavidad bucal, el diagnóstico directo proporciona escaso rendimiento, siendo preferibles las técnicas serológicas. Las manifestaciones secundarias y terciarias de la sífilis, adoptan respectivamente formas de placas membranosas ulceradas y lesiones ulceronecróticas o gomas. La sífilis congénita puede traducirse en importantes malformaciones bucales que se pueden manifestar hasta dos años después del nacimiento (perforaciones palatinas, dientes de Hutchinson).

En la actinomicosis intraoral, se implican no solo especies de *Actinomyces*, especialmente *A. israelii*, sino también microorganismos pertenecientes a los géneros *Aggregatibacter*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus* y otros. Suelen existir factores predisponentes y desencadenantes como caries, implantes, mala erupción de molares y restauraciones desbordantes. El cuadro clínico no difiere de la actinomicosis cervical, localizándose la tumoración dura, leñosa y fistulizada en las encías, el paladar blando o la lengua. La tinción de Gram y el cultivo confirmarán el diagnóstico.

En la escarlatina es típica la lengua de frambuesa secundaria a una faringitis estreptocócica.

Las infecciones orales por *Leishmania braziliensis* y *L. aethiopica* (úlceras y nódulos en el paladar, úvula y mucosa yugal) son propias de América Central y del Sur; en Europa tienen carácter importado.

Las infecciones de las glándulas salivales se denominan sialoadenitis. En su etiología destacan el virus de la parotiditis causante de las paperas, enfermedad preferentemente infantil, y el citomegalovirus que las causa en cualquier edad. Suelen afectar a una o ambas parótidas, pero al presionarlas no se acompaña de salida de pus por el *ostium* del conducto de Stenon. La salida de pus se observa en los procesos de origen bacteriano causados principalmente por *Staphylococcus aureus*, principalmente en pacientes con sialolitiasis o xerostomía.

Prof.ª Pilar Baca García
Facultad de Odontología, Universidad de Granada

Dr. José Mª Liébana Cabanillas
Facultativo Especialista, Hospital de la Comunidad de Melilla

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 54

Infecciones piógenas, necrotizantes y osteoarticulares

- Introducción
- La flora intestinal y genital
- Patología y patogenia
- Topografía de las infecciones
- Diagnóstico microbiológico
- Tratamiento empírico
- Actinomicosis

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

Hay un conjunto de procesos infecciosos muy heterogéneos entre sí, tanto por su localización como por su cuadro clínico y su pronóstico, entre los que se cuentan: *1)* las infecciones de la piel, del tejido celular subcutáneo y de los músculos; *2)* las infecciones abdominales y genitales, y *3)* las infecciones de las incisiones quirúrgicas; la mayoría de todas estas infecciones están causadas por bacterias denominadas «bacterias piógenas», que dan lugar a la formación de pus y/o necrosis de los tejidos. Entre estas bacterias están *Staphylococcus aureus*, el estreptococo betahemolítico del grupo A *(Streptococcus pyogenes)*, los enterococos, las enterobacterias como *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Proteus* y diversas bacterias anaerobias como bacteroides, eubacterias y clostridios.

Muchas de estas infecciones, como las cutáneas y las del tejido celular subcutáneo, han sido descritas en otros capítulos; en este se presentan las localizadas en la proximidad del tubo digestivo y del aparato genital causadas por la flora procedente de esos territorios. En realidad, la mayoría de estas infecciones son consecuencia de la ruptura de la pared del tubo digestivo o de la vía genital por procesos patológicos o intervenciones quirúrgicas, seguida de la salida del contenido de esos órganos en el que hay una flora extraordinariamente abundante y variada.

LA FLORA INTESTINAL Y GENITAL

La flora normal de la cavidad orofaríngea, del tubo digestivo y en menor proporción de la vagina, es una flora mixta formada por bacterias aerobias y anaerobias facultativas y bacterias anaerobias estrictas.

Los principales componentes de la flora del tubo digestivo son las bacterias anaerobias estrictas entre las que destacan los cocos grampositivos como *Peptostreptococcus*, bacilos gramnegativos como *Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas* y *Fusobacterium*. Entre los bacilos grampositivos no esporulados destacan *Lactobacillus, Propionibacterium* y *Eubacterium* y entre los bacilos grampositivos esporulados los pertenecientes al género *Clostridium*. La flora facultativa (es decir, aerobia y anaerobia facultativa) está formada por *Escherichia coli, Proteus mirabilis,* enterococos y otras bacterias.

En el colon, donde la flora es más abundante, existen en conjunto alrededor de 10^{11} bacterias por gramo de heces y la flora anaerobia estricta se halla en una concentración unas 1.000 veces superior a la de la flora facultativa.

En la vagina la concentración bacteriana es mucho menor y se hallan lactobacilos, junto a *E. coli*, enterococos y algunas bacterias anaerobias *(Peptostreptococcus, Bacteroides, Prevotella)*.

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

Las procesos a los que hace referencia este capítulo incluyen las infecciones de las celdas peribucales y perifaríngeas (submaxilares y retrofaríngea), la mediastinitis y las peritonitis.

Los factores desencadenantes de estas infecciones, que se producen en la proximidad de la boca del tubo diges-

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 54-1

Patogenia de las infecciones polimicrobianas

Las bacterias aerobias y anaerobias facultativas, como las enterobacterias (*Escherichia coli* y otras) y los enterococos, junto a las numerosas bacterias anaerobias no esporuladas, como *Peptostreptococcus, Bacteroides, Eubacterium* y otras que forman parte de la flora normal de la boca, el intestino y la vagina humana, carecen de poder patógeno primario, por lo que no causan infecciones si no hay una salida bacteriana masiva hacia un territorio contiguo que normalmente es estéril.

Es lo que sucede, por ejemplo, en las infecciones del suelo de la boca tras cirugía bucal complicada, en el mediastino (mediastinitis) por ruptura del esófago, o en el peritoneo (peritonitis) por ruptura traumática o neoplásica del intestino o por fallo de una sutura tras una operación quirúrgica intestinal o bien por contigüidad en una apendicitis o una diverticulitis. También se producen en la mujer por el ascenso de la flora genital a la pelvis.

Aunque se han descrito diferentes factores de virulencia en *E. coli* y en *Bacteroides fragilis*, no se conoce con precisión si el hecho de que se detecten con mayor frecuencia en las infecciones abdominales y como causantes de bacteriemia se debe a que tienen una mayor capacidad patógena o simplemente a su mayor abundancia en el intestino.

Estas infecciones, por razones obvias, son generalmente polimicrobianas; en ellas frecuentemente se hallan involucradas decenas de especies de bacterias anaerobias y también bacterias facultativas presentes en la boca y en el tubo digestivo.

Este hecho es muy importante por varias razones, la primera es que resulta imposible en estos casos aislar e identificar en el laboratorio todas las bacterias causantes de la infección, que pueden ser varias decenas y por tanto no se puede efectuar un antibiograma de todas ellas. En segundo lugar la existencia de una sinergia patogénica entre las bacteria facultativas con las bacterias anaerobias hace que la limpieza quirúrgica y el tratamiento antibiótico, al disminuir la carga bacteriana, aunque no erradique absolutamente todos los microorganismos presentes, disminuya la actividad sinérgica y facilite la curación.

Por ello la limpieza quirúrgica es absolutamente imprescindible y el tratamiento antibiótico empírico aunque no cubra toda la flora si es activo sobre un número significativo de bacterias suele resultar eficaz.

tivo o del aparato genital femenino suelen ser una perforación traumática, neoplásica o acaecida tras una intervención quirúrgica que permite la salida de abundantes bacterias, dando lugar a infección en las zonas contiguas. Los factores característicos de estos procesos infecciosos causados por bacterias de la flora normal, son la abundancia de la contaminación bacteriana, la invasión de un territorio normalmente estéril y la sinergia patogénica entre las diferentes especies bacterianas (**Recuadro 54-1**).

En la mujer las infecciones pélvicas de origen genital pueden tener esa misma patogenia traumática, neoplásica o quirúrgica, causando endometritis o peritonitis, pero muy frecuentemente pueden ser ascendentes a partir de infecciones vaginales o endocervicales dando lugar a la denominada enfermedad pélvica inflamatoria (v. **Recuadro 49-1**).

TOPOGRAFÍA DE LAS INFECCIONES

Infecciones retrofaríngeas y del suelo de la boca

La mayoría de las infecciones retrofaríngeas y del suelo de la boca se originan a partir de las infecciones periodontales, pero también pueden originarse de otras infecciones de cavidad oral o de faringoamigdalitis, desde donde los microorganismos difunden hacia la retrofaringe o a las celdas del suelo de la boca. Esta infecciones también pueden ser secundarias a intervenciones quirúrgicas en esta región.

Generalmente son infecciones polimicrobianas causadas por bacterias anaerobias como *Peptostreptococcus, Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas* y *Fusobacterium*. Tienen un pronóstico grave. Entre ellas destacan infecciones que se producen en suelo de la boca, en el espacio sublingual o submaxilar (angina de Ludwig). Particularmente grave es la tromboflebitis infecciosa de la yugular (síndrome de Lemierre) que se produce a partir de abscesos o flemones latero o retrofaríngeos. En este proceso que se acompaña generalmente de bacteriemia, está frecuentemente involucrado *Fusobacterium necrophorum*.

Mediastinitis

La mediastinitis y el absceso periesofágico son de pronóstico muy grave, aparecen tras ruptura esofágica como consecuencia de neoplasias, heridas o intervenciones quirúrgicas.

Peritonitis

Se denomina peritonitis primaria a la que aparece sin un factor local promotor evidente. Clásicamente se consideran dos tipos de peritonitis primaria, la de los niños cuya incidencia ha disminuido en los últimos años, y la peritonitis primaria del cirrótico, producida probablemente por translocación de bacterias de la flora intestinal al peritoneo. Estas infecciones son monomicrobianas y están causadas por neumococo u otros estreptococos en los niños y por *E. coli*, otras enterobacterias y enterococos en los cirróticos.

Las peritonitis secundarias son consecuencia de una perforación intestinal por un traumatismo, por una neoplasia o tras una intervención quirúrgica del tubo digestivo o de las vías biliares. Estas peritonitis en ocasiones diseminadas por todo el peritoneo pueden acabar localizándose para formar abscesos subfrénicos, pélvicos, o retroperitoneales.

Generalmente, son polimicrobianas, incluyendo bacterias anaerobias como peptoestreptococos, bacteroides, prevotela, porfiromonas, fusobacterias y eubacterias, así como bacterias facultativas como las enterobacterias y los enterococos.

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Infecciones de los órganos sexuales femeninos

Cervicitis. Puede asociarse a vaginitis y tiene una etiología variada, la mayoría a cargo de microorganismos de transmisión sexual como el gonococo, la clamidia o las tricomonas (v. cap. 49).

Endometritis, salpingitis, anexitis y peritonitis pelviana. Estas infecciones se producen por vía ascendente generalmente a partir de una cervicitis. Pueden afectarse una o más de esas estructuras (endometrio, trompas, ovarios) y si el proceso alcanza el peritoneo se conoce como enfermedad pélvica inflamatoria. Puede ser monomicrobiana, causada por clamidia o gonococo o polimicrobiana por flora genital aerobia y anaerobia incluyendo bacterias involucradas en la vaginosis.

Endometritis posparto y asociada a DIU. Las endometritis pueden darse en pacientes en las que la labor de parto ha sido de larga duración y finalmente se efectúa una cesárea. Están causadas por flora mixta aerobia y anaerobia de origen genital. Tras un aborto acaecido o realizado sin medidas de asepsia (aborto séptico) puede producirse una endometritis por clostridios (gangrena gaseosa), generalmente acompañada de sepsis de pronóstico gravísimo (shock con coagulación intravascular diseminada). Las infecciones pélvicas no son excepcionales en pacientes portadoras de un dispositivo intrauterino. Pueden iniciarse por una cervicitis o endometritis y están causadas por la flora mixta de origen genital o por actinomices.

Bacteriemia. Las bacteriemias secundarias a estas infecciones piógenas tienen, lógicamente, una etiología variada y en ocasiones polimicrobiana (2 o 3 especies), pero la especie que se aísla con más frecuencia es *Bacteroides fragilis*.

Abscesos pulmonares, peritoneales, hepáticos y cerebrales

Cuando se produce una aspiración de las secreciones bucofaríngeas como consecuencia de la pérdida de la conciencia o de trastornos de la deglución, la flora mixta de la boca causa infecciones pulmonares que con frecuencia son necrotizantes y evolucionan hacia la formación de un absceso (v. **Figura 20-4**). Algunos abscesos pulmonares se producen por vía hematógena y son monomicrobianos y frecuentemente causados por estafilococo.

Los abscesos peritoneales constituyen con frecuencia la evolución final de una peritonitis secundaria difusa de origen intestinal como las indicadas anteriormente.

Los abscesos hepáticos y pancreáticos suelen originarse a través de la vía biliar. Los abscesos hepáticos están causados principalmente por *E. coli*, estreptococos viridans y bacteroides entre otros, de modo que las bacterias anaerobias están presentes entre el 15 y el 30% de los casos y entre el 20 y el 50% de estos abscesos son polimicrobianos (**Figura 54-1**).

FIGURA 54-1 Abscesos hepáticos.
En la tomografía computarizada se observan múltiples nódulos hipodensos en el lóbulo axial hepático derecho.

En los abscesos hepáticos se han señalado dos agentes con perfil propio relacionado con la clínica y con su gravedad que causan infección monomicrobiana: las cepas hipermucoides de *Klebsiella pneumoniae* y *Entamoeba histolytica*.

Otras infecciones de etiología mixta

Las infecciones mixtas aerobias y anaerobias también son características de otros procesos infecciosos, como la vaginosis, el absceso cerebral, las úlceras de decúbito y las infecciones de las incisiones quirúrgicas. Son procesos muy heterogéneos por su patogenia y su clínica que han sido descritos en otros capítulos.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Toma de muestras

Las muestras que deben tomarse en estos procesos supurados o necrotizantes son el pus o el exudado que se produce en el lugar de la infección. En ocasiones la muestra es fácil de tomar como sucede en una herida quirúrgica infectada, pero en otros casos se produce en una zona de difícil acceso como un absceso hepático o cerebral.

Las muestras deben tomarse con la precaución de que no contacten con el aire, ya que el oxígeno es letal para las bacterias anaerobias. El exudado o pus debe aspirarse con una jeringa, introduciéndolo en un pequeño frasco estéril en cuyo interior no hay oxígeno, adecuado para el transporte de anaerobios. Estos frascos están comercializados. Si no se dispone de ellos puede dejarse el pus en la jeringa y trasladarla de modo urgente al laboratorio. Es muy importante evitar pincharse con la aguja durante estas manipulaciones, por ello una vez obtenida la muestra la aguja debe desecharse a un reci-

SECRETARÍA DE... Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 54-2

Un peligro a evitar: ¡pincharse!

Los pinchazos accidentales, que son relativamente frecuentes entre el personal sanitario, son una fuente de infecciones como las hepatitis B y C y el sida, y en el mejor de los casos una causa de angustia hasta que se descarta la posible infección. Para evitarlos hay que seguir unas normas muy estrictas para la manipulación de las jeringas.

En el contexto de la toma de muestras de pus o de sangre con una jeringa para estudios de laboratorio, inmediatamente después de obtenida la muestra es imprescindible desechar la aguja con enorme cuidado a un recipiente adecuado a prueba de instrumentos punzantes. La jeringa, ya sin aguja, debe taparse con su capuchón de plástico. Por tanto, después de efectuada la toma de una muestra ¡nunca! se debe volver a poner el capuchón a una jeringa sin haber desechado previamente la aguja a un recipiente adecuado.

piente específico para esta función y tapar la jeringa sin aguja con el capuchón (**Recuadro 54-2**).

A pesar de que existen escobillones con medio de transporte para anaerobios, no son recomendables porque la viabilidad de estas bacterias en ellos no es adecuada, excepto que no pueda tomarse la muestra de otra manera.

En los casos en que el foco no es accesible, como en los abscesos periesofágicos, subfrénicos o cerebrales cerrados, si no existe indicación terapéutica de drenaje, debe valorarse las ventajas de una toma cruenta de la muestra en relación a un tratamiento médico empírico.

Procesamiento microbiológico

Examen directo. El examen directo es muy importante en estas muestras. La tinción de Gram es muy orientadora permitiendo sugerir la presencia de una flora monomicrobiana o polimicrobiana con componente anaerobio, ya que la morfología de las bacterias anaerobias suele ser bastante característica, lo que indica que el tratamiento empírico deberá cubrir este grupo bacteriano (**Figura 54-2**).

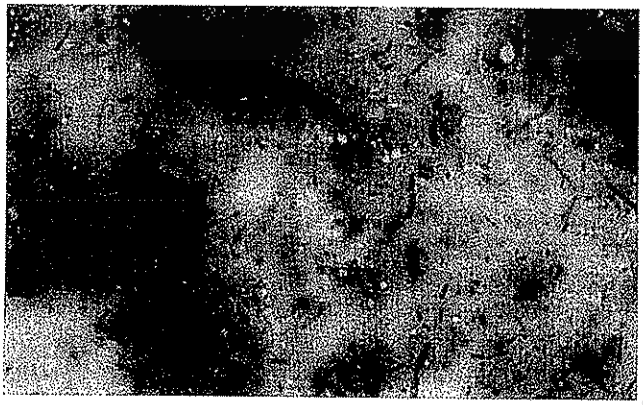


FIGURA 54-2 Peritonitis. Tinción de Gram.

Peritonitis tras un fallo de sutura después de una intervención de colon. Se observa una abundante flora polimicrobiana formada, sin duda, por bacterias facultativas y anaerobias estrictas de origen fecal.

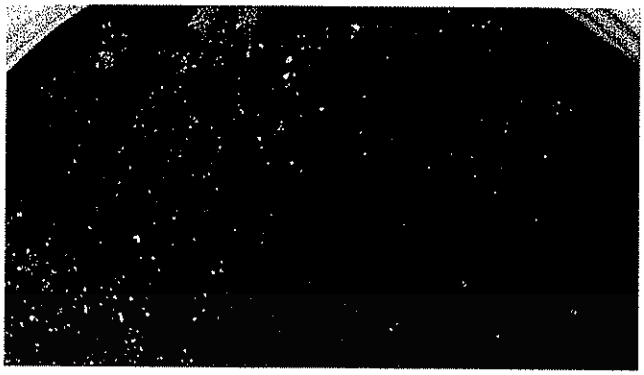


FIGURA 54-3 Cultivo de una supuración polimicrobiana abdominal.

El exudado abdominal se cultivó en una placa de agar sangre enriquecida con hemina y vitamina K a la que se añadió gentamicina, que la hace selectiva para las bacterias anaerobias.

Tras su incubación en atmósfera anaerobia durante 3 días se observa el crecimiento de diversas bacterias anaerobias pigmentadas (melaninogénicas) *Prevotella* y *Porphyromonas* y no pigmentadas como *Bacteroides* y *Fusobacterium*.

Cultivo. En las infecciones mono o polimicrobianas (2-3 microorganismos) el cultivo tiene como objetivo aislar, identificar y practicar un antibiograma de las bacterias involucradas en el proceso. Cuando se sospecha la existencia de una bacteriemia debe efectuarse un hemocultivo.

En las infecciones polimicrobianas, debido al gran número de microorganismos presentes es imposible su aislamiento individualizado y por tanto es imposible el estudio de la sensibilidad de cada uno de ellos a los antimicrobianos.

El cultivo de las supuraciones o exudados que por el Gram parecen ser polimicrobianas tiene como objetivo:

- Confirmar la existencia de una flora polimicrobiana.
- Adquirir una idea de los principales componentes de la flora aerobia (*E. coli*, pseudomonas, enterococo, etc.).
- Constatar la participación de las bacterias anaerobias en el proceso.
- Descartar la presencia de bacterias multirresistentes.

Con esta información debe instaurarse un tratamiento empírico (**Figura 54-3**).

TRATAMIENTO EMPÍRICO

El tratamiento de estas infecciones cuando son monomicrobianas se hace basándose en los datos del antibiograma. Sin embargo debe tenerse en cuenta que son en su mayoría polimicrobianas, causadas por flora aerobia y facultativa (enterobacterias, pseudomonas, enterococo, etc.) y anaerobia estricta (bacteroides, eubacterias, clostridios, etc.). En estas infecciones polimicrobianas no se puede realizar un antibiograma a las decenas de microorganismos aislados, por lo que hay que cubrir empíricamente ambos grupos de microorganismos.

En su caso, puede investigarse la presencia de bacterias multirresistentes como *Staphylococcus aureus*, resistente a

CECIM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

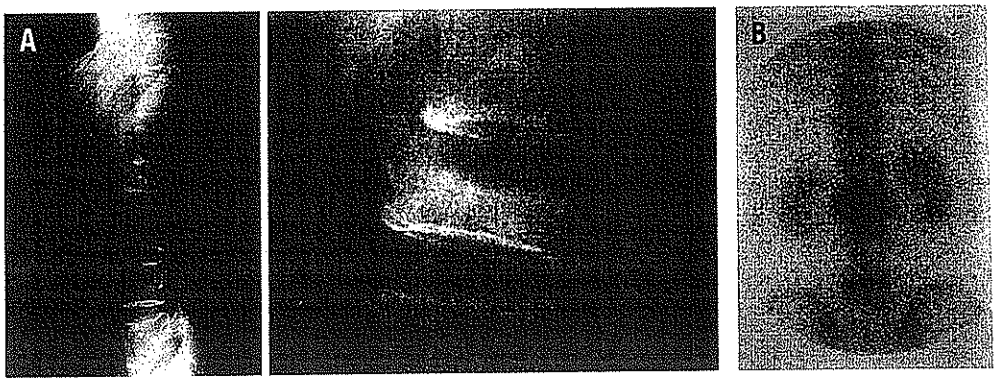


FIGURA 54-4 Espondilitis.
A. Radiografía simple de columna lumbar. Se visualiza el colapso del cuerpo vertebral de L2 con aumento de la densidad del mismo.
B. Estudio gammagráfico de la columna vertebral donde se observa una hipercaptación de L2.

RECUADRO 54-3
Osteomielitis y artritis

Las infecciones de los huesos y las articulaciones responden a tres perfiles:

1. Las hematógenas, en las que el microorganismo llega al hueso o a la articulación por vía sanguínea desde una puerta de entrada.
2. Las consecuentes a heridas traumáticas o las que se producen desde infecciones contiguas.
3. Las que se instauran sobre prótesis articulares.

Las osteomielitis pueden evolucionar de forma aguda o crónica. Las osteomielitis causadas por estafilococo u otros microorganismos piógenos después de una fase aguda pueden evolucionar a la cronicidad. Otras bacterias como el bacilo de Koch o las brucelas pueden dar lugar a osteomielitis que tienen desde el inicio una evolución subaguda.

Osteomielitis y artritis hematógenas

Las infecciones de los huesos y articulaciones pueden producirse como consecuencia de una diseminación hematógena de una bacteria o un hongo desde un foco distante, cutáneo u otro. En ocasiones el foco es desconocido. Se observan fundamentalmente en niños y adolescentes afectando a los huesos largos y en los adultos se localizan principalmente en la columna vertebral. Suelen ser monomicrobianas y generalmente producidas por *Staphylococcus aureus*.

En el período perinatal están causadas principalmente por estreptococo del grupo B, *E. coli* y neumococo.

En la tuberculosis y la brucelosis se puede producir una osteomielitis hematógena, preferentemente de localización vertebral (espondilitis) de evolución subaguda o crónica, aunque en la actualidad son poco frecuentes (Figura 54-4).

En los adictos a drogas por vía parenteral las osteoartritis están causadas por *S. aureus, Candida* spp. o por *P. aeruginosa*, microorganismos que son inoculados con la droga contaminada. En estos casos las lesiones óseas se localizan principalmente en las vértebras, la sínfisis del pubis, la articulación esternoclavicular, costocondral, en el hombro, y en la articulación coxofemoral.

Osteomielitis tras fracturas abiertas y por contigüidad

Cuando se contamina una fractura abierta, las infecciones óseas pueden estar causadas por diversos microorganismos con predominio de *S. aureus, P. aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos aerobios.

Las infecciones por contigüidad son relativamente frecuentes en pacientes con úlceras sacras siendo en estos casos de etiología polimicrobiana.

Las infecciones óseas por contigüidad también se producen en los micetomas.

Infección de las prótesis articulares

Un capítulo importante del apartado de las artritis y osteomielitis lo constituye el de las infecciones de las prótesis articulares y de las placas metálicas para la fijación del hueso tras fracturas u otras causas. Estas infecciones que se adquieren durante la intervención se clasifican en precoces y tardías.

Las precoces aparecen durante el primer mes después de su colocación y suelen estar causadas por *S. aureus* y *S. epidermidis* y con menor frecuencia por enterobacterias y pseudomonas.

Las tardías aparecen después del mes de su colocación, son infecciones adquiridas durante la intervención para la colocación de la prótesis que se manifiestan tardíamente causadas por microorganismos como *S. epidermidis, Propionibacterium acnes* y otros, capaces de desarrollar biofilms. Estas infecciones tardías también pueden producirse por la llegada de microorganismos por vía hematógena y en este caso duelen estar causadas por *S. aureus* y estreptococos.

Las infecciones de las prótesis tienen un pronóstico reservado debido a que muchas veces no curan con la antibioticoterapia y son tributarias de drenaje y limpieza quirúrgica y en casos refractarios de sustitución de la prótesis.

Diagnóstico microbiológico

Toma de las muestras. En las artritis con exudado o colección purulenta intraarticular, habitualmente es fácil obtener el material por punción para examen directo o cultivo.

En las osteomielitis cerradas es más difícil y debe evaluarse las ventajas y los inconvenientes de hacer una toma cruenta del pus óseo, estando especialmente indicada en la espondilodiscitis del adulto. En todas las artritis y osteomielitis agudas debe tomarse una muestra de sangre para hemocultivo.

Procesamiento de las muestras. El pus o exudado se examina teñido por el método de Gram. Si se sospecha la etiología tuberculosa se efectuará la tinción de Ziehl-Neelsen.

Los cultivos deben hacerse en medios convencionales como el agar sangre, incubado en aerobiosis y anaerobiosis, aunque las osteomielitis por bacterias anaerobias son muy raras. Si se sospecha la etiología tuberculosa o brucelar deben incluirse los medios de cultivo adecuados (tuberculosis: Lowënstein-Jensen o Middlebrook 7H11 y brucelosis: un medio bifásico del tipo Castañeda).

Una prueba de la tuberculina negativa en un paciente que no esta inmunodeprimido permite descartar con aceptable fiabilidad la tuberculosis. Una serología de brucela negativa en la práctica descarta esta etiología. En la actualidad, la tuberculosis es una enfermedad relativamente frecuente pero la brucelosis en el medio urbano es excepcional.

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

la meticilina (MRSA), bacilos gramnegativos productores de betalactamasas de espectro extendido, pseudomonas multirresistentes, etc., para orientar el tratamiento. Entre los antibióticos anaerobicidas destacan la amoxicilina-ácido clavulánico, la cefoxitina, los carbapenémicos y el metronidazol, así como la clindamicina. Los tres primeros también son activos frente a la flora aerobia y facultativa.

No ha de olvidarse que la limpieza quirúrgica o el drenaje suele ser el remedio cardinal para estas infecciones.

Osteomielitis y artritis

La osteomielitis y la artritis son infecciones de los huesos y de las articulaciones que pueden producirse por vía hemática o tras una fractura abierta que permite la contaminación exógena del hueso o de la articulación. Algunas osteoartritis se producen por contigüidad, como sucede en los micetomas y otras infecciones próximas a los huesos. También se infectan con frecuencia variable las prótesis articulares.

Las infecciones hematógenas, incluyendo la espondilitis, están causadas por *Staphylococcus aureus* y *Mycobacterium tuberculosis* entre otros (**Figura 54-4**). Las infecciones de las fracturas abiertas están producidas por diversos microorganismos como estafilococos, pseudomonas, bacilus y otros procedentes de la piel o del medio ambiente. Las infecciones por contigüidad dependen del agente que está produciendo la infección en las partes blandas desde donde las bacterias han alcanzado al hueso o a la articulación.

Las infecciones de las prótesis están causadas por estafilococos coagulasa negativa (*Staphylococcus epidermidis* y otros).

En el **recuadro 54-3** se presentan estas infecciones.

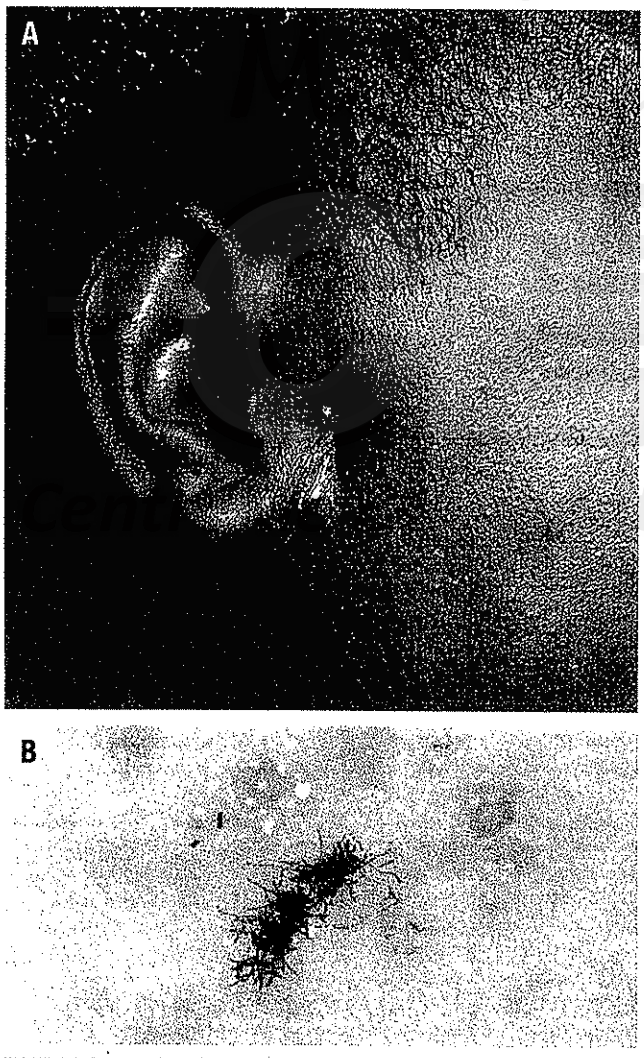


FIGURA 54-5 Actinomicosis.

A. Se observa la fístula de una actinomicosis facial.

B. *Actinomyces israelii.* En el pus de la fístula se observa un acúmulo de bacterias grampositivas, ramificadas y con tinción irregular, características de esta especie (tinción de Gram).

ACTINOMICOSIS

Actinomyces israelii es un bacilo grampositivo, anaerobio estricto, no esporulado con una morfología muy característica: es fino, alargado, presenta ramificaciones y se tiñe irregularmente por el Gram. Causa un proceso patológico específico denominado actinomicosis.

A. israelii y otras especies de este género se encuentran en la placa dental, en las encías y en las amígdalas, en la faringe y en el tubo digestivo. La actinomicosis es una infección de patogenia compleja, que se produce habitualmente como consecuencia de la ruptura de las mucosas de la boca o el tubo digestivo donde se halla el microorganismo.

Desde la boca penetra a los territorios peribucales a través de lesiones de la mucosa o tras cirugía de la cavidad oral, forma trayectos fistulosos que progresan sin respetar los planos anatómicos, afectando a la mandíbula y dando lugar a fístulas en el mentón o en sus proximidades (forma cervicofacial) (**Figura 54-5**). La infección pulmonar produce trayectos fistulosos que pueden abocar a la pared torácica (forma torácica). La infección abdominal, cuyo origen suele ser el apéndice o un divertículo, da lugar una masa tumoral que puede formar un absceso y causar obstrucción. En los estadios tardíos aparecen trayectos fistulosos en la pared abdominal (forma abdominal). En el exudado de las lesiones y las fístulas se observan unos gránulos amarillentos, característicos, como azufre, constituidos por acúmulos bacterianos (v. **Figura 20-5**). Aunque *A. israelii* es la especie que causa la enfermedad con más frecuencia también la pueden causar otras especies del género. Ya se ha señalado que esta bacteria puede ocasionar infección pélvica en mujeres portadoras de un dispositivo intrauterino.

El diagnóstico se hace mediante la tinción de Gram y el cultivo del pus y de los gránulos en un medio rico como el agar sangre incubado en anaerobiosis. El tratamiento se efectúa con penicilina.

SECRETARÍA DE... Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

ASPECTOS DE INTERÉS

- ¿Qué es una peritonitis primaria y una secundaria?
- ¿Cuáles son los principales agentes causales de esas dos formas de peritonitis?
- ¿Cómo tomarías una muestra de pus en la que sospechas que hay bacterias anaerobias?
- ¿Qué información puedes obtener del Gram del pus de una peritonitis?
- ¿Qué etiología tiene la enfermedad pélvica inflamatoria? ¿Cómo harías el diagnóstico microbiológico? ¿Cómo orientarías el tratamiento empírico?
- En todos los procesos causados por el paso masivo de bacterias a territorios estériles es tanto o más importante el drenaje y la limpieza quirúrgica que el tratamiento antibiótico.
- En una infección polimicrobiana abdominal ¿intentarías hacer un antibiograma del máximo de bacterias aisladas para dirigir correctamente el tratamiento?
- ¿Recuerdas el nombre de tres antibióticos con una excelente acción frente a las bacterias anaerobias? ¿Además de su actividad anaerobicida, frente a qué otros microorganismos son activos?
- ¿Cómo pueden clasificarse las osteomielitis y las artritis según la patogenia de su instauración?
- ¿Qué es clínicamente característico de una actinomicosis? ¿Cómo la diagnosticarías?

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 55

Bacteriemia y fungemia

- Introducción
- Bacteriemias primarias
- Bacteriemias secundarias
- Fungemias
- Bacteriemias y fungemias en los pacientes inmunodeprimidos
- Diagnóstico microbiológico

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

Bajo el término de bacteriemia y fungemia se hace referencia a la invasión persistente del torrente circulatorio por bacterias u hongos respectivamente Ambas son infecciones potencialmente graves.

El paso a la sangre de los virus y parásitos se denominan viremia y parasitemia respectivamente.

Independientemente de que una infección sea focal o sistémica (es decir que el microorganismo se halle únicamente en un foco infeccioso o también en la sangre) cuando se trata de una infección importante, se produce una respuesta de todo el organismo humano que constituye el «síndrome de respuesta inflamatoria sistémica» al que genéricamente también se conoce como «sepsis», que se caracteriza por presentar, fiebre, escalofríos, taquicardia, taquipnea, hipotensión, leucocitosis o leucopenia, entre otros síntomas. Este síndrome es más frecuente en pacientes con bacteriemia por bacterias gramnegativas, pero puede darse en cualquier infección grave (**Recuadro 55-1**).

RECUADRO 55-1

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la sepsis

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) es una reacción generalizada desencadenada ya sea por una infección, un traumatismo, quemaduras, pancreatitis, u otro proceso patológico grave que da lugar al menos a dos de los siguientes síntomas: fiebre >38 °C o hipotermia <36 °C, taquicardia >90 p/m, taquipnea >20 r/m, hipocapnia $PaCO_2$ <32 mm Hg, leucocitosis >12.000/mm³ o leucopenia <4.000/mm³ con más del 10% de bandas. La sepsis se define como la presencia de una respuesta inflamatoria sistémica debida a una infección. En ocasiones la sospecha de sepsis es solo clínica ya que no siempre se puede confirmar con la presencia de un cultivo positivo.

Los diferentes y progresivos niveles de gravedad clínica de la respuesta ante la infección en el contexto del SIRS son: *1)* sepsis; *2)* sepsis grave, y *3)* shock séptico.

La sepsis se caracteriza por la presencia de infección y dos de los síntomas de respuesta inflamatoria sistémica señalados anteriormente. En la sepsis grave se detecta hipotensión persistente y disfunción orgánica (insuficiencia renal, cardíaca, etc.). Finalmente en el shock séptico, el paciente, a pesar del tratamiento, no corrige su hipotensión ni la insuficiencia funcional de los diversos órganos afectados.

La mayoría de microorganismos que causan una bacteriemia asociada al cuadro de sepsis grave son bacterias gramnegativas, en que el desencadenante del proceso de inflamación sistémica es el lipopolisacárido (v. Apéndice 5-1).

BACTERIEMIAS PRIMARIAS

Algunas bacterias causan una bacteriemia persistente sin haber dado signos de infección focal en la puerta de entrada o estos son muy discretos constituyendo las denominadas bacteriemias primarias, a diferencia de las bacteriemias secundarias que se producen a partir de un foco evidente, como una infección urinaria o una neumonía.

Entre las bacterias causantes de bacteriemia primaria, están *Salmonella enterica* serotipo Typhi y Paratyphi A, B y C y las brucelas.

En algunos casos la bacteriemia primaria es una de las diferentes formas clínicas de presentación de la infección por un microorganismo, como en la infección por meningococo, en la que la bacteriemia primaria se puede presentar independientemente de la meningitis.

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 55-1

Agentes causales de bacteriemias primarias

Bacteria	Proceso infeccioso	Hemocultivo[a]	Reservorio	Observaciones
Salmonella enterica serotipos Typhi y Paratyphi A, B y C	Fiebres tifo-paratíficas	Sí	Humano (vía biliar)	Bacteriemia primaria
Brucella melitensis *Brucella abortus*	Fiebres de Malta	Sí	Animal (cabras, ovejas y vacas)	Bacteriemia primaria (formas crónicas y recidivantes)
Enterobacterias (*E. coli* y otras) BGN-NF (*Pseudomonas* y otras)	Bacteriemia desde un foco no determinado	Sí	Humano (intestino)	Población susceptible de bacteriemia primaria por estas bacterias: pacientes cirróticos, inmunodeprimidos y neutropénicos
Estreptococos viridans	Bacteriemia desde un foco no determinado	Sí	Humano (boca, intestino)	Población susceptible de bacteriemia primaria por estas bacterias: neutropénicos
Neisseria meningitidis (meningococo)	Sepsis meningocócica	Sí	Humano (nasofaringe)	Diferentes formas clínicas: bacteriemia, meningitis
Streptococcus pneumoniae (neumococo)	Bacteriemia	Sí	Humano (nasofaringe)	Diferentes formas clínicas: bacteriemia, neumonía, meningitis
Francisella tularensis	Tularemia	Sí	Animal (conejos, liebres y roedores)	Diferentes formas clínicas: ulceroglandular, neumónica, bacteriémica
Yersinia pestis	Peste	Sí	Animal (roedores)	Diferentes formas clínicas: linfadenopatía (peste bubónica), bacteriemia, neumonía
Borrelia recurrentis	Fiebre recurrente	Sí	Humano	Bacteriemia, con síndrome febril, recurrente Se transmite por piojos
Coxiella burnetii	Fiebre Q	No	Animal (bóvidos, cabras, ovejas, perros y gatos)	Diferentes formas clínicas: síndrome febril, neumonía, hepatitis, endocarditis
Rickettsia prowazekii *Rickettsia rickettsii* *Rickettsia conorii*	Tifus exantemático Fiebre de las montañas rocosas Fiebre botonosa mediterránea	No	Diversos animales	Síndromes febriles con exantema Transmisión por diferentes artrópodos

[a]Hemocultivo: Sí, significa que la enfermedad puede diagnosticarse mediante un hemocultivo convencional.
BGN-NF: bacilos gramnegativos no fermentadores.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

En la **tabla 55-1** se muestran los principales agentes de bacteriemia primaria.

Salmonella enterica serotipo Typhi y serotipos Paratyphi A, B y C

Los serotipos Typhi y Paratyphi A, B y C de *S. enterica* a diferencia de los otros serotipos tienen como único reservorio al hombre.

Causan la fiebre tifoidea y las fiebres paratifoideas (tifus y paratifus) respectivamente. Se transmiten por vía oral, y desde el intestino pasan a la sangre produciendo una bacteriemia persistente acompañada de fiebre alta, cefalea intensa, obnubilación y esplenomegalia y en ocasiones aparece en el tronco un exantema macular evanescente. La diarrea se produce en un porcentaje relativamente pequeño de pacientes, siendo más frecuente en los niños. En el hemograma se observa leucopenia con desviación a la izquierda.

Las salmonelas alcanzan por vía hemática la vía biliar y en el 1 al 4% de los pacientes persisten asintomáticamente en ella durante más de un año (portadores sanos).

En nuestro medio, solo es endémico el serovar Typhi; pero, afortunadamente, debido a las medidas sanitarias la fiebre tifoidea prácticamente ha desaparecido de Europa Occidental. Las salmonelas paratíficas se encuentran en Pakistán, en el Subcontinente indio, China y en Extremo Oriente y sus infecciones son menos frecuentes y graves que las causadas por el serotipo Typhi.

El diagnóstico se efectúa mediante hemocultivo.

El tratamiento en ambos casos se hace con ampicilina, cefotaxima, ciprofloxacina o cotrimoxazol.

Brucella (brucelosis)

El género *Brucella* está formado por cocobacilos gramnegativos de pequeño tamaño, oxidasa positiva, aerobios y capnófilos. Este género incluye varias especies, tres de

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

las cuales *Brucella melitensis, B. abortus* y *B. suis*, son las que causan infección al hombre con mayor frecuencia. Su reservorio es animal y está constituido por las cabras y las ovejas *(B. melitensis)*, las vacas *(B. abortus)* y los cerdos *(B. suis)*. En la actualidad es excepcional observar esta enfermedad en el medio urbano ya que no hay contacto directo con esos animales y los derivados lácteos (quesos y otros) están elaborados con leche pasteurizada.

Las brucelas penetran por vía digestiva para causar una bacteriemia persistente. El cuadro clínico se caracteriza por fiebre de aparición progresiva de carácter ondulante, acompañado de sudoración nocturna, artromialgias, postración y esplenomegalia. La enfermedad en ausencia de tratamiento tiene un curso subagudo o crónico.

Durante la fase aguda, bacteriémica, se pueden producir localizaciones metastásicas en los huesos, principalmente en las vértebras (espondilitis), en el sistema nervioso central (meningitis) y en las válvulas cardíacas (endocarditis). Estas localizaciones metastásicas constituyen procesos de pronóstico grave.

Las brucelas son bacterias capaces de persistir en latencia en los macrófagos, por lo que tras un período asintomático la enfermedad puede reactivarse meses o años después.

Diagnóstico y tratamiento. La brucelosis es una enfermedad potencialmente grave por lo que las brucelas deben manipularse en el laboratorio con un nivel de bioseguridad 3.

El diagnóstico se hace por hemocultivo. Las brucelas no son particularmente exigentes desde el punto de vista nutritivo, pero se benefician de la incubación en una atmósfera capnófila y crecen lentamente, en particular en el primer aislamiento en el que requieren de 3 a 5 días para formar colonias visibles. Para evitar las infecciones del personal que manipula los hemocultivos se han utilizado frascos bifásicos que contienen caldo y una lámina de agar adosada a la pared. Así pueden observarse las colonias en el agar, que en el caso de las brucelas presentan un aspecto característico (v. **Figura 19-2**). El aspecto de las brucelas en los hemocultivos teñidas por el método de Gram es muy característico (**Figura 55-1**).

Tratamiento. Las brucelas son sensibles a las tetraciclinas, estreptomicina y rifampicina.

Neisseria meningitidis (meningococo)

El meningococo coloniza la faringe asintomáticamente, desde donde puede pasar a la sangre y causar un cuadro de sepsis meningocócica (meningococemia) muy grave, caracterizado por un shock séptico así como coagulación intravascular diseminada (petequias y equimosis) que tiene una mortalidad muy elevada en ausencia de tratamiento. Cuando a este cuadro clínico se le asocia la necrosis de las glándulas suprarrenales el shock posee extraordinaria gravedad constituyendo el síndrome de Waterhouse-Friederichsen (v. **Figura 51-2**).

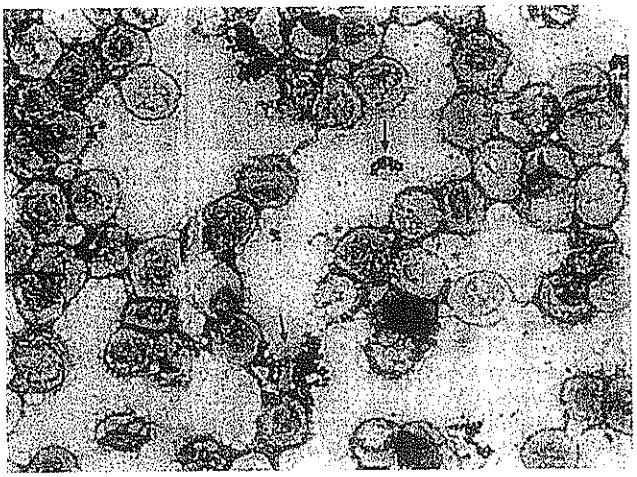


FIGURA 55-1 ***Brucella.***
Tinción de Gram de un hemocultivo donde se observa un acumulo de pequeños cocobacilos gramnegativos que corresponden a *Brucella melitensis* en un paciente con un síndrome febril.

La meningococemia es un ejemplo de una bacteriemia causante de shock séptico grave debido a la acción del lipopolisacárido. La meningococemia se puede acompañar de localización meníngea del microorganismo, sumándose al cuadro de sepsis los signos clínicos de meningitis. En otras ocasiones el paso del microorganismo desde la faringe a las meninges a través de la sangre, se hace de forma asintomática, y el cuadro clínico corresponde únicamente al de una meningitis.

En el **recuadro 55-2** se presentan otros agentes de bacteriemia primaria.

BACTERIEMIAS SECUNDARIAS

Cuando la bacteria entra al torrente circulatorio a partir de un foco infeccioso local, que produce síntomas evidentes, se habla de bacteriemia secundaria a ese foco. Este tipo de bacteriemia en nuestro medio es mucho más frecuente que las bacteriemias primarias.

La infección focal desde la que se producen estas bacteriemias puede localizarse en diferentes territorios:

- En la piel (piodermitis); en este caso con frecuencia la bacteriemia está causada por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes* (**Figura 55-2**).
- En las vías urinarias (infección urinaria), los principales agentes de la bacteriemia son las enterobacterias (como *Escherichia coli*) y los enterococos. Pero en pacientes sondados pueden causarla otros microorganismos como pseudomonas o acinetobacter.
- En el pulmón (neumonía), las bacteriemias de este origen están causadas frecuentemente por el neumococo –del 20 al 30% de las neumonías de esta etiología se acompañan de bacteriemia– o por otros microorganismos dependiendo de la etiología de la neumonía. En pacientes intubados puede deberse a

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 55-2
Otros agentes de bacteriemia primaria

***Francisella tularensis* (tularemia)**

F. tularensis es un cocobacilo gramnegativo, pequeño, inmóvil y capsulado; exigente desde el punto de vista nutritivo, que requiere cisteína para crecer. Tiene como reservorio diversos animales salvajes, como conejos, liebres, ratas entre otros y algunos animales domésticos como los gatos, así como garrapatas y otros artrópodos. Es un microorganismo bastante resistente en el medio ambiente.

Desde los animales infectados alcanza al hombre por diversa vías. La inoculación por vía cutánea se produce como consecuencia del contacto con animales infectados o por la picada de garrapatas, dando lugar a la forma ulceroglandular, que es la más frecuente, caracterizada por una lesión ulcerada en el punto de inoculación en la piel y una adenopatía satélite. La afectación oculoglandular se produce por contaminación de los ojos con las manos, tras contactar con un animal infectado. Otra vía de infección es por inhalación del microorganismo, que da lugar a la forma neumónica de pronóstico muy grave. La forma neumónica también puede producirse por vía hematógena. En la localización orofaríngea por vía inhalatoria, se produce una faringitis con adenopatía cervical. Desde cada una de estas localizaciones la bacteria puede alcanzar el torrente circulatorio produciendo bacteriemia, pero también existen formas clínicas de bacteriemia primaria que cursan en forma tifódica caracterizada por fiebre, cefalea, obnubilación, mialgia y hepatoesplenomegalia.

Las infecciones por este microorganismo son poco frecuentes y están relacionadas con la exposición (cazadores, matarifes, veterinarios).

El diagnóstico de hace mediante hemocultivo y cultivo de los otros focos de infección, utilizando medios de cultivo con cisteína (La bacteria crece en agar chocolate y BCYE cuyas fórmulas convencionales incluyen cisteína).

***Yersinia pestis* (peste)**

Yersinia pestis es una enterobacteria con las características generales de los miembros de esta familia. Posee un tamaño pequeño y al Gram muestra una coloración bipolar bastante característica. Su reservorio natural lo constituyen diversos animales como las ratas, conejos, ardillas y gatos. Es transmitida entre los animales por las pulgas. Hay un ciclo de transmisión selvático, entre los diferentes animales hospedadores salvajes y otro urbano, entre las ratas de ciudad. La bacteria es altamente virulenta y alcanza accidentalmente al hombre tras la picadura de una pulga infectada, causándole la peste.

La enfermedad en los humanos se presenta, en la mayoría de los casos, como una linfadenitis satélite del lugar de la picadura (peste bubónica). Simultáneamente se produce una bacteriemia precoz e intensa con una mortalidad, en ausencia de tratamiento, del 75%. Durante la bacteriemia es frecuente que se produzca una neumonía secundaria. En la forma neumónica el microorganismo es altamente transmisible de persona a persona y la mortalidad muy elevada. Obviamente, las muestras y los cultivos deben manipularse en cabinas de seguridad biológica en condiciones de seguridad de tipo 3.

***Borrelia recurrentis* (fiebre recurrente)**

Borrelia recurrentis es una espiroqueta que tiene las características de estas bacterias, con los flagelos en localización periplásmica. Se tiñe débilmente por el método de Gram, en tanto que se tiñe bien mediante la coloración de Giemsa. Su tamaño permite visualizarlas por microscopia convencional. Es nutritivamente exigente y su crecimiento en medios ricos específicos incubados en microaerofilia es muy lento.

Su reservorio es el hombre y se transmite entre las personas mediante piojos causando un cuadro febril recurrente denominado fiebre recurrente epidémica. La enfermedad se da en poblaciones pobres carentes de higiene, principalmente en la cordillera andina y en el este y centro de África. El cuadro clínico se inicia por una lesión cutánea en el lugar de la picadura, tras la que aparece cefalea, fiebre con escalofríos y artromialgias de 3 a 6 días de duración como consecuencia de la bacteriemia. La fiebre desaparece al ser controlado el microorganismo por los anticuerpos del paciente, pero reaparece tras unos 7 a 10 días como consecuencia de un cambio antigénico de la bacteria.

El diagnóstico se hace por examen microscópico de una extensión de sangre obtenida durante el período febril y teñida por el método de Giemsa. La sensibilidad de esta prueba se sitúa alrededor del 70%. Aunque el microorganismo puede cultivarse, el hemocultivo no es práctico para el diagnóstico por la complejidad de los medios requeridos y la lentitud del crecimiento. Una alternativa es la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Otras especies de *Borrelia* (*B. hispánica, B. duttonii*, etc.), cuyo reservorio son roedores y pequeños mamíferos, se transmiten a los humanos por garrapatas y causan la fiebre recurrente endémica, que es patogénica y clínicamente semejante a la forma epidémica.

MRSA, pseudomonas u otros bacilos gramnegativos no fermentadores.

- Desde diversas localizaciones abdominales se puede producir una bacteriemia. En primer lugar en las enteritis causadas por *S. enterica* (serotipos gastroenteríticos: Enteritidis, Typhimurium y otros) se puede producir una bacteriemia sobre todo en lactantes y ancianos.
- En otras infecciones intraabdominales como colecistitis, apendicitis o peritonitis, la bacteriemia está causada por bacterias aerobias y anaerobias facultativas, como *E. coli* y anaerobias estrictas de los géneros *Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas* o *Fusobacterium* entre otras.
- No ha de olvidarse que las infecciones locales como celulitis, infecciones dentarias, otitis, uretritis, prostatitis, endometritis, enfermedad pélvica inflamatoria y, de hecho, cualquier infección bacteriana focal, pueden ser origen de una bacteriemia secundaria.

Muchas bacterias, al producir infecciones graves con sepsis son capaces de producir shock séptico, entre ellas destacan las gramnegativas por acción del LPS, *Staphylococcus aureus* y los clostridios a través de sus toxinas y otros componentes estructurales.

El diagnóstico de estas infecciones se hace por hemocultivo, así como por examen microscópico y cultivo de una muestra del foco de infección si es accesible.

Los cultivos, incubados en aerobiosis y anaerobiosis, deben mantenerse en observación un tiempo prolongado ya que pueden estar involucradas bacterias de crecimiento lento como algunas bacterias anaerobias, las nocardias u otras.

-CECM-
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

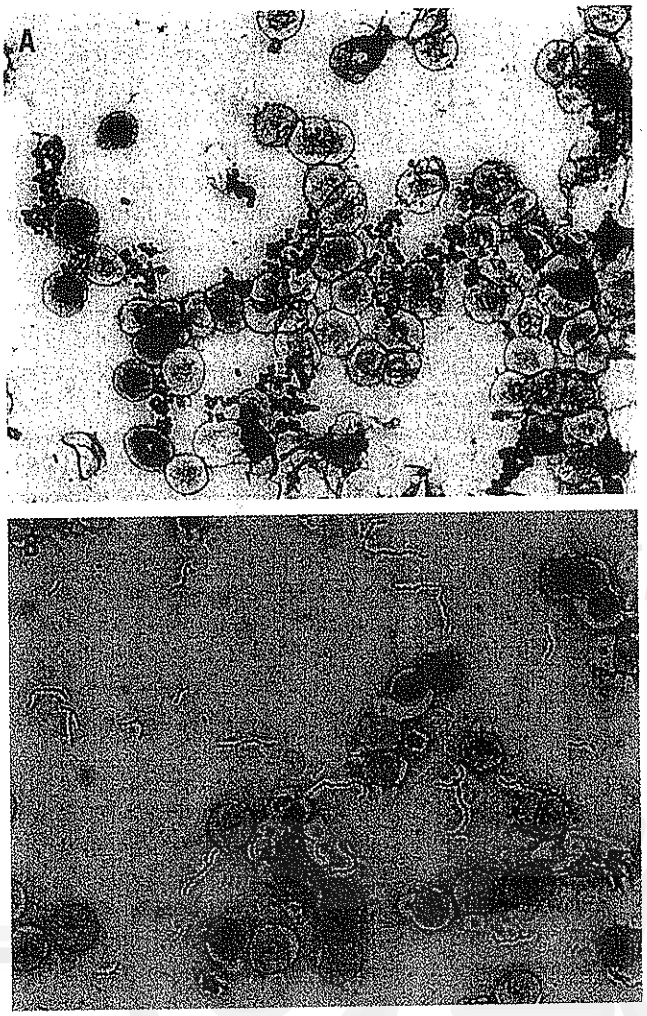


FIGURA 55-2 Bacteriemias por cocos grampositivos.

A. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. Se pueden observar las agrupaciones en forma de racimo características de esta bacteria.

B. Bacteriemia por *Streptococcus pyogenes*. Se constatan las cadenas de cocos grampositivos características de los estreptococos.

Bacteriemia a partir de catéteres endovasculares

En la actualidad es muy frecuente que un paciente hospitalizado lleve un catéter endovascular (arterial o venoso) y no es excepcional que también lo lleven pacientes en régimen de asistencia domiciliaria. Estos catéteres pueden colonizarse y ser un foco de bacteriemia o fungemia.

Existen diversos tipos de catéteres, pero en la mayoría de ellos la colonización suele producirse desde la piel a través del trayecto subcutáneo hasta alcanzar el extremo intravascular del catéter, o bien se produce a partir de las conexiones externas, avanzando los microorganismos por el interior del catéter. Estas infecciones están causadas por estafilococos coagulasa negativa, generalmente *Staphylococcus epidermidis*. Con menor frecuencia pueden estar causadas por *S. aureus*, enterococos y diversas especies de corinebacterias aerobias de la piel, bacilos gramnegativos o levaduras del género *Candida* (*C. albicans* y *C. parapsilosis*). En pacientes con nutrición parenteral pueden producirse infecciones por levaduras lipófilas como *Malassezia furfur*. La colonización persistente de los catéteres puede dar lugar a una biopelícula.

Las bacteriemias y fungemias producidas desde los catéteres tienen lugar porque previamente se produce una colonización del catéter que puede dar lugar a una infección en la piel en el lugar de su inserción, que puede asociarse a una flebitis y posteriormente causar bacteriemia. Sin embargo, una colonización del catéter sin síntomas locales de infección también puede originar una bacteriemia.

En efecto, en ocasiones una bacteriemia o fungemia secundaria se etiqueta de primaria, con foco desconocido, al no poder detectarse el lugar desde el que se ha producido. En estos casos el origen puede ser un catéter infectado sin flebitis aparente o un absceso abdominal silente.

La invasión del torrente sanguíneo sin un foco activo detectable es frecuente en pacientes con enfermedades de base graves, como cirrosis, inmunodepresión o granulocitopenia. En estos pacientes desde la orofaringe o el tubo digestivo –en ausencia de infección activa en esos lugares– un microorganismo de la flora normal (estreptococos del grupo viridans, *E. coli*, *C. albicans*, etc.) pasa a la sangre atravesando la mucosa faríngea o

RECUERDA...
Estafilococos coagulasa negativa

Los estafilococos coagulasa negativa, con *Staphylococcus epidermidis* a la cabeza, son un conjunto de especies de estafilococos de menor virulencia que *S. aureus* (coagulasa positiva), del que se diferencian por dar lugar a colonias blanquecinas en el medio hipersalino de Chapman, ya que no fermentan el manitol, y por no producir coagulasa.

Puede decirse que las diferentes especies de estafilococo coagulasa negativa (*S. epidermidis, S. haemolyticus, S. hominis*, etc.) comparten el mismo hábitat, ya que todas ellas son comensales de la piel, y los procesos patológicos que ocasionan, que fundamentalmente son infecciones asociadas a cuerpos extraños (infecciones a partir de catéteres, infecciones de prótesis, de sondas urinarias, etc.), por ello no suelen identificarse a nivel de especie. Todas ellas son muy resistentes a los antibióticos incluyendo la penicilina y la cloxacilina (meticilina).

Sin embargo, hay dos especies de estafilococos coagulasa negativa con un perfil diferenciado: *Staphylococcus saprophyticus* y *Staphylococcus lugdunensis*.

S. saprophyticus causa específicamente infecciones urinarias en la mujer joven y sana, siendo absolutamente excepcional que cause otras infecciones. Se diferencia de la mayoría de especies de estafilococos coagulasa negativa por ser resistente a la novobiocina. Tiene un perfil de sensibilidad muy particular siendo menos resistente a los antibacterianos que el resto de especies.

La otra especie con personalidad propia es *S. lugdunensis* que produce infecciones más graves que el resto de estafilococos coagulasa negativa (endocarditis en válvula nativa, osteomielitis, bacteriemia) y en pacientes sin factores predisponentes, de modo que posee una virulencia semejante a la de *S. aureus*. Esta especie destaca por ser muy sensible a la mayoría de los antibacterianos.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUERDA...
Estreptococos viridans

El género *Streptococcus* (los estreptococos) está formado por cocos grampositivos aerobios y anaerobios facultativos, catalasa negativa, lo que les diferencia de los estafilococos que producen esta enzima. Para su cultivo requieren medios ricos como el agar sangre. Al crecer en este medio, se produce alrededor de las colonias una hemólisis total β, una hemólisis parcial α o ausencia de hemólisis. Los estreptococos viridans son aquellos estreptococos alrededor de cuyas colonias se produce una hemólisis parcial α, que se caracteriza por formar un halo verdoso alrededor de las colonias (v. **figura 13-10**). Este grupo de estreptococos incluye numerosas especies, la mayoría de las cuales se encuentran en la orofaringe, como comensales.

Existe dificultad para identificar con precisión las especies a las que corresponden las cepas que producen este tipo de hemólisis; por lo que no es infrecuente que no se determine la especie de una cepa aislada y se haga referencia a ella como «estreptococo del grupo viridans». Sin embargo, como el neumococo también produce una hemólisis viridans, conviene diferenciarlo del resto del grupo por su notable personalidad, que descansa en su elevado poder patógeno. Esta especie se identifica porque, a diferencia del resto de estreptococos viridans, es sensible a la optoquina y se lisa por acción de las sales biliares (v. **Figura 13-12**).

Algunas especies de estreptococos viridans se han correlacionado con determinados procesos patológicos, como *S. mutans* con la caries. En la actualidad la mayoría de las cepas de estreptococos viridans se aíslan causando bacteriemias primarias en pacientes granulopénicos e inmunodeprimidos, produciendo endocarditis sobre válvulas nativas alteradas por fiebre reumática o arteriosclerosis. También se describen causando abscesos, generalmente polimicrobianos, producidos por contigüidad (absceso peritonsilar, pulmonar) o monomicrobianos tras bacteriemia (cerebral o hepático).

la pared intestinal, sin producir síntomas locales, por un proceso denominado «translocación», causando una bacteriemia o fungemia primaria.

Localizaciones metastásicas en la bacteriemia

Los microorganismos vehiculados por la sangre pueden localizarse en uno o varios órganos causando una infección focal secundaria (metástasis séptica). La localización depende tanto del tropismo de la bacteria por un determinado territorio, como el meningococo por las meninges, *S. aureus* por el hueso, los estreptococos viridans por el endocardio, los estafilococos coagulasa negativa por material protésico, etc., así como de otros factores poco precisados, como la mayor vascularización de un órgano o la presencia de material exógeno al que se adhieren las bacterias con facilidad.

Endocarditis. Algunas bacterias a su paso por la sangre tienden a adherirse a las válvulas cardíacas preferentemente cuando su endotelio está lesionado. Las alteraciones del endotelio valvular pueden producirse durante un episodio de fiebre reumática posestreptocócica o ser de origen arteriosclerótico. Los microorganismos también pueden implantarse sobre lesiones cardíacas congénitas. Como ya se ha indicado, algunas bacterias tienden a adherirse a diferentes cuerpos extraños y entre ellos a las válvulas protésicas.

Las endocarditis sobre las válvulas nativas (naturales) suelen asentarse preferentemente en la mitral o la aórtica (corazón izquierdo) y los agentes más frecuentes son los estreptococos viridans, los enterococos y *S. aureus;* aunque pueden estar involucrados muchos otros.

Las endocarditis sobre válvulas protésicas están causadas por *S. epidermidis* y otros estafilococos coagulasa negativa y en menor proporción por *S. aureus*.

En las personas adictas a drogas por vía parenteral, los microorganismos –como *S. aureus*, estreptococos viridans, *P. aeruginosa* y otros– inoculados en las venas masivamente con drogas altamente contaminadas, pueden implantarse en las válvulas cardíacas sanas causando endocarditis. En estos pacientes la infección se localiza en la válvula tricúspide (corazón derecho).

FUNGEMIAS

Puede decirse que no existen fungemias causadas por hongos patógenos primarios en los que la invasión persistente de la sangre sea la característica esencial de su patología. Únicamente los hongos dimórficos que son patógenos primarios y afectan inicialmente a los pulmones pueden tener una fase de fungemia localizándose en territorios distantes al pulmonar como los huesos y la piel.

Las fungemias secundarias por levaduras del género *Candida* son cada vez más frecuentes (**Figura 55-3**). Estas fungemias pueden originarse a partir de focos semejantes a los señalados para las bacteriemias secundarias, destacando las que tienen su origen en los catéteres. Las fungemias primarias que se producen por translocación tienen lugar en pacientes granulopénicos y gravemente inmunodeprimidos con sida y trasplantados.

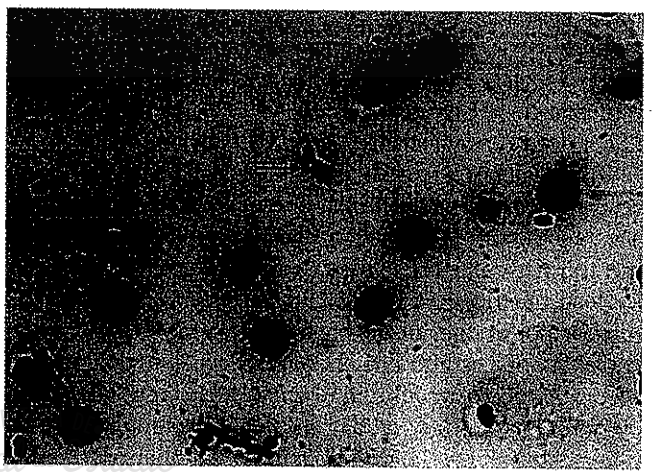


FIGURA 55-3 Fungemia por *Candida*.
Pueden observarse algunas levaduras aisladas por hemocultivo.

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

BACTERIEMIAS Y FUNGEMIAS EN LOS PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

Aunque no es este el lugar para desarrollar los numerosos aspectos de interés relativos a la bacteriemia y fungemia en los pacientes inmunodeprimidos, se destacan tres aspectos.

El primero es que las bacteriemias en estos pacientes tienen un curso más grave que en la población general inmunocompetente.

El segundo es que las bacteriemias y fungemias secundarias, son más frecuentes en los pacientes inmunodeprimidos que en las personas inmunocompetentes, porque las infecciones focales desde las que se originan también son más frecuentes, y además son muy variadas en su etiología.

Por último, es importante destacar que infecciones como la tuberculosis o la histoplasmosis que en las personas inmunocompetentes causan ocasionalmente bacteriemia y fungemias transitorias e incluso inaparentes –aunque trascendentes porque facilitan su diseminación– en los pacientes inmunodeprimidos son invasiones masivas y persistentes de estos microorganismos a la sangre.

Diagnóstico de infecciones focales a través del hemocultivo

Muchas infecciones, como la neumonía neumocócica, las pielonefritis, las colecistitis por enterobacterias o por enterococo y las gastroenteritis graves en lactantes y ancianos causadas por salmonelas, son focos de bacteriemia. Al revés, otras infecciones focales son localizaciones metastásicas de una bacteriemia, como la meningitis meningocócica o neumocócica y la osteomielitis estafilocócica. En todos estos casos se puede producir o se ha producido una bacteriemia con clínica más o menos expresiva, por ello, en estas infecciones aunque no existan signos específicos de bacteriemia, es obligado realizar un hemocultivo ya que si es positivo permite conocer el agente etiológico de la infección focal lo que es esencial en los casos en que, como en las neumonías o las osteomielitis, no es fácil detectar el microorganismo en el foco infeccioso.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Muestra clínica

Como es lógico, en las bacteriemias y fungemias la principal muestra a estudiar es la sangre del paciente. Pero deben tomarse muestras de posibles focos relacionados con su origen.

Cuando se sospecha una bacteriemia o fungemia la muestra debe tomarse en el momento en que se produce un pico febril y/o hay escalofríos. Aunque debe tenerse en cuenta que en pacientes ancianos o inmunodeprimidos (neutropénicos, con cirrosis hepática, etc.) o con shock puede no existir un aumento de temperatura.

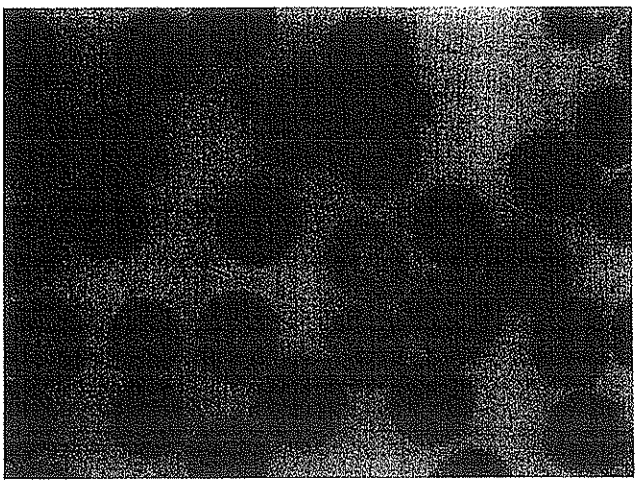


FIGURA 55-4 ***Borrelia.***

Tinción de Giemsa de un hemocultivo donde se observa una espiroqueta perteneciente al genero *Borrelia*, caracterizada por su forma alargada (5-25 µm de largo × 0,2-0,5 µm de ancho), espirilar y de extremos afilados. Estas bacterias también pueden observarse directamente en muestras de sangre.

Examen microscópico

Para el diagnóstico de las bacteriemias y fungemias, el examen directo de la sangre (Gram) no es una técnica útil, debido a que el escaso número de microorganismos circulantes no permite su visualización. No obstante, en algunas bacteriemias como en la borreliosis puede ser útil el examen microscópico de la sangre teñida por el método de Giemsa (**Figura 55-4**).

Cultivo

Las bacteriemias y fungemias se diagnostican por hemocultivo, que consiste en el cultivo de la muestra de sangre en medios adecuados para recuperar las bacterias y los hongos causantes de la infección.

Para realizar un hemocultivo en un adulto se extrae al paciente entre 10 y 20 ml de sangre sin anticoagulante y se inocula en dos frascos con caldo de cultivo, nutritivamente rico uno de los cuales tiene atmósfera aerobia y el otro anaerobia, para permitir el crecimiento de los respectivos microorganismos (**Figura 55-5**). Es recomendable practicar tres hemocultivos mediante extracciones separadas y a ser posible de puntos de venopunción diferentes para incrementar la sensibilidad y mejorar la especificidad de la técnica. Hacer varios hemocultivos permite sembrar un volumen mayor de sangre, lo que mejora la sensibilidad ya que es más probable la recuperación del agente causal, puesto que la concentración de microorganismos en la sangre suele ser muy baja. En la mitad de los casos la concentración de bacterias en la

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

FIGURA 55-5 Frascos para hemocultivo.

Los frascos para hemocultivo llevan diferentes de medios, dependiendo del microorganismo sospechado. Según la técnica convencional se siembran dos frascos, uno con atmósfera aerobia y otro anaerobia. En pediatría se siembra un solo frasco, con menor volumen de medio de cultivo y atmósfera aerobia («frasco pediátrico»). Algunos incorporan partículas microscópicas de carbón con el objetivo de neutralizar a los antibióticos que puedan existir en la sangre del paciente. En la base del último frasco de la derecha se observa el cambio de color como índice del crecimiento bacteriano.

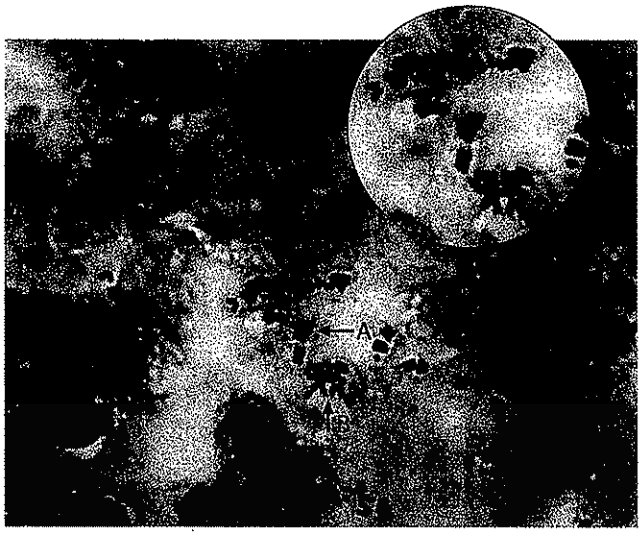


FIGURA 55-6 Bacteriemia por corinebacteria.

Hemocultivo positivo para una corinebacteria. Se observa la disposición en empalizada (A) y letras chinas (B) características de estos bacilos grampositivos. La infección se originaba en un catéter endovascular; sin embargo con frecuencia estas bacterias son contaminantes accidentales de los hemocultivos.

RECUADRO 55-3
La contaminación de los hemocultivos y la flora de la piel

Merece la pena recordar que *Staphylococcus epidermidis* junto con *Propionibacterium acnes,* son las bacterias más abundantes en la piel.

Aparte de la patología que ambas pueden causar, con frecuencia contaminan las muestras de sangre obtenidas para hemocultivo en el momento de la extracción realizada por punción venosa. Por ello cuando estos microorganismos crecen en los frascos de hemocultivo plantean un gran problema de interpretación: ¿son contaminantes, por una mala técnica de extracción de la sangre o están realmente causando una bacteriemia?

La respuesta es difícil, algunos aspectos apoyan el criterio de que se trata de una bacteriemia y no de una contaminación: *1)* que sean positivos todos o la mayoría de los hemocultivos realizados; *2)* que en todos ellos crezca la misma bacteria, y *3)* que la clínica del paciente sea compatible con una bacteriemia causada por estos microorganismos.

sangre es menor o igual a una célula microbiana viable por ml y en una quinta parte de ellos puede incluso ser inferior a una por 10 ml.

En niños menores de 10 años la cantidad aconsejable de sangre para sembrar es entre 1 y 5 ml, según la edad, adaptándose a su volemia, aunque a veces no se puede obtener esta cantidad. En los niños mayores de 10 años el volumen a extraer es de 10 ml. Se considera que entre 0,5 y 1 ml es el volumen mínimo aceptable en neonatos y su incubación en un único frasco aerobio sería suficiente, excepto en casos de sospecha de infección por microorganismos anaerobios (infecciones intraabdominales).

La extracción de sangre para hemocultivo debe realizarse con las máximas condiciones de asepsia, desinfectando escrupulosamente la piel en el lugar donde se va a efectuar la venopunción y los tapones de caucho de los frascos de hemocultivo a través de los que se inoculará la sangre. Asimismo debe evitarse, si es posible, la extracción de la muestra a través de catéteres, en particular si llevan más de 48 h colocados, ya que las contaminaciones son más frecuentes.

La realización de varios hemocultivos también mejora la especificidad al permitir aislar el mismo microorganismo repetidamente lo que facilita la confirmación de una bacteriemia causada por microorganismos de la piel (endocarditis por *S. epidermidis*, bacteriemia por corinebacterias con origen en un catéter, etc.) que frecuentemente se aíslan como contaminantes (**Figura 55-6** y **Recuadro 55-3**).

En la actualidad los hemocultivos se incuban en estufas automatizadas para lectura continua (**Figuras 55-7** y **55-8**). Con estos sistemas la positividad se detecta antes que con la lectura convencional basada en observación de signos macroscópicos de crecimiento como turbidez o hemólisis. El 85% de los hemocultivos positivos se detectan en menos de 72 h, los sistemas automáticos pueden detectarlos incluso en 8 h.

Cuando se detecta un hemocultivo positivo se practica una tinción de Gram cuyo resultado hay que informar de inmediato (**Figuras 55-9** y **55-10**). Posteriormente se procede a la identificación del microorganismo aislado y al estudio de su sensibilidad a los antimicrobianos.

Se están evaluando diversas técnicas de biología molecular para el diagnóstico de la bacteriemia y la fungemia (**Recuadro 55-4**).

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

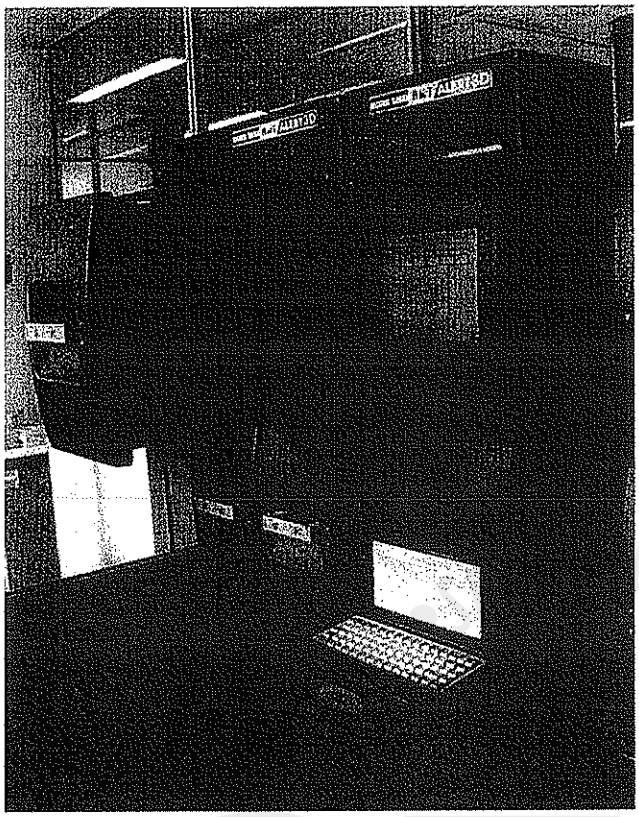


FIGURA 55-7 Estufa automática para hemocultivos.

Los frascos de hemocultivo se incuban en una estufa con agitación y lectura continua y automática. Estos frascos poseen en su base un sensor que percibe modificaciones, inducidas por el crecimiento microbiano, que son leídas por la máquina. Existen modelos de diferentes marcas que detectan la producción de CO_2 por cambio de color o fluorescencia en el sensor de la base del frasco. Otros detectan la producción de CO_2 y el consumo de O_2 por fluorescencia y otros perciben cambios de presión en las botellas. Al efectuar una lectura continua detectan precozmente el crecimiento microbiano.

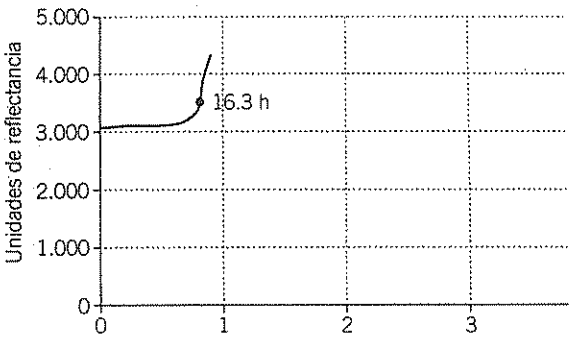


FIGURA 55-8 Curva de crecimiento.

La curva de crecimiento, determinada por el incremento de color, de fluorescencia o el de presión en los indicadores de las botellas, queda registrada en la máquina de lectura continua que emite una señal cuando la pendiente de la gráfica es interpretada como positiva.

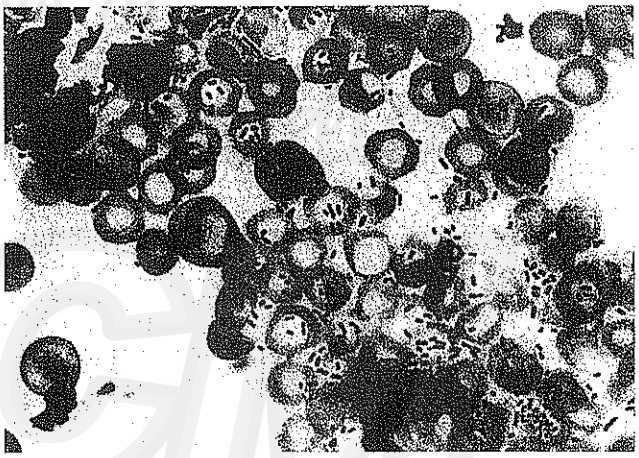


FIGURA 55-9 Bacteriemia por *Escherichia coli*.

Hemocultivo positivo en un paciente con pielonefritis aguda. Se observan abundantes bacilos gramnegativos identificados como *E. coli*. Obsérvese las partículas de carbón del medio.

Diagnóstico de la bacteriemia originada en el catéter

Hemocultivo cuantitativo. Se acepta que el número de bacterias existentes en la punta de un catéter infectado es muy elevado. Por ello en la bacteriemia de ese origen, los cultivos cuantitativos de la sangre obtenida a través del catéter suelen dar recuentos superiores a los de la sangre obtenida directamente de una vena periférica.

Ante la sospecha clínica de una bacteriemia cuyo origen puede ser un catéter intravascular, que no es posible retirar fácilmente, se pueden realizar hemocultivos cuantitativos con el objetivo de demostrar que el catéter es el foco de la infección. Para ello se extrae una pequeña cantidad de sangre a través de una vena y otra a través del catéter y se pone cada una en un tubo estéril diferente con anticoagulante. En el laboratorio se siembra una cantidad igual de sangre de cada muestra. Tras la incubación se identifican y se cuentan las colonias crecidas a partir de cada una de las muestras. Se considera que un catéter es foco de infección cuando se aísla el mismo microorganismo de ambas muestras y su número es al menos 4 veces

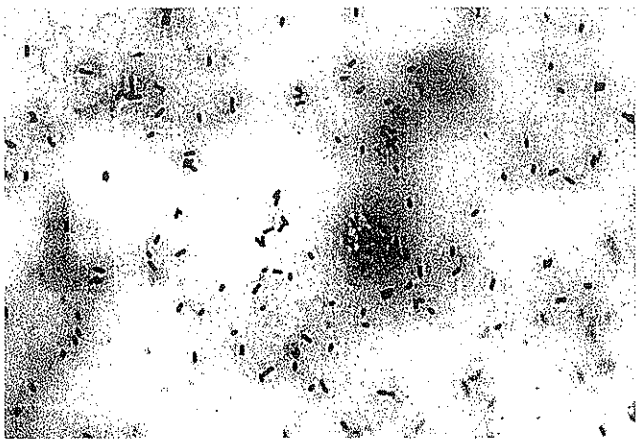


FIGURA 55-10 Listeriosis.

La bacteriemia y la meningitis son las dos formas clínicas más habituales de la infección sistémica por *Listeria monocytogenes*. Pueden verse bacilos grampositivos con forma y tinción regular, aunque de tamaño relativamente variable aislados por hemocultivo en un paciente con una bacteriemia por listeria.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUADRO 55-4

Diagnóstico por técnicas de biología molecular

La aplicación de técnicas de proteómica y genómica a la identificación y al estudio de la resistencia de los microorganismos aislados mediante hemocultivos convencionales, permite acelerar la obtención de una información relevante para el tratamiento y en su caso el aislamiento de los pacientes.

Se está trabajando muy activamente en la puesta a punto de técnicas de biología molecular, realizadas directamente sobre la muestra de sangre, para el diagnóstico de la bacteriemia y la fungemia. La mayoría de ellas se basan en diversas variantes de la reacción en cadena de la polimerasa asociadas a diferentes sistemas de revelado (PCR a tiempo real, microchips, secuenciación, espectrometría de masas, etc.). También se está evaluando la detección de perfiles proteicos por técnicas de espectrometría de masas.

Existen diversos aspectos que dificultan la introducción de estas técnicas en la rutina, entre los que destacan la gran variedad de microorganismos que causan estos procesos y en las técnicas de amplificación la dificultad para realizar PCR múltiples y para obtener una correcta especificidad de los cebadores así como la existencia en la sangre de inhibidores de la PCR. Otro punto crítico es la obtención del DNA a partir de la muestra, puesto que el número de bacterias circulantes puede ser muy bajo.

Sin embargo, no hay duda de que la investigación en este campo proseguirá muy activa y se hallarán soluciones que permitan superar las limitaciones técnicas actuales. Un punto esencial para su introducción en la rutina será la posibilidad de detectar paralelamente al microorganismo su resistencia a los antimicrobianos de elección.

superior en el cultivo hecho con la sangre obtenida a través del catéter que de la venopunción (**Figura 55-11**).

Hemocultivos diferenciales. Otra manera de detectar que la bacteriemia tiene como origen el catéter, consiste en realizar hemocultivos diferenciales. Esta prueba comporta extraer un mismo volumen de sangre directamente de una vena y después a través del catéter, inoculando ambas muestras en sendos frascos de hemocultivo. Los frascos se incuban, y cuando de ambos se aísla el mismo microorganismo y el extraído a través del catéter se positiviza 2 h o más antes que el extraído por la vena, se considera que el origen de la bacteriemia es el catéter.

FIGURA 55-11 Hemocultivo cuantitativo.
La comparación entre el número de colonias obtenidas en una extracción efectuada por una vena de un paciente con bacteriemia y las obtenidas en una extracción efectuada a través de un catéter intravascular permite sospechar que éste es el foco de la bacteriemia cuando se aísla la misma bacteria y el número de colonias obtenidas a través del catéter es al menos cuatro veces superior a las obtenidas por la vía venosa. Las muestras extraídas se siembran en la masa de un agar fundido. Arriba se observa el cultivo de la sangre venosa y abajo las incontables colonias de la sangre obtenida a través del catéter.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

ASPECTOS DE INTERÉS

- ¿Qué diferencias hay entre las bacteriemias primarias y secundarias? ¿Puedes poner dos ejemplos de cada una de ellas?
- ¿Recuerdas qué es el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)? Cuando este síndrome se debe a una infección bacteriana ¿qué microorganismos dan lugar a este síndrome con mayor frecuencia e intensidad? ¿Sabes que estructura bacteriana es la que posee mayor actividad para producir este síndrome?
- Si en un hemocultivo se aísla un estreptococo viridians. ¿En que procesos patológicos pensarías?
- ¿Cuáles son las bacterias que contaminan los hemocultivos con mayor frecuencia?
- Las bacteriemias que tienen su origen en los catéteres endovasculares son frecuentes. ¿Qué agentes las causan con mayor frecuencia? ¿Cómo confirmarías sin quitar el catéter que la bacteriemia tiene su origen en él?
- Si tienes un hemocultivo positivo para estafilococo coagulasa negativa. ¿Qué criterios utilizarías para saber si se trata de una bacteriemia verdadera o de una contaminación accidental?
- En un paciente con alimentación parenteral. ¿Qué hongos suelen contaminar los catéteres?
- El hemocultivo es la prueba fundamental para el diagnóstico de la bacteriemia y la fungemia. ¿Cuántos hemocultivos crees que se han de realizar ante esa sospecha diagnóstica? ¿Cómo se debe realizar la extracción de la sangre? ¿Qué volumen ha de extraerse? ¿Cuántos frascos han de sembrarse en cada hemocultivo y que características han de tener?
- ¿En los pacientes portadores de un catéter es recomendable hacer la extracción de la sangre para el hemocultivo a través de él? Razona tu respuesta.
- En un paciente en el que se sospecha una bacteriemia ¿es importante teñir una muestra de sangre por el método de Gram, como se hace con el pus de una supuración o una orina en una infección urinaria, para visualizar el microorganismo?
- ¿Cuál es el futuro tecnológico que parece acercarse para el diagnóstico de la bacteriemia y la fungemia?

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO

56 Infecciones oportunistas

- Introducción
- Infecciones oportunistas por factores predisponentes locales
- Infecciones oportunistas por factores predisponentes generales
- Infecciones en personas adictas a drogas por vía parenteral

SECRETARÍA DE Material de Estudio

INTRODUCCIÓN

Las defensas antiinfecciosas se estructuran en tres niveles fundamentales:

- El primero lo constituye la barrera cutáneo-mucosa que impide la penetración de los microorganismos.
- El segundo la fagocitosis que destruye los microbios que han superado esa barrera.
- Y por último la respuesta inmunitaria que refuerza los mecanismos anteriores, produciendo anticuerpos y activando los linfocitos T involucrados en la respuesta defensiva.

Las alteraciones y déficits en cualquiera de los niveles defensivos señalados incrementan la susceptibilidad a las infecciones que en esas circunstancias, están causadas no solo por patógenos, sino también por los microorganismos que forman parte de la flora comensal normal o del medio ambiente. Los microbios comensales, como *Escherichia coli*, los estafilococos coagulasa negativa o los enterococos, son incapaces de producir enfermedad en las personas sanas por acción de las defensas naturales, pero la producen en personas en que estas defensas se hallan alteradas o disminuidas. Estas infecciones también están causadas por microorganismos del medio ambiente, como *Pseudomonas aeruginosa,* que penetran después de colonizar la piel, la vía respiratoria o el tubo digestivo. Estos microorganismos se denominan oportunistas y las infecciones que causan infecciones oportunistas. Dependiendo del tipo de déficit defensivo se producirá la infección en una u otra localización y estará causada por uno u otro microorganismo (**Tabla 56-1**).

INFECCIONES OPORTUNISTAS POR FACTORES PREDISPONENTES LOCALES

Alteraciones de las barreras limitantes

Toda solución de continuidad de la piel y de las mucosas, como las causadas por quemaduras, heridas o úlceras de decúbito facilita las infecciones por la flora comensal y ambiental.

Los catéteres endovasculares (venosos o arteriales) al atravesar la piel facilitan la penetración de los microorganismos a la sangre. Asimismo, las sondas urinarias y la intubación traqueal, al alterar el flujo de la vía urinaria y respiratoria respectivamente, predisponen a la infección oportunista en esas localizaciones.

Quemaduras. La desaparición de la barrera cutánea en las quemaduras facilita la infección del tejido subyacente causando una infección superficial, una celulitis o una fascitis que puede seguirse de bacteriemia. Existe una relación entre la extensión de las quemaduras y el pronóstico vital.

En las quemaduras además de la afectación de la barrera limitante existe una alteración importante de la inmunidad y una depresión de la función de los neutrófilos.

Los agentes causales más frecuentes están en relación con la flora hospitalaria predominante e incluyen *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii,* enterobacterias, como *Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter, Serratia,* así como *Enterococcus* y hongos como *Candida* y *Aspergillus.*

Streptococcus pyogenes, que hace años era el agente más prevalente en estas infecciones, aun puede detectarse ocasionalmente.

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 56-1

Algunos factores predisponentes locales y generales de infección oportunista

Factores predisponentes			Localización de la infección[a]
Factores locales	Ruptura de la barrera cutáneo-mucosa	Heridas traumáticas	En la zona lesionada
		Incisiones quirúrgicas	En la zona de la incisión
		Catéteres intravasculares	En la vena donde está insertado (flebitis). Bacteriemia
		Sonda o litiasis urinaria	En la vía urinaria (infección del tracto urinario: cistitis o pielonefritis)
		Traqueotomía, intubación endotraqueal	En el pulmón (neumonía)
		Quemaduras	En la zona quemada
		Derivaciones del sistema nervioso central	En los ventrículos
		Diálisis peritoneal y hemodiálisis	En el peritoneo
	Cuerpos extraños	Prótesis (articulares, valvulares)	En la prótesis y zonas contiguas Las endocarditis sobre prótesis causan bacteriemia persistente
		Marcapasos	En el marcapasos y tejidos circundantes
	Cirugía contaminada	Orofaríngea/intestinal/genital	En la proximidad de la zona intervenida
Factores generales	Granulocitopenia		Se producen infecciones locales en la mucosa oral, en la piel, especialmente perineal, en diversos órganos y/o infección generalizada (bacteriemia)
	Trasplantes		Se producen infecciones de la herida quirúrgica y otras de causa, topografía y tiempo de aparición muy variados según el grado de inmunosupresión
	Inmunodeficiencia humoral (mieloma y otras)		Infecciones por bacterias capsuladas (neumococo, meningococo)
	Inmunodeficiencia celular[b]		Infecciones de topografía diversa (pulmón, SNC, sangre) y etiología variada
	Cirrosis		Se produce infección primaria del líquido ascítico y bacteriemia
	Insuficiencia renal crónica		Infecciones asociadas a actuaciones terapéuticas: diálisis, catéteres, sondas, etc.
	Diabetes *mellitus*		Infecciones cutaneomucosas de diversa patogenia (infecciones fúngicas, pie diabético, etc.)

[a]Se señalan a modo de ejemplo las localizaciones más frecuentes de las infecciones, pero pueden producirse otras infecciones en otras localizaciones.
[b]La inmunodeficiencia más característica de la vía celular es el sida, pero también se da en pacientes con leucosis y en los trasplantados tratados con inmunosupresores.

Para efectuar el diagnóstico ha de tomarse una muestra de pus o esfacelo para estudio bacteriológico convencional (Gram y cultivo). Algunos expertos consideran que realizando cultivos cuantitativos se puede diferenciar entre colonización ($\leq 10^5$ ufc/g de tejido) y verdadera infección ($\geq 10^5$ ufc/g de tejido). No hay duda de que el aspecto clínico de la lesión y el estado del paciente son tanto o más reveladores del posible proceso invasivo que el recuento.

Úlceras de decúbito. Son debidas a isquemia por decúbitos y suelen localizarse en las nalgas, los talones y otras zonas de compresión, también se producen en las extremidades en personas con isquemia arterial (pie diabético) o con estasis venoso crónico.

Estas úlceras están normalmente colonizadas por diversos microorganismos aerobios como las enterobacterias (*Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus aureus,* pero también pueden encontrarse microorganismos anaerobios como diversas especies de *Bacteroides* y *Fusobacterium.* Estas lesiones pueden constituir un reservorio de bacterias multirresistentes.

La colonización de la úlcera puede transformarse en una infección de la piel contigua y llegar a producir una celulitis, lesiones que en general son clínicamente evidentes.

Infecciones quirúrgicas. El riesgo de una infección quirúrgica depende de varios factores como son:

Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

- La preparación del campo operatorio y la quimioprofilaxis.
- La localización y el tipo de intervención.
- El estado de salud del paciente (enfermedades o tratamientos previos).

Entre los factores favorecedores de la infección relacionados con los procedimientos de preparación y quirúrgicos están el afeitado de la piel el día previo a la intervención, la mala preparación de la piel del área del campo operatorio, excesivo personal en el quirófano, técnica quirúrgica poco depurada y/o ruptura de la técnica en relación a las normas de esterilidad, así como una pauta de quimioprofilaxis inadecuada incluyendo el horario de administración o la falta de redosificación del antibiótico cuando sea necesario.

La localización y el tipo de intervención hacen referencia al grado de contaminación del territorio quirúrgico. A este respecto hay diferentes criterios, que son esencialmente semejantes, que clasifican el grado de contaminación en diversos grupos. Uno de ellos clasifica las intervenciones en cuatro clases, que van de la «cirugía limpia», como es una herniorrafia o una mastectomía, en las que no hay microorganismos en la zona a intervenir, hasta la «contaminada/infectada» en la que hay una infección previa establecida en el campo operatorio, como en una intervención para suturar una perforación del colon que ha producido una peritonitis (**Tabla 56-2**).

Los factores de riesgo propios del paciente que facilitan la infección tras la cirugía son numerosos y variados entre ellos están la diabetes, la malnutrición, la obesidad, la irradiación previa de la zona quirúrgica y la administración de esteroides, entre los más destacados.

En las intervenciones con menor riesgo de infección como la mastectomía, la prostatectomía o una herniorrafia y la colocación de prótesis de cadera y rodilla, el número de infecciones por 100 intervenciones oscila entre 0,5 y 2, pudiendo alcanzar el 4% cuando hay factores personales de riesgo como los señalados anteriormente. Estas infecciones suelen iniciarse alrededor del quinto día después de la intervención, afectan a la piel y al tejido celular subcutáneo y raramente progresan para convertirse en infecciones necrosantes extensas afectando las fascias y los músculos. Las infecciones precoces, que aparecen en las primeras 48 h con síntomas graves están causadas generalmente por *S. pyogenes* y clostridios. Estas infecciones son tributarias de un tratamiento local de desbridamiento y/o drenaje quirúrgico y de la administración de antibióticos.

Las intervenciones con mayor riesgo de infección son las del colon y del intestino delgado, la cirugía contaminada de cara y cuello, la cirugía gástrica, la apendicectomía así como el trasplante de órganos sólidos. En estos casos el porcentaje de infección varía según diferentes factores de riesgo, entre el 4 y el 12%, pudiendo alcanzar hasta el 25% en la cirugía colorrectal.

TABLA 56-2

Clasificación de las intervenciones quirúrgicas según el grado de contaminación

Clase I: cirugía limpia Cirugía realizada sobre áreas no colonizadas por la flora normal ni infectadas: hueso, mama, etc.
Clase II: cirugía limpia/contaminada Cirugía realizada sobre áreas con flora normal, como el tubo digestivo, la vía respiratoria o el aparato genital, pero sin infección previa y cuando la intervención se realiza bajo condiciones controladas
Clase III: cirugía contaminada Cirugía intestinal realizada con salida del contenido intestinal o intervenciones sobre infecciones exudativas
Clase IV: cirugía infectada («sucia») Cirugía realizada sobre tejidos desvitalizados, sobre infecciones supuradas o vísceras perforadas con gran salida de contenido

Esta clasificación constituye un índice del riesgo de infección posoperatoria. (Infect Control Hosp Epidemiol. 1999;20:250-78.)

La mayoría de estas infecciones están causadas por la flora mixta aerobia y anaerobia propia de la zona intervenida como estreptococos viridans y fusobacterias en la cirugía de boca y cuello o *E. coli*, enterococos y bacterias anaerobias como *Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas, Eubacterium, Clostridium* y otras en la cirugía colorrectal.

La colecistectomía y las intervenciones de colon efectuadas mediante laparoscopia comportan menor riesgo de infección que las convencionales. La laparoscopia en la cirugía gástrica y la apendicectomía solo reduce la tasa de infección en personas sin factores de riesgo adicionales.

La profilaxis con antibióticos está estandarizada e indicada para algunas intervenciones quirúrgicas.

Para el diagnóstico de estas infecciones la muestra se debe tomar con una jeringa e introducirla en un pequeño frasco para transporte de anaerobios; alternativamente se puede trasladar en la misma jeringa con la que se ha obtenido con las precauciones adecuadas para no pincharse (v. **Recuadro 54-2**). En todo caso debe hacerse el traslado al laboratorio con rapidez para impedir el contacto con el aire y evitar la muerte de las bacterias anaerobias.

En el capítulo 54 se han expuesto las características y los métodos de diagnóstico de estas infecciones mixtas por flora aerobia y anaerobia que se basan esencialmente en el examen microscópico del exudado o del pus. El cultivo permite confirmar los datos obtenidos por la observación microscópica y estudiar la sensibilidad de bacterias que puedan presentar resistencia de especial interés (MRSA, enterobacterias con BLEE o con carbapenemasas).

Cateterización intravascular. Los catéteres intravasculares para perfusión u otras funciones, se insertan en las venas y por su localización pueden ser periféricos o centrales.

SECRETARÍA DE Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

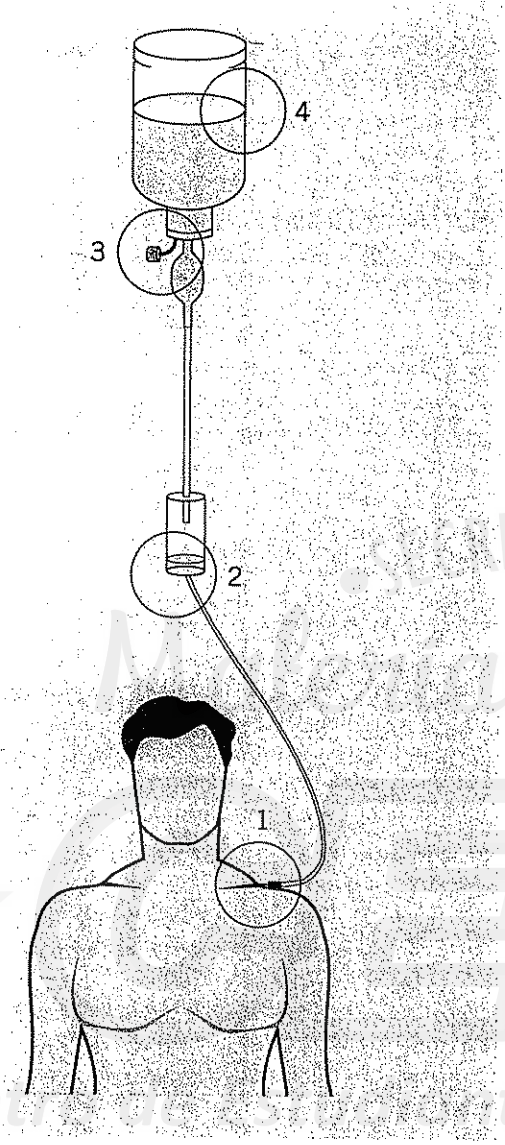


FIGURA 56-1 Contaminación de los sistemas de perfusión.

Los sistemas de perfusión pueden infectarse en cualquier punto de sus conexiones. Esos puntos de riesgo se han señalado con un círculo rojo. La infección del trayecto cutáneo es la más frecuente (1). La contaminación de los líquidos de perfusión durante su fabricación o su colocación es extraordinariamente infrecuente (4).

Los catéteres venosos periféricos pueden consistir en una simple aguja («palomita») o un catéter corto de unos centímetros (bránula); los catéteres centrales que llegan hasta la aurícula derecha, pueden ser de inserción periférica (drum) o insertarse en la subclavia o en la yugular.

Los catéteres venosos pueden colonizarse (contaminarse) facilitando las infecciones de la piel en el lugar de la cateterización, pudiendo progresar para causar una tromboflebitis y secundariamente una bacteriemia. Son diversos los puntos en los que puede contaminarse un sistema de perfusión. El lugar más frecuente de contaminación es la zona de penetración del catéter a través de la piel. También puede contaminarse a través de los puntos de conexión a lo largo del sistema.

El líquido de perfusión puede contaminarse durante su manipulación (adición de medicamentos, etc.) o, excepcionalmente, durante su fabricación (**Figura 56-1**).

Los principales factores de riesgo de colonización del catéter son la mala técnica de inserción, la manipulación inadecuada o excesiva del sistema tras su implantación y el tiempo que permanece colocado ya que el riesgo incrementa progresivamente a partir de la 78 h de su colocación.

La mayoría de las infecciones están causadas por la flora cutánea: *Staphylococcus epidermidis,* y otros estafilococos coagulasa negativa y con menor frecuencia *S. aureus*, en conjunto son responsables de más de dos tercios de los casos. La capacidad de *S. epidermidis* de adherirse a los plásticos y formar biopelículas ha sido postulada como factor favorecedor. Las corinebacterias también pueden causar infecciones que se originan en los catéteres. Las enterobacterias y los bacilos gramnegativos no fermentadores también se han detectado contaminando las conexiones de los sistemas de perfusión.

Los sistemas de alimentación parenteral se colonizan fácilmente porque se suelen mantener largo tiempo y porque la composición de la infusión que contiene soluciones con lípidos, proteínas y otros elementos nutritivos facilita su contaminación. Como su hipertonicidad facilita las flebitis y se utilizan en pacientes graves a menudo tratados con antibióticos de amplio espectro, las infecciones de este origen son frecuentes y están causadas por diferentes especies de *Candida* y con menor frecuencia por levaduras lipofílicas como *Malassezia furfur.*

El mantenimiento de la integridad del sistema y su manipulación mínima son los factores de prevención más importantes.

Hay que sospechar que un cuadro de bacteriemia o fungemia tiene su origen en el catéter cuando hay celulitis o flebitis, aunque estas manifestaciones en la puerta de entrada solo se observan en menos de la mitad de los casos. En la canulación arterial cabe sospechar una bacteriemia de ese origen cuando se producen embolias distales.

En general la falta de respuesta de un síndrome febril al tratamiento antibiótico empírico y la posterior resolución del cuadro tras la retirada del catéter son altamente sugerentes de bacteriemia o fungemia de ese origen.

Los catéteres venosos centrales presentan factores adicionales de riesgo debido a su mayor permanencia, mayor manipulación (administración intermitente de medicamentos, toma de presión central, etc.). Los catéteres umbilicales de los recién nacidos también presentan mayor riesgo de infección.

Un caso especial lo constituyen los catéteres y electrodos de los marcapasos que atraviesan la tricúspide y la pulmonar. Aparte del riesgo de infección local como la inyección de la bolsa y de los cables también pueden causar vegetaciones en las válvulas con peligro de endocarditis.

En todo caso cabe adoptar las medidas preventivas recomendadas por el Comité de Infecciones del centro

CECEM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

asistencial para el mantenimiento de los catéteres, evitando su colonización.

Diagnóstico. En los pacientes portadores de un catéter, la extracción de sangre para hemocultivo ante la sospecha de una bacteriemia/fungemia debe hacerse siempre por otra vía distinta a la del catéter. Cuando el cultivo de la muestra obtenida por una vena es positivo, los recuentos comparativos del número de bacterias aisladas de la muestra de sangre tomada por la vena con otra muestra tomada a través del catéter permiten establecer el origen de la bacteriemia. Cuando los recuentos de las bacterias en la sangre obtenida por el catéter son cuatro veces superiores a los de la vena que el origen de la bacteriemia es el catéter. Por otra parte, cuando la positivización de un hemocultivo practicado con la sangre extraída por el catéter tiene lugar 2 o más horas antes que la extraída por una vena, sugiere que la bacteriemia ha tenido origen en el catéter (v. cap. 55).

Cuando se extrae un catéter por sospecha de infección, debe cultivarse la punta por la técnica de Maki para determinar la contaminación de la parte terminal exterior y por la de Cleri para detectar la contaminación intraluminal. La técnica de Maki consiste en cortar los 5 cm del extremo distal del catéter y hacerlo rodar 4 veces por la superficie de una placa de agar sangre. Si crecen más de 15 colonias iguales a las aisladas por hemocultivo, se considera al catéter como origen de la bacteriemia/fungemia. Para valorar el grado de colonización intraluminal se utiliza la técnica de Cleri que consiste en arrastrar las bacterias intraluminales inyectando al interior del catéter un volumen conocido de un medio de cultivo líquido. La siembra de una cantidad conocida del lavado permite cuantificar el número de bacterias viables existentes (**Figura 56-2**).

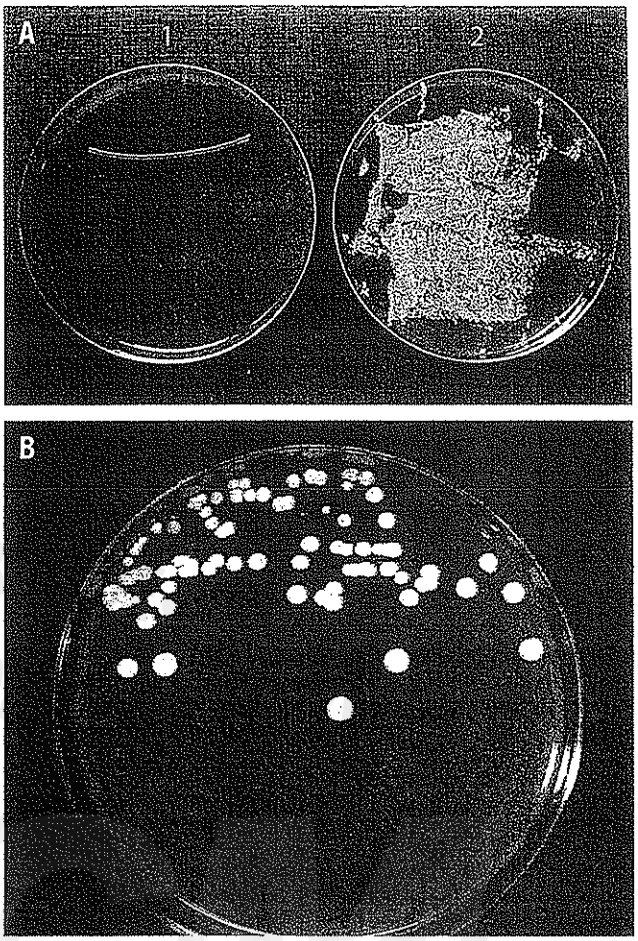


FIGURA 56-2 Técnicas de recuento de Maki y Cleri.
En un paciente con un cuadro de bacteriemia, el recuento del número de bacterias existente en la punta del catéter después de su extracción, permite determinar si el catéter era el foco de la bacteriemia. **A.** El recuento de las bacterias existentes en la parte exterior distal del catéter se hace por la técnica de Maki consistente en rodar el fragmento del catéter por la superficie de la placa (1: catéter depositado sobre la placa; 2: cultivo obtenido después de rodar el catéter e incubar la placa). **B.** El recuento de la colonización de la parte interior del catéter se efectúa por la técnica de Cleri.

Sondaje urinario. Alrededor del 15% de los pacientes hospitalizados llevan una sonda permanente y cerca del 25% de los sondados sufren infección urinaria cuando la sonda permanece de 5 a 7 días. La duración del sondaje en un paciente es el principal factor de infección, con un incremento de riesgo diario de alrededor del 5%.

Estas infecciones están causadas por bacterias que proceden de la flora intestinal o de otros pacientes por contaminación cruzada o de la flora ambiental (*E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Morganella, Pseudomonas, Acinetobacter, S. epidermidis* y *Candida*). En general, son microorganismos que presentan una resistencia elevada a los antibióticos.

Aunque la infección puede ser ascendente desde la bolsa de drenaje, esta patogenia es excepcional en los sistemas cerrados; la vía de infección más usual es la periuretral por multiplicación de las bacterias en el moco formado entre el catéter y la mucosa uretral donde se forma una biopelícula.

Es muy importante tomar una serie de medidas preventivas de la infección que se inician por una buena técnica de colocación de la sonda realizada por personal entrenado, el mantenimiento del sistema cerrado, el mantenimiento de la bolsa por debajo del nivel de la vejiga urinaria y el seguimiento de las recomendaciones del Comité de Infecciones del centro asistencial respecto al cuidado de las sondas urinarias. Es esencial mantener la sonda el mínimo tiempo posible.

La utilización de sondas recubiertas de antibióticos o antisépticos, la colocación de pomadas antisépticas uretrales, las irrigaciones con antisépticos u otros procedimientos no se han demostrado eficaces o concluyentes.

Existen otras alternativas al sondaje como son el uso de colectores tipo «condón» en los varones, la cateterización intermitente, o la cateterización suprapúbica, estos métodos tienen ventajas en determinadas indicaciones.

Para el diagnóstico de estas infecciones debe practicarse un estudio del sedimento y un urocultivo tomándose la orina con una jeringa de la sonda en la que exis-

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUERDA...

Bacilos gramnegativos no fermentadores. *Pseudomonas aeruginosa* y otros

En un capítulo dedicado a las infecciones oportunistas cabe recordar un conjunto de bacterias que causan con frecuencia estas infecciones, como los estafilococos coagulasa negativa, causantes de bacteriemia a partir de catéteres endovasculares, los estreptococos viridans, que producen endocarditis sobre válvulas cardíacas alteradas y bacteriemia primaria sin foco conocido, en pacientes granulopénicos; las enterobacterias como *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae* que dan lugar a muy diversas infecciones oportunistas (infecciones urinarias, colecistitis, peritonitis, neumonías, meningitis neonatal y bacteriemias).

También cabe recordar un amplio grupo de bacterias gramnegativas, lideradas por *Pseudomonas aeruginosa* que en algunos aspectos se parecen a las enterobacterias, tanto por compartir su forma, como por no ser exigentes para su cultivo y causar infecciones oportunistas semejantes; pero se diferencian de ellas por ser aerobias estrictas y tener un hábitat principalmente telúrico (vegetales, flores, suelo, aguas) desde donde alcanzan al hombre para colonizarlo transitoriamente en la piel o el tubo digestivo pudiendo producirle infección.

Su facilidad para adquirir resistencia a los antimicrobianos y su persistencia en el medio ambiente (habitaciones de los pacientes, grifos, pilas, etc.) justifican su competencia con las enterobacterias para producir infecciones oportunistas.

P. aeruginosa es un bacilo gramnegativo, aerobio estricto, oxidasa positiva, que crece en 24 h en los medios de cultivo convencionales, incluyendo los selectivos para enterobacterias como el de MacConkey y otros, y produce un pigmento azul-verdoso y un olor afrutado característicos. Se halla en vegetales, flores, suelo, aguas.

La posesión de una betalactamasa cromosómica inducible, que puede desreprimirse y producir grandes cantidades de esta enzima, la disminución de la permeabilidad, la actividad de las bombas de expulsión, así como la adquisición de plásmidos portadores de genes de resistencia a diferentes antibióticos, facilitan la adquisición de multirresistencia que hacen muy difícil su tratamiento. Algo semejante puede decirse de otro bacilo gramnegativo no fermentador como *Acinetobacter baumannii*.

Un listado breve de los microorganismos oportunistas más frecuentes incluiría a las enterobacterias comensales (*Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae*, entre otras), los bacilos gramnegativos no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumanniti*), *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans* y los virus persistentes como herpes, citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr, junto a protozoos como *Toxoplasma gondii*. Esta lista, aunque representativa de la mayoría de las agentes de infección oportunista, dista mucho de ser completa ya que cualquier microorganismo puede causar infecciones en pacientes con importantes alteraciones de las defensas.

te un lugar adecuado para tomar la muestra y no de la bolsa (v. **Figura 48-1**).

Cuando en la orina de una persona sondada se detecta la presencia de bacterias en ausencia de fiebre o alteración del estado mental en los ancianos, se está ante una bacteriuria asintomática; en este caso debe vigilarse su evolución hacia una posible infección urinaria, pero, en principio, no requiere tratamiento antibiótico.

Intubación traqueal. Las neumonías de aparición intrahospitalaria son cuantitativamente significativas, dándose en alrededor de 5 a 10 casos por cada 1.000 ingresos y la mayoría de ellas se producen en las unidades de cuidados intensivos o salas de recuperación posquirúrgica.

El factor predisponente más importante de la neumonía intrahospitalaria es la intubación traqueal y la ventilación mecánica, pudiendo darse en 7 a 14 casos por 1.000 días de ventilación; pero también se producen neumonías intrahospitalarias en pacientes no intubados.

En los pacientes intubados, los agentes causales de neumonías de aparición temprana (≤5 días) que son poco frecuentes, proceden de la flora endógena del paciente (*Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*).

En las formas de aparición tardía los agentes de infección más frecuentes son enterobacterias multirresistentes, *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores así como *S. aureus*. Su origen puede ser el propio equipo de ventilación y, fundamentalmente, los nebulizadores; la flora de la orofaringe modificada por tratamientos antibióticos previos o la infección cruzada desde otros enfermos.

En estos pacientes la progresión de los microorganismos empieza como una traqueobronquitis que puede presentarse con incremento de la secreción respiratoria, fiebre y leucocitosis en ausencia de modificaciones de la imagen radiológica pulmonar. Las imágenes radiológicas de las lesiones aparecen al producirse la infección pulmonar.

El diagnóstico es difícil y se basa en la evaluación de los síntomas clínicos del paciente junto a los datos de imagen y microbiológicos. Son sugestivos de infección la fiebre alta o la hipotermia, la leucocitosis con desviación a la izquierda y la presencia de nuevos infiltrados pulmonares, aunque estos pueden responder a otras causas (insuficiencia cardíaca, embolismo, atelectasias o distrés).

El diagnóstico de la infección pulmonar tanto en los pacientes intubados como en los no intubados es difícil porque la interpretación de las imágenes pulmonares es difícil y la colonización bronquial es prácticamente la regla en estos pacientes y está causada por bacterias que no siempre son las mismas que las que están produciendo la infección en el parénquima pulmonar.

De todas maneras la detección en el aspirado traqueal mediante la tinción de Gram de un tipo bacteriano predominante y un exudado inflamatorio purulento en un paciente con las características clínicas señaladas anteriormente es sugerente de infección pulmonar. Algunos grupos efectúan estudios semicuantitativos de estas muestras y otros efectúan cultivos cuantitativos en los

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

que se consideran significativos recuentos iguales o superiores a 10^5 ufc/ml de exudado.

Por ello, el cultivo de una muestra tomada por aspiración traqueal tiene escasa especificidad, siendo recomendable tomar la muestra mediante cepillo protegido introducido a través del fibroscopio, aunque no siempre es posible aplicar esta técnica en estos pacientes que con frecuencia tienen contraindicaciones para la fibroscopia. Tras algunos estudios se ha propuesto que con la técnica del cepillo protegido, recuentos superiores a 10^3 ufc/ml son significativos de neumonía (v. **Figura 47-2**).

Por otra parte hay grupos que discuten el beneficio global de la muestra tomada con fibroscopio *versus* el aspirado traqueal.

INFECCIONES OPORTUNISTAS POR FACTORES PREDISPONENTES GENERALES

En el apartado anterior se han presentado las infecciones facilitadas por factores predisponentes locales. En este apartado se presentan algunas infecciones que son consecuencia de factores predisponentes generales como son los déficits de fagocitosis, como consecuencia de una granulocitopenia, y el déficit de la respuesta inmunitaria, bien sea en su vía humoral (producción de anticuerpos) o en la celular (desarrollada por los linfocitos T CD4 y T CD8).

Estas condiciones se dan en pacientes granulopénicos, trasplantados, con sida, o bien en pacientes con leucosis, linfomas, neoplasias u otras enfermedades o tratamientos inmunosupresores o citotóxicos.

No debe olvidarse que muchos de estos pacientes además de tener factores predisponentes de infección de carácter general, están sondados, portan catéteres endovasculares o tienen úlceras de decúbito, por lo que en muchos de ellos se suman los factores locales a los generales.

Etiología de las infecciones oportunistas causadas por factores predisponentes generales

Los agentes causantes de infecciones en pacientes granulopénicos o inmunodeprimidos dependen del territorio afectado y tanto pueden ser patógenos habituales como *Staphylococcus aureus* (infecciones cutáneas), *Streptococcus pneumoniae* (neumonía) o *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* y otros (bacteriemia), como pertenecer a la flora oportunista del medio ambiente como *Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas, Candida* o *Aspergillus*. Pero en estos pacientes las infecciones también están causadas muy frecuentemente por microorganismos persistentes, que en las personas sanas permanecen en latencia, pero en ellos se reactivan causando enfermedades graves. Entre estos se hallan bacterias *(Mycobacterium tuberculosis)*; hongos (criptococo y neumocistis); virus, en particular todos los pertenecientes a la familia de los herpes (herpes simple, varicela-zóster, citomegalovirus, Epstein-Barr y herpes 6, 7 y 8) así como adenovirus, papilomavirus, poliomavirus (virus BK y JC) y virus de las hepatitis B y C.

Alteraciones de la fagocitosis

Neutropenia

La disminución del número de los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos por debajo de 1.000/µl (neutropenia) facilita las infecciones, que son más frecuentes a medida que la neutropenia se incrementa y se prolonga. En los pacientes que tienen recuentos por debajo de 100/µl las infecciones son extremadamente graves (**Tabla 56-3**).

Actualmente, las causas más frecuentes de neutropenia son la administración de citostáticos y/o la irradiación para el tratamiento de diversos tipos de neoplasias o preparación del trasplante de progenitores hematopoyéticos y más raramente la invasión medular en leucosis u otras neoplasias muy agresivas.

En los pacientes neutropénicos son frecuentes las mucositis orofaríngea y digestiva causadas por el virus del herpes simple, por flora bacteriana mixta o por cándida. También son frecuentes las infecciones perirrectales generalmente causadas por una flora bacteriana mixta. Estos pacientes adquieren infecciones pulmonares por bacterias y hongos como aspergilos (**Figura 56-3**).

Asimismo son muy frecuentes la bacteriemia o fungemia por estafilococos coagulasa negativa, bacilos gramnegativos, estreptococos viridans o cándida. Estas bacteriemias pueden ser secundarias a infecciones de los catéteres u otros focos; pero a menudo su origen es desconocido.

En los pacientes que no reciben profilaxis específica para las infecciones por citomegalovirus, éstas son frecuentes.

TABLA 56-3

Leucocitos en sangre periférica de adultos sanos

Tipo de célula	Nº/µl
Granulocitos	**4.300**
Neutrófilos	4.100
Eosinófilos	150
Basófilos	50
Monocitos	**500**
Linfocitos	**2.200**
T (CD4: 1.000; CD8: 600)	1.700
B	300
NK	200
Total	**7.000**

SECRETARÍA Biblioteca de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

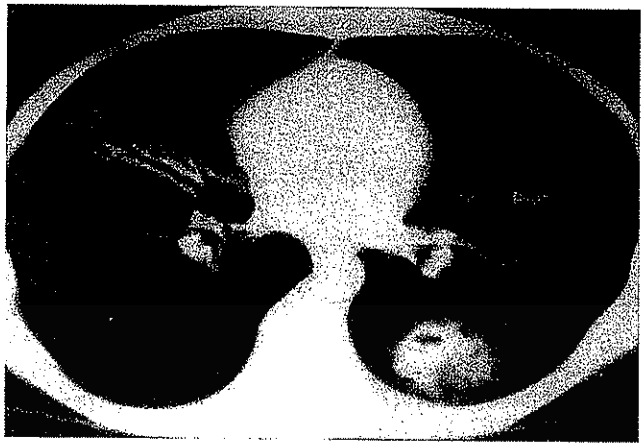


FIGURA 56-3 Aspergilosis pulmonar.
Nódulos pulmonares múltiples cavitados correspondientes a aspergilosis pulmonar en un paciente neutropénico. La tomografía computarizada en la aspergilosis pulmonar suele ofrecer imágenes muy sugerentes.

Aparte de estas infecciones (mucositis, neumonía y bacteriemia o fungemia), en estos enfermos pueden presentarse infecciones de muy diversa localización causadas por muy diversos microorganismos oportunistas.

Déficits de la inmunidad

Aparte de las raras enfermedades congénitas que comportan déficit de la inmunidad humoral, celular o de ambas, existen diferentes enfermedades o actuaciones terapéuticas que causan disminución de la inmunidad, entre ellas, las neoplasias hematológicas invasoras de la médula ósea (leucosis y linfomas) y su tratamiento con citostáticos, así como los trasplantes de órganos sólidos debido a la terapéutica inmunosupresora para evitar el rechazo y la administración de corticoides a dosis altas y prolongadas.

En las neoplasias sólidas no suelen ser frecuentes las infecciones, excepto cuando los pacientes están tratados con citostáticos u otras medicaciones que facilitan la granulocitopenia o la inmunodepresión.

En los pacientes con sida, antes de la introducción de los tratamientos de gran actividad, las infecciones oportunistas graves eran muy frecuentes, pero con los tratamientos actuales se ha conseguido mantener la respuesta inmunitaria y por tanto disminuir estas infecciones.

Corticoides e inhibidores del TNF. Los glucocorticoides se utilizan en el tratamiento de diversas enfermedades, en el rechazo en los trasplantes y algunos procesos inflamatorios con gran eficacia. Entre otras funciones poseen una actividad inmunosupresora, por lo que si se administran a dosis elevadas durante períodos de tiempo prolongados pueden facilitar la reactivación o aparición de algunas infecciones. Entre estas destacan la tuberculosis, la nocardiosis y algunas micosis invasivas como la criptococosis o la aspergilosis.

Los inhibidores del TNF-α se utilizan en enfermedades de base inmunitaria como antiinflamatorios, habiendo mostrado gran eficacia, pero las complicaciones infecciosas pueden ser graves al permitir la reactivación de algunas infecciones latentes, particularmente la tuberculosis.

Las neoplasias del sistema hematopoyético. La alteración de la inmunidad que presentan los pacientes con neoplasias hematopoyéticas, como leucemias y linfomas, se debe al tratamiento citostático que disminuye las células neoplásicas, pero también los leucocitos normales. En estadios avanzados de la enfermedad, la invasión de la médula por las células neoplásicas también es la causa de la disminución de los linfocitos y por tanto de la respuesta inmunitaria.

En las leucosis agudas las escasas células funcionales son afectadas por la agresiva terapéutica quimioterápica que, además, produce una intensa granulocitopenia. La plaquetopenia asociada favorece la formación y persistencia de microheridas en las mucosas oral y digestiva que facilitan la aparición de mucositis y constituyen junto con los catéteres venosos la puerta de entrada de muchas infecciones.

Las infecciones que aparecen como consecuencia de la granulocitopenia se asemejan a las descritas en los pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos. De hecho la mayoría de estos trasplantes se efectúan para la recuperación de estos pacientes tras el tratamiento citostático.

Aunque los pacientes con leucemia linfática crónica presentan más riesgo de infección que las personas normales, debido fundamentalmente a la disminución de las inmunoglobulinas, no suelen adquirir infecciones graves.

Los pacientes con enfermedad de Hodgkin presentan relativamente pocas infecciones y el principal factor predisponente es la depresión de la inmunidad celular que aparece simultáneamente con la enfermedad y se agrava por el tratamiento (irradiación y quimioterapia). Las infecciones más frecuentes son las causadas por virus de la varicela-zóster, citomegalovirus, micobacterias, *Toxoplasma gondii* y *Pneumocystis jirovecii.*

Otras enfermedades hematológicas. El mieloma y la macroglobulinemia son enfermedades consistentes en la proliferación de un clon de células B y la simultánea disminución del amplio espectro normal de linfocitos B dirigidos contra diferentes antígenos microbianos, disminuyendo por tanto la respuesta humoral (anticuerpos). Las infecciones más frecuentes en estos procesos están causadas por neumococo y *Haemophilus influenzae.*

Trasplante de órganos sólidos. Los pacientes trasplantados presentan una susceptibilidad especial a las infecciones debido a la intervención quirúrgica, que suele ser prolongada y compleja, por lo que pueden producirse infecciones bacterianas asociadas a la misma, a la inmu-

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUERDA...
Toxoplasma

Toxoplasma gondii es un protozoo apicomplexa de vida intracelular que tiene como hospedador definitivo a los félidos, entre ellos los gatos, en cuyo epitelio intestinal se multiplica. Su ciclo vital puede ser monoxeno, completándose todo el ciclo únicamente en los félidos, o heteroxeno, en cuyo caso los félidos son el hospedador definitivo, siendo los hospedadores intermediarios diferentes aves y mamíferos incluyendo al hombre.

El toxoplasma, en su estadio de taquizoíto, que es la forma de multiplicación en las células del intestino de los félidos, tiene forma de plátano o media luna, (*toxo*, del griego «arco») con un tamaño medio de 7 × 3 µm (v. **Figura 38-8**).

Ciclo entérico. El toxoplasma se multiplica en el interior de los enterocitos de los félidos, que son las células más superficiales del intestino, por un proceso de división múltiple asexual. Tras su rápida multiplicación, los taquizoítos formados rompen la célula saliendo de ella para alcanzar otras células intestinales próximas, donde repiten el ciclo de multiplicación.

En un momento del ciclo los taquizoítos, dentro de las células intestinales, pueden transformarse en gamontes, unos darán lugar a gametos grandes y otros a gametos pequeños flagelados. Tras la fusión de un microgameto con un macrogameto forman el cigoto, éste se envuelve de una cubierta resistente formando un ooquiste de 15 × 10 µm. El ooquiste sale de la célula intestinal conteniendo en su interior el zigoto y es eliminado con las heces, madurando en el medio ambiente para formar en su interior ocho esporozoítos.

Cuando el ooquiste maduro es ingerido por otro félido, al romperse la cubierta quística en el tubo digestivo salen los esporozoítos que penetran en los enterocitos, repitiéndose el ciclo entérico descrito (ciclo monoxeno: gato → gato).

Ciclo tisular. Cuando un animal que no es un félido (como diversas aves y mamíferos, incluyendo al hombre) ingiere los ooquistes maduros eliminados con las heces de los félidos al medio ambiente, los esporozoítos liberados en el intestino atraviesan la mucosa y son fagocitados por macrófagos en los que se replican como taquizoítos. Tras la rotura del macrófago salen y se multiplican en otros macrófagos, pero también difunden por la sangre localizándose en las células de diferentes tejidos. Mediante la respuesta inmunitaria son erradicados, excepto algunos que persisten en el interior de las células de diversos órganos como el cerebro, los músculos estriados y el corazón, donde se multiplican lentamente como bradizoítos formando quistes tisulares (intracelulares) de hasta 100 µm de tamaño, que contienen miles de bradizoítos, que posteriormente entran en latencia.

Cuando un félido come carne de un ratón, un pajarillo u otro animal, que contiene quistes tisulares con bradizoítos, estos se liberan en el tubo digestivo, produciéndose el ciclo entérico propio de los félidos (ciclo heteroxeno: gato → ratón (ave, etc.) → gato).

Si el hombre consume carne de animales de abasto, como la de los bóvidos, con quistes tisulares conteniendo bradizoítos, se produce el ciclo tisular propio de los hospedadores intermediarios.

Por diversas causas, principalmente por inmunodepresión, los quistes tisulares humanos pueden reactivarse iniciándose una multiplicación rápida pasando los bradizoítos a taquizoítos los cuales causan lesiones locales en el sistema nervioso central, la retina, el músculo cardíaco y el pulmón. Así mismo pueden difundir a otros órganos.

Cuando en una mujer la parasitemia coincide con el embarazo, el protozoo puede atravesar la placenta e infectar al feto.

nosupresión medicamentosa inducida en estos pacientes para evitar el rechazo del órgano trasplantado y más raramente a la posible existencia de microorganismos en el órgano donado.

Durante el primer mes después del trasplante las infecciones más frecuentes están en relación con la cirugía y con las instrumentaciones (catéteres endovasculares, ventilación mecánica, sonda urinaria, etc.). A partir del primer mes y hasta el cuarto a sexto mes, cuando la inmunidad celular está más disminuida por el tratamiento inmunosupresor (corticoides, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato, etc.) aparecen infecciones oportunistas. A partir de los seis meses, si se reduce la inmunosupresión y los pacientes no tienen rechazo, las infecciones más frecuentes son las adquiridas en la comunidad. Sin embargo, los pacientes con rechazo agudo o crónico que requieren tratamiento inmunosupresor intenso también tienen un mayor riesgo de presentar infecciones oportunistas.

Trasplante renal. La infección urinaria es el problema precoz más importante en estos pacientes. En los períodos tardíos las infecciones más frecuentes están causadas por citomegalovirus, virus del herpes simple y de la varicela-zóster y con menor frecuencia por cándida y criptococo; las infecciones bacterianas son de etiología variada.

Trasplante cardíaco. En las fases iniciales son más frecuentes la infección de la esternotomía, la mediastinitis y la neumonía bacteriana. Posteriormente pueden presentar infecciones diseminadas por citomegalovirus y *Toxoplasma gondii*. La toxoplasmosis puede ser una complicación muy grave en los receptores seronegativos a los que se trasplanta un corazón de un donante positivo. Más raramente, los aspergilos y las nocardias también pueden causar infecciones.

Otros trasplantes. Los trasplantes de hígado, pulmón, páncreas e intestino son técnicamente muy complejos. Las infecciones relacionadas con la cirugía son graves y pueden afectar a las zonas anastomóticas y cursar con bacteriemia. Además de las infecciones por citomegalovirus, las infecciones fúngicas como candidiasis y aspergilosis son relativamente frecuentes en estos trasplantes. La aspergilosis pulmonar es una complicación frecuente y grave en el trasplantado pulmonar, por lo que se requiere una profilaxis antifúngica prolongada y a menudo indefinida.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Diagnóstico. La muestra clínica a tomar y los procedimientos diagnósticos dependen de la localización de la infección (piel, tejido celular subcutáneo, pulmón, sistema urinario, sistema nervioso central, intestino, sangre u otros) y del agente causal sospechado.

INFECCIONES EN PERSONAS ADICTAS A DROGAS POR VÍA PARENTERAL

En principio, las personas drogadictas (ADVP) no tienen alteraciones de los mecanismos de defensa, aunque progresivamente pueden aparecer déficits de los mecanismos defensivos poco precisados. La hipergammaglobulinemia (IgM) que suelen presentar puede deberse a los repetidos estímulos de los antígenos inoculados (microbianos y otros). También se han demostrado alteraciones de la inmunidad celular posiblemente relacionadas con la malnutrición que suele padecer este grupo de pacientes.

Los microorganismos que los ADVP se inoculan endovenosamente con las drogas o jeringuillas contaminadas penetran masivamente a la sangre. El espectro de enfermedades infecciosas, incluye:

- Infecciones cutáneas y del tejido celular subcutáneo, generalmente en el lugar de la inyección, causadas por *Staphylococcus aureus*.
- Tromboflebitis por *S. aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.
- Osteomielitis y artritis secundarias a las siembras hematógenas causadas por *S. aureus*, *P. aeruginosa* y cándidas.
- Endocarditis, particularmente tricuspídea que da lugar a embolias pulmonares, causada por *S. aureus*, estreptococos de los grupos A y B, *P. aeruginosa* y *Candida albicans*, aunque cabe señalar que la lista de agentes etiológicos de endocarditis es muy larga cuando se incluyen microorganismos cuya incidencia es anecdótica.
- La endoftalmitis hematógena por cándida es frecuente en esta población (**Figura 56-4**).
- Las infecciones pulmonares pueden corresponder a neumonías primarias convencionales o aspirativas (las alteraciones del estado mental con depresión de los reflejos facilitan la aspiración) o a metástasis sépticas pulmonares de las bacteriemias de los microorganismos inoculados.

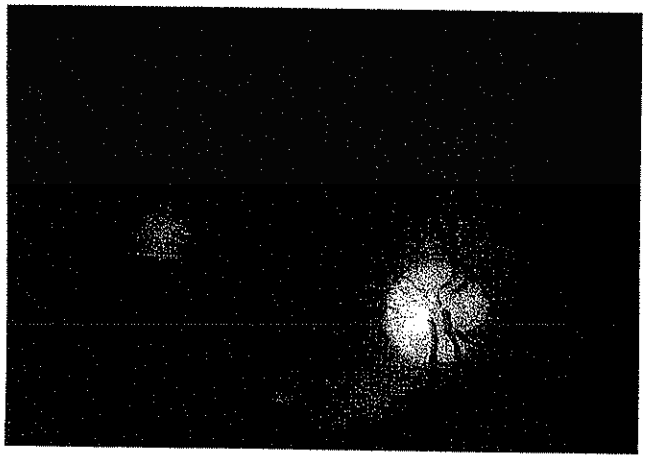


FIGURA 56-4 Coriorretinitis por cándida.

Estas lesiones se producen como metástasis de una fungemia. En los pacientes inmunodeprimidos en particular con el sida, antes de los tratamientos antirretrovíricos de gran actividad (TARGA), la coriorretinitis, puede estar causada además de la cándida por el citomegalovirus. Las causadas por *M. tuberculosis* y toxoplasma pueden aparecer también en personas inmunocompetentes.

Otros factores, como el uso compartido de jeringuillas facilitan la difusión de las hepatitis B y C y del virus de la inmunodeficiencia humana. Además en estos pacientes son frecuentes las infecciones de transmisión sexual, particularmente si son promiscuos o ejercen la prostitución.

ASPECTOS DE INTERÉS

- Los principales factores que facilitan la infección oportunista pueden clasificarse en dos grupos: factores locales y generales.

  Entre los primeros están las quemaduras, las heridas, incluyendo las incisiones quirúrgicas, las úlceras de decúbito, los catéteres intravasculares, las sondas urinarias, la intubación respiratoria; las litiasis, los tumores que comprimen los conductos secretores, etc.

  Entre los factores generales esta la granulocitopenia y la disminución de la respuesta inmune de los linfocitos B, T CD4 y T CD8.
- ¿Recuerdas cómo se pueden clasificar las intervenciones quirúrgicas en función del riesgo de infección?
- ¿Qué bacteria causa infección de los catéteres endovasculares con más frecuencia?
- ¿En qué situaciones hay que pensar en la fungemia por *Malassezia furfur*?
- ¿Las infecciones urinarias en la mujer joven sin factores predisponentes están causadas por los mismos microorganismos que las infecciones en los pacientes sondados?
- ¿Por qué no es fácil diagnosticar la etiología de unos infiltrados pulmonares en un paciente intubado?
- ¿Qué es la translocación del estreptococo viridans en un paciente granulopénico?
- ¿Cómo se clasifican según el tiempo de aparición las infecciones de los trasplantados de órgano sólido?
- ¿Qué características tiene la endocarditis en un paciente drogadicto?

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 57

Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida

- Introducción
- Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida
- El tratamiento antirretrovírico de gran actividad

INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) es un retrovirus que causa una infección persistente en el hombre y que a través de un proceso patogénico complejo y generalmente lento causa una inmunodeficiencia que aboca a la producción de enfermedades oportunistas graves.

Ha de diferenciarse entre la infección por el HIV y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida denominado sida que viene definido por la aparición de infecciones y neoplasias como consecuencia de la inmunodepresión que causa la infección por el HIV.

La transmisión del virus tiene lugar por vía parenteral, a través de sangre contaminada y sus derivados, o por transmisión sexual. También se produce por vía vertical de madre a hijo tanto transplacentariamente (infección congénita) como durante el parto (perinatal) o la lactancia.

La intensa investigación sobre los medicamentos antirretrovíricos ha llevado en un tiempo record al descubrimiento de antivíricos que administrados simultáneamente (tratamiento antirretrovírico de gran actividad; TARGA) han permitido detener el deterioro de la respuesta inmunológica y bloquear la evolución hacia el síndrome clásico de la inmunodeficiencia y secundariamente disminuir las infecciones oportunistas en estos enfermos. Por ello, a continuación se incluye una descripción de los síntomas del sida antes de la introducción de este tratamiento y en los pacientes que no lo reciben, y por otra parte la evolución clínica en los pacientes tratados.

SÍNDROME DE LA INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

La infección por el HIV-1 presenta diversos estadios clínicos. Tras la primoinfección, el primer estadio es asintomático o puede pasar desapercibido por manifestarse por un cuadro febricular inespecífico en un 40-50% de los casos. Pero también puede dar lugar al síndrome retrovírico agudo que aparece entre 1 a 4 semanas después del contagio. Este síndrome es similar al de la mononucleosis infecciosa, dando lugar a fiebre, astenia, faringitis, exantema, mialgias, artralgias, linfadenopatía generalizada y linfomonocitosis en la sangre periférica, siendo importante descartar la infección por el HIV en todo síndrome mononucleósico (v. **Tabla 46-2**). Durante este período suele haber plaquetopenia y los linfocitos T CD4 pueden disminuir por debajo de su cifra normal, que se sitúa entre 750 y 2.000/µl.

En esta fase inicial todavía no son detectables los anticuerpos frente al virus; pero se detecta RNA vírico en la sangre a títulos muy elevados, en general superiores a 10^6 copias de RNA/ml (carga vírica plasmática); también se detecta el antígeno p24 que corresponde a la proteína de la cápside. Después de 1-2 semanas de evolución, el cuadro revierte espontáneamente y aparecen los anticuerpos específicos por lo que puede demostrarse la seroconversión. A esta fase, puede seguirle un estadio de inmunodepresión precoz transitorio que facilita las infecciones por cándida, herpes o citomegalovirus y es de carácter autolimitado.

El segundo estadio se caracteriza por un largo período asintomático asociado o no a linfadenopatías generalizadas persistentes y/o trombocitopenia. El virus se replica continuamente en los linfocitos T CD4 y en las células del sistema mononuclear fagocítico, como los macrófagos y otras, como se demuestra por la presencia de una carga vírica plasmática detectable en la mayoría de pacientes. Dado que el virus se multiplica activamente en el sistema linfoide durante el período asintomático, va infectando y destruyendo progresivamente nuevos linfocitos T CD4. Este período es de duración variable ya que después de

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

la primoinfección menos del 1% de los pacientes evolucionan en un período inferior a 5 años hacia el sida (progresión rápida) frente a la mayoría que lo hace de modo más lento, entre 7 y 10 años e incluso un pequeño grupo de personas, menor del 5%, no desarrollan la enfermedad después de 10 años (progresión lenta).

La disminución de los CD4 a cifras inferiores a 200-500 células/µl indica el inicio del tercer estadio, durante el que se deteriora progresivamente el estado general del paciente y aparecen diversas infecciones oportunistas sistémicas causadas por micobacterias, cándidas, toxoplasma, neumocistis y criptosporidio así como neoplasias como el sarcoma de Kaposi, linfomas no hodgkinianos y otras, que se van sucediendo hasta llegar a los estadios finales de consunción progresiva, demencia, mielopatía vacuolar o neuropatía periférica por afectación del sistema nervioso central por el HIV u otras causas y finalmente la muerte. La evolución de los parámetros biológicos de las personas infectadas por el HIV se muestra en la **figura 57-1**.

El HIV-1 es más agresivo que el HIV-2. La menor virulencia del HIV-2 hace que el período asintomático desde la infección aguda a la aparición de síntomas de sida sea de 3-4 veces más prolongado que en el HIV-1, situándose alrededor de 20 años o más. De igual forma la supervivencia desde el momento del diagnóstico de sida es más prolongada y menores la tasa de transmisión heterosexual y vertical. El deterioro inmunológico se produce también por la disminución de los linfocitos T CD4 al igual que el HIV-1. El tratamiento antirretrovírico sigue las mismas pautas que para el HIV-1, pero teniendo en cuenta que el HIV-2 es intrínsicamente resistente a los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa y la enfuvirtida.

EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVÍRICO DE GRAN ACTIVIDAD (TARGA)

Las manifestaciones clínicas y la evolución que se acaba de describir es la clásica y corresponde al período anterior a la introducción de la terapéutica antirretrovírico de gran actividad (TARGA; o en inglés *Highly active antiretroviral therapy*, HAART) que ha provocado un cambio espectacular en la evolución natural de la enfermedad. Este tratamiento consiste en administrar inicialmente un mínimo de tres fármacos antirretrovíricos que actúen por mecanismos diferentes.

En España, la mortalidad por sida ha descendido significativamente desde 15/100.000 habitantes en 1995-96 hasta 3/100.000 habitantes en 2006 y las infecciones y neoplasias oportunistas clásicas las desarrollan pacientes que no reciben tratamiento antirretrovírico por no haber sido diagnosticados previamente, porque no lo desean o toleran o bien porque han fracasado con diferentes tratamientos TARGA. Sin embargo, la propia supervivencia de los pacientes hace que cada vez tengan mayor importancia los

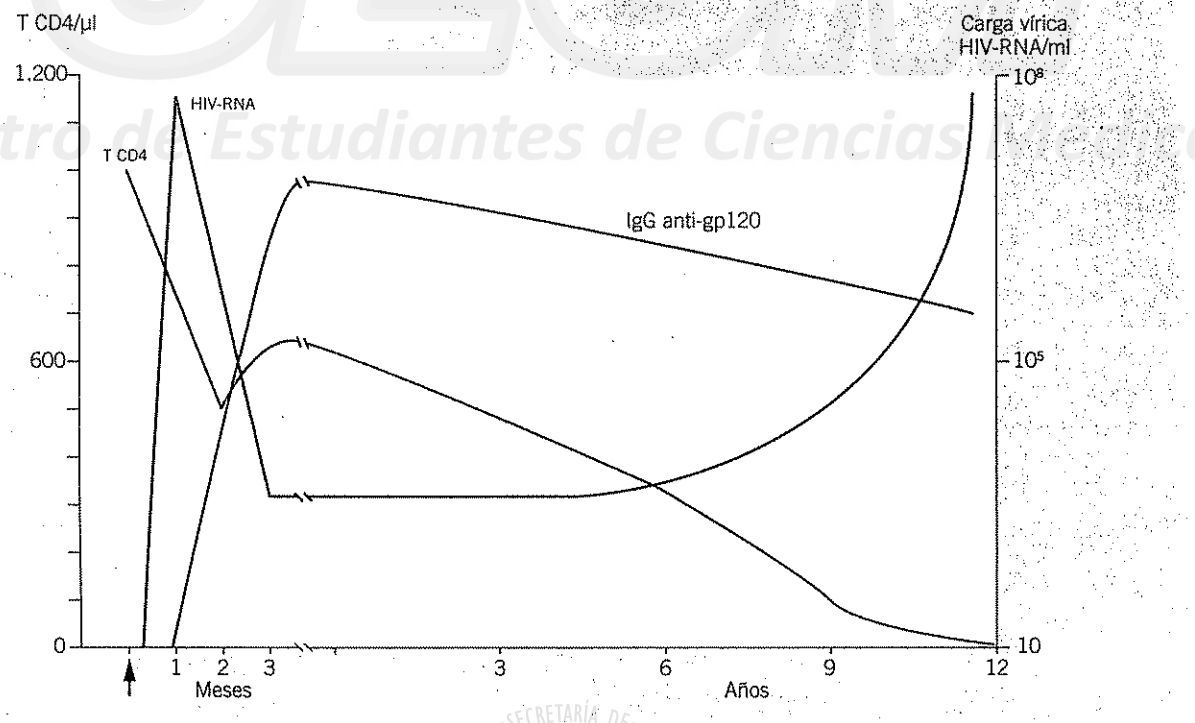


FIGURA 57-1 Evolución de los parámetros biológicos en personas infectadas por el HIV.
Se muestra la evolución de diversos parámetros biológicos en el tiempo y su relación con el estadio de la enfermedad en pacientes infectados por el HIV, antes de la introducción del tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA, HAART).

CECIM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

problemas inflamatorios o de toxicidad por el tratamiento específico o las complicaciones derivadas de coinfecciones con virus persistentes como los de las hepatitis B y C o la aparición de tumores asociados a otros virus como el virus del papiloma humano o el virus de Epstein-Barr.

Infección vertical

La transmisión vertical puede ser congénita, perinatal o a través de la lactancia.

En los niños infectados por vía transplacentaria es frecuente (20%) la aparición de síntomas precoces, entre seis y 12 meses y estos niños mueren antes de los cuatro años, mientras que el resto no presentan síntomas de sida antes de los tres años y sobreviven más de seis años. Al igual que en los adultos también existe un pequeño porcentaje de niños que no presentan síntomas de sida y una situación inmunológica estable durante más de 8 años.

La aplicación a partir de 1994 en mujeres embarazadas seropositivas de la profilaxis con zidovudina desde la decimocuarta semana de gestación y durante el parto, así como del recién nacido durante las primeras seis semanas de vida, ha disminuido la tasa de transmisión madre-hijo desde un 20-25% a cifras por debajo del 8%, específicamente en los países donde, además, está contraindicada la lactancia materna en las madres seropositivas. Actualmente, donde se realiza el cribado universal de la infección por HIV en las embarazadas, junto con la aplicación de profilaxis o tratamiento antirretrovírico en las madres seropositivas, la tasa de transmisión vertical se sitúa por debajo del 1%.

Clasificación de los estadios clínicos e infecciones oportunistas

Tanto en los adultos como en los niños infectados la evolución de la infección puede clasificarse en varios estadios que han sido propuestos por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de EE.UU. Para establecer esta clasificación se tiene en cuenta simultáneamente el número de CD4 y la clínica del paciente, particularmente las infecciones oportunistas según se muestra en la **tabla 57-1**.

El sida es el estadio de la infección por el HIV que se caracteriza por la aparición de determinadas infecciones oportunistas o neoplasias que son atribuibles al grado de inmunodeficiencia. Las infecciones oportunistas que permiten catalogar los diversos estadios y definir el inicio del sida han sido publicadas por diferentes organizaciones, entre ellas las propuestas por los CDC.

Las infecciones oportunistas pueden darse en períodos muy variables en relación a la primoinfección dependiendo de la intensidad de la destrucción de los CD4. Alrededor de la primoinfección, pueden ser relativamente benignas, como la candidiasis oral o el herpes simple recidivante y aparecen junto a síntomas constitucionales como fiebre y pérdida de peso. Sin embargo, en esta etapa inicial, en algún caso, coincidiendo con el descenso acusado de los linfocitos T CD4 la infección oportunista puede ser grave como ocurre con la infección pulmonar por *Pneumocystis jirovecii* o la infección cerebral por *Toxoplasma gondii* (**Figura 57-2**).

En general, cuando en la sangre periférica los linfocitos T CD4 caen por debajo de 200/µl las infecciones son más frecuentes y por debajo de 100/µl suelen ser extremadamente graves. Los agentes causales de estas infecciones incluyen tanto patógenos primarios como *Mycobacterium tuberculosis, Histoplasma capsulatum*, leishmania, el virus del herpes simple y de la varicela, el citomegalovirus, *Toxoplasma gondii, Cryptosporidium parvum, Campylobacter jejuni,* salmonela, o giardia –que generalmente dan cuadros mucho más graves que en los pacientes inmunocompetentes– así como microorganismos oportunistas como *P. jirovecii*, las mico-

TABLA 57-1

Clasificación de los estadios de la infección por HIV de los *Centers for Disease Control and Prevention*

Número de T CD4	Categoría clínica A: Asintomático S. de primoinfección[a] o con PGL	Categoría clínica B: Sintomático	Categoría clínica C: Factores indicadores de sida
1: ≥500/µl	A1	B1	C1 (sida)
2: 200-499/µl	A2	B2	C2 (sida)
3: <200/µl	A3 (sida)[a]	B3 (sida)[b]	C3 (sida)

La clasificación de los estadios de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana se basa en el número de linfocitos T CD4 y en el cuadro clínico del paciente o las complicaciones asociadas.
[a]Ver texto.
[b]Estas 2 categorías representan una ampliación de los criterios de la definición de sida de 1987 basada exclusivamente en el recuento de T CD4 y no universalmente aceptada por la OMS para Europa.
PGL: linfadenomegalias generalizadas persistentes.
(MMWR. R.R. 1994;43n°RR-12:1-19).

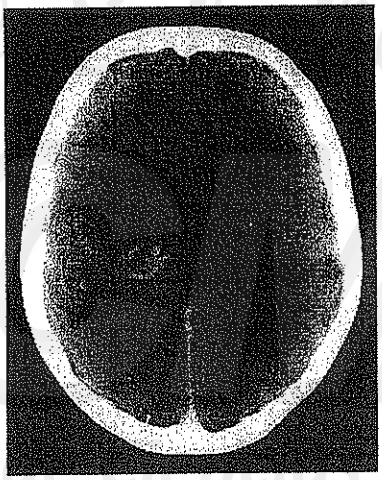


FIGURA 57-2 Toxoplasmosis cerebral.
En la tomografía se visualiza un nódulo hipercaptante asociado a una extensa área de edema en el lóbulo temporal izquierdo.

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

bacterias ambientales como *Mycobacterium avium*, el criptococo o el virus JC que causa la leucoencefalitis multifocal progresiva (**Figuras 57-3** y **57-4**).

Muchos de estos agentes, que en las personas previamente sanas causan infecciones locales, en los inmunodeprimidos suelen causar infecciones sistémicas.

Como se ha señalado en el capítulo 8 la defensa frente a estos microorganismos depende directamente de los linfocitos T CD4 a través de la activación de los macrófagos (*M. tuberculosis*, *H. capsulatum*, leishmania) o de los linfocitos T CD8, que deben ser activados por los CD4 (virus del herpes simple y de la varicela, citomegalovirus, *T. gondii* y *C. parvum*).

Sin embargo en estos enfermos también pueden producirse infecciones por bacterias capsuladas como el neumococo y hemófilos, cuya contención depende de la presencia de anticuerpos. Ello se debe a la ausencia de linfocitos CD4 que son los que inducen la maduración de los linfocitos B a células plasmáticas y por tanto la producción de inmunoglobulinas (v. cap. 8).

Una gran proporción de los pacientes adictos a drogas por vía parenteral suelen estar coinfectados por los virus de las hepatitis C, y menos frecuentemente por el virus de la hepatitis B. También pueden presentar infecciones específicas como endocarditis, osteoartritis y otras, generalmente causadas por estafilococo, pseudomonas y en menor medida por cándida, inoculados durante la inyección de las drogas y sus diluyentes con jeringas compartidas (v. cap. 56).

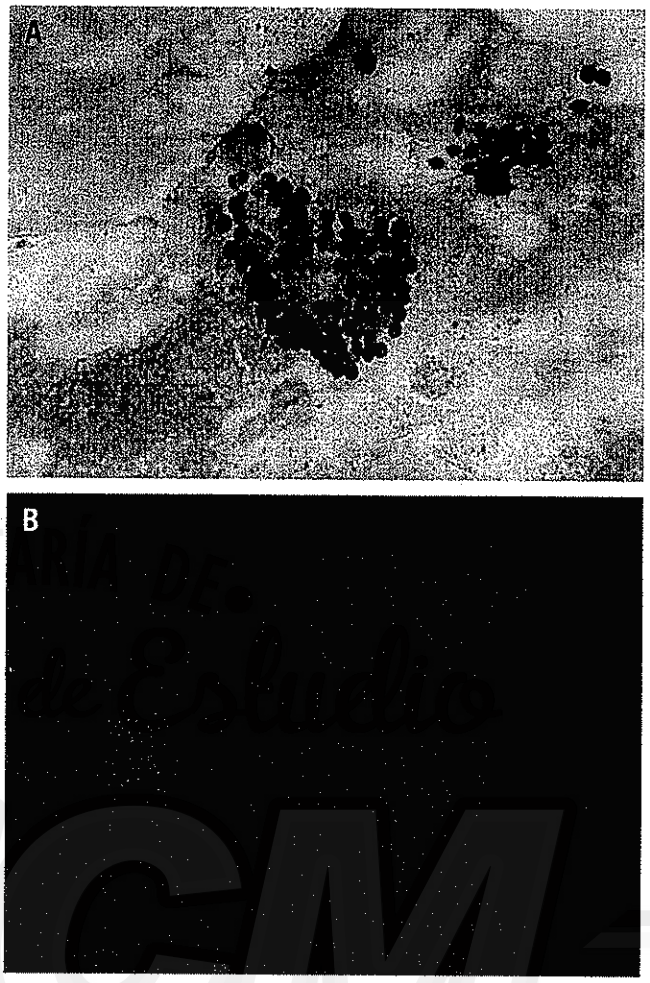


FIGURA 57-3 ***Pneumocystis jirovecii.***

Pneumocystis jirovecii, es un hongo con unas características peculiares. Produce una infección pulmonar oportunista muy grave, específicamente en los pacientes con afectación de la inmunidad celular (linfocitos CD4).

Pueden observarse los quistes de *P. jirovecii* en una tinción de plata metenamina (**A**) y los trofozoítos y quistes teñidos mediante tinción fluorescente con anticuerpos monoclonales (**B**).

Diagnóstico de la infección por HIV

El diagnóstico de infección por HIV se efectúa habitualmente durante la fase crónica de la infección en la que se puede demostrar la presencia de anticuerpos específicos contra el HIV en el suero de todos los pacientes infectados. Las pruebas iniciales o de cribado utilizadas en los laboratorios son técnicas de EIA muy sensibles diseñadas para detectar indistintamente anticuerpos frente a los dos tipos de HIV-1 y HIV-2 y todos los subtipos descritos hasta el momento. Además, prácticamente todos los laboratorios utilizan en la actualidad EIA que detectan simultáneamente los anticuerpos y el antígeno p24 (técnicas de cuarta generación) con la finalidad de poder diagnosticar la infección en estadios muy iniciales en los que aun no han aparecido los anticuerpos, pero ya se detecta el antígeno p24. Existen equipos de cribado para diagnóstico rápido por técnicas de inmunocromatografía que detectan solo anticuerpos. Permiten obtener resultados entre 15-30 min que deben confirmarse siempre mediante pruebas convencionales.

Cuando una prueba de EIA para HIV-1 + HIV-2 es negativa el paciente se considera no infectado. Si la prueba de cribado es positiva debe practicarse una prueba confirmatoria –debido a la posibilidad de falsos positivos en las pruebas iniciales por su gran sensibilidad– median-

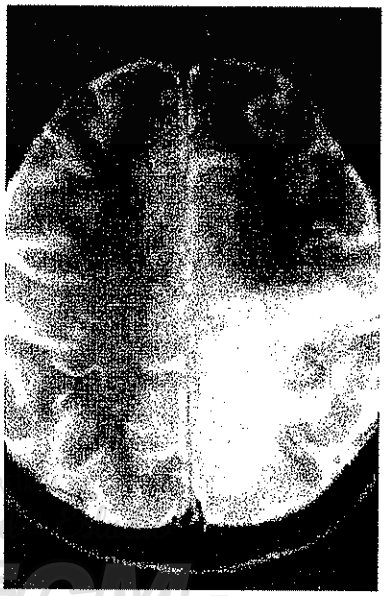


FIGURA 57-4 Leucoencefalitis multifocal progresiva.

Imagen por resonancia nuclear del encéfalo de un paciente con sida afecto de leucoencefalitis multifocal progresiva causada por el virus JC. Secuencia T2 que muestra una hiperseñal que afecta al lóbulo parietal y occipital derecho. Característicamente se afectan las fibras radiadas respetándose la zona cortical.

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

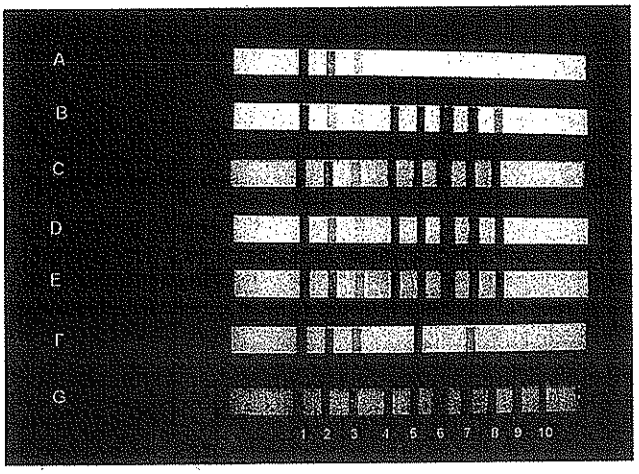


FIGURA 57-5 ***Line immunoassay.***

LIA *(Line immunoassay)* para confirmación de anticuerpos anti-HIV 1 y 2.

Bandas 1, 2, y 3: controles de muestra de diferentes intensidades (IgG antihumana). Bandas 4, 5, 6, 7 y 8 con las proteínas gp 120, gp 41, p 31, p 24 y p 17 respectivamente de HIV-1. Bandas 9 y 10 con las proteínas gp 105 y gp 36 de HIV-2.

Tiras A control negativo y G positivo para HIV-1 y HIV-2. Tiras B, C, D y E muestras positivas para anticuerpos anti-HIV-1. Tira F muestra indeterminada para HIV-1 y HIV-2.

te técnicas que permiten detectar anticuerpos frente a diferentes proteínas del virus de manera individualizada como *Western-blot* (WB) o *line immunoassay* (LIA). Ésta última permite además diferenciar entre HIV-1 o HIV-2 y detectar infecciones mixtas. Si la prueba confirmatoria es positiva, el paciente se considera infectado por HIV (**Figura 57-5**).

Cuando la prueba confirmatoria es negativa o indeterminada, es decir no cumple criterios suficientes para ser considerada positiva, se debe efectuar una prueba de diagnóstico directo para demostrar la presencia del virus. Actualmente, las disponibles en los laboratorios de microbiología son la investigación del antígeno p24 o del RNA vírico, la primera más rápida y sencilla y la segunda más sensible (**Recuadro 57-1**).

Seguimiento de la infección

El seguimiento de la infección por HIV de los pacientes diagnosticados se basa fundamentalmente en la evaluación clínica junto con la cuantificación de la carga vírica plasmática (número de copias de RNA vírico/ml plasma) y el estudio de las subpoblaciones linfocitarias con especial énfasis en el recuento de linfocitos T CD4 (nº células/µl) y de esta forma valorar el mejor momento para iniciar el tratamiento antirretrovírico o la profilaxis de las infecciones oportunistas. En los pacientes con síntomas, grupos B y C de la clasificación del CDC, éste debe iniciarse cuanto antes. En el caso de los pacientes asintomáticos, aunque la carga vírica predice de forma independiente la velocidad de evolución a sida, el criterio principal para el inicio del tratamiento antirretrovírico es

RECUADRO 57-1
Diagnóstico biológico del sida

Un algoritmo de diagnóstico alternativo al indicado en el texto (EIA + confirmar con WB) consistiría en confirmar la prueba de cribado positiva utilizando un equipo de EIA con antígenos diferentes a los utilizados por el primer equipo. Si los resultados son coincidentes se considera al paciente infectado por HIV. Si son discrepantes, se realiza la prueba confirmatoria convencional (WB, LIA). Esta estrategia es más económica e igual de sensible y específica cuando la prevalencia de infección es elevada por lo que es una alternativa para los países con pocos recursos económicos.

Las técnicas de diagnóstico directo, como la detección del RNA vírico o el antígeno p24, son imprescindibles en dos situaciones especiales, la infección aguda o reciente, por ausencia o nivel bajo de anticuerpos, y el diagnóstico precoz de la infección vertical en el recién nacido, puesto que la presencia de los anticuerpos de la madre invalida las técnicas serológicas. En ambos casos, la obtención de resultados tanto positivos como negativos en una primera muestra obliga a repetir las pruebas.

Cuando se obtienen resultados indeterminados o se sospecha una infección aguda se debe repetir la técnica de detección de anticuerpos transcurridos 1-2 meses para demostrar la ausencia de seroconversión en caso de no infección o para confirmar la seroconversión de anticuerpos en los casos de infección. En los casos de transmisión vertical, la primera determinación del RNA del virus se realiza al nacer (nunca de sangre de cordón) y debe repetirse la detección al menos una vez en otra muestra en caso de resultados positivos y a los 15 días, a las 6 semanas y a los 3, 6 y 12 meses de edad cuando los resultados sean negativos. En este último caso deberá demostrarse la serorreversión o pérdida de anticuerpos en el niño después de los 18 meses de edad para considerarlo definitivamente como no infectado.

Todos estos resultados deben ponerse a la luz de la clínica y del riesgo epidemiológico de la persona estudiada y repetirlos en una nueva extracción de sangre para confirmar el diagnóstico siempre que se considere necesario.

una cifra de linfocitos CD4 <200/µl. Cifras situadas entre 200-350 CD4/µl junto a una carga vírica baja (<20.000) permiten diferir el inicio del tratamiento antirretrovírico. Una vez iniciado éste, los niveles de carga vírica deberán disminuir rápidamente hasta alcanzar niveles indetectables y mantenerse así. Para el seguimiento del tratamiento antirretrovírico se realizarán determinaciones periódicas de la carga vírica (cada 3-4 meses) y se definirá como fracaso terapéutico un incremento de la carga vírica en al menos dos determinaciones consecutivas. El fracaso puede ser consecuencia de la aparición de resistencias a los fármacos utilizados, pero también a la falta de cumplimiento o incluso a problemas de absorción o a interferencias con otros fármacos. La aparición de resistencias se debe principalmente a mutaciones en los genes víricos que codifican las principales dianas terapéuticas, como son las proteínas enzimáticas víricas codificadas por el gen *pol*: Transcriptasa inversa (análogos y no análogos de nucleótidos/nucleósidos), proteasa (inhibidores de la proteasa) e integrasa (inhibidores de la integrasa) o en el gen *env* (inhibidores de la entrada). El estudio de las resistencias al tratamiento antirretrovírico puede efectuarse

Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

mediante técnicas fenotípicas, que implican el cultivo del virus o la preparación de virus recombinantes –que por su complejidad han quedado circunscritas a laboratorios de investigación– o por técnicas genotípicas. Éstas últimas, aunque también complejas y de difícil interpretación, son las usadas en los laboratorios de diagnóstico microbiológico y consisten en la secuenciación parcial de los genes víricos *pol* y *env* para detectar las mutaciones que se han descrito asociadas a la aparición de resistencias a los diferentes fármacos antirretrovíricos. Así mismo, antes de iniciar tratamiento antirretrovírico es recomendable realizar un estudio de resistencias para poder seleccionar fármacos plenamente activos ya que se detectan resistencias primarias en aproximadamente un 10% de pacientes que no habían recibido tratamiento antirretrovírico previo.

Cuando se van a utilizar antirretrovíricos que actúan bloqueando la fusión, es imprescindible la realización previa de un estudio de tropismo del virus para averiguar si utiliza el correceptor CCR5 y puede usarse el fármaco o utiliza el correceptor CXCR4, en cuyo caso no debe administrarse el fármaco.

Tratamiento y profilaxis

Actualmente se dispone de fármacos antirretrovíricos pertenecientes a 5 familias, inhibidores de la retrotranscriptasa (RT, transcriptasa inversa), análogos y no análogos de nucleósidos, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la fusión, inhibidores de la integrasa o bloqueadores de la unión al correceptor CCR5 (v. **Tabla 28-3**).

El tratamiento actual consiste en la administración simultánea de diversos fármacos con mecanismo de acción diferente (TARGA). Estos tratamientos de gran actividad reducen la carga vírica a niveles indetectables y evitan la progresión de la enfermedad, pero no erradican al virus ya que el provirus persiste de por vida integrado en el genoma de las células infectadas.

El TARGA ha cambiado la evolución tradicional de la infección, retrasando la aparición de las graves infecciones oportunistas y prolongando la vida de los pacientes. Sin embargo, los efectos secundarios pueden ser muy importantes, como la lipodistrofia, que consiste en la redistribución anómala de la grasa corporal, los trastornos en el metabolismo de los lípidos (dislipemias), de los carbohidratos (resistencia a la insulina), nefrotoxicidad, fenómenos de hipersensibilidad, osteoporosis, etc. Además todos los fármacos antirretrovíricos especialmente los de última generación, tienen un coste económico muy elevado.

La aparición de virus resistentes a los fármacos antirretrovíricos puede constituir un serio problema clínico, tanto para el tratamiento de los pacientes como por el peligro de su transmisión. El estudio de la sensibilidad a los fármacos antirretrovíricos es de gran importancia en la elección de tratamiento alternativo en pacientes con fracaso al TARGA, pero cada vez tiene mayor importancia en la elección del tratamiento inicial por la posibilidad de estar frente a la transmisión de un virus resistente. Por su complejidad, el tratamiento y la profilaxis de los pacientes deben ser realizados por especialistas en esta enfermedad.

En la actualidad no existen vacunas eficaces en humanos por lo que la prevención es la mejor medida para evitar la infección por el HIV. Consiste en tomar medidas para evitar la exposición al virus, no compartiendo jeringuillas ni material para tatuajes y analizando todas las donaciones de sangre y órganos para evitar la transmisión parenteral; fomentar el uso de preservativos en las relaciones sexuales e identificar precozmente la infección en las embarazadas para evitar la transmisión vertical.

ASPECTOS DE INTERÉS

- La primoinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) puede ser asintomática, pero cuando se expresa clínicamente ¿recuerdas qué síntomas se presentan?
- En una persona infectada por el HIV ¿cuándo se puede decir que tiene el sida?
- ¿Cuáles son las vías de transmisión de HIV?
- ¿Qué diferencias clínicas y epidemiológicas hay entre el HIV-1 y el HIV-2?
- ¿Cómo se diagnostica la infección por HIV? ¿Qué son las pruebas de confirmación?
- ¿Qué utilidad tiene la determinación de la carga vírica?
- En las pruebas inmunológicas utilizadas para el diagnóstico ¿basta poner antígeno de un tipo (HIV-1 o HIV-2) debido a la existencia de reacciones cruzadas o hay que poner los dos?
- ¿Recuerdas el número de linfocitos T CD4 por debajo del cual empiezan a aparecer graves infecciones oportunistas?
- La importante inmunodeficiencia que ocasiona el HIV se ha podido controlar desde hace unos años debido al tratamiento antivírico ¿qué características ha de tener este tratamiento para que resulte eficaz?
- Algunos microorganismos causan característicamente infección en el estadio de inmunodeficiencia grave de las personas infectadas por el HIV. Entre estos destacan la infección pulmonar por *Pneumocystis jirovecii*, la infección pulmonar y sistémica por *Mycobacterium avium*, la infección generalizada por *M. tuberculosis;* la enteritis por *Cryptosporidium parvum, Isospora belli* y *Cyclospora cayetanensis,* la infección del SNC por *Cryptococcus neoformans* y *Toxoplasma gondii.*
- ¿Qué diferencia la infección por estos microorganismos en las personas sanas de las inmunodeprimidas?

SECRETARÍA Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

CAPÍTULO 58

Enfermedades importadas

- Enfermedades importadas. Concepto
- Datos generales para el diagnóstico
- Síndromes clínicos
- Prevención

ENFERMEDADES IMPORTADAS. CONCEPTO

Se consideran «enfermedades importadas» aquellas que no existen de modo endémico en un país, pero afectan a sus habitantes cuando viajan a regiones donde existen o a inmigrantes procedentes de esas regiones. Obviamente, el concepto de enfermedad importada es relativo para cada país o región geográfica, dependiendo de las enfermedades que son endémicas en esa zona, de los países a los que viajan sus habitantes, así como de la procedencia de las personas inmigrantes.

Además, hay enfermedades de distribución universal para las que el riesgo de adquisición es mayor en unas zonas que en otras como la hepatitis A y enfermedades causadas por microorganismos que aun teniendo una distribución universal poseen perfiles patogénicos o de resistencia diferenciados según los países, como la tuberculosis causada por bacterias extremadamente resistentes.

Se desconoce hasta qué punto la colonización asintomática de los viajeros por bacterias comensales multirresistentes constituye un mecanismo de difusión mundial de genes de resistencia a los antibacterianos.

DATOS GENERALES PARA EL DIAGNÓSTICO

Para poder realizar un diagnóstico correcto de estas enfermedades se ha de tener en cuenta una serie de datos que se señalan a continuación.

Lugar de viaje y procedencia de los pacientes

Como es sabido, hay enfermedades que solo son endémicas de ciertas zonas geográficas. Por ello se ha de conocer el lugar o lugares, que han visitado los viajeros o del que proceden los inmigrantes y saber si se trata de una zona rural o urbana (**Tabla 58-1**).

Período de incubación

El conocimiento del tiempo transcurrido entre la posible exposición al agente infeccioso y el comienzo de la enfermedad es de inestimable ayuda para descartar algunos diagnósticos sin excesivas investigaciones (**Tabla 58-2**).

Factores de riesgo

Es importante identificar los factores de riesgo relacionados con la adquisición de una enfermedad. Así, a título de ejemplo, el consumo de lácteos puede ser responsable de la transmisión de una brucelosis, una listeriosis o la tuberculosis; el consumo de agua no tratada de una fiebre tifoidea, shigelosis, giardiasis o criptosporidiosis; el contacto con animales de la fiebre Q, del carbunco o de una dermatofitosis. El contacto o el baño en charcas de agua dulce es un factor de riesgo para la adquisición de una esquistosomiasis o una leptospirosis, la visita a cuevas con murciélagos de una histoplasmosis o de la rabia y las picaduras de garrapatas o insectos de enfermedades vehiculadas por artrópodos. Por último el contacto sexual no controlado comporta el riesgo de adquirir una infección de transmisión sexual o por HIV.

Otros factores importantes que pueden orientar sobre la enfermedad son los antecedentes médicos, las vacunaciones y la quimioprofilaxis administrada.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

TABLA 58-1

Algunas enfermedades infecciosas de distribución geográfica regional

Enfermedad	Europa	Asia	Latinoamérica	África
Paludismo	No	Sí	Sí	Sí
Estrongiloidosis	No	Sí	Sí	Sí
Amebiasis	No	Sí	Sí	Sí
Tripanosomiasis americana	No	No	Sí	No
Tripanosomiasis africana	No	No	No	Sí
Cólera	No	Sí	Sí	Sí
Fiebres víricas hemorrágicas	No	Sí	Sí	Sí
Esquistosomiasis	No	Sí	Sí	Sí
Peste	No	Sí	No	Sí
Filariasis hemolinfáticas	No	Sí	Sí	Sí
Filariasis cutáneas	No	No	Sí	Sí

No: ausencia de la enfermedad. Sí: presencia de la enfermedad.

SÍNDROMES CLÍNICOS

En las consultas especializadas de medicina tropical y del viajero, los síntomas que más frecuentemente presentan la mayoría de los pacientes son: diarrea, fiebre, molestias respiratorias o lesiones cutáneas y eosinofilia.

Los inmigrantes pueden presentar cuadros clínicos leves o asintomáticos, por lo que cabe plantear la necesidad de estudios de cribado.

En este capítulo se incide únicamente en aquellas enfermedades infecciosas importadas más frecuentes desde la perspectiva de Europa Occidental.

Diarrea y molestias gastrointestinales

La diarrea es el síntoma más frecuente que padecen los viajeros a regiones tropicales ya que más del 50% pueden padecerla durante el viaje o después del regreso. Las comidas crudas, el agua no potable y el hielo en las bebidas son las fuentes más frecuentes de infección.

Del 50 al 75% de los casos la diarrea aguda se debe a bacterias como *Escherichia coli* enterotoxigénica, *E. coli* enteroagregativa, *Shigella dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* y *S. sonnei*, *E. coli* enteroinvasiva, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enterica* o *Vibrio cholerae*. En el 5% al 10% de los casos la diarrea está causada por *Rotavirus* o *Norovirus* y con menor frecuencia por parásitos como *Giardia duodenalis*, *Entamoeba histolytica* y otros.

Por el contrario, la diarrea crónica está causada en más del 22% de los casos por parásitos como *Giardia duodenalis*, *Cryptosporidium parvum*, *Isospora belli*, *Strongyloides stercoralis* y *Schistosoma mansoni*.

E. coli enterotoxigénica ejerce su acción patógena por la producción de una o dos toxinas LT y ST (termolábil y termoestable); la primera es semejante a la toxina del cólera. Su acción patógena secretora es semejante en ambas. Diversos serotipos de *E. coli* pueden producir estas toxinas, que se hallan codificadas en plásmidos.

Estos microorganismos tienen al hombre como reservorio natural y se hallan en países con malas condiciones higiénicas y en particular en las regiones donde el cólera es endémico. La dosis infectante es alta y el período de incubación oscila entre 24 y 72 h.

La enfermedad evoluciona sin fiebre o con febrícula (sangre, moco y pus) se caracteriza por causar náuseas, aunque los vómitos son infrecuentes, y diarrea líquida. Si bien puede remedar al cólera, lo habitual en los viajeros es que la sintomatología no sea tan grave y desaparezca en 3 a 5 días.

La shigelosis se caracteriza por una diarrea disenteriforme acompañada de fiebre alta, malestar general, cefalea y dolor abdominal. Es suficiente un inóculo muy pequeño para producir infección, lo que facilita su transmisión. El período de incubación es de 14 a 72 h.

TABLA 58-2

Enfermedades importadas. Período de incubación

Menos de 1 semana	Más de 3 semanas
◦ Enteritis ◦ Arbovirosis ◦ Fiebre amarilla ◦ Dengue ◦ Fiebres hemorrágicas ◦ Rickettsiosis ◦ Leptospirosis ◦ Peste	◦ Tuberculosis ◦ Paludismo ◦ Hepatitis ◦ Amebiasis hepática ◦ Leishmaniasis visceral ◦ Fasciolosis ◦ Filariasis ◦ Esquistosomiasis aguda ◦ Tripanosomiasis africana
1-3 semanas	
◦ Paludismo ◦ Fiebre tifoidea ◦ Brucelosis ◦ Esquistosomiasis ◦ Tripanosomiasis africana	

Estos datos tienen carácter orientador y pueden variar según el agente causal y mostrar valores extremos amplios para un mismo agente.

SECRETARÍA DE Material Online CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Las enteritis por campilobacter son frecuentes en niños y viajeros a zonas tropicales, y se relacionan con el consumo de pollo, leche o agua contaminada. En las diarreas de los viajeros al Sudeste Asiático, campilobacter supone casi un 30% de los casos. Menos frecuentes son las enteritis por salmonela. Aunque en nuestro país el cólera es excepcional entre los viajeros, conviene descartar la infección por *Vibrio cholerae* toxigénico en pacientes con diarrea que regresan de zonas con endemia o brotes de cólera (v. **Figura 18-4**).

Entamoeba histolytica es otra causa de disentería, pero en nuestro ámbito se ve con menos frecuencia que las enteritis bacterianas. Se dan altas tasas de infección en el subcontinente indio, Sudeste Asiático, y áreas tropicales de América Central y Meridional. Los pacientes con disentería amebiana presentan normalmente un comienzo insidioso, con dolor abdominal de una o dos semanas de evolución, tenesmo y deposiciones mucosanguinolentas líquidas y frecuentes. La fiebre, cuando está presente, es moderada. En la amebiasis extraintestinal el absceso hepático es la localización más frecuente.

La transmisión de giardia es más frecuente en los climas tropicales y subtropicales a través de agua y alimentos contaminados, pero también se observa en climas templados. La diarrea, de curso más o menos irregular, puede tener aspecto esteatorreico (blanquecino) por la grasa.

La infestación por estrongiloides puede dar lugar a síntomas gastrointestinales tanto en la fase aguda como en la crónica. En el síndrome de hiperinfestación puede tener lugar obstrucción intestinal, íleo y sangrado gastrointestinal (**Figura 58-1**).

Anquilostoma y necátor (uncinarias) se encuentran anclados al duodeno gracias a los estiletes bucales, que ocasionan importante sangrado. La infección aguda se caracteriza por la aparición de náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea con sangre así como astenia de intensidad variable. En la infección crónica el síntoma principal es la palidez, debido a anemia ferropénica por el sangrado (hipocrómica y microcítica), acompañada de edema en la cara y las extremidades inferiores (**Figura 58-2**).

RECUERDA...

Entamoeba histolytica

Entamoeba histolytica es un protozoo parásito del intestino grueso del hombre. Es el agente causal de la amebiasis, cuyas formas clínicas más frecuentes son la enteritis y el absceso hepático. Su distribución es muy amplia, pero predomina en climas cálidos y su prevalencia esta en relación a la falta de medidas sanitarias.

La transmisión es fecal-oral, ya sea por vía directa de persona a persona o bien indirecta a través de alimentos o aguas contaminadas por los quistes que las personas infectadas eliminan en las heces.

E. histolytica, en su ciclo biológico, se presenta en dos formas distintas, el trofozoíto o forma vegetativa y la forma quística o forma de resistencia (v. **Figura 37-4**).

Los trofozoítos se presentan bajo dos aspectos: la forma minuta de 8 a 14 µm de diámetro, que es la forma no invasora, en cuyo citoplasma no se observan hematíes; y la forma tisular o magna que mide de 10 a 30 µm; es la forma que invade la pared intestinal y es hematófaga, por lo que se observan hematíes en su citoplasma. Los trofozoítos están dotados de notable movilidad mediante la emisión, generalmente explosiva, de seudópodos.

Los quistes son esféricos, de 10 a 20 µm de diámetro su pared es lisa y refringente y pueden presentar uno, dos o cuatro núcleos (cuando están maduros poseen cuatro núcleos).

Cuando se ingieren los quistes maduros al alcanzar el intestino delgado liberan cuatro amébulas que se dividen dando lugar a ocho pequeñas amebas. Estos trofozoítos al llegar a la región íleo-cecal comienzan su multiplicación por fisión binaria. Las formas magnas o tisulares se adhieren a la pared del colon a la que lesionan y en la que penetran formando úlceras, pudiendo alcanzar la submucosa y ocasionalmente, por vía hemática, el hígado, el pulmón y el cerebro.

A medida que los trofozoítos avanzan por el intestino grueso, se redondean, pierden sus inclusiones, constituyendo los prequistes. En la región rectosigmoide el prequiste forma una pared celular rígida y deja de ser uninucleado para convertirse en quistes binucleados y después tetranucleados.

Cuando la ameba no invade y únicamente elimina los quistes se trata de un portador sano.

Los quistes son la forma infectante, porque los trofozoítos ni sobreviven en medio ambiente ni resisten la acidez del estómago.

FIGURA 58-1 Larva de *Strongyloides*.

Examen microscópico en fresco de heces fijadas con MIF. Puede verse una larva rabditiforme de *Strongyloides stercoralis* de estadio L1. Es un nematodo filiforme cuyo extremo caudal es puntiagudo. Estas son larvas las que van a salir al medio externo arrastradas por las heces (×400).

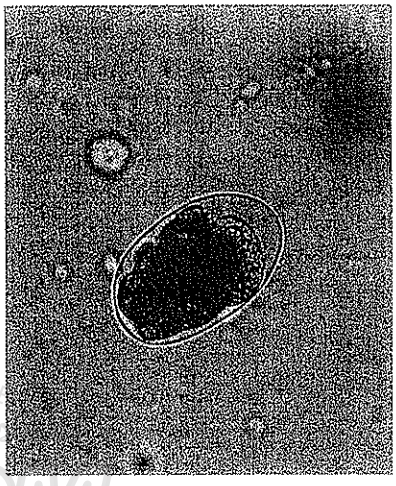


FIGURA 58-2 Huevo de uncinaria.

Examen microscópico en fresco de heces en el que puede observarse un huevo de uncinaria (anquilostoma y necátor) de forma oval y cubierta fina. Muestra concentrada mediante la técnica de Ritchie modificada (×400).

CECMI
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUERDA...
Los plasmodios

El paludismo o malaria está causado por protozoos apicomplexa del género *Plasmodium*. Cuatro de sus especies afectan a los humanos: *P. falciparum, P. vivax, P. ovale* y *P. malariae*. Una quinta especie, *P. knowlesi*, se ha detectado recientemente como causa de infección al hombre.

Todas estas especies desarrollan un ciclo vital complejo constituido por una fase de reproducción asexuada en el hombre –que es por tanto su hospedador intermediario– y una fase de reproducción sexuada en un mosquito del género *Anopheles*, por lo que este insecto es el hospedador definitivo.

Los parásitos tras ser inoculados a la sangre humana por la picadura del mosquito, alcanzan el hígado y penetran en las células hepáticas (hepatocitos) donde comienza su multiplicación por división múltiple: inicialmente se produce un aumento de tamaño del parásito en el interior del hepatocito seguido de división nuclear para formar un «esquizonte», que se fragmenta en numerosos «merozoítos» (es la fase de división asexual múltiple: esquizogonia hepática o exoeritrocitaria). Transcurridos unos 6-7 días en el caso de *P. falciparum* y hasta 30 días en las otras especies, los merozoítos formados de los esquizontes en el hígado pasan a la sangre y penetran en los hematíes, iniciándose el ciclo eritrocitario.

En el interior de los hematíes comienza la segunda división asexual múltiple (esquizogonia eritrocítica). El merozoíto adquiere inicialmente en el hematíe la forma de un pequeño anillo o trofozoíto y a las 30-40 h forma el esquizonte que se dividirá en un número determinado de merozoítos característico de cada especie. Los parásitos maduros rompen el hematíe liberándose los merozoítos, que invaden otros hematíes. Este proceso se repite de forma cíclica, cada 24 h en *P. knowlesi*, cada 48 h en *P. vivax* y *P. ovale* (fiebres tercianas) y cada 72 h en *P. malariae* (fiebre cuartana). En *P. falciparum* es irregular. Esta etapa coincide con la fiebre y los escalofríos.

Cuando el ciclo de esquizogonia eritrocítica se ha repetido varias veces, y al cabo de más de 15 días de la picadura, un 10% de los merozoítos se transforman en «macrogametos» (gametos femeninos) y «microgametos» (gametos masculinos) que son ingeridos por el mosquito en una nueva picadura. En el tubo digestivo del mosquito se produce la fusión de los gametos y la formación del zigoto que adquiere forma quística para constituir el «ooquineto» la división múltiple del zigoto dentro del ooquineto (esporogonia) da lugar a numerosísimos «esporozoítos» que tras romper el ooquineto migran hacia su glándula salival del insecto, desde donde los esporozoítos son inoculados al hombre a través de una nueva picadura.

En el caso de *P. vivax* y *P. ovale* –pero no en *P. falciparum, P. malariae* ni *P. knowlesi*– una proporción de los plasmodios que invaden inicialmente los hepatocitos, persisten en ellos en un estado de quiescencia o letargo. Estos plasmodios durmientes en los hepatocitos, denominados «hipnozoítos», tienen 4-5 µm de diámetro y en un momento dado, pueden iniciar una esquizogonia, de la que resultan múltiples merozoítos que invaden de nuevo el torrente sanguíneo y provocan una recaída clínica.

En la esquistosomiasis crónica el paciente puede presentar diarrea con moco y sangre.

Cuando se valora un paciente con síntomas gastrointestinales es importante no olvidar que aunque estos síntomas estén en la mayoría de los casos relacionados con un microorganismo enteropatógeno, también pueden ser la expresión regional de una infección sistémica, por ejemplo, en el paludismo, especialmente en niños, puede presentarse diarrea asociada a fiebre.

En los viajeros, algunos antipalúdicos como la cloroquina o la doxiciclina, utilizados en la profilaxis antipalúdica, pueden causar efectos secundarios gastrointestinales y en algunos casos justificar los síntomas.

El coprocultivo y el análisis parasitológico de las heces son los dos estudios esenciales para el diagnóstico de una infección entérica. La identificación de las cepas enteropatógenas de *E. coli* es compleja y se basa en la detección de los genes que codifican factores de virulencia específicos como las proteínas que promueven la invasión o las toxinas, por técnicas de PCR u otras. Es importante tener presente que para distinguir *Entamoeba histolytica* de la especie comensal *E. dispar*, es necesario realizar una prueba para la detección de antígenos específicos de *E. histolytica*.

Síndrome febril

Después de la diarrea, el síntoma más habitual en los viajeros a su vuelta es la fiebre. Las causas más frecuentes de fiebre son el paludismo, la hepatitis A, la esquistosomiasis aguda, las fiebres tifoparatíficas y el dengue (**Figura 58-3**). En el inmigrante también son causa de fiebre la tuberculosis y el absceso hepático amebiano.

Paludismo

«La fiebre en un viajero procedente de una zona donde la malaria es endémica, se debe al paludismo mientras no se demuestre lo contrario». El valor de esta sentencia se basa en que la malaria es una de las parasitosis importadas más frecuente y grave en los viajeros a zonas tropicales. La gran mayoría de los casos son infecciones causadas por *Plasmodium falciparum* adquiridas en África Central y Occidental, y especialmente en Guinea Ecuatorial y Nigeria (v. **Figura 38-6**).

En los pacientes con primoinfección la fiebre es el síntoma principal; es irregular y tarda aproximadamente 1 semana en adoptar el patrón clásico de fiebre paroxística y periódica, que ocurre cuando la esquizogonia hemática se sincroniza. La fiebre aparece cada 24 h en las infecciones por *P. knowlesi*, cada 48 h en las causadas por *P. ovale* y *P. vivax* (fiebres tercianas) y cada 72 h en las de *P. malariae* (fiebres cuartanas). En las infecciones por *P. falciparum* no existe periodicidad regular. El paroxismo febril se inicia con sensación de calor y ascenso de la temperatura, seguida de sensación de frío e intensa tiritona, acabando con sudoración profusa. Otros síntomas frecuentes son cefalea, mialgias, náuseas, dolor

CECMI Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

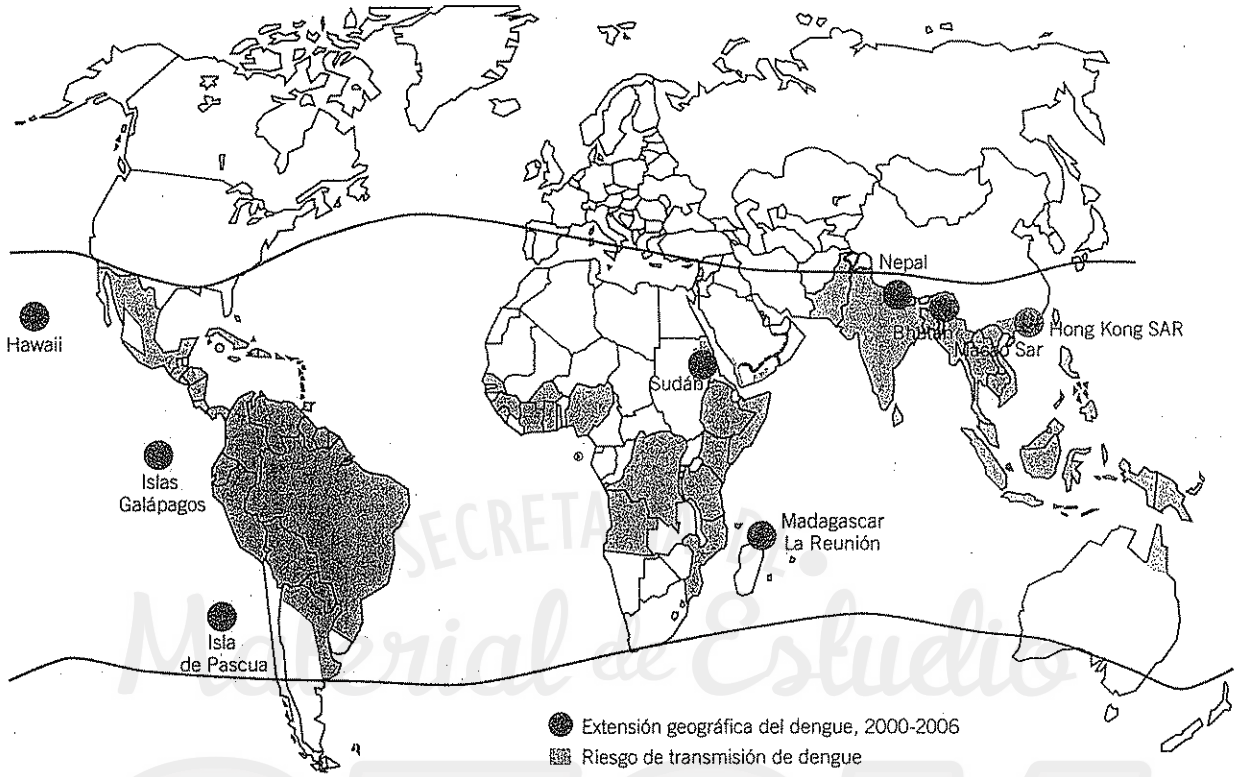


FIGURA 58-3 Distribución geográfica del dengue.
Esta enfermedad es endémica en 115 países del mundo de áreas tropicales y subtropicales, especialmente en el sudeste de Asia. Se ha comunicado la existencia con frecuencia creciente de casos importados en la Unión Europea (incluida España) y EE.UU.

RECUERDA...
Los esquistosomas

La esquistosomiasis es la segunda causa parasitaria, después del paludismo, de morbilidad en el trópico. Los esquistosomas son trematodos (platelmintos) de cuerpo no segmentado con dos ventosas y con diferenciación sexual en el estado adulto. El macho, de 10-20 mm de longitud por 1 mm de anchura, tiene un aspecto seudocilíndrico al replegar sus bordes corporales para formar un surco longitudinal, el canal ginecóforo, en el que se alberga la hembra adulta durante la mayor parte de su vida, que es más estrecha, circular y de mayor longitud, 15-25 mm de largo por 0,25 mm de diámetro (v. **Figura 39-3**).

Las especies patógenas para el hombre: *Schistosoma haematobium, S. mansoni, S. japonicum, S. mekongi* y *S. intercalatum* se diferencian en cuanto a distribución geográfica, morfología de los huevos, hospedador intermediario y localización predominante en el cuerpo humano (plexos venosos periintestinales o perirrectales y perivesicales) (v. **Figura 39-7**).

En los territorios donde la esquistosomiasis es endémica, los caracoles, que son los hospedadores intermediarios del parásito, se hallan en las charcas de agua dulce con abundante vegetación, las cuales constituyen el medio ecológico ideal para una elevada transmisión, que se produce durante las horas de máxima luminosidad y elevada temperatura.

En efecto, las larvas (cercarias) se encuentran libres en las charcas y cuando una persona entra en el agua atraviesan la piel y por vía circulatoria alcanzan, sucesivamente, el corazón derecho, el pulmón, el corazón izquierdo, el territorio de las arterias mesentéricas y el hígado, localizándose en las vénulas del sistema porta donde acaban la maduración y copulan.

Posteriormente, *S. mansoni, S. japonicum S. intercalatum* y *S. mekongi*, se dirigen a las vénulas situadas en los territorios de las venas mesentéricas superiores (pared del intestino delgado y del colon ascendente) e inferior (porción descendente y rectosigmoide del colon); donde ponen los huevos, los cuales salen de las vénulas, pasan al intestino y se eliminan con las heces. Los gusanos adultos de *S. haematobium* a través de los plexos vesicales alcanzan las vénulas de la pared de la vejiga urinaria desde donde atravesando la pared penetran a su interior y se eliminan con la orina. Si se quedan en las vénulas o en los tejidos sin poder ser eliminados, producen una reacción inflamatoria persistente, más o menos intensa, que da lugar a importante fibrosis de los tejidos.

Los huevos, en las charcas, liberan un embrión ciliado o miracidio que vive unas 8 h. Si durante éstas encuentra al molusco (caracol) de las especies adecuadas, lo parasita y origina en su interior, por reproducción asexuada, primero numerosos esporocistos, y de estos centenares de larvas denominadas cercarias. Las cercarias, en agua dulce, permanecen vivas y con capacidad infectiva para el hombre durante 2 días. Cuando consiguen encontrar un hospedador e infectarlo atravesando la piel, cierran el ciclo que se ha descrito más arriba.

SECRETARÍA Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

abdominal, tos seca, vómitos y diarrea, estos dos últimos sobre todo en niños. En la exploración el hallazgo más frecuente es la esplenomegalia y también se puede objetivar hepatomegalia; hay anemia, trombocitopenia y leve incremento del valor de las transaminasas. En la malaria complicada puede aparecer, entre otras manifestaciones, encefalitis con alteración del nivel de consciencia, fracaso renal y edema de pulmón.

El pronóstico de la malaria depende sobre todo de la rapidez con que se establece el diagnóstico y se inicia el tratamiento. El examen microscópico de la sangre mediante la extensión fina o gota gruesa continúa siendo el test diagnóstico de referencia, pero las pruebas de detección de antígeno son un complemento idóneo ya que permiten descartar o confirmar presuntivamente el diagnóstico de paludismo en 15 min. Las técnicas de PCR ayudan a confirmar el diagnóstico microscópico de especie y detectar las parasitemias mixtas y las infecciones en pacientes asintomáticos o con parasitemias muy bajas.

Tuberculosis

El descenso continuado que se venía produciendo en la incidencia anual de la enfermedad tuberculosa en Europa Occidental se ha modificado debido en parte a la llegada de inmigrantes. En algunas capitales españolas, los casos de tuberculosis en inmigrantes representan más del 25% de todos los nuevos casos diagnosticados en los últimos años.

El período de mayor riesgo para padecer una tuberculosis en los inmigrantes se sitúa en los 5 años posteriores a la llegada al país de destino. Las formas extrapulmonares puras (sin afectación pulmonar concomitante) son 2-4 veces más frecuentes en inmigrantes que en la población autóctona española, sobre todo la forma ganglionar. En estos pacientes las resistencias de las cepas aisladas a fármacos antituberculosos son más frecuentes, ya que muchos proceden de países donde existen altas tasas de resistencia. Las resistencias pueden ser primarias (en pacientes previamente no tratados) o secundarias o adquiridas (en pacientes tratados de forma inadecuada). A su vez, las resistencias pueden clasificarse en monorresistencia (a un único fármaco, frecuentemente isoniacida o estreptomicina), multirresistencia (MDR-TB: resistencia a varios fármacos, incluyendo resistencia al menos a isoniacida y rifampicina) y cepas extremadamente resistentes (XDR-TB: cuando además de isoniacida y rifampicina, se comprueba resistencia a quinolonas y a alguno de los 3 fármacos inyectables: amikacina, kanamicina y capreomicina). El antecedente de tratamiento antituberculoso previo es el mayor determinante de multirresistencia. Las pautas de tratamiento en estos pacientes que provienen de zonas de elevada tasa de resistencia a los fármacos antituberculosos deben comenzar siempre con 4 fármacos (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol o estreptomicina) hasta conocer los resultados de la sensibilidad antimicrobiana de la cepa aislada.

Es imprescindible realizar un estudio de contactos a fin de detectar precozmente posibles casos adicionales de enfermedad no tratados (que pueden ser incluso el caso índice o infectante) e instaurar una profilaxis primaria y/o secundaria de tuberculosis en el resto de los contactos, de acuerdo con las recomendaciones existentes en cada país.

Esquistosomiasis

Es una parasitosis endémica en África, Asia y América (v. **Figura 39-6**), que se adquiere por contacto con agua dulce en la que nadan libremente las furcocercarias, que son las formas larvarias infectivas de *Schistosoma haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum* o *S. intercalatum*, entre otras especies menos frecuentes. Se calcula que hay más de 200 millones de personas infectadas y más del 85% vive en África. La penetración de las furcocercarias a través de la piel puede provocar una dermatitis pruriginosa transitoria a las 3-4 semanas en los pacientes no inmunes, como los viajeros. Esta lesión cutánea se acompaña de una reacción febril con cefalea, artromialgias, tos irritativa, dolor abdominal, diarrea, hepatoesplenomegalia, y eosinofilia, conocida como síndrome de Katayama. El diagnóstico en los viajeros en esta fase se sospecha por la clínica y el antecedente epidemiológico.

Por el contrario, muchos inmigrantes procedentes de zonas endémicas están infectados desde la infancia, y la parasitación suele cursar de forma asintomática. En las fases sintomáticas de los estadios avanzados de la infección suele haber hematuria, calcificaciones abdominales, que se observan en la radiografía, uropatía obstructiva e hidronefrosis en la esquistosomiasis urinaria *(S. haematobium)*, o dolor abdominal con fibrosis hepática periportal y hemorragia por varices esofágicas en la esquistosomiasis intestinal *(S. mansoni)*.

Dengue

Es una enfermedad infecciosa aguda producida por el virus del dengue perteneciente a la familia *Flaviviridae* (arbovirus), y es endémica prácticamente en más de 100 países de toda el área tropical y en la mayoría de las áreas subtropicales, especialmente en el sudeste de Asia. El ciclo natural de la infección se establece entre el hombre y varias especies de los mosquitos del género *Aedes* (*A. aegypti* y *A. albopictus*, el denominado «mosquito tigre»). Aunque no se ha demostrado la existencia de un reservorio extrahumano, existen indicios de que los monos serían capaces de mantener el virus en la naturaleza. El intercambio comercial ha favorecido la llegada de mosquitos del género *Aedes* a países fuera de su entorno habitual como EE.UU. y algunos países europeos como Francia e Italia y más recientemente España. En la última década se han descrito casos de dengue en España, pero no es posible estimar su incidencia al no ser de declaración obligatoria. Es una enfermedad típica de viajeros, fundamentalmente turistas con una estancia media

Material de CECEM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

de unas 3 semanas en países endémicos. En inmigrantes adultos suele coincidir con viajes a sus países de origen.

Se caracteriza por un cuadro gripal con fiebre, cefalea, artromialgias y erupción cutánea. Las artomialgias pueden ser muy intensas (fiebre quebrantahuesos). Puede haber afectación hepática. El shock por dengue hemorrágico es una complicación poco frecuente.

La confirmación diagnóstica de la infección se realiza por serología, ya que la PCR es positiva solo en los primeros días.

Absceso hepático amebiano

Se caracteriza por fiebre generalmente moderada, leucocitosis, hepatomegalia y dolor en el hipocondrio derecho. El absceso hepático se sospecha por la clínica y la aparición de una lesión ocupante de espacio en la ecografía, u otra prueba de diagnóstico por imagen, en un paciente con antecedentes de viaje o residencia en un país endémico meses o años antes. El aspecto del pus es característico (**Figura 58-4**). Solo una minoría de los pacientes presenta el antecedente de un cuadro de disentería.

Las pruebas serológicas dan títulos de anticuerpos específicos muy elevados que poseen gran valor orientador o diagnóstico.

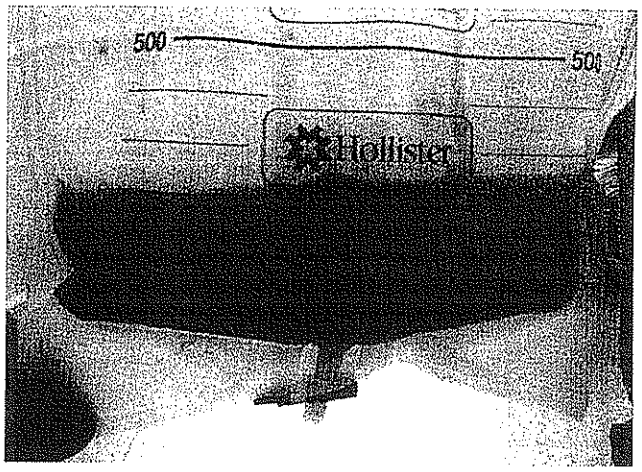


FIGURA 58-4 Absceso amebiano.
En la bolsa en la que se ha recogido el pus drenado puede observarse el aspecto característico que se ha denominado «pasta de anchoas».

Síndromes cutáneos

Los procesos cutáneos que se puede observar en los inmigrantes procedentes del trópico o países subtropicales son generalmente de naturaleza subaguda o crónica (de semanas o meses de evolución).

Úlceras crónicas

La leishmaniasis es la causa más común de úlceras crónicas en el mundo. Es una enfermedad que se distribuye por Latinoamérica, la cuenca mediterránea, Oriente Próximo, el subcontinente Indio, Asia central y el este de África. Hay formas cutáneas, mucocutáneas y viscerales. La lesión cutánea se inicia como un nódulo o pápula que crece y puede llegar a alcanzar un tamaño de 2-6 cm o más, en algunos casos puede formar una úlcera, de borde infiltrado, elevado, que se cubre con una costra. Se localiza en la cara y partes descubiertas (**Figura 58-5**).

En pacientes procedentes de Latinoamérica pueden verse lesiones del macizo centrofacial más importantes. En la espundia la lesión se inicia como una úlcera cutánea y a partir de ella se produce una diseminación que afecta a las mucosas de 3 a 10 años después. La reacción inflamatoria causa edema y necrosis que da lugar a la aparición de grandes úlceras que progresan, invaden el cartílago nasal y destruyen el septo, dando lugar a lesiones mutilantes. Estas lesiones pueden sobreinfectarse por bacterias.

La particularidad de estas lesiones a diferencia de las nodulares que se observan en Europa Occidental (botón de Oriente) está esencialmente en la especie de leishmania que causa la enfermedad (*L. braziliensis, L. panamensis* y *L. mexicana*).

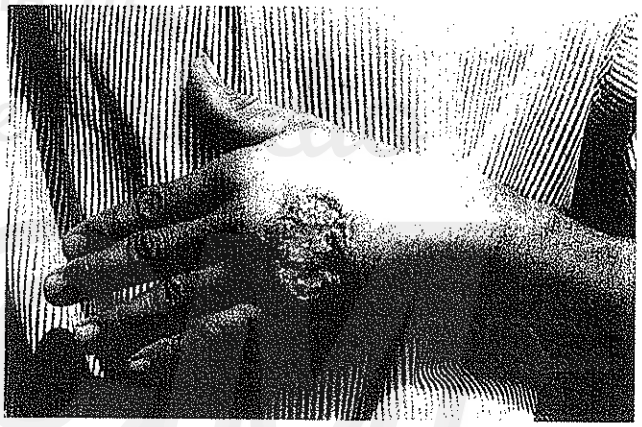


FIGURA 58-5 Leishmaniasis.
Úlcera cutánea leismaniásica en la mano de un paciente adulto de América Central. Estas lesiones, a diferencia de las nodulares que se observan en Europa Occidental, son úlceras grandes que se acompañan de edema y son progresivamente destructivas.

Síndrome prurigino so

Es muy frecuente y puede encontrarse en diferentes enfermedades infecciosas como la escabiosis, las picaduras de artrópodos y algunas infestaciones sistémicas.

Escabiosis (sarna)

Esta producida por el ácaro *Sarcoptes scabiei* que al invadir la piel da lugar a una erupción generalizada, con una localización selectiva en las muñecas, las zonas interdigitales, las regiones preaxilares y periareolares (en la mujer), los pliegues interglúteos y el aparato genital (en el hombre), y las palmas y plantas (niños). El surco acarino es su lesión característica aunque lo común son lesiones eczematiza-

CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

RECUERDA...
Las filarias

Las filarias son nematodos de aspecto filiforme. Entre los adultos, las hembras tienen una longitud de 5-8 cm y oncocerca de 30-40 cm; su anchura es de 0,3-0,5 mm. Los machos tienen una longitud que es la mitad de la de las hembras más pequeñas y 0,1 mm o poco más de diámetro. Las hembras son vivíparas y dan lugar a la puesta de larvas denominadas microfilarias cuyo tamaño se sitúa alrededor de 150-250 µm de largo por 7 µm de ancho.

Los vectores de transmisión son diferentes dípteros que ingieren las microfilarias al picar a una persona infectada. En los insectos se desarrollan las larvas que son transmitidas a otras personas en el momento de una nueva picadura y migran por los vasos sanguíneos y linfáticos a los territorios propios de cada especie, donde alcanzan el estadio adulto.

El momento del día (periodicidad) en el que se encuentran las microfilarias en la sangre periférica es consecuencia de su adaptación a los hábitos alimentarios de los vectores, ya que el mayor número de microfilarias en la sangre periférica coincide con las horas en que suelen picar para alimentarse.

Los adultos de cada especie tienen su hábitat peculiar. Algunos viven en los conductos y ganglios linfáticos *(Wuchereria, Brugia)*. El tejido conjuntivo subcutáneo es el hábitat normal de otras especies, de las cuales unas se desplazan activamente en el espesor del mismo, en tanto que otras se caracterizan por su situación estática dentro de formaciones nodulares de aspecto tumoral *(Loa, Onchocerca)*. Por último, algunas se localizan en las membranas serosas que revisten las cavidades torácica y abdominal *(Mansonella)*.

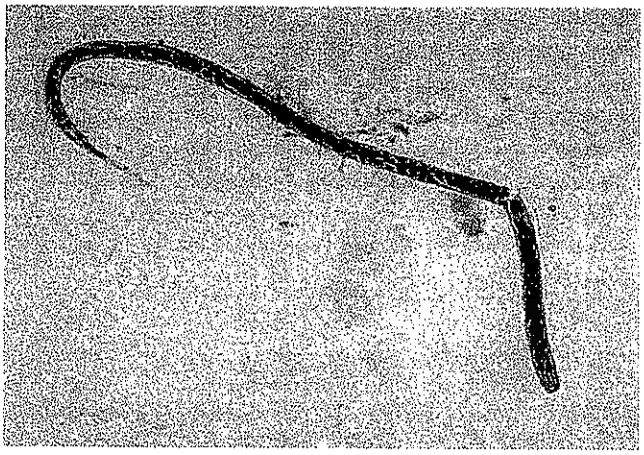


FIGURA 58-7 ***Onchocerca volvulus.***
Se observa una microfilaria de la especie *Onchocerca volvulus*. No tiene ciclo hemático, sino que circula por la dermis. Se identifica por la ausencia de vaina y su extremo caudal algo incurvado, en el que los últimos núcleos no llegan a su extremo.

FIGURA 58-6 Larva *migrans* cutánea.
El síndrome de larva *migrans* cutánea es una erupción reptante que resulta de la circulación subcutánea (extraviada) de las larvas de anquilostomidos y otros estrongiloideos parásitos del perro y del gato.

das e impetiginizadas en las zonas mencionadas Respetan la cara y el cuero cabelludo. La afectación familiar es la norma. Es muy frecuente en el trópico (v. **Figura 36-6**).

Urticaria papulosa pospicadura de artrópodos

Se da sobre todo en los niños. Generalmente son lesiones múltiples, simplemente habonosas o bien papulosas o papulovesiculosas rodeadas de un halo eritematoso, muy pruriginosas, agrupadas o diseminadas, que suelen aparecer en oleadas irregulares. Puede producirse una impetiginización de las lesiones.

Larva *migrans* cutánea

Se produce por la penetración a través de la piel de larvas de uncinarias (*Ancylostoma* spp.) de animales domésticos las cuales se encuentran con frecuencia en tierras arenosas o arcillosas que están contaminadas con las heces de perros y gatos. Suele tratarse de una lesión eritematosa y serpiginosa única, que avanza bajo la piel de forma caprichosa 1-2 mm al día y provoca un prurito intenso (**Figura 58-6**).

Oncodermatitis

Causada por la filaria *Onchocerca volvulus*, afecta a la piel y a los ojos. Es una filariasis endémica en África Occidental y Central. Los pacientes pueden presentar prurito, eosinofilia, lesiones cutáneas maculopapulares e hipopigmentadas y nódulos u oncocercomas subcutáneos, visibles o palpables cerca de las prominencias óseas y cápsulas articulares. El método más fácil para el diagnóstico de la oncodermatitis es la demostración de microfilarias en la piel mediante la biopsia cutánea superficial (biopsia exangüe o pellizco cutáneo) y examen en fresco al microscopio (**Figura 58-7**). Existen técnicas de PCR aplicables a las biopsias. En la cámara anterior del ojo se pueden ver las microfilarias con lámpara de hendidura. La extirpación de los oncocercomas pone de manifiesto la presencia de filarias adultas.

Loasis

Esta filariasis causada por la filaria *Loa loa* es también endémica de África Central y suele diagnosticarse por

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

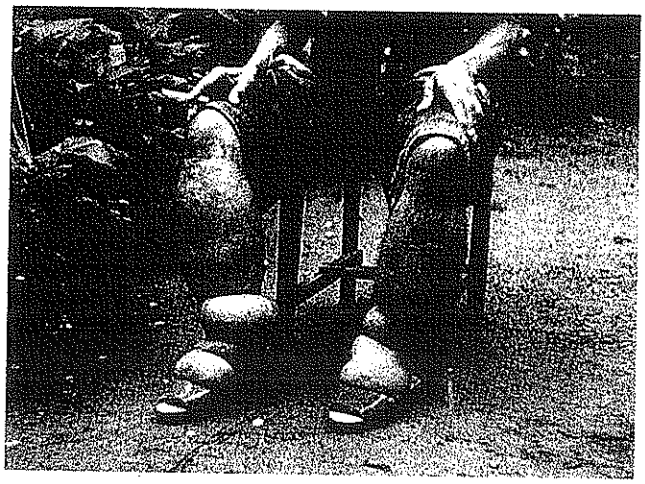


FIGURA 58-8 Filariasis linfáticas. Elefantiasis.
Esta parasitosis producida por la filaria *Wuchereria bancrofti* se caracteriza por un linfedema crónico de predominio en extremidades inferiores por bloqueo de la circulación linfática por el parásito.

la aparición de edema subcutáneo migratorio (edema de Calabar) o por el paso de la filaria adulta por la conjuntiva ocular. No obstante, la mayoría de los casos de loasis importados son asintomáticos o se presentan con una eosinofilia como único signo, a veces con prurito; por lo tanto, se recomienda el cribado sistemático mediante la búsqueda de las microfilarias en la sangre (periodicidad diurna) de los inmigrantes procedentes de las zonas endémicas.

Dentro de las infecciones con manifestaciones cutáneas destacan también las filariasis linfáticas causadas por *Wuchereria brancofti*, *Brugia malayi* y *Brugia timori*. La clínica consiste en episodios repetidos de linfangitis que se acompañan de fiebre y erupciones eritematosas difusas. En el período subagudo los síntomas son consecuencia de la muerte y desintegración de los vermes adultos, que provoca la formación del granuloma filariásico. A ellos pueden asociarse crisis de angeítis y flebitis e incluso tromboflebitis retrogradas, cuyo principal signo es el linfedema que puede ser persistente y termina con frecuencia en elefantiasis de extremidades (**Figura 58-8**). El hallazgo de microfilarias en la sangre (periodicidad nocturna) es la forma más común y segura de diagnóstico.

Síndrome eosinofílico

Se considera que hay eosinofilia cuando la cifra absoluta de eosinófilos es superior a 500 por mm³. En las personas procedentes de áreas tropicales obedece principalmente a helmintiasis sistémicas (**Tabla 58-3**). Muchas de las helmintiasis que producen eosinofilia se ven en estadio asintomático. No obstante la eosinofilia puede acompañarse de diferentes síntomas según el agente causal que la produce como en la ascaridiasis, uncinariasis, estrongiloidosis y esquistosomiasis en las que pueden haber síntomas respiratorios como tos o infiltrados pulmonares. Pueden observarse síntomas cutáneos en la oncocercosis, larva *migrans* cutánea y dracunculosis. La fiebre acompaña a la esquistosomia-

RECUERDA...
Los áscaris

Ascaris lumbricoides, es un nematodo que parasita el intestino delgado del hombre. Es cilíndrico, no segmentado, con simetría bilateral, de coloración blanco-marfileña o débilmente rosada, con sexos separados y con prominentes labios en su extremo cefálico. Este helminto posee gran tamaño; las hembras miden 20-40 cm de longitud y 4-6 mm de diámetro, los machos son más cortos, tienen 15-30 cm de longitud por 2-4 mm de anchura y se distinguen por tener su extremo caudal incurvado ventralmente.

La ascaridiasis es la infección humana por nematodos más frecuente y presenta distribución mundial, con una mayor prevalencia en países tropicales y en poblaciones con condiciones sanitarias deficitarias.

El hombre se infecta al ingerir huevos embrionados a través de alimentos, aguas o fómites contaminados. Los huevos, por acción del jugo gástrico, pierden la cubierta y las larvas quedan en libertad a nivel del intestino delgado. A continuación atraviesan la pared intestinal, pasan a los capilares sanguíneos y siguiendo la vía mesentérico-portal llegan al hígado. De allí continúan la migración por vía sanguínea hasta el corazón derecho y de éste a los pulmones donde llegan 6-7 días más tarde como larvas de tercer estadio, bien desarrolladas. Allí abandonan los capilares sanguíneos, pasan a los alvéolos pulmonares y ascienden por la tráquea para ser deglutidas como larvas de cuarto estadio y establecerse en el intestino delgado como larvas adultas. Se requieren alrededor de dos meses desde la ingesta de los huevos hasta que los adultos en el intestino adquieren la madurez y se inicia la puesta y eliminación de los huevos.

Los adultos viven fundamentalmente en el yeyuno, sin adherirse a la pared, manteniéndose en la luz intestinal gracias a su tono muscular. Su vida media es de 1-2 años produciendo cada hembra unos 200.000 huevos diarios. Los huevos fértiles son ovalados con un tamaño de 60 por 40 µm, se hallan recubiertos por una gruesa envoltura mamelonada de coloración marrón debido a quedar impregnada por los pigmentos biliares. Los huevos son eliminados junto con las heces al medio externo donde tiene lugar el desarrollo embrionario. Las larvas se desarrollan en su interior en 2-3 semanas en suelos húmedos, particularmente si son arcillosos, templados y sombríos. Los huevos pueden permanecer viables en el medio externo durante varios años (v. **Figura 40-3**).

TABLA 58-3
Eosinofilia en las enfermedades parasitarias

Ascaridiasis[a]	Tricurosis
Anquilostomiasis[a]	Triquinosis
Estrongiloidosis[a]	Distomatosis hepática (fasciola, clonorquis, etc.)
Toxocariasis	Filariasis

En estas parasitosis suele haber eosinofilia superior a $3 \times 10^3/mm^3$.
[a]Solo durante la fase migratoria.

SECRETARÍA
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

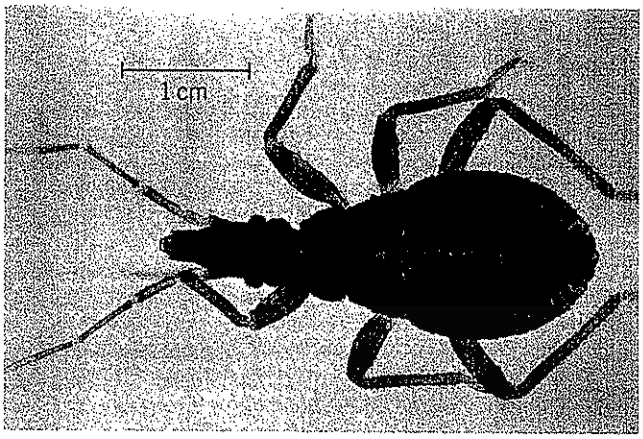


FIGURA 58-9 Chinche gigante.
Los triatómidos conocidos como «chinche del beso» o vinchuca, son el vector de la enfermedad de Chagas.

sis, filariasis, estrongiloidosis, uncinariasis, triquinosis, fasciolosis y la larva *migrans* y el dolor abdominal a la estrongiloidosis y la uncinariasis. Estas infecciones sistémicas por vermes también pueden ser causa de anemia ferropénica y malnutrición.

El diagnóstico se efectúa según el helminto sospechado. Las filariasis se diagnostican mediante la búsqueda de las microfilarias en la sangre o en la biopsia exangüe (oncocercosis). La triquinosis mediante pruebas serológicas y biopsia muscular. La larva *migrans* se diagnostica mediante pruebas serológicas. Los helmintos con fase intestinal se investigan buscando los huevos o las larvas en las heces.

Síndrome neurológico

La neurocisticercosis es la infección del sistema nervioso central por la larva del cestodo *Taenia solium*. La tenia adulta tiene como localización el intestino humano (hospedador definitivo); pero accidentalmente tras la ingestión de huevos del helminto por razones de falta de higiene, las larvas pueden atravesar el intestino y, por la circulación, pueden alcanzar diferentes órganos, enquistándose en ellos para formar los cisticercos. Las lesiones más importantes se producen en el cerebro y en el músculo cardíaco. Constituye un problema importante en la región andina de América del Sur, Brasil y México, así como en el África Subsahariana y algunas zonas del Sudeste Asiático. En España ha aumentado su incidencia general debido a los casos procedentes de Latinoamérica, sobre todo de Ecuador, donde casi el 4% de los pacientes ingresados en un hospital con procesos neurológicos fueron diagnosticados de neurocisticercosis. La enfermedad se presenta habitualmente en forma de convulsiones tónico-clónicas generalizadas o epilepsia parcial. Es una de las causas más importantes de epilepsia en el niño inmigrante. Se diagnostica mediante técnicas de imagen y pruebas serológicas (v. **Recuadro 39-1**).

Síndrome cardiovascular

La enfermedad de Chagas es una infección parasitaria causada por *Trypanosoma cruzi* que solo se encuentra en el continente americano (desde el sur de EE.UU. hasta el sur de Chile y Argentina). La enfermedad está ausente en las islas del Caribe.

La infección es transmitida por insectos hematófagos de la familia *Triatomidae* a través de las deyecciones que realizan cuando se alimentan de sangre, en las que se elimina el parásito. Cuando las personas se rascan arrastran a los parásitos, que están en las deposiciones, hasta el punto de la lesión ocasionada por la picadura del insecto u otras abrasiones de la piel o hasta las mucosas (**Figura 58-9**). Las vías alternativas de transmisión más frecuentes son: la congénita y la que tiene lugar mediante transfusiones o trasplantes de médula ósea u órganos sólidos procedentes de pacientes infectados.

Superada la fase aguda, el parásito persiste dando lugar a la fase crónica que es de evolución lenta y permanece silente durante décadas. Las formas sintomáticas en esta fase son tardías y pueden tener diferente gravedad: formas cardíacas (cardiopatía dilatada, trastornos de la conducción), formas digestivas (megaesófago y megacolon), formas neurológicas e incluso mortales (muerte súbita).

En España, como consecuencia de la creciente inmigración, tiene importancia el diagnóstico en la etapa crónica de la infección y en las mujeres embarazadas para evitar la transmisión de la infección por vía transplacentaria.

El diagnóstico es serológico, mediante la detección de anticuerpos específicos. Se basa en la concordancia de resultados de por lo menos 2 técnicas diferentes (p. ej., EIA y IF) y antígenos distintos (natural y recombinante). El diagnóstico de la infección congénita de los hijos de madres infectadas se basa en la visualización del tripomastigote en la sangre del recién nacido. En caso de no detectarse, será conveniente realizar técnicas con una mayor sensibilidad como la PCR así como realizar el seguimiento serológico del neonato hasta el noveno mes de vida.

Actualmente, en España es obligatorio el cribado serológico de donantes de sangre, que garantiza el control de esta vía de transmisión.

PREVENCIÓN

Puede obtenerse información sobre la epidemiología de las enfermedades importadas en: www.nc.cdc.gov/travel y en Heymann D.L. (Ed.) Control of Communicable Diseases Manual 19th Ed. 2008. PHA Press Washington DC.

Las estrategias de prevención de las enfermedades de las que se ha tratado en este capítulo, son un aspecto muy importante, tanto para evitar que los viajeros las adquieran como para prevenir las complicaciones tardías de los inmigrantes que están infectados.

El primer objetivo de prevención dirigido a los viajeros, requiere la administración de las vacunas y la qui-

CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

mioprofilaxis adecuadas al lugar del viaje y la información sobre las medidas de prevención referentes al consumo de agua y alimentos y a las picaduras por los vectores de transmisión. Los centros sanitarios especializados disponen de protocolos de acción según el país al que se viaja.

El objetivo de prevención para los inmigrantes se basa en la disposición de personal sanitario experto en el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades y en ocasiones en el desarrollo de programas de vigilancia para su detección.

ASPECTOS DE INTERÉS

- Los síntomas gastrointestinales son la causa más frecuente de consulta médica en el viajero a países tropicales. ¿Qué microorganismo es la causa más prevalentes de diarrea aguda acuosa?
- ¿Qué agentes causan con más frecuencia disentería en el viajero?
- ¿Por qué en la infección crónica por uncinarias (anquilostoma y necátor) el síntoma principal es la palidez?
- Mientras no se demuestre lo contrario, la fiebre en un viajero procedente de una zona donde la malaria es endémica, se debe a esta enfermedad.
- En la **figura 44-11** podrás ver en qué países se han detectado cepas de *Mycobacterium tuberculosis* extremadamente resistentes. ¿Cuál es la importancia de estas cepas?
- Ante la sospecha de una cepa de *M. tuberculosis* multirresistente ¿cómo se realiza el tratamiento?
- ¿Qué enfermedad puede transmitirse por el «mosquito tigre»?
- ¿Ante un síndrome papulopruriginoso en los adultos en qué procesos parasitarios hay que pensar?
- Muchas de las helmintiasis que producen eosinofilia se ven en estadio asintomático.
- Fuera del continente Americano ¿qué personas pueden padecer la enfermedad de Chagas, que cuidados hay que proporcionarles y que precauciones se han de tomar?

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Índice de capítulos

Colaboradores V
Prefacio XI
Agradecimientos XIII
Índice de capítulos XV

PARTE I

Introducción a la microbiología 1

Capítulo 1
Microbiología y Parasitología médicas 3

Introducción 3
Las células 3
Los virus 5
Grupos de seres vivos 6
La taxonomía 6
Simbiosis 8
Microbiología y Parasitología médicas 9

Capítulo 2
Microorganismos patógenos 13

Introducción 13
Bacterias 13
Hongos 18
Virus 20
Protozoos 24
Helmintos 26
Artrópodos 26

Capítulo 3
Microbiota humana 29

Introducción 29
Microbiota humana normal 29
Descripción de la microbiota normal 29
Funciones de la microbiota normal 32
Modificaciones de la microbiota autóctona 33

Capítulo 4
Reservorio y transmisión de los microorganismos patógenos 35

Introducción 35
Vías de transmisión de los microorganismos patógenos 35
Transmisibilidad y portadores asintomáticos 39
Epidemiología de las enfermedades infecciosas 39

Capítulo 5
Enfermedades infecciosas y síndromes clínicos 43

Enfermedades infecciosas 43
Sintomatología de las infecciones 43
Diagnóstico y toma de las muestras clínicas 44
Infecciones frecuentes 44

Capítulo 6
Mecanismos de patogenicidad 51

Introducción 51
Mecanismo patogénico invasivo 51
Mecanismo toxigénico 55
Mecanismo inmunopatológico de lesión 55

Capítulo 7
Mecanismos de defensa inespecífica 59

Introducción 59
Barreras cutáneas y mucosas 59
La respuesta inicial ante la invasión microbiana 61

Capítulo 8
Mecanismos de defensa específica 73

La respuesta inmunitaria 73
Respuesta humoral específica. Los anticuerpos 76
Respuesta celular específica 79
Reparación de los tejidos 82
Acción de las defensas frente a los microorganismos 83
Mecanismos inmunitarios de lesión de origen microbiano 85

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Capítulo 9
Genética bacteriana 89

El genoma 89
Replicación del DNA *in vitro*: reacción en cadena de la polimerasa 92
Secuenciación 97
Variación genética: mutación y recombinación ... 98
Enzimas de restricción 101
Tipificación microbiana 101

Capítulo 10
Diagnóstico microbiológico de las enfermedades infecciosas 105

Introducción 105
Muestras clínicas 105
Técnicas de diagnóstico directo 106
Sensibilidad a los antimicrobianos 118
Diagnóstico indirecto: pruebas serológicas 120

PARTE II
Microbiología descriptiva 125

BACTERIOLOGÍA 127

Capítulo 11
Bacteriología general 127

Morfología y estructura de la célula bacteriana ... 127
Formas de resistencia: esporas 131
Metabolismo. Cultivo e identificación de las bacterias 131

Capítulo 12
Principales antibacterianos 135

Introducción 135
Antibacterianos que actúan a nivel de la pared ... 135
Antibacterianos que actúan sobre la membrana citoplasmática 139
Antibacterianos que actúan en los ribosomas. ... 139
Antibacterianos que actúan a nivel del núcleo ... 140
Concepto de asepsia y antisepsia 142

Capítulo 13
Cocos grampositivos 145

Introducción 145
Género *Staphylococcus* 146
Género *Streptococcus* 150
Estreptococos betahemolíticos 151
Estreptococos viridans 153
Streptococcus pneumoniae (neumococo) 153
Género *Enterococcus* 154

Capítulo 14
Bacilos grampositivos 157

Introducción 157
Corynebacterium diphtheriae 157
Bacterias corineformes 159
Género *Listeria* 159
Lactobacillus 160
Bacilos grampositivos esporulados: género *Bacillus* 161

Capítulo 15
Bacilos ácido-alcohol resistentes 165

Género *Mycobacterium* 165
Mycobacterium tuberculosis complex 166
Mycobacterium leprae 171
Micobacterias ambientales 172
Género *Nocardia* 172
Tropheryma whipplei 173

Capítulo 16
Cocos gramnegativos 175

Introducción 175
Neisseria meningitidis (meningococo) 175
Neisseria gonorrhoeae (gonococo) 177
Moraxella catarrhalis 178

Capítulo 17
Enterobacterias y otros bacilos gramnegativos 181

Introducción 181
Familia *Enterobacteriaceae* 181
Enterobacterias patógenas primarias 183
Infecciones oportunistas por enterobacterias 187
Bacilos gramnegativos aerobios 188

Capítulo 18
Bacilos gramnegativos curvados 191

Introducción 191
Género *Campylobacter* 191
Género *Helicobacter* 193
Género *Vibrio* 193

Capítulo 19
Bacilos gramnegativos nutritivamente exigentes 199

Introducción 199
Género *Legionella* 199
Género *Brucella* 201
Género *Bordetella* 203
Género *Haemophilus* 203
Bacterias del grupo HACEK 205

Material de Estudio
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas
CECM

Capítulo 20
Bacterias anaerobias 207

Introducción 207
Bacterias anaerobias no esporuladas 207
Bacterias anaerobias esporuladas: género *Clostridium* 211

Capítulo 21
Espiroquetas 217

Introducción 217
Género *Treponema* 217
Género *Borrelia* 219
Género *Leptospira* 220

Capítulo 22
Micoplasmas, clamidias y rickettsias 221

Micoplasmas 221
Clamidias 223
Rickettsias 225
Coxiella 227

MICOLOGÍA 229

Capítulo 23
Micología general 229

Introducción 229
Morfología de los hongos 229
Estructura de las células fúngicas 231
Reproducción 232
Patogenicidad de los hongos 233
Diagnóstico de las infecciones fúngicas 233

Capítulo 24
Antifúngicos 237

Introducción 237
Polienos 237
Azoles 238
Equinocandinas 240
Otros antifúngicos 240

Capítulo 25
Hongos levaduriformes y dimórficos 243

Hongos levaduriformes 243
Micosis sistémicas causadas por hongos dimórficos 246

Capítulo 26
Hongos filamentosos 249

Introducción 249
Hongos filamentosos causantes de micosis cutáneas 249
Hongos filamentosos agentes de micosis subcutáneas 252
Hongos filamentosos causantes de micosis sistémicas 254

VIROLOGÍA 259

Capítulo 27
Virología general 259

Introducción 259
Estructura y morfología de los virus 259
Replicación de los virus 262
Taxonomía 266
Acción patógena 266
Diagnóstico de las infecciones víricas 267
Bacteriófagos y viroides 267
Priones 269

Capítulo 28
Antivíricos 273

Introducción 273
Inhibidores de la penetración del virus (inhibidores de la fusión) 273
Bloqueo de la decapsidación y salida de los ácidos nucleicos 274
Inhibidores de la replicación de los ácidos nucleicos 274
Inhibidores de las proteasas 276
Bloqueo de la salida de los virus de las células 277
Interferones 277

Capítulo 29
Virus DNA sin envoltura 279

Introducción 279
Familia *Adenoviridae* 279
Géneros *Papillomavirus* y *Polyomavirus* 282
Familia *Parvoviridae* 285

Capítulo 30
Virus DNA con envoltura 287

Familia *Herpesviridae* 287
Familia *Poxviridae* 296

Capítulo 31
Virus RNA sin envoltura 299

Introducción 299
Familia *Picornaviridae* 299
Virus RNA causantes de enteritis 303

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Capítulo 32
Virus RNA con envoltura 309

Familia *Orthomyxoviridae* 309
Familia *Paramyxoviridae* 313
Familia *Togaviridae* 317

Capítulo 33
Virus de las hepatitis 319

Concepto de hepatitis vírica 319
Virus de la hepatitis A 320
Virus de la hepatitis E 321
Virus de la hepatitis B 321
Virus de la hepatitis D (virus delta) 324
Virus de la hepatitis C 325

Capítulo 34
Virus del sida y otros retrovirus 327

Introducción 327
Virus de la inmunodeficiencia humana 328
Virus linfotrópico humano de células T 331

Capítulo 35
Arbovirus, robovirus y filovirus 333

Introducción 333
Arbovirus 333
Robovirus 337
Filovirus 338

PARASITOLOGÍA 341

Capítulo 36
Parasitología general 341

Introducción 341
Los protozoos 341
Los helmintos 343
Los artrópodos 346

Capítulo 37
Protozoosis vaginales e intestinales 351

Introducción 351
Flagelados 351
Amebas 353
Apicomplexa 354

Capítulo 38
Protozoosis sistémicas 359

Introducción 359
Géneros *Leishmania* y *Trypanosoma* 359
Apicomplexa: *Plasmodium* y *Toxoplasma* 363

Capítulo 39
Platelmintos de interés en medicina 369

Introducción 369
Cestodos. Tenias 369
Digénidos. Fasciolas y esquistosomas 372

Capítulo 40
Nematodos 379

Introducción 379
Estructura general 379
Nematodos parásitos intestinales 380
Nematodos parásitos hemotisulares 383
Otros nematodos de interés 387

Capítulo 41
Medicamentos antiparasitarios 389

Introducción 389
Antiprotozoarios 389
Tratamiento de las protozoosis intestinales y urogenitales 389
Tratamiento de las protozoosis sistémicas 391
Antihelmínticos 394

PARTE III

Antimicrobianos y vacunas 397

Capítulo 42
Resistencia natural y adquirida de los microorganismos 399

Introducción 399
Resistencia a los antibacterianos 399
Resistencia a los antifúngicos 406
Resistencia a los antivíricos 407
Resistencia a los antiparasitarios 408

Capítulo 43
Estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos 413

Introducción. Sensibilidad y resistencia 413
Concentración inhibitoria mínima. Puntos de corte de sensibilidad 413
Estudio de la resistencia a los antimicrobianos 414
Técnicas de estudio de la sensibilidad de las bacterias 414
Estudio de la sensibilidad de bacterias especiales 419
Estudio de la sensibilidad de las micobacterias 420
Estudio de la sensibilidad de los hongos 421
Estudio de la sensibilidad a los antivíricos 421

SECRETARÍA DE Material de Estudio
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Estudio de la sensibilidad de los parásitos 422
Aspectos finales 423

Capítulo 44
Resistencia adquirida en bacterias de relevancia clínica 425

Introducción 425
Resistencias adquiridas 425
Principales microorganismos resistentes. Concepto de multirresistencia 426
Tratamiento empírico y tratamiento dirigido 437

Capítulo 45
Vacunas 439

Introducción 439
Clases de vacunas 439
Contraindicaciones de las vacunas 441
Vacunaciones sistemáticas 442
Vacunaciones no sistemáticas 443
Perspectivas futuras 444

PARTE IV

Diagnóstico microbiológico de los síndromes infecciosos 447

Capítulo 46
Infecciones de las vías respiratorias 449

Introducción 449
Infecciones de las vías respiratorias 449
Infecciones pararrespiratorias 455

Capítulo 47
Infecciones pulmonares. Neumonía 457

Introducción 457
Factores relacionados con la etiología de las neumonías 457
Diagnóstico etiológico 458
Neumonías de adquisición en la comunidad 459
Neumonías en pacientes con factores predisponentes 463

Capítulo 48
Infecciones urinarias 465

Concepto de infección urinaria 465
Infecciones urinarias y factores predisponentes 465
Etiología de las infecciones urinarias 466
Diagnóstico microbiológico 467
Prostatitis 469

Capítulo 49
Infecciones de transmisión sexual 471

Introducción 471
Infecciones exudativas de transmisión sexual 471
Infecciones ulcerativas de transmisión sexual 476
Otros aspectos de las enfermedades de transmisión sexual 479
Displasia cervical y condilomas anogenitales 480

Capítulo 50
Enteritis 483

Introducción 483
Etiología y clínica de las enteritis 483
Reservorio y transmisión 488
Perfiles epidemiológicos 489
Diagnóstico microbiológico 491

Capítulo 51
Infecciones del sistema nervioso central 495

Introducción 495
Meningitis. Concepto 495
Etiología de las meningitis 496
Diagnóstico etiológico 499
Encefalitis 502
Absceso cerebral 503

Capítulo 52
Infecciones de la piel y del tejido subcutáneo 505

Introducción 505
Infecciones bacterianas 506
Infecciones fúngicas 510
Infecciones víricas 513

Capítulo 53
Patología infecciosa bucodental 517

Introducción 517
Caries 518
Enfermedades infecciosas periodontales 520
Infecciones endodónticas 522

Capítulo 54
Infecciones piógenas, necrotizantes y osteoarticulares 525

Introducción 525
La flora intestinal y genital 525
Patología y patogenia 525
Topografía de las infecciones 526
Diagnóstico microbiológico 527
Tratamiento empírico 528
Actinomicosis 530

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Capítulo 55
Bacteriemia y fungemia 533

Introducción 533
Bacteriemias primarias 533
Bacteriemias secundarias 535
Fungemias 538
Bacteriemias y fungemias en los pacientes inmunodeprimidos 539
Diagnóstico microbiológico 539

Capítulo 56
Infecciones oportunistas 545

Introducción 545
Infecciones oportunistas por factores predisponentes locales 545
Infecciones oportunistas por factores predisponentes generales 551
Infecciones en personas adictas a drogas por vía parenteral 554

Capítulo 57
Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida 555

Introducción 555
Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida 555
El tratamiento antirretrovírico de gran actividad 556

Capítulo 58
Enfermedades importadas 561

Enfermedades importadas. Concepto 561
Datos generales para el diagnóstico 561
Síndromes clínicos 562
Prevención 571

Créditos de las imágenes 573

Índice analítico 575

SECRETARÍA DE Material de Estudio -CECM- Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Índice analítico

A

Abscesos
  amebianos, 567
  cerebrales, 503, 527
  hepáticos, 527
  peritoneales, 527
  pulmonares, 527
Aciclovir, 275
  resistencia, 408
Acinetobacter baumannii, 188
Acné, 507
Actinobacillus, 205
Actinomyces (actinomices), 205
Actinomicosis, 530
Adamantanos, 274
Adefovir, 276
Adenitis mesentérica, 183
Adenoviridae (adenovirus), 279
Adictos drogas (infecciones), 554
ADN. Véase DNA
ADVP, infecciones, 554
Adyuvantes, 441, 444
Aerobiosis, 131
Afipia felis, 205
Aggregatibacter, 205
Aichi, virus, 303
Albendazol, 395
Alilaminas, 240
Alphavirus, 334
Amantadina, 274
Amebas, 353
  vida libre, 354
Aminoglucósidos, 139
  resistencia, 403
Anaerobias (bacterias), 207
Anaerobiosis, 131
Anaplasma, 225
Anatoxina, 55
Ancylostoma duodenale, 387
Anexitis, 527
Anfotericina B, 237, 393
  resistencia, 406
Anidulafungina, 240
Antibacterianos, 135
Antibiograma, 119, 414
  lectura interpretativa, 418
Antibióticos. Véase Antimicrobianos
Anticuerpos, 76
  funciones, 78
Antifúngicos, 237
Antifungigrama, 119
Antígenos, 73
  detección, 114, 115
Antihelmínticos, 394
Antimicrobianos, 118, 413
  antibacterianos, 135
    resistencia, 399
  antifúngicos, 237
    resistencia, 406
  antiparasitarios, 389
    resistencia, 408
  antivíricos, 273
    resistencia, 407
Antimoniales, 393
  resistencia, 410
Antipalúdicos, 391
  resistencia, 408
Antiparasitarios, 389
Antiprotozoarios, 389
Antisepsia, 142
Antituberculosos, 170
Antivíricos, 273
Apoptosis, 69
Arbovirus, 333
Arcanobacterium, 157
Arenavirus, 338
Arqueas, 5
Artemisininas, 392
Artritis, 529, 530
Artrópodos, 346, 348
  picadura, 568
Ascaris lumbricoides, 380
  ciclo biológico, 381
Asepsia, 142
Aspergilosis, 255
  asma aspergilar, 255
  fungomas, 255
  invasiva, 255
Astrovirus, 306
Atovacuona, 392
Azidotimidina, 276
Azoles, 238
  resistencia, 407

B

Bacillus anthracis, 161
Bacillus cereus, 163
Bacilos
  gramnegativos
    aerobios no fermentadores, 188
    anaerobios, 207
    curvados, 191
    enterobacterias, 181
    exigentes, 199
  grampositivos
    actinomices, 210
    aerobios
      esporulados, 161
      no esporulados, 157
    anaerobios
      esporulados, 211
      no esporulados, 207
    nocardia, 172
Bacterias, 83, 127
  ácido-alcohol resistentes, 165
  anaerobias, 207
  antígenos bacterianos, 134
  cultivo, 131
  identificación, 131, 133
  medios cultivo, 108, 132
  metabolismo, 131
  morfología, 128
  multirresistentes, 426
  pared, 128
Bacteriemias, 533
  catéteres endovasculares
    y diagnóstico, 537, 541
  hemocultivo, 539
  primarias, 533
  secundarias, 535
Bacteriófagos, 267
Bacteroides fragilis, 209
Balantidium coli, 356
Barreras cutaneomucosas, 59
Bartonella bacilliformis, 205
Bartonella henselae, 205
Bartonella quintana, 205
Benznidazol, 389
Betalactamasas, 401
  detección, 418
Betalactámicos, 135
  resistencia, 401
BGN-NF (bacilos gramnegativos
    aerobios), 188
Bifidobacterium, 209
Biopelículas (biofilms), 53
Blastocystis hominis, 358

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Blastomyces dermatitidis, 247
Bocavirus, 286
Bordetella pertussis, 203
Borrelia burgdorferi, 219
Borrelia recurrentis, 536
Botulismo, 485
Brevibacterium, 157
Brucella abortus, 201
Brucella melitensis, 201
Brucelosis, 534
Brugia malayi, 386
Bunyaviridae, 335
Burkholderia cepacia, 188

C

Calendario vacunal
  adulto sano, 443
  pediátrico, 443
Campo pulsado (PFGE), 102
Campylobacter fetus, 192
Campylobacter jejuni, 191
Cáncer y virus, 271
Candida albicans, 243
Candida glabrata, 243
Candida krusei, 243
Candida parapsilosis, 243
Candida tropicalis, 243
Candidiasis, 471
  cutaneomucosas, 243
  diagnóstico, 244
    medios cromogénicos, 244
  sistémicas, 244
  vaginal, 471
Capnocytophaga, 205
Cápside, 259
Cápsula, 130
Cardiobacterium hominis, 205
Caries, 518
Caspofungina, 240
  resistencia, 407
Catéteres endovasculares, 547
  bacteriemia, 537
    diagnóstico, 541
CD *(cluster of differentiation)*, 73
Cebadores, 93
Células, 3
  citocidas naturales, 68, 69, 81
  dendríticas, 75
  eucariotas, 3
  procariotas, 3
Celulitis, 508
Cestodos, 369
Chlamydia trachomatis, 223, 476
Chlamydophila pneumoniae, 225
Chlamydophila psittaci, 225
Cidofovir, 276
CIM, 413
Cisticercosis, 372
Citocinas, 66, 67
Citomegalovirus, 292
  diagnóstico, 293
Clamidia, 223, 473
Clamidófila, 225
Clasificación microbiana, 7
Clon bacteriano, concepto, 102
Cloranfenicol, 140
Cloroquina, 391
  resistencia, 408
Clostridium, 211
Clostridium botulinum, 215
Clostridium difficile, 215
Clostridium perfringens, 212
  acción patógena, 213
Clostridium tetani, 214
Clusters of differentiation (CD), 73
Coccidioides immitis, 247
Cocos
  aerobios
    gramnegativos, 175
    grampositivos, 145
  anaerobios
    gramnegativos, 207
    grampositivos, 207
Cólera, 196
Comensalismo, 8
Complejo mayor histocompatibilidad, 75
Complemento, 62
Concentración inhibitoria mínima, 413
Conidios, 232
Conjugación, 100
Conjuntivitis hemorrágica, 302
Corinebacterias, 157
Corineformes (bacterias), 159
Corticoides, 552
Corynebacterium diphtheriae, 157
Cotrimoxazol, 141
Coxiella, 227
Coxsackie A, 302
Coxsackie B, 302
Creutzfeldt-Jakob, 269
Criptococo, 245
Cromoblastomicosis, 254
Cryptococcus gattii, 245
Cryptococcus neoformans, 245
Cryptosporidium (criptosporidio), 354
Cultivos
  bacterianos, 108, 131
    medios, 110, 132
  celulares, 113, 268
  fúngicos, 112, 234
Cyclospora, 357

D

Daptomicina, 139
Defensas antimicrobianas
  clases
    específicas, 73
    inespecíficas (innatas), 59
  frente a
    bacterias, 83
    helmintos, 84
    hongos, 84
Defensas antimicrobianas *(cont.)*
  frente a *(cont.)*
    protozoos, 84
    virus, 83
Dengue, 566
Dermatitis pustulosa, 297
Dermatofitos, 249
  características micológicas, 249
  diagnóstico, 251
  patología, 249
Dermatofitosis, 511
Desinfección, 142
Detección antígenos, 114
  aglutinación facilitada, 115
  enzimoinmunoanálisis, 116
  inmunocromatografía, 116
  inmunofluorescencia, 115
Diagnóstico
  detección antígeno, 114
  directo, 106
  infecciones
    bacterianas, 107
    fúngicas, 112
    helmintiásicas, 113
    protozoarias, 113
    víricas, 112
  muestras clínicas, 105
  pruebas cutáneas, 122
  serológico, 120
  técnicas genéticas, 116
Diaminopirimidinas, 141
Diarrea, 483, 562
  posantibióticos, 490
  viajero, 491
Dientamoeba fragilis, 356
Dietilcarbamacina, 396
Difteria, 454
Difusión en gradiente, 417
Disco-difusión, 416
DNA
  estructura, 89
  replicación, 90
  secuenciación, 97
  traducción, 90
  transcripción, 90

E

Ébola, virus, 339
Echinococcus granulosus, 371
Echovirus, 302
Eflornitina, 393
Ehrlichia, 225
Eikenella, 205
Elementos genéticos móviles, 404
Embarazo, vacunaciones, 442
Encefalitis, 336, 502
Endometritis, 527
Enfermedades
  Creutzfeldt-Jakob, 269
  declaración obligatoria, 42
  emergentes, 40

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Enfermedades *(cont.)*
importadas, 561
síndrome
cardiovascular, 570
cutáneo, 567
diarreico, 562
eosinofílico, 569
febril, 564
neurológico, 570
infecciosas, 43
diagnóstico, 105
distribución geográfica, 40
etiología, 45
evolución histórica, 39
patogenia
inmunitaria, 55, 85
invasiva, 51
toxigénica, 55
riesgos profesionales, 40
susceptibilidad individual, 40
meningocócica, 175
pélvica inflamatoria, 473
Enfuvirtida, 274
Entamoeba histolytica, 353
diagnóstico, 354
Enteritis, 483
bacterianas, 483
diagnóstico, 491
diarrea del viajero, 491
esporádicas, 489
etiología, 483
guarderías, 489
inmunodeprimidos, 490
invasivas, 483
posantibióticos, 490
protozoarias, 488
toxigénicas, 484
toxiinfecciones alimentarias, 490
víricas, 487
Enterobacteriaceae (enterobacterias), 181
oportunistas, 181, 187
patógenas, 183
Enterobius vermicularis, 382
Enterococcus faecalis, 154
Enterococcus faecium, 154
Enterococos, 154
Enterovirus, 300
Entomoftoromicosis, 254
Envoltura vírica, 260
Enzimas de restricción, 101
Epidemias, 41
Epiglotitis, 453
Epstein-Barr, virus, 294
Equinocandinas, 240
resistencia, 407
Equinococo, 371
Erisipela, 507
Erysipelothrix, 160
Escabiosis, 567
Escherichia coli, 185
enteropatógena, 184
infecciones extraintestinales, 187
uropatógena, 186
Espiroquetas, 217
Esporangioesporas, 232
Esporas, 131
Esporotricosis, 253
Esquistosomas, 372
ciclo biológico, 373
Esquistosomiasis, 372, 566
Estafilococos, 146
coagulasa
positiva, 146
negativa, 149
Esterilización, 142
Estreptococos, 150
betahemolíticos, 151
neumococo, 153
viridans, 153
Estudios epidemiológicos, 118
Eubacterium, 209

F

Factores de virulencia, 51
Faringitis estreptocócica, 151, 452
Farmacocinética, 424
Farmacodinamia, 424
Fasciolas, 373
Fascitis, 508
Feohifomicosis subcutáneas, 254
Fiebres, 66
amarilla, 333, 337
exantemática mediterránea, 226
hemorrágicas, 337
Montañas Rocosas, 226
paratifoidea, 534
Pontiac, 201
por arbovirus, 336
purpúrica brasileña, 204
recurrente, 536
tifoidea, 534
viajero, 564
Filarias, 385
cutáneas y subcutáneas, 387
linfáticas, 386
tejidos profundos, 387
Filovirus, 338
Fimbrias, 130
Finegoldia, 207
Flagelados, 351
Flagelos, 130
Flavivirus, 334
Flora (microbiota) normal, 29
Fluconazol, 239
resistencia, 406
5-fluorocitosina, 238
resistencia, 407
Foliculitis, 506
Foscarnet, 276
Fosfomicina, 138
Francisella tularensis, 202, 536
Fungemia, 533, 538
diagnóstico, 539
Fusobacterium, 209

G

Galactomanano, 231
Ganciclovir, 275
resistencia, 408
G-CSF, 66
Giardia duodenalis, 352
Glicilciclinas, 140
Glucopéptidos, 138
resistencia, 403
GM-CSF, 66
Gonococia, 472
Gonococo, 177
Gordonia, 172
Gram, tinción, 107, 108, 128
Granulomas subcutáneos, 513
Gripe, 312, 450
A/H5N1, 311
diagnóstico, 450
tratamiento, 450
virus, 309
Griseofulvina, 240
Gusano de Guinea, 384

H

Haemophilus, 203
Haemophilus aphrophilus, 205
Haemophilus ducreyi, 205, 476
Haemophilus influenzae, 203
patología, 203
Haemophilus paraphrophilus, 205
Hantavirus, 338
Helicobacter pylori, 193
patología, 193
Helmintos, 84, 343
nematodos, 345, 379
platelmintos, 344, 369
Hemocultivo, 539
Hepatitis vírica, 319
Hepatitis A, 320
Hepatitis B, 321
Hepatitis C, 325
Hepatitis D, 324
Hepatitis E, 321
Herpangina, 302
Herpes simple 1 y 2
bucal, 289
genital, 476
Herpesviridae, 287
Herpesvirus, 287
citomegalovirus, 292
Epstein-Barr, 294
herpesvirus humano 6, 294
herpesvirus humano 7, 294
herpesvirus humano 8, 296
herpes simple 1 y 2, 289
patogenia, 288
varicela-zóster, 291
Hialomicosis, 255
Hidrosadenitis, 506

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Hipersensibilidad
tipo I, 85
tipo II, 85
tipo III, 86
tipo IV, 87
Histoplasma capsulatum, 246
Historia de la Microbiología, 11
HIV, 327
Hongos, 84, 229
dimórficos, 246, 462
filamentosos, 230, 249
inferiores, 230
superiores, 230
levaduriformes, 229, 243
mohos, 230
nomenclatura, 232
pared, 231
patogenicidad, 233
reproducción, 232
sensibilidad, 421
setas, 230
Hospedador, 8

I

Identificación
bacterias, 111, 131
helmintos, 113
hongos, 112, 234
protozoos, 113
virus, 113
IFN-α, 66
IFN-β, 66
IFN-γ, 66
IL-1, 66
IL-6, 66
Imidazoles, 238
resistencia, 407
Impétigo, 507
Infecciones. Véase también Enfermedades: infecciosas
adictos drogas vía parenteral, 554
anaerobias polimicrobianas, 209
abdominales, 210
diagnóstico, 210
patogenia, 210
pulmonares, 210
tratamiento, 211
vaginosis, 210
aspectos clínicos, 44
bucodentales, 517
catéteres, 547
cuerpos extraños, 52
cutáneas, 506
etiología, 45
muestra clínica, 46
necrotizantes, 525
oportunistas, 85, 545
factores predisponentes
generales, 551
locales, 545
osteoarticulares, 525
Infecciones *(cont.)*
piógenas, 525
topografía, 526
prótesis, 521, 547
pulmonares, 457
etiología, 459
quirúrgicas, 546
sintomatología, 43
sistema nervioso central, 495
sonda urinaria, 549
subcutáneas, 508
transmisión sexual (ITS), 471
exudativas, 471
ulcerativas, 476
vaginosis bacteriana, 475
urinarias, 465
etiología, 466
factores predisponentes, 465
vías respiratorias, 449
etiología, 449
pruebas diagnósticas, 454
Inflamación, 63
Influenzavirus, 309
Inhibidores TNF, 552
Inmunodeficiencias y vacunas, 442
Integrones, 91
Interferones, 69, 277
Interleucinas, 66, 67
Intubación traqueal, 550
Islas patogenicidad, 91
Isospora, 357
Itraconazol, 239
Ivermectina, 396

K

Kingella kingae, 205
Klebsiella granulomatis, 476
Klebsiella pneumoniae, 182, 187
Kobuvirus, 303

L

Lactobacillus, 160, 209
Lamivudina, 276
Larva *migrans* cutánea, 568
Lectura interpretativa antibiograma, 418
Legionella pneumophila, 199
patogenia, 200
Legionelosis, 201, 461
Leishmania, 359, 360
ciclo biológico, 360
patología, 361
Leishmaniasis, 361
Lepra, 171
Leptospira, 220
Leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, 67
Levaduras, 229
Lincosamidas, 139
Linezolid, 140
Linfocitos
B, 76
NK, 68, 69
T CD4, 75, 79
T CD8, 79, 81
Tfh, 76
Th1, 76
Th2, 76
Th17, 76, 81
Linfogranuloma venéreo, 224
Lipopéptidos, 139
Lipopolisacáridos, 129
Listeria, 159, 498
Loa loa, 387
Loasis, 568

M

Mantoux, prueba, 122, 170
Macrófagos, 68, 80
Macrólidos, 139
resistencia, 403
Malassezia furfur, 246
MALDI-TOF, 111, 112
Mano-pie-boca, enfermedad, 302
Mansonella perstans, 387
Marburg, virus, 339
Mastadenovirus, 279
M-CSF, 66
Mebendazol, 395
Mecanismos de defensa
específicos, 73
inespecíficos, 59
Mediastinitis, 526
Medios cultivo, 109
aislamiento, 110
bacterias, 132
cromogénicos, 110
diferenciales, 110
enriquecidos, 110
hongos, 112
selectivos, 110
usuales, 110
identificación, 110, 111
Mefloquina, 392
Melarsoprol, 393
Meningitis, 175, 336, 495
bacterianas, 496
diagnóstico, 499
cultivo, 500
detección antígeno, 501
examen directo, 500
LCR, características biológicas, 500
pruebas
amplificación, 501
serológicas, 501
etiología, 496
fúngicas, 498
neonatales, 498
protozoarias, 499
víricas, 498

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas -CECM-

Meningococemia, 535
Meningococo, 175, 496, 497
Metaneumovirus, 315
Metronidazol, 142, 389
  resistencia, 410
Micafungina, 240
Micetomas, 172, 254
Micobacterias, 165
  ambientales, 172
  cultivo, 166
  examen microscópico, 165
  identificación, 166
  lepra, 171
  pared, 165
  pigmentación, 166
  sensibilidad, 420
  tiempo generación, 166
  tuberculosis, 168
Micoplasmas, 221, 475
Micosis
  dermatofitos, 249, 251
  dimórficos, 246
  filamentosos, 249
  levaduras, 243
  localización (topografía), 250
  oportunistas, 244, 255, 257
Microbiología, historia, 11
Microbiota (flora) normal, 29
  funciones, 32
  modificaciones, 33
Microorganismos
  clasificación, 6
  comensales, 29
  definición, 6
  nomenclatura, 6
  patogenicidad, 51
  patógenos (resumen), 13
  reservorio, 35
  transmisión, 35
Microsporidios, 357, 358
Miltefosina, 393
Miositis, 508
MLST, 98
Mobiluncus, 209
Mohos, 230
Molusco contagioso, virus, 297
Monocitos, 68
Mononucleosis
  agentes causales, 453
  infecciosa, 452
Moraxella catarrhalis, 178
Mucorales, 257
Mucormicosis, 257
Muestras clínicas, 105
  recogida, 105, 107
Multilocus sequence typing (MLST), 98
Multirresistencia, concepto, 426
Mutación, 98
Mycobacterium, 165.
  Véase también Micobacterias
Mycobacterium abscessus, 167
Mycobacterium avium, 167
Mycobacterium chelonae, 167
Mycobacterium fortuitum, 167
Mycobacterium genavense, 167
Mycobacterium haemophilum, 167
Mycobacterium intracellulare, 167
Mycobacterium kansasii, 167
Mycobacterium leprae, 167, 171
Mycobacterium malmoense, 167
Mycobacterium marinum, 167
Mycobacterium mucogenicum, 167
Mycobacterium scrofulaceum, 167
Mycobacterium tuberculosis complex, 166
Mycobacterium ulcerans, 167
Mycobacterium xenopi, 167
Mycoplasma genitalium, 222
Mycoplasma hominis, 222
Mycoplasma pneumoniae, 222

N

Naturaleza, Reinos, 6
Natural killer (NK), 68, 69, 81
Necator americanus, 387
Neisseria gonorrhoeae, 177
Neisseria meningitidis, 175, 496, 497
Neisserias, 175
  comensales, 176
  patógenas, 176
Nematodos, 345, 379
Neumococo, 153, 426
Neumonía, 457
  aspiración, 464
  atípica, 461
  clamidófila, 461
  etiología, 458
  factores predisponentes, 458, 463
  legionela, 461
  micoplasma, 461
  neumocócica, 459
  típica (neumocócica), 459
  víricas, 463
Neutropenia, infección, 551
Nevirapina, 276
Nifurtimox, 393
Nitazoxanida, 390
Nitrofuranos, 141
Nitroimidazólicos, 142, 389
NK, 68, 69, 81
Nocardia, 172
Nomenclatura microbiana, 7
  nombres
    científicos, 7
    comunes, 8
Norovirus, 306

O

Onchocerca volvulus, 387
Oncodermatitis, 568
Optoquina, prueba, 154
Orf, virus, 297
Órganos sólidos, trasplante, 552
Orientia, 225
Orthomyxoviridae, 309
Orzuelo, 506
Oseltamivir, 277
Osteomielitis, 529, 530
Oxazolidinonas, 140
Oxiuros, 382

P

Palivizumab, 274
Paludismo, 363, 564
  diagnóstico, 365
PAMP, 61
Papillomavirus, 282
Papilomas, 284
Paracoccidioides brasiliensis, 247
Paramyxoviridae, 313
Parásitos, 9
Parechovirus, 302
Parotiditis, virus, 316, 523
Parvoviridae, 285
Parvovirus humano B19, 285
Pasteurella multocida, 202
Pared
  bacteriana, 128
  fúngica, 231
Pathogen associated molecular patterns (PAMP), 61
Patogenicidad (patogenia), 51
  factores de virulencia, 51
  mecanismo
    inmunopatológico, 55
    invasivo, 51
    toxigénico, 55
Patología infecciosa bucodental, 517
Pattern recognition receptors (PRR), 60, 61
PCR. Véase Reacción: cadena polimerasa
Penciclovir, 275
Penicillium marneffei, 247
Pentamidina, 393
  resistencia, 410
Peptococcus, 207
Peptostreptococcus, 207
Peritonitis, 526
  pelviana, 527
Persistencia microbiana, 53
Peste, 183, 184, 536
PFGE (campo pulsado), 102
Picornaviridae (picornavirus), 299
  clasificación, 300
Piel, infecciones, 505
  bacterianas, 506
  fúngicas, 510
  víricas, 513
Pirimetamina, 392
Pitiriasis versicolor, 510
Plásmidos, 90, 91
Plasmodios, 363
  ciclo biológico, 363
  clínica, 365
  diagnóstico, 365

SECRETARÍA DE Valoración Crítica
CECM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Plasmodium falciparum, 363
Plasmodium knowlesi, 363
Plasmodium malariae, 363
Plasmodium ovale, 363
Plasmodium vivax, 363
Platelmintos, 344
Pleurodinia, 302
Polienos, 237
Polimixinas, 139
Poliovirus, 300
Polyomavirus, 282
Porphyromonas, 209
Portadores asintomáticos, 39
Posaconazol, 240
Poxviridae, 296
Poxvirus, 296
PPD, 170
Praziquantel, 394
Prebióticos, 33
Prevotella, 209
Primaquina, 391
  resistencia, 410
Primers (cebadores), 93
Priones, 269
Probióticos, 33
Proguanil, 392
Propionibacterium, 209
Prostatitis, 469
Proteína C reactiva, 154
Protein purified derivative (PPD), 170
Prótesis, infecciones, 521, 547
Protozoos, 84, 341, 351
  clasificación, 341
  diagnóstico, 113, 343
  patología, 343
  principales, 352
  reproducción, 342
PRR, 60, 61
Pruebas serológicas, 120
Pseudomonas aeruginosa, 188, 434
Pulsed field gel electrophoresis (PFGE), 102
Puntos de corte (sensibilidad), 413

Q

Quemaduras, infecciones, 545
Quimiocinas, 66
Quinina, 392
  resistencia, 410
Quinolonas, 140
  resistencia, 403

R

Reacción
  cadena polimerasa, 92
    anidada *(nested)*, 97
    convencional, 93
    múltiple, 97
    tiempo real, 96
  fase aguda, 66
Receptores de tipo «toll» (TLR), 62
Recombinación genética, 99
Reinos de la Naturaleza, 6
Reoviridae, 336
Replicación, virus, 262
  adherencia, 262
  ensamblaje, 265
  penetración, 262
  replicación, 264
  salida, 265
Reservorio microorganismos, 35
Resistencia.
    VÉASE TAMBIÉN antimicrobianos individualizados
  antibacterianos, 399
  antifúngicos, 406
  antiparasitarios, 408
  antivíricos, 407
  concepto, 413
  estudio *in vitro*, 414
Respuesta inflamatoria sistémica, 71
Retrovirus, 327
Rhinovirus, 303
Rhodococcus equi, 172
Ribavirina, 275
Rickettsia, 225
  diagnóstico, 227
  patogenia, 226
  patología, 225
Rickettsia prowazekii, 225
Rifamicinas, 140
  resistencia, 404
RNA, amplificación, 97
Robovirus, 337
Rotavirus, 303
  clínica, 304
  diagnóstico, 305
Rothia, 157
Rubéola, 317

S

Salmonelas, 183
  gastroenteríticas, 183, 483
  septicemiantes, 183, 533
Salmonella enterica, 183
  serotipo
    Enteritidis, 183
    Paratyphi A, 183
    Paratyphi B, 183
    Paratyphi C, 183
    Typhi, 183
    Typhimurium, 183
Saprobio (saprofito), 8
Sarampión, 50, 315
Sarna, 567
Secreción bacteriana, sistemas, 57
Secuenciación, 97, 118
Secuencias de inserción, 91
Sensibilidad antimicrobianos
  bacterias, 414
  concepto, 413
Sensibilidad antimicrobianos *(cont.)*
  estudio *in vitro*, 414
  hongos, 421
  micobacterias, 420
  parásitos, 422
  técnicas estudio, 415, 416
  virus, 421
Sepsis, 71
  meningocócica, 535
Seres vivos, 6
Serología, 120
Setas, 230
Shell vial, 113
Shigella, 183
Shock séptico, 71
Sida, 555
Sífilis, 217, 477
Simbiosis, 8
Síndrome, 43, 44
  mononucleósico, 50, 453
  inmunodeficiencia adquirida, 555
  Reiter, 183
  respuesta inflamatoria sistémica, 533
  shock tóxico, 147
SIRS, 533
Sistemas secreción bacteriana, 57
Sonda genética, 93, 94
Sondaje urinario, 549
Sporothrix schenckii, 253
Staphylococcus aureus, 146, 428
Staphylococcus epidermidis, 149
Staphylococcus lugdunensis, 149
Staphylococcus saprophyticus, 149
Stenotrophomonas maltophilia, 189
Streptobacillus moniliformis, 205
Streptococcus, 150
Streptococcus agalactiae, 152
Streptococcus bovis, 153
Streptococcus mutans, 153
Streptococcus pneumoniae, 153, 426
Streptococcus pyogenes, 151
Streptococcus «viridans», 153
Strongyloides stercoralis, 383
Sulfadiacina, 392
Sulfamidas, 141
  resistencia, 403
Superantígenos, 87
Suramina, 393

T

Taenia. VÉASE **Tenias**
Taenia saginata, 370
Taenia solium, 370
TARGA, 556
Taxonomía, 6
Técnicas diagnóstico, 105
  cultivo, 108, 112, 113
  detección antígeno, 114
  genéticas, 116
  microscopia, 107, 112, 113
  serológicas, 120

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

Tenias, 369
ciclo biológico, 369
Tetraciclinas, 140
Tfh, 76
Th1, 76
Th2, 76
Th17, 76, 81
Thayer-Martin, 176, 178
Tinción
Gram, 107, 108, 128
Ziehl-Neelsen, 108, 109
Tinidazol, 389
Tipificación microbiana, 101
TNF, inhibidores, 552
TNF-α, 66
Togaviridae, 334
Toll like receptors (TLR), 62
Tos ferina, 454
Toxiinfecciones alimentarias, 490
Toxina diftérica, 158
Toxoide, 55
Toxoplasma gondii, 366
ciclo biológico, 366
Tracoma, 224
Transducción, 101
Transformación, 99
Transmisión microorganismos, vías, 35
Transposones, 91
Trasplante, infecciones
cardíaco, 553
órganos sólidos, 552
renal, 553
Tratamiento antirretrovírico gran actividad (TARGA), 556
Treponema, 217
Treponema carateum, 218
Treponema endemicum, 218
Treponema pallidum, 217
Treponema pertenue, 218
Triazoles, 238
resistencia, 407
Trichinella spiralis, 383
ciclo biológico, 384
Trichomonas vaginalis, 351
Trichuris trichiura, 388
Tricomoniasis, 474
Trifluridina, 275
Trimetoprim, 141
resistencia, 403
Tripanosomiasis
africana, 362
americana, 362, 570
Triquinosis, 383
Tropheryma whipplei, 173
Trypanosoma brucei, 362
Trypanosoma cruzi, 362
ciclo biológico, 362
Tsukamurella, 172
Tuberculina, prueba, 122, 170
Tuberculosis, 168, 566
diagnóstico, 169
pulmonar, 461
Tularemia, 536

U

Úlceras
Buruli, 167
crónicas, 567
decúbito, 509, 546
Ureaplasma parvum, 222
Ureaplasma urealyticum, 222
Urocultivo, 468

V

Vacunaciones
calendario
adulto sano, 443
pediátrico, 443
contraindicaciones, 441
embarazo, 442
inmunodeficiencia, 442
lactancia, 442
no sistemáticas, 443
reacciones adversas, 442
sistemáticas, 442
Vacunas
adyuvantes, 441, 444
atenuadas, 439
clases, 439
combinadas, 441
conjugadas, 440
DNA, 444
inactivadas, 440
Vaginosis bacteriana, 475
Varicela, 291, 514
Varicela-zóster, virus, 291
Verrugas vulgares, 283
Vías respiratorias, infecciones, 449
Vibrio cholerae, 193
Vibrio parahaemolyticus, 196
Vibrión *(Vibrio)*, 193
Viroides, 268
Viruela, 296
Virulencia, factores, 51
Virus, 259
acción patógena, 266
antígenos, 262
cáncer, 271
cultivo celular, 268
diagnóstico infecciones víricas, 112, 267
estructura, 259
oncogénicos, 55
principales, 261
replicación, 262
taxonomía, 266
Voriconazol, 239

W

Weil, enfermedad, 220
Western-blot, 122
Wuchereria bancrofti, 386

Y

Yersinia enterocolitica, 183
Yersinia pestis, 183, 184, 536
Yersinia pseudotuberculosis, 183

Z

Zanamivir, 277
Zidovudina, 276
resistencia, 408
Ziehl-Neelsen, tinción, 108, 109
Zóster, 291, 514

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas