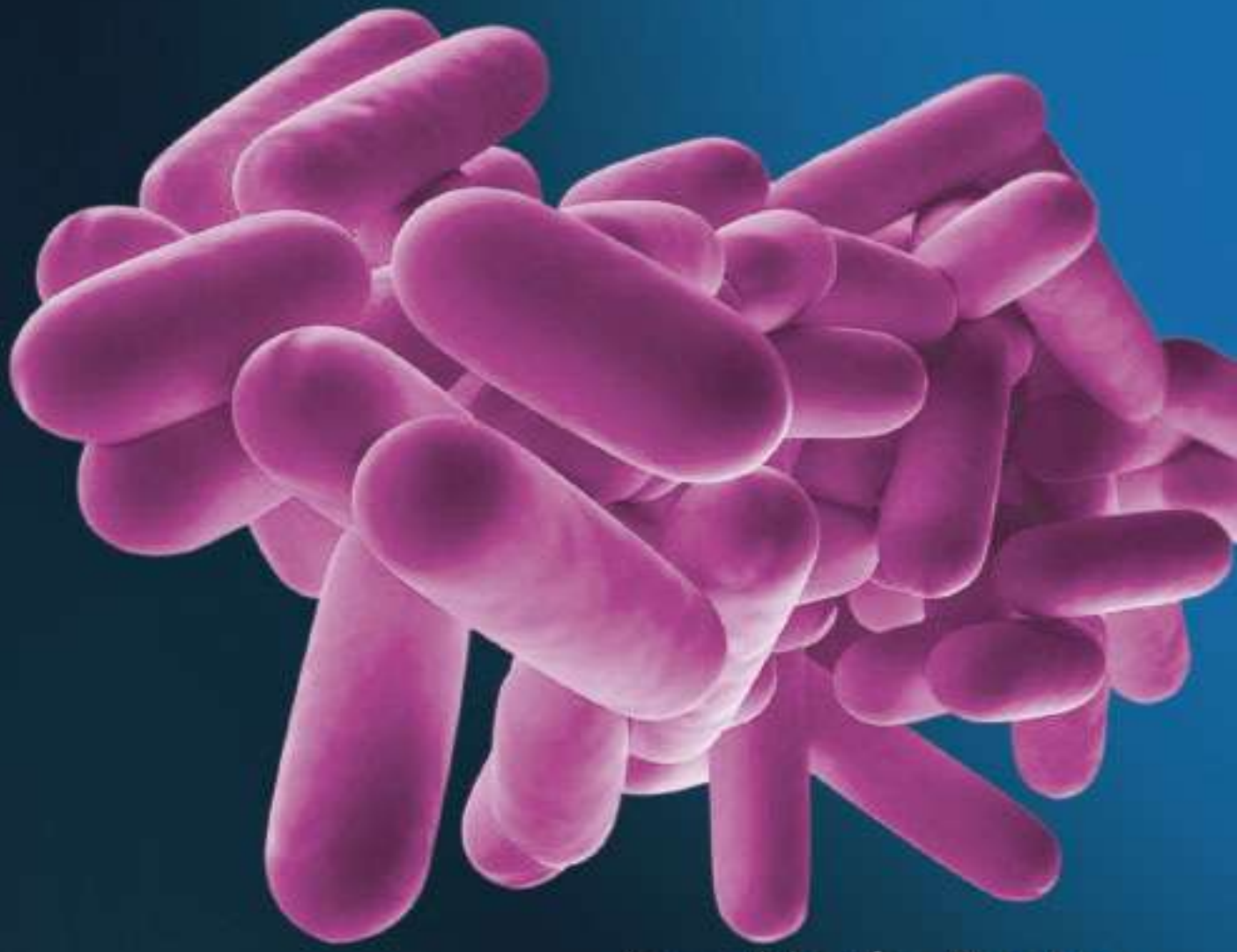
BACTERIOLOGÍA MÉDICA
basada en problemas

2ª edición



Ana María Castro

Manual Moderno®

Bacteriología médica basada en problemas

2ª edición

Bacteriología médica basada en problemas

2ª edición

Dra. Ana María Castro

Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, UNAM.

Editor Responsable:
Dr. Raúl Ossio Vela
Editorial El Manual Moderno

Manual Moderno®

Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.
Av. Sonora 206 - 201 Col. Hipódromo, C.P. 06100 México, D.F.

Editorial El Manual Moderno, (Colombia), Ltda
Carrera 12-A No. 79-03/05 Bogotá, DC

Nos interesa su opinión, comuníquese con nosotros:

Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V.
Av. Sonora 206, Col. Hipodromo, Deleg. Cuauhtémoc. 06100 México, D.F.

(52-55)52-65-11-00

info@manualmoderno.com

quejas@manualmoderno.com

Bacteriología médica basada en problemas, 2a edición
D.R. © 2014 por Editorial El Manual Moderno, S.A de C.V.
ISBN: 978-607-448-408-3 (versión impresa)
ISBN: 978-607-448-409-0 (versión electrónica)

Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. núm. 39

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada o transmitida sin permiso previo por escrito de la Editorial.

Para mayor información sobre

Catálogo de producto
Novedades
Distribuciones y más
www.manualmoderno.com

Genética clínica / Victoria del Castillo Ruiz, Rafael Dulijh Uranga Hernández, Gildardo Zafra de la Rosa.
México : Editorial El Manual Moderno, 2012.
xiv, 344 páginas : ilustraciones ; 23 cm.
Incluye índice

ISBN 978-607-448-408-3
ISBN 978-607-448-409-0 (versión electrónica)

1. Bacteriología médica – Estudio de casos. 2. Bacteriología médica - Exámenes, preguntas, etc. 3. Microbiología médica - Estudio de casos. 4. Microbiología médica - Exámenes, preguntas, etc. 5. Bacteriología diagnóstica – Estudio de casos. I. Castro, Ana María, autor.
616.01071-scdd21 Biblioteca Nacional de México

Director editorial y de producción:
Dr. José Luis Morales Saavedra

Editora asociada:
LCC Tania Uriza Gómez

Diseño de Portada:
DP Karina Oropeza Heredia

Prefacio
Dra. en C. Ana María Castro

Introducción al ABP
Dra. en C. Ana María Castro

Colaboradores

Sección I. Introducción: características generales de las bacterias

1. Clasificación y estructura bacteriana
Dr. en C. Luis Manuel Perea Mejía

2. Genética bacteriana
Dr. en C. Luis Manuel Perea Mejía
M. en C. Alma Edna Insunza Montiel

Sección II. Para aprender a aprender: planteamiento de problemas de etiología bacteriana

Sección III. Para informarse: enfermedades bacterianas por aparatos y sistemas

Para aprender a aprender

3. Enfermedades bacterianas del aparato respiratorio superior
Dra. en C. Ana María Castro

Para aprender a aprender

4. Enfermedades bacterianas del aparato respiratorio inferior
Dra. en C. Ana María Castro

Para aprender a aprender

5. Enfermedades bacterianas de piel y tejidos blandos
Dr. en C. Luis Manuel Perea Mejía

Para aprender a aprender

6. Enfermedades bacterianas del aparato gastrointestinal
Dra. en C. Ana María Castro

Para aprender a aprender

7. Enfermedades bacterianas sistémicas
Dra. en C. Ana María Castro

Para aprender a aprender

8. Enfermedades bacterianas del aparato urinario
M. en C. Alma Edna Insunza Montiel

Para aprender a aprender

9. Enfermedades bacterianas de transmisión sexual
QFB Patricia Arzate Barbosa

Para aprender a aprender

10. Enfermedades bacterianas del sistema nervioso central
M. en C. Enrique Meléndez Herrada

Para aprender a aprender

11. Enfermedades bacterianas de ojos y anexos
Dra. en C. Ana María Castro

Sección IV. Para integrarse

12. Biología celular y molecular de la patogenicidad bacteriana y su relación con el hospedero
Dra. en C. Carmen Leticia Cruz Revilla

13. Inmunología
Dra. en C. Ana María Castro
Dra. en C. Andrea A. Toledo Rojas

14. Epidemiología y salud pública
Dra. Lilia E. Macedo de la Concha
Lic. Blanca E. Valdés Sánchez
Lic. Blanca L. Gaspar del Ángel

15. Clínica
Dra. en C. Ana María Castro

16. Medidas hospitalarias para el control de enfermedades infecciosas
QFB Patricia Arzate Barbosa

17. Diagnóstico microbiológico de las enfermedades infecciosas
Dra. en C. Ana María Castro

Prefacio

Esta obra aborda, de forma multidisciplinaria, generalidades sobre las enfermedades infecciosas causadas por bacterias, pretende favorecer el razonamiento sobre la memoria en el aprendizaje de la medicina.

El propósito de esta obra es brindar información integral sobre las enfermedades infecciosas causadas por bacterias, esto es, explicar molecularmente la interacción hospedero-parásito, estableciendo signos y síntomas en la evolución de la enfermedad, dar las herramientas hasta ahora desarrolladas para llegar al diagnóstico etiológico, establecer el tratamiento específico, así como aplicar los conocimientos de salud pública para el control y prevención de las enfermedades infecciosas.

Para ello, el libro consta de cuatro secciones: *I. Introducción,* incluye dos capítulos uno contiene Clasificación y estructura bacteriana, y el otro Genética bacteriana. *II. Para aprender a aprender,* contiene casos clínicos de etiología bacteriana, los que se resolverán en forma multidisciplinaria utilizando el método del Aprendizaje Basado en Problemas (ABP), apoyándose en las secciones III y IV respectivamente. Para esto, cada caso clínico que en el ABP se denomina "problema", contiene preguntas de cada una de las asignaturas relacionadas con el "problema", que permiten integrar en forma razonada y multidisciplinaria, su manejo. *III. Para informarse: enfermedades infecciosas por aparatos y sistemas,* en donde en cada capítulo se revisan a las bacterias que con mayor frecuencia causan daño al hospedero. En esta parte se abordan características del microorganismo, factores de virulencia, se explica molecularmente la relación hospedero-parásito, síndromes, diagnóstico, tratamiento, prevención y control de las enfermedades

infecciosas causadas por bacterias. *IV. Para integrarse,* en esta sección del libro se desarrolla de forma independiente y a mayor profundidad que la parte III, cada una de las áreas que apoyan la integración de los problemas de salud causados por bacterias. Esto es, se incluyen capítulos sobre salud pública, clínica, inmunología y biología molecular y celular de bacterias, medidas hospitalarias para el control de enfermedades infecciosas y un capítulo sobre diagnóstico microbiológico.

La presente obra está diseñada para que el razonamiento del "problema de salud causado por bacterias" se lleve a cabo a través del ABP; para este fin, se incluye un capítulo dedicado al ABP así como una explicación sobre el manejo de los "problemas"

Una de las aportaciones de esta obra, es el aplicar el ABP a grupos mayores de 10 alumnos (30 aproximadamente).

Los editores y autores pretendemos que el presente, sea un libro de texto útil para los estudiantes que cursen la asignatura de bacteriología, como son estudiantes de las licenciaturas en Medicina Humana, Medicina Veterinaria, Biología, Odontología, Química, entre otras.

La idea central de esta obra es proporcionar al profesor y a los alumnos una herramienta para trabajar juntos en el razonamiento de los principales problemas de salud causados por bacterias, favoreciendo el razonamiento sobre la memoria así como la integración de los conocimientos.

Dra. Ana María Castro

Introducción al ABP

La historia tradicional de la enseñanza de las asignaturas en los primeros dos años de la carrera de Médico Cirujano, se basa principalmente en clases expositivas y en el profesor como concepto único de lo que el estudiante debe aprender; en otras palabras el aprendizaje está centrado en el profesor.

Desde mediados del siglo pasado se comenzaron a desarrollar metodologías que estuvieran más acordes con el desarrollo integral del estudiante, y en el modelo de educación constructivista, que se basa en tres postulados:

- El entendimiento con respecto a una situación de la realidad surge de la interacción con el medio ambiente.
- El conflicto cognitivo estimula el aprendizaje.
- El conocimiento se desarrolla mediante el reconocimiento y aceptación de los procesos sociales, y de las diferentes interpretaciones individuales del mismo fenómeno.

Dentro de éstos métodos de enseñanza se encuentra el aprendizaje basado en problemas (ABP) que tiene su origen en la Escuela de Medicina de la Universidad de Case, Western Reserve de EUA y en la Universidad de McMaster, en Canadá, en la década de 1960. El objetivo de este tipo de enseñanza, era modificar el currículo, orientándolo hacia un esquema en donde el desarrollo del alumno fuera integral, participativo, relacionado con

problemas de la vida real y en donde confluyeran diferentes áreas del conocimiento.

Con el ABP, se modifica la dinámica de cada uno de los participantes en el proceso de enseñanza-aprendizaje: el alumno se transforma en un personaje participativo, activo, emprendedor, razonador, con capacidades de interaccionar con sus compañeros y de resolver problemas. El papel del profesor, es sólo como facilitador de la dinámica de grupo.

En el caso de la enseñanza de la medicina, el ABP implica acercar al estudiante desde el inicio de sus estudios, a situaciones con las que se enfrentaría como médico en la vida real, con casos relacionados con la salud de individuos, familias, o de poblaciones.

Por otro lado, el estudiante formará parte de un grupo pequeño (cinco a diez alumnos) asesorados por un tutor/facilitador, y que cuentan con el tiempo suficiente para que ante la presencia de un problema (se designa problema al caso clínico), apliquen en forma ordenada, etapas de observación, acopio de información relevante, análisis crítico cuantitativo y cualitativo sobre el problema, planteen hipótesis, estudio independiente, y a través de lecturas orientadas, se discutirán las hipótesis elaboradas.

Bondades del ABP

- El alumno va integrando la metodología del ABP como una parte de su práctica diaria, de tal manera que en forma natural aplica esta metodología a las diferentes materias que cursa en ese momento.
- Aprende a integrar diferentes áreas de estudio al valorar a un paciente.
- Aprende a analizar la literatura que revisa.
- Aprende a realizar trabajos de investigación.
- Aplica conocimientos y experiencias previas.
- Obliga al razonamiento.
- Estimula la colaboración y el intercambio de información.
- Estimula el autoaprendizaje y la creatividad.

Características de ABP

• Fomenta la actitud positiva del alumno hacia el aprendizaje.
• Es un método activo de aprendizaje.
• Está orientado a resolver problemas reales.
• El aprendizaje se centra en el alumno.
• El tutor es sólo un facilitador del aprendizaje.

Principales objetivos del ABP

Que el alumno:
• Tenga la disposición de aprender el manejo de esta metodología.
• Adquiera la responsabilidad del autoaprendizaje.
• Adquiera la capacidad de integrar diferentes áreas en la solución de un problema.
• Desarrolle una capacidad de pensamiento crítico.
• Desarrolle la capacidad para trabajar en grupo.
• Desarrolle la capacidad para detectar problemas.

Evaluación del ABP

Una de las formas de evaluar el ABP es a través del salto triple:

El salto triple (McMaster University, 1995) es una discusión oral, formativa y aditiva, en la que hay realimentación directa del tutor al alumno, y está constituida por tres fases:

- Fase I formulación de hipótesis
- Fase II estudio independiente
- Fase III evaluación del alumno por el tutor/facilitador, con base en su desarrollo durante la sesión.

Guía para el manejo de problemas por ABP

En este libro el profesor encontrará todas las herramientas para aplicar el ABP en el aula, ya que en él se incluyen problemas de cada uno de los temas, preguntas para integrar diferentes asignaturas al problema y cuyas respuestas las encontrará en el capítulo correspondiente al tema, así como capítulos de apoyo (para integrar) que amplían el conocimiento sobre, lo cual permite integrar la Bacteriología con otras áreas del conocimiento.

Con el ABP, se pretende que el estudiante aprenda un método para resolver problemas, el cual consiste en:

- Identificar pistas: las pistas en este caso se refieren a los datos de la historia clínica, necesarios para realizar el diagnóstico y diagnósticos diferenciales.
- Elaborar hipótesis: las hipótesis se refieren al diagnóstico y diagnósticos diferenciales.
- Estudiar en forma independiente (la información la encontrarán en el capítulo correspondiente al padecimiento de que se trate y en los capítulos para integrar), para corroborar y/o descartar las hipótesis elaboradas.

Cabe mencionar que los “problemas” incluidos en cada capítulo no contemplan a cada una de las bacterias revisadas, por lo que se recomienda que las bacterias para las cuales no hay un “problema elaborado”, se siga la misma metodología iniciando con áreas a integrar.

Lecturas recomendadas

Barrows, HS. A specific problem based, self-directed lerarning method designed to teach medical problem-solving skills and enhance knowledge retention and recall, In: The Netherlands Smith H.G, de Volder M.L. Eds. Tutorial in problem-based learning. Assen. The Neterlands: Van Gorcum, 1984.

Dollmans, D. Improving the effectiveness of tutor in problem-based learning. University of Limburg, Mastrich. The Netherlands. Medical Teacher 1994; 16(4): 369-377.

McMaster University. The triple jump, evaluation methods: A Resourse Handbook. Edition 2ª, Canada the program for education development, McMaster University, 1995.

Venturelli J. Educación Médica: Nuevos enfoques metas y métodos. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, 1997.

Venturelli J. Nuevas experiencias educacionales en ciencias de la salud (la educación centrada en el estudiante: una experiencia y su potencial). Facultad de Ciencias de la Salud .Universidad de McMaster. Ontario Canadá. 1995.

Colaboradores

- **QFB. Patricia Arzate Barbosa**
  Instituto Nacional de Pediatría
  Capítulos 9 y 16

- **Dra. en C. Ana María Castro**
  Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, UNAM.
  Prefacio, Introducción y capítulos 3, 4, 6, 7, 11, 13, 15 y 17

- **Dra. en C. Carmen Leticia Cruz Revilla**
  Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM.
  Capítulo 12

- **Lic. Blanca Lilia Gaspar del Ángel**
  Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, UNAM.
  Capítulo 14

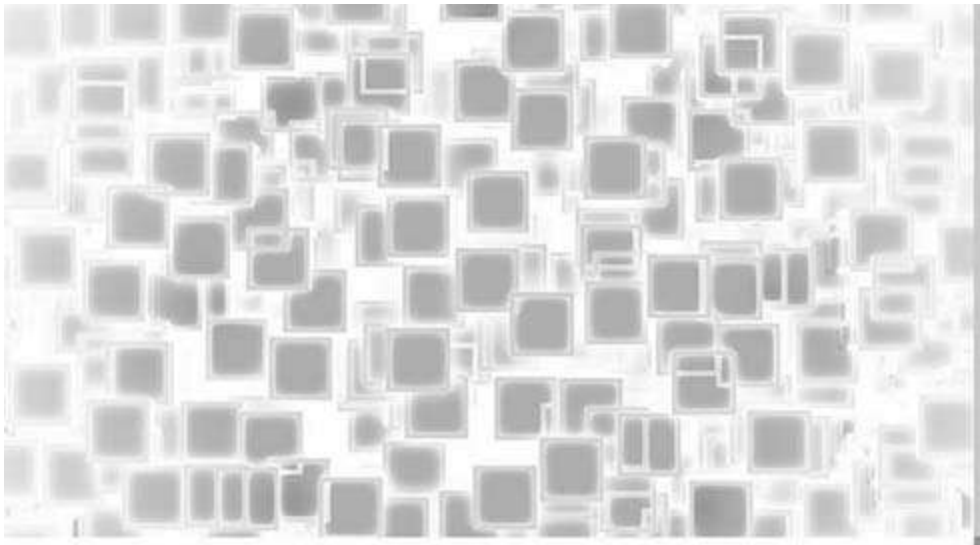
- **M. en C. Alma Edna Insunza Montiel**
  Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, UNAM.
  Capítulos 2 y 8

- **Dra. Lilia E. Macedo de la Concha**
  Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, UNAM.
  Capítulo 14
- **M. en C. Enrique Meléndez Herrada**
  Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM.
  Capítulo 10

- **Dr. en C. Luis Manuel Perea Mejía**
  Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, UNAM.
  Capítulos 1, 2 y 5

- **Dra. en C. Andrea A. Toledo Rojas**
  Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, UNAM.
  Capítulo 13

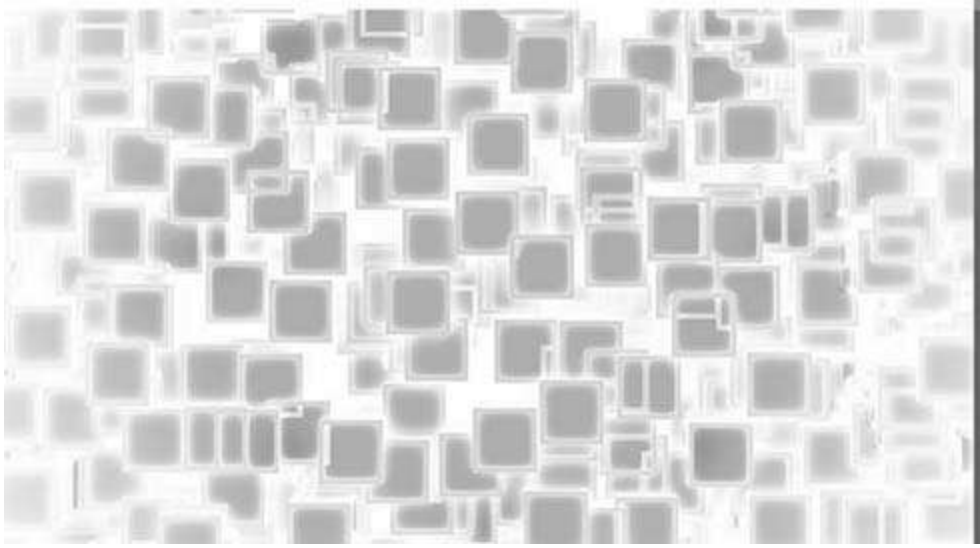
- **Lic. Blanca E. Valdés Sánchez**
  Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, UNAM.
  Capítulo 14



Sección I.

Introducción:

características generales de las bacterias



Sección I.

Capítulo 1 Clasificación y estructura bacteriana

Capítulo 2 Genética bacteriana

1

Clasificación y estructura bacteriana

Luis Manuel Perea Mejía

Introducción

Las bacterias pertenecen al grupo de organismos considerados como procariotas, carecen de un núcleo limitado por una membrana y de mitocondrias entre otras características. Sin embargo, tienen una estructura superficial compleja que rodea a la membrana celular y le da rigidez, por lo que se le denomina "pared celular bacteriana". Su membrana proporciona una barrera osmótica y de transporte activo que mantiene las concentraciones de iones apropiadas evitando su rotura con los cambios de iones **(cuadro 1-1)**.

Cuadro 1-1. Comparativo entre una célula eucariota y una procariota

Características	Eucariota	Procariota (bacterias)
Tamaño (aproximado)	> 5 µm	0.5-20 µm
Material genético	Genoma diploide	Genoma único circular
Núcleo	Membrana nuclear	Sin membrana nuclear (nucleoide)
Membrana citoplasmática	Contiene esteroles	No contiene esteroles
Pared celular	Ausente	Presente
Reproducción	Sexual y asexual	Asexual (fisión binaria)
Respiración (sitio)	Mitocondrias	Membrana citoplasmática
Ribosomas	80S (60S + 40S)	70S (50S + 30S)
Mitocondrias	Presentes	Ausentes
Aparato de Golgi	Presente	Ausente
Retículo endoplasmático	Presente	Ausente

La composición de la pared celular es responsable de características en las bacterias que son útiles y determinantes para su taxonomía, clasificación y entendimiento de la fisiopatogenia.

Formas de las bacterias

Al microscopio óptico se pueden distinguir tres formas principales de bacterias; unas esféricas de 0.5 a 1 µm, denominadas "cocos" (del griego y latín "baya"); otras cilíndricas de 0.5 a 20 µm, denominadas "bacilos" (en latín "bastón") y unas espirales de 1 a 100 µm, denominadas "espiroquetas".

Los cocos, dependiendo de los planos de división que tengan y la separación que se logre entre cada célula, pueden aparecer al microscopio formando cadenas (estreptococos), racimos (estafilococos), pares (diplococos), tétradas, sarcinas (formas cúbicas).

Los bacilos en general no forman agrupaciones, pero su tamaño puede variar describiéndose como bacilos cortos o cocobacilos, delgados y alargados en forma fusiforme, en forma curva descritos como vibriones y formas helicoidales **(figura 1-1).**

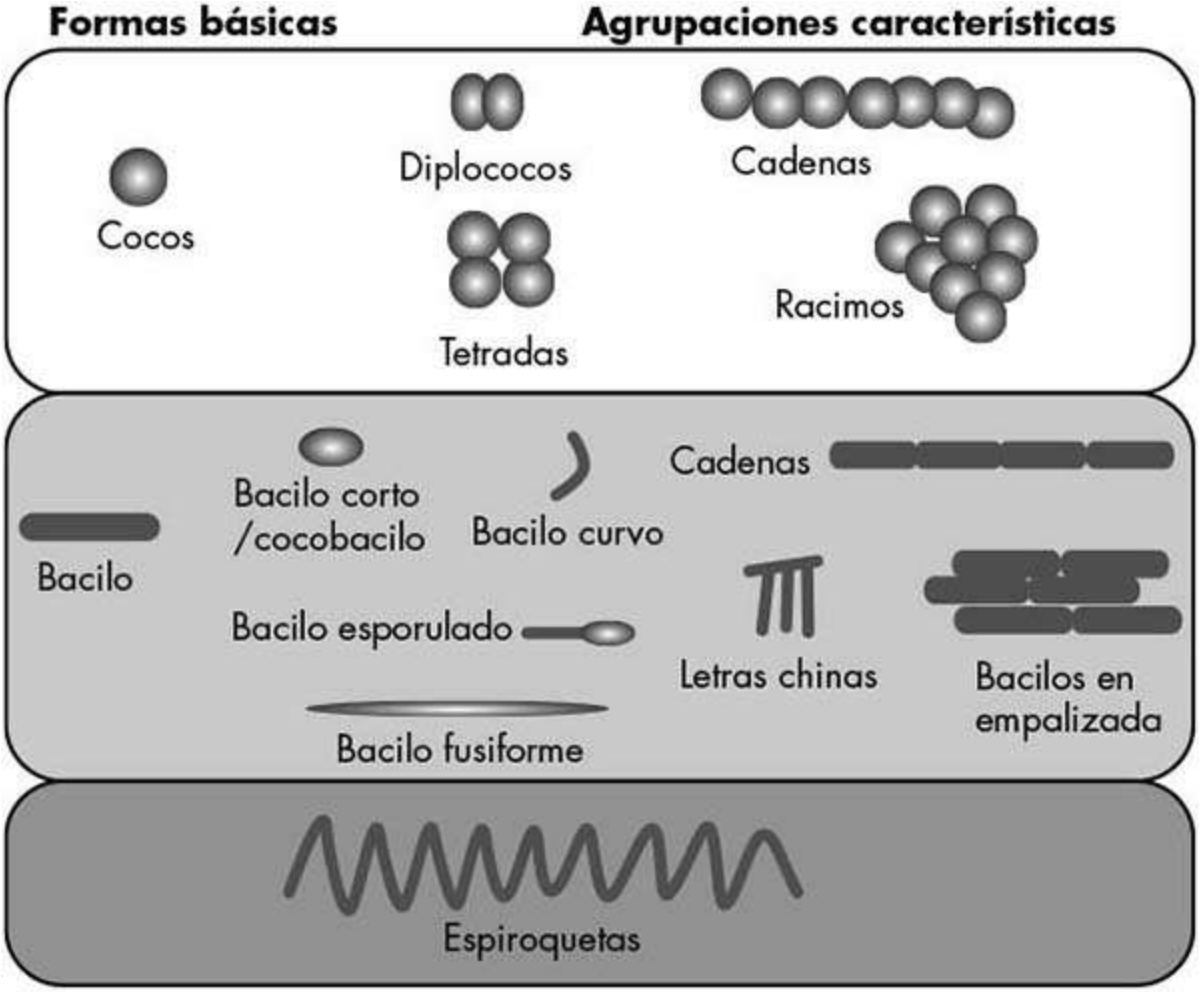


Figura 1-1. Formas y agrupamientos de las bacterias (Dr. en C. Luis Manuel Perea Mejía).

Taxonomía y clasificación

La clasificación inicial de las bacterias se basó en su morfología y pruebas bioquímicas. Esta forma ha sido complementada con el análisis de las secuencias de DNA o rRNA.

Sistemas de clasificación fenotípica. Utilización de técnicas tradicionales en microbiología que incluyen:

1) **Análisis de la morfología y tinción de Gram.** Esta técnica de identificación se ha mantenido a lo largo del tiempo, fue descrita desde 1884 por Hans Christian Gram, permite una rápida clasificación de la mayoría de las bacterias en dos grandes grupos: grampositivas y gramnegativas, de acuerdo a la afinidad que tengan a los colorantes utilizados, cuyo resultado está relacionado con la estructura de la pared celular bacteriana que las distingue **(figura 1-2).** Dentro de las bacterias de interés médico las micobacterias no se pueden observar por la tinción de Gram tradicional debido a sus componentes de naturaleza lipídica que conforman su pared celular, requieren una tinción especial denominada Zielh-Neelsen.

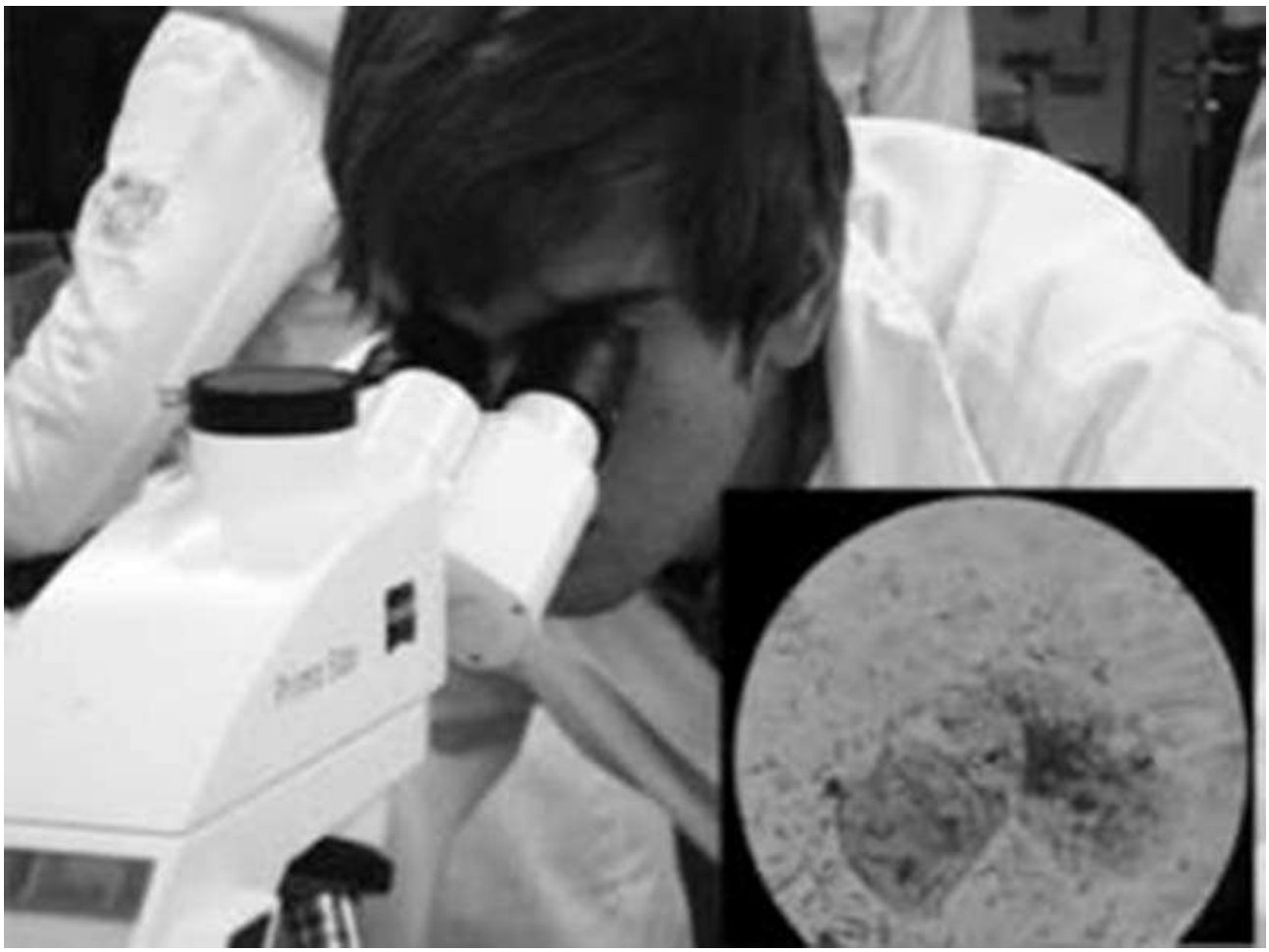


Figura 1-2. Para la identificación de las bacterias se requiere el uso de un microscopio para observar la forma, agrupamiento y afinidad a los colorantes utilizados. En el recuadro se observan células vaginales y *Lactobacillus spp.,* identificados como bacilos grampositivos formando cadenas cortas.

2) **Requerimientos atmosféricos para su crecimiento.** Se refiere a las condiciones atmosféricas (requerimiento de oxígeno) en las cuales una bacteria puede crecer. De esta manera se tienen bacterias aerobias (atmósfera normal), anaerobias (ausencia de oxígeno) y microaerofílicas (baja concentración de oxígeno e incremento de CO_2). En los dos primeros grupos se cuenta con bacterias aerobias, anaerobias estrictas y anaerobias facultativas.
3) **Reacción bioquímica.** Tiene su fundamento en la evaluación de las capacidades metabólicas demostradas por la utilización o rompimiento de diversos sustratos como carbohidratos, lípidos y proteínas, entre otros **(figura 1-3).** En la práctica clínica la identificación requiere contar con el cultivo puro de la bacteria a evaluar, la cual se somete a diferentes pruebas bioquímicas con datos iniciales de la morfología y afinidad a la tinción de Gram. En la actualidad algunos laboratorios clínicos cuentan con equipos comerciales automatizados de identificación **(figura 1-4).**

Figura 1-3. Ejemplo de crecimiento en caldo de cultivo de cuatro diferentes bacterias que muestran un comportamiento bioquímico diferente, manifestado por sus diferentes coloraciones.

Figura 1-4. Imagen del equipo automatizado VITEK® que realiza la identificación de género, especie y biotipos de las cepas que se someten a identificación y susceptibilidad antimicrobiana. Utiliza tarjetas como la que se muestra para la identificación de bacterias gramnegativas donde se realizan 64 determinaciones y el resultado se proporciona en 3 y 8 h.

4) Reacciones serológicas. Se realizan utilizando anticuerpos específicos que reconocen estructuras superficiales en las bacterias (en especial proteínas y carbohidratos) que ayudan a identificar a nivel clínico antígenos superficiales que identifican alguna especie en particular o bien determinan serogrupos y serotipos entre una especie determinada. Por ejemplo, la proteina A y la coagulasa en *Staphylococcus aureus*; los diferentes antígenos "O" (somáticos) en las enterobacterias; los serotipos capsulares de las bacterias responsables de meningitis o los diferentes tipos M en las cepas de *Streptococcus pyogenes,* entre otros **(figura 1-5).**

Figura 1-5. Sistema de serotipificación comercial para estreptococos (PASTOREX® STREP) con el que se pueden identificar cepas de grupos A, B, C, D, G y F basados en reacciones de coaglutinación. En la imagen se observa una reacción positiva para el grupo A de Lancefield.

Sistemas de clasificación genotípica. Utilización de técnicas muy diversas basadas en el análisis del material genético de la bacteria, entre ellas se incluyen:

1) **Árbol filogenético universal.** Comprende la clasificación de todos los seres vivos divididos en tres grupos *bacteria*, *archaea* y *eucarya*; con base en la comparación de las secuencias de nucleótidos de un gen altamente conservado entre los seres vivos como el gen que codifica para la subunidad 16S del RNA ribosómico.
2) **Análisis de secuencia de RNA ribosómico**. Este método se ha establecido como uno de los más importantes para la clasificación de bacterias como se mencionó anteriormente. El diagnóstico clínico molecular se utiliza para la identificación de patógenos, establecimiento de terapias adecuadas y para la identificación de bacterias no cultivables.
3) **Subtipificación molecular.** Utilizada cuando se requiere establecer diferencias entre cepas de la misma especie; por ejemplo, en brotes intrahospitalarios donde es

importante identificar la clona responsable de la infección. Esta identificación se puede realizar por patrones bioquímicos o por patrones de susceptibilidad a los antimicrobianos. Sin embargo, las estrategias moleculares como la electroforesis en campos pulsados (PFGE), donde el cromosoma bacteriano se corta con una enzima de restricción, generando un patrón de corte único para la cepa, representa una de las estrategias más reconocidas en la investigación de relaciones clonales entre aislamientos clínicos. En la actualidad se puede realizar, para casi todas las bacterias de interés, el análisis de las secuencia de genes conservados en un estrategia que se denomina "tipificación por secuencias multilocus" (MLST, por sus siglas en inglés) **(figura 1-6).**

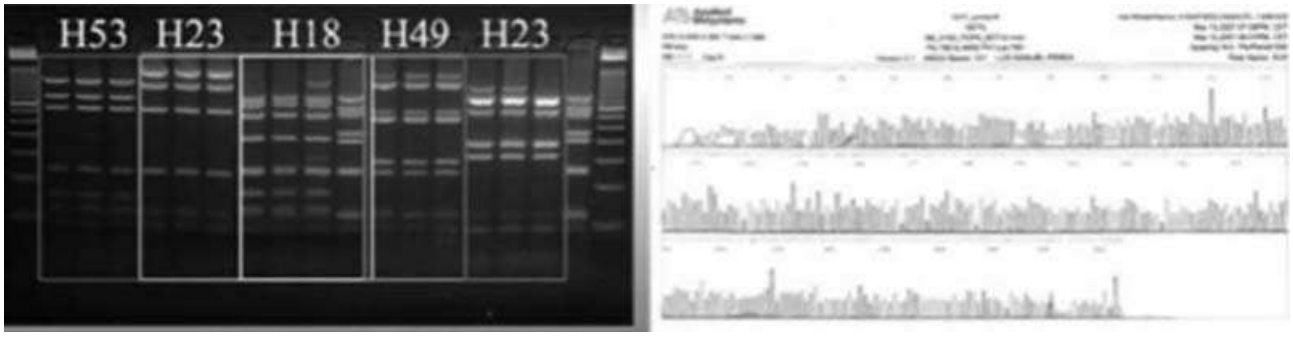


Figura 1-6. Ejemplos de la genotipificación bacteriana donde se muestra del lado izquierdo un gel de agarosa con varios patrones de bandas (RFLP) en los que se analizan las diferencias del gen flagelar (tipos H) de *Escherichia coli*. A la derecha, se muestra la secuencia de DNA determinada del gen capsular III de *Streptococcus agalactiae.*

Estructura de la bacteria

A continuación se describen los componentes de una célula bacteriana, cabe aclarar que no todas las estructuras se encuentran presentes en una misma bacteria.

Membrana citoplasmática. Estructura delgada compuesta de una bicapa de fosfolípidos con proteínas intercaladas, sirve de barrera selectiva para la entrada y salida a la bacteria de nutrientes y sustancias de desecho.

Citoplasma. Es una masa gelatinosa que contiene proteínas, aminoácidos, carbohidratos, nucleótidos, sales, vitaminas y iones disueltos. Contiene ribosomas, cuerpos de inclusión, el cromosoma bacteriano y plásmidos. Representa el lugar donde se desarrollan las reacciones bioquímicas involucradas en el crecimiento y metabolismo bacteriano.

Ribosomas. Responsables de la síntesis de proteínas y del aspecto granular de una bacteria observada al microscopio electrónico, compuestos por dos subunidades 50S y 30S, que en su conjunto tienen un coeficiente de sedimentación 70S.

Cuerpos de inclusión. Estructuras citoplasmáticas que se encuentran en algunas bacterias y consisten de gránulos de almacenamiento de nutrientes (carbón, nitrógeno, azufre y fósforo).

Cromosoma bacteriano. Las bacterias no tienen un núcleo definido como las células eucariotas. Por lo general el cromosoma bacteriano es una sola molécula circular de DNA de doble cadena que contiene toda la información genética de la bacteria. El nucleoide carece de membrana y representa un área en el citoplasma donde el DNA se agrega y no hay ribosomas.

Plásmidos. Son elementos extracromosomales compuestos de DNA de doble cadena circular, tienen replicación autónoma (o sea independiente del cromosoma bacteriano). Son más pequeños que éste y no son esenciales para el crecimiento de la bacteria. Su importancia en la patogénesis bacteriana radica en que pueden transferirse en procesos de recombinación a otras bacterias y muchos de ellos contienen genes que codifican para resistencia a antibióticos.

Los plásmidos son el blanco de la manipulación genética en los procesos de clonación e ingeniería genética.

***Pilis* o fimbrias.** Son estructuras externas muy delgadas y numerosas en forma de "pelo" que se encuentran en la superficie de varias bacterias en especial gramnegativas. Los *pilis* representan un polímero de la proteína denominada pilina, son más cortos y rígidos que los flagelos. Los *pilis* o fimbrias pueden ser cortos y abundantes e intervenir en los procesos de adherencia a las células epiteliales ayudando a la colonización. Otro tipo de pilis más largos y escasos intervienen en la transferencia de material genético durante el proceso de conjugación bacteriana (*pilis* sexuales), además estas estructuras pueden servir de receptores para varios bacteriófagos.

Flagelos. Son los organelos encargados de la locomoción de las bacterias en los diferentes ambientes, en especial los acuosos. Considerada como una nanomáquina, la bacteria utiliza para su construcción cerca de 40 genes y está compuesta por tres partes:

filamento, gancho y cuerpo basal. El filamento externo es una estructura cilíndrica, hueca compuesta por un arreglo helicoidal de la proteína flagelina. Esta proteína es inmunogénica y constituye en bacteriología el conocido antígeno "H" o flagelar utilizado para la serotipificación de enterobacterias como *Escherichia coli*. La longitud de los flagelos varía entre 10 a 20 μm y son muy delgados (20 nm diámetro) y no se pueden observar bajo el microscopio de luz. Su número y distribución varían de acuerdo a la bacteria, así las bacterias que tienen un solo flagelo en un polo se denominan monotricas (p. ej., *Vibrio cholerae*); si tienen dos o más en un polo se denominan lofotricas (p, ej., *Helicobacter pylori*); anfitricas si tienen uno o varios flagelos en cada polo y periticas cuando los flagelos están localizados alrededor de la bacteria (p. ej., *Salmonella typhi*). Los flagelos son importantes para las bacterias porque permiten su movilidad a través de los tejidos para colonizar y evadir la respuesta inmune. Cuando el flagelo rota en dirección opuesta de las manecillas del reloj la bacteria se mueve impulsada hacia adelante, mientras que si rota en dirección a las manecillas de reloj la bacteria se mueve de manera desordenada sin ninguna dirección.

Cápsula. Algunas bacterias forman una capa más externa que las recubre. Dicha capa está formada por polisacáridos o polisacáridos con polipéptidos empaquetados, dando una apariencia rígida, cuando esta estructura no está empaquetada y no muestra una organización se le denomina glucocaliz o slime. Cada una de ellas participa en la patogenesis bacteriana de diferente forma. La cápsula está adherida a la pared celular, es gruesa llegando a tener un espesor de 10 μm. Representa un factor de virulencia para las bacterias, ya que evaden la fagocitosis y la respuesta inmune. En algunas especies de interés clínico sus diferencias antigénicas han permitido establecer clasificaciones serológicas (serotipos capsulares) basadas en esta estructura (p. ej., *Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae*), representando el blanco en la investigación epidemiológica y el desarrollo de vacunas contra estas bacterias.

Endosporas. Representan la forma en la que algunas bacterias sobreviven a condiciones desfavorables en el medio, constituyen una fuente de contaminación y transmisión. Son producidas por los géneros *Bacillus* y *Clostridium* como respuesta a la falta de nutrientes en el medio. Las endosporas se forman en el citoplasma mediante un mecanismo denominado esporulación donde el material genético se protege en una capa gruesa de peptidoglucano recubierta con ácido dipicolínico y calcio. Cuando la endospora madura se libera al ambiente y si las condiciones del medio vuelven a ser favorables, la endospora da lugar a la forma vegetativa. Las endosporas resisten condiciones de sequedad, altas temperaturas, radiación y aplicación de desinfectantes químicos. Se pueden observar al microscopio utilizando tinciones especiales. Dentro de la bacteria, las endosporas pueden tener diferentes localizaciones (central, terminal o subterminal) y en el caso del género *Clostridium,* las endosporas son mayores al diámetro del bacilo, lo que origina una deformación característica que ayuda a su identificación. En el género *Bacillus* la endospora es central y no deforma al bacilo.

Pared celular. Representa una de las estructuras más características de la bacteria, ya

que le da forma y rigidez, protegiéndola de la lisis osmótica. Se localiza después de la membrana celular, está formada por el peptidoglucano, también denominado mureína. Su estructura básica está representada por la unión alternada de N-acetilglucosamina (NAG) y ácido N- acetilmurámico (NAM) unida mediante enlaces β1-4 formando una cadena. El ácido murámico posee un péptido formado con varios aminoácidos como L-alanina, D-alanina, ácido D-glutámico y L-lisina o ácido diaminopimélico.

Cada cadena de N-acetilglucosamina y ácido N- acetilmurámico se une en capas mediante los aminoácidos entre los NAM de cada cadena. Estas uniones de transpeptidación y transcarboxilación son fundamentales para dar estructura y rigidez a la pared, la llevan a cabo enzimas localizadas en la membrana bacteriana las cuales representan el blanco de los antibióticos β-lactámicos como las penicilinas y cefalosporinas. La unión de los péptidos del NAM se da en el caso de las bacterias gramnegativas como *E. coli* entre la D-alanina y el ácido diaminopimélico, mientras que en las grampositivas como *Staphylococcus aureus* la unión entre la D-alanina y la L-lisina es a través de un puente de cinco glicinas (pentaglicina). La unión β-1-4 entre la NAG y el NAM es atacada por la lisozima humana que origina la destrucción de la pared celular y en consecuencia la muerte de la bacteria por lisis osmótica, en este caso las bacterias grampositivas son susceptibles a esta degradación por la lisozima.

Pared celular en las bacterias grampositivas. Las bacterias denominadas grampositivas (por la afinidad a la tinción de Gram) cuentan con una pared celular grande (~ 25 nm), intercalada en la peptidoglicana, se pueden encontrar componentes únicos de bacterias grampositivas como son ácido teicoico (polímeros de glicerol o ribitol unidos a grupos fosfato) y ácido lipoteicoico (ácido teicoico unido a lípidos desde la membrana celular). Estas estructuras de carga negativa le confieren parte de la carga negativa superficial de la bacteria, además estimulan la respuesta inmune y sirven de adhesinas para algunas bacterias.

Pared celular en las bacterias gramnegativas. En contraste, la pared celular de las gramnegativas es muy pequeña (~ 3 nm) esta capa delgada de peptidoglicana permite la presencia de un espacio periplásmico importante, ya que hacia el exterior, las bacterias gramnegativas cuentan con una distintiva membrana externa (ver más adelante).

Pared celular en las bacterias ácido-alcohol resistente. Todas las bacterias de interés médico pueden diferenciarse mediante la tinción de Gram basadas en las diferencias de la pared celular de estos grupos de bacterias; sin embargo, existe un grupo de bacterias cuyos componentes de la pared celular son únicos y no permiten su coloración con las tinciones tradicionales. El género *Mycobacterium* es el más representativo por su interés clínico. En la compleja pared de *Mycobacterium* se encuentran: arabinogalactanos unidos a la peptidoglicana; lipoarabinomananos anclados desde la membrana celular; ácidos micólicos en una capa encima de la peptidoglicana y por último, una capa final (~10 nm) rica en lípidos (ácidos grasos largos y ramificados) y altamente hidrofóbica con glucolípidos y peptidoglucolípidos como el dimicolato de trealosa (factor cuerda). Esta última capa de lípidos favorece una impermeabilidad a los colorantes hidrofílicos y la mayoría de los antimicrobianos tradicionales. Por lo que para

observar este tipo de bacterias se realiza una tinción especial denominada ácido-alcohol resistente (tinción de Ziehl-Neelsen). Algunas cepas de *Mycobacterium tuberculosis* tienen dimicolato de trealosa conocido como "factor cuerda" esta molécula favorece el agrupamiento de los bacilos formado "cordones" que se asocian a cepas patógenas y se reconoce como un factor de virulencia importante, ya que se ha demostrado el desarrollo de granulomas en modelos animales.

Membrana externa de las bacterias gramnegativas. La capa exterior de las bacterias gramnegativas (~ 7.5 nm) está compuesta por una bicapa de lípidos unida a la peptidoglicana por la lipoproteína de Braun. Hacia la capa interna está formada por fosfolípidos (similar a la membrana celular) y hacia el exterior por el lípido A del lipopolisacárido (LPS). Intercaladas en la membrana externa se encuentran las proteínas hidrofóbicas denominadas "proteínas de membrana externa" (OMP), si las proteínas forman canales y permiten el paso de sustancias y moléculas hidrofílicas de bajo peso molecular hacia el interior y exterior de la bacteria se denominan "porinas". Entre la membrana externa y la celular existe una región denominada espacio periplásmico, en él, se encuentran: enzimas digestivas, proteínas de transporte de sustratos (fijadoras), quimiorreceptores y además pueden acumular enzimas involucradas en la resistencia a antibióticos como aminoglucósidos y β-lactámicos.

Lipopolisacárido (LPS). El lipopolisacárido, conocido también como endotoxina bacteriana, es un componente único en las bacterias gramnegativas y forma parte de la membrana externa. Está formado de tres partes: 1) lípido A, consta de glucolípidos, unidos a ácidos grasos y grupos fosfato, esta molécula se conserva entre la mayoría de los gramnegativos y es la estructura que tiene la actividad tóxica, ocasiona fiebre y choque cuando se libera a la circulación sanguínea o tubo digestivo durante una infección; 2) núcleo o core, contiene oligosacáridos unidos al lípido A como la heptosa y el ácido 3 deoxi-D-manoculosónico (conocido como KDO "keto-deoxyoctulosonate") es inmunógeno y común para algunos géneros de bacterias; 3) polisacárico (cadena "O"), también conocido como antígeno somáticos "O", lo compone una cadena larga de carbohidratos en repetición, de 4 a 7 azúcares por unidad y entre 50 a 100 unidades. Esta variación permite encontrar diferencias en la antigenicidad en una misma especie y establecer un sistema de serotipificación basado en el antígeno "O" (somático) utilizado para cepas de entrerobacterias y vibrios. En *Escherichia coli* se reconocen más de 180 diferentes serogrupos O y en *Vibrio cholerae* más de 150 (p. ej., *E. coli* O157 y *Vibrio cholerae* O1.) La ausencia de la cadena O hace a la bacteria más hidrofóbica y susceptible a antibióticos hidrofóbicos que actúan en la membrana. Su exposición en la superficie de la bacteria propicia un blanco de ataque para el sistema inmune.

Lipooligosacaridos (LOS). Representa una variante del LPS y a diferencia de éste, el LOS no tiene cadenas "O" en repetición y posee cadenas variables de oligosacáridos, estas ramificaciones son designadas cadenas alfa, beta o gamma. En *Neisseria* se observan variaciones antigénicas de fase que favorecen la evasión de la respuesta inmune. Representan uno de los principales factores de virulencia para *Neisseria meningitidis* y *Neisseria gonorrhoeae.*

Crecimiento bacteriano

Las bacterias se reproducen de manera asexual por fisión binaria. La célula original se divide en dos células hijas, en el proceso la bacteria se alarga al doble, el cromosoma se replica de manera semiconservativa y se genera una invaginación de la membrana y pared celular que origina una división en la mitad de la célula formando un tabique y así lograr la separación de las células. Al intervalo que transcurre desde una fisión binaria a otra se denomina "tiempo de generación". En bacterias como *Escherichia coli* el tiempo de generación es de 20 min, otras como *Mycobacterium tuberculosis* requieren de 12 a 18 h, por lo que *Escherichia coli* formará colonias visibles en medios sólidos adecuados entre 18 a 24 h y *Mycobacterium tuberculosis* requerirá de 4 a 6 semanas.

Curva de crecimiento bacteriano. Consta de cuatro fases; 1) inicial o latencia; 2) exponencial o logarítmica; 3) estacionaria y 4) declive o muerte **(figura 1-7).**

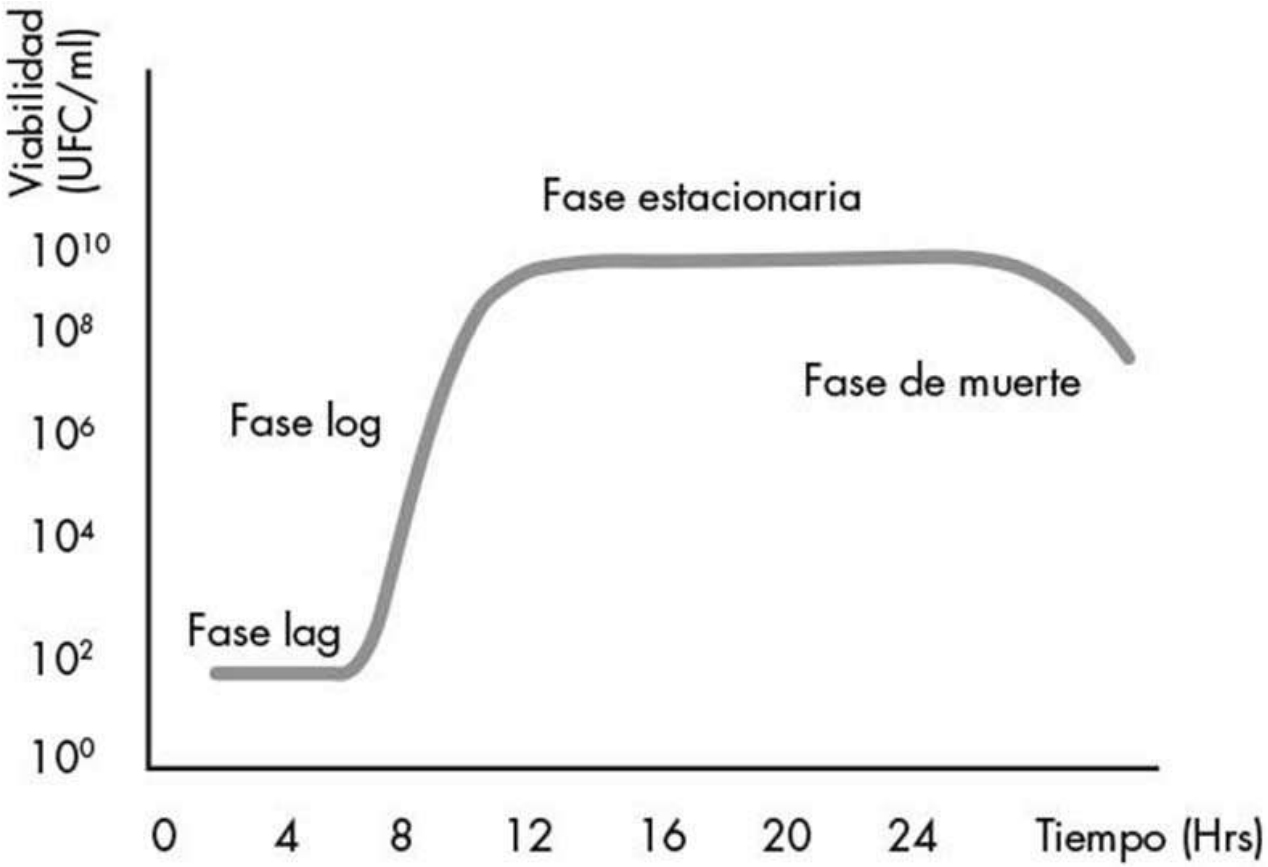


Figura 1-7. Curva de crecimiento bacteriano donde se muestra la cantidad de bacterias viables en un cultivo bacteriano a lo largo del tiempo (Dr. en C. Luis Manuel Perea Mejía).

1) **Inicial o latencia (lag).** En esta etapa las bacterias no se dividen, se adaptan al medio y preparan las enzimas y moléculas necesarias para la división celular.
2) **Exponencial o logarítmica (log).** División por fisión binaria, cada célula hija da lugar a dos nuevas, aumentando cada generación de manera exponencial el número de bacterias. En esta etapa las bacterias son más susceptibles a la acción de los

antimicrobianos.

3) **Estacionaria.** En esta etapa el crecimiento bacteriano cesa, ya sea por falta de nutrientes o debido a la acumulación de los productos de desecho.
4) **Declive o muerte.** Las bacterias comienzan a morir por falta de nutrientes o efecto de los productos de desecho como los ácidos.

Para propósitos industriales y de investigación, la fase de crecimiento exponencial se puede prolongar con el uso de un fermentado en el cual se asegura un continuo recambio del medio para favorecer el desarrollo de los cultivos y los productos de interés.

Preguntas de estímulo
1. Menciona tres características en las que se diferencian una célula eucariota y una procariota (bacteria).
2. ¿Cuál es el tamaño aproximado de una bacteria y cómo se contrasta con el de una célula humana?
3. Menciona las tres morfologías básicas que presentan las bacterias.
4. Función importante de la pared bacteriana.
5. Diferencias estructurales entre una bacteria grampositiva y una gramnegativa.
6. ¿Cuáles serían las diferencias básicas entre la biotipificación y la serotipificación?
7. ¿Qué es un plásmido?
8. ¿Qué función llevan a cabo los *pilis* en las bacterias?
9. Función de los flagelos bacterianos.
10. Menciona la composición química de las cápsulas bacterianas y proporciona dos ejemplos de bacterias que muestran diferencias antigénicas de la misma.
11. Menciona los dos géneros de bacterias que producen endosporas.
12. Diferencia de los enlaces entrecruzados en el N-acetil murámico de las bacterias grampositivas y gramnegativas.
13. ¿Qué tipo de bacterias son sensibles a la actividad de la lisozima?
14. Menciona ¿cuál es el componente tóxico y cuál el antigénico en el LPS?
15. ¿A qué se le denomina tiempo de generación de una bacteria?

Bibliografía

Davis BD, Dulbecco R, Eisen HNn, and Ginisberg HS. *Tratado de Microbiología.* 3ra. Edición. Salvat editores. 1984.

Engleberg NC, Dermody T, DiRita V. *Schaechter's Mechanisms of Microbial Disease.* 5th edition. Wolters Kluwer 2013.

Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC and Yolken RH. *Manual of Clinical Microbiology.* 7th. Edition. ASM Press. 1999.

Prescott LA, Harley JP and Klein DA. *Microbiología.* 4ta Edición. MaGraw-Hill Interamericana. 1999.

Wilson M, MacNab R and Henderson B. *Bacterial disease mechanisms. An introduction to cellular microbiology.* Cambridge University Press. 2002.

Genética bacteriana

2

Luis Manuel Perea Mejía ■ Alma Edna Inzunza Montiel

Generalidades

La genética estudia las propiedades del material genético, de qué manera se expresa la información contenida en los ácidos nucleicos, cómo esta molécula se duplica y se transmite a su descendencia y cómo este proceso determina características específicas en un microorganismo o cualquier tipo celular. En la actualidad se sabe que el material genético consiste de un tipo especial de moléculas llamadas ácidos nucleicos y cuya estructura es diferente de otros tipos de moléculas (proteínas, lípidos, carbohidratos) que comprenden a un órgano viviente. Un gen es una unidad de información genética que forma parte de una estructura inmensa de material genético. Un gen no funciona de manera autónoma, pero actúa sobre otros componentes celulares para su expresión y perpetuidad. Todas estas funciones obedecen a las leyes físicas y químicas. Existen dos preguntas centrales respecto a la caracterización del material genético: 1) cómo se reproduce fielmente el material genético a modo de ser heredado generación tras generación y 2) cómo se transfiere la información del material genético a una construcción específica de muchos otros tipos de estructuras que constituyen a los organismos vivos. A principios del decenio de 1940-49, dos genetistas estadounidenses George W. Beadle y Edward L. Tatum, proporcionaron las primeras pistas importantes. Trabajaron con los hongos *Neurospora* y *Penicillium,* y descubrieron que los genes dirigen la formación de enzimas a través de las unidades que los constituyen. Cada

unidad (un polipéptido) está producida por un gen específico. Este trabajo orientó los estudios hacia la naturaleza química de los genes y ayudó a establecer el campo de la genética molecular. El modelo básico es que los genes codifican proteínas, las cuales a su vez son responsables de la síntesis de otros tipos de estructuras (incluyendo ácidos nucleicos).

La secuencia de nucleoótidos de un gen determina la secuencia de una proteína y por lo tanto su estructura molecular, pero las características estructurales no son la única determinante de las funciones de las moléculas, también es importante su localización. Por ejemplo, la membrana celular provee la forma de circunferencia, mientras que el núcleo contiene material genético, por lo tanto la perpetuación de la célula de una generación a otra depende de un orden estructural y una ubicación específica para llevara cabo una función.

Todos los organismos vivos están formados por células y las moléculas que constituyen estas células, pertenecen a dos clases generales:

Moléculas pequeñas. En especial, son sustratos y productos de la vía metabólica que suministran la energía necesaria para la supervivencia celular, dichas moléculas son de cuatro tipos diferentes: azúcares, ácidos grasos, aminoácidos y nucleótidos.

Polimerización de moléculas. Son los componentes estructurales de las células que se sintetizan a partir de moléculas pequeñas, las cuales se incorporan dentro de un polímero y se describen como subunidades de esa estructura. Los cuatro tipos de ensamble son: polisacáridos (compuestos de azúcares); lípidos (compuestos de ácidos grasos); proteínas (compuestos de aminoácidos) y ácidos nucleicos (compuestos de nucleótidos).

Desde hace tiempo se sabe que los cromosomas están compuestos casi en su totalidad por dos tipos de sustancias químicas, proteínas y ácidos nucleicos. Debido en parte a la estrecha relación establecida entre los genes y las enzimas, que son proteínas; al principio estas últimas parecían la sustancia fundamental que determinaba la herencia. Sin embargo, en 1944 el bacteriólogo canadiense Oswald T. Avery demostró que el ácido desoxirribonucleico (DNA) era el que desempeñaba esta función. Extrajo el DNA de una cepa bacteriana y lo introdujo en otra. La segunda no sólo adquirió las características de la primera, sino que también las transmitió a las generaciones posteriores.

El genoma bacteriano es la colección total de genes que posee la bacteria, tanto a nivel cromosomal como en elementos genéticos extracromosomales. El cromosoma de una bacteria típica, por ejemplo, *Escherichia coli*, es una sola molécula de DNA de doble cadena circular que contiene alrededor de cinco millones de pares de bases (5 000 kilobases) y una longitud de 1.3 mm (cerca de 1 000 veces el diámetro de la célula). Comparando el material genético que tiene el hombre, el cual contiene 46 cromosomas (44 son autosómas y 2 cromosomas sexuales X, Y) equivalente a 2.9×10^9 pares de bases y una longitud de 999 mm. El genoma posee muchos operones que están formados de genes. La bacteria tiene una sola copia de su cromosoma, por lo tanto es haploide, de modo que la alteración de un gen (mutación) en la bacteria, puede tener un efecto importante sobre la célula, mientras que una célula eucariota es diploide (tiene dos juegos de genes). El genotipo de un microorganismo es el conjunto específico de genes que

posee y el fenotipo es el conjunto de características de un organismo vivo que puede observar el investigador.

Estructura de los ácidos nucleicos

En 1953, el genetista estadounidense James D. Watson y el británico Francis H. C. Crick aunaron sus conocimientos químicos y trabajaron juntos en la estructura del DNA. Esta información proporcionó de inmediato los medios necesarios para comprender cómo se copia la información hereditaria. Watson y Crick descubrieron que la molécula de DNA está formada por dos cadenas alargadas (o filamentos) que se enrollan entre sí formando una doble hélice de 2.0 nm de diámetro, algo parecido a una larga escalera de caracol. Cada cadena contiene los desoxirribonucleósidos de purina y de pirimidina unidos por puentes fosfodiéster, es decir dos azúcares de desoxirribosa adyacentes que se enlazan por medio de una molécula de ácido fosfórico esterificado a un 3´-hidroxilo de un azúcar y a un 5'-hidroxilo de otro. Las bases púricas y pirimidínicas están unidas al C1 de los azúcares desoxirribosa y orientados hacia la zona interna de la doble hélice. Dichas bases se ordenan unas sobre otras en la zona central con una separación entre cada par de bases de 0.34 nm, donde adenina se aparea con timina por dos puentes de hidrógeno y guanina con citosina por tres puentes de hidrógeno. Este apareamiento de bases A-T y G-C determina que las dos cadenas de la doble hélice de DNA sean complementarias. Para el DNA (ácido desoxirribonucleico) el azúcar contenido es un D-2 deoxirribosa; y para el RNA (ácido ribonucleico) es una D-ribosa. En el DNA las bases de purina son adenina (A) y guanina (G), y las bases de pirimidina son timina (T) y citosina (C), mientras que para el RNA la base uracilo (U) sustituye a la timina.

La estructura del cromosoma bacteriano se soporta por poliaminas (espermina y espermidina) más que por histonas. Los genes que conforman el cromosoma bacteriano tienen diversas funciones biológicas; por ejemplo, son genes estructurales (cistrones) que codifican para proteínas; genes de información para diferentes RNAs; así como sitios de enlace para otras moléculas tales como promotores y operadores, éstas son secuencias de nucleótidos que controlan la expresión de un gen, determinando la secuencia que será transcrita a RNA-mensajero (mRNA).

Un operón es una unidad genética funcional formada por un complejo de genes capaces de regular su propia expresión por medio de los sustratos con los que interaccionan las proteínas (comúnmente enzimas) codificadas por sus genes. Este complejo está formado por genes estructurales que codifican para la síntesis de proteínas que participan en vías metabólicas.

Algunas células bacterianas contienen elementos genéticos extracromosomales tales como plásmidos y bacteriófagos (virus bacterianos), estos elementos son independientes del cromosoma y en muchos casos pueden transmitirse de una célula a otra. Los plásmidos son replicones de doble cadena circular superenrrollada y se mantienen en la célula en un número característico y estable de copias, es decir el número es constante de generación en generación de manera discreta. Son más pequeños que el cromosoma bacteriano, pueden variar en tamaño desde 5 Kpb hasta cientos. Los plásmidos codifican rasgos que no son esenciales para la supervivencia de la bacteria y se replican, independientes del cromosoma. Se ha demostrado que los plásmidos idénticos o

estrechamente relacionados son incompatibles, es decir, no pueden permanecer estables en la misma bacteria hospedera. Los plásmidos contienen diferentes genes, entre ellos los necesarios para su replicación y transferencia a otras células, así como genes que codifican para la producción de toxinas, estructuras de superficie como fimbrias y otras adhesinas; genes que codifican para la resistencia a antibióticos, bacteriocinas (toxinas que matan a otras bacterias), sideróforos y enzimas catabólicas importantes para la biodegradación de residuos orgánicos. Los plásmidos que codifican la información para la resistencia a antibióticos se denominan plásmidos R.

Los bacteriófagos son fagos que infectan a las bacterias y se replican como parásitos intracelulares obligados en la bacteria, el genoma de los fagos puede variar de tamaño de 2 a 200 Kpb por cada cadena de ácido nucleico y están formados por doble cadena de DNA o cadena sencilla de DNA o RNA. Los bacteriófagos al infectar a una célula bacteriana y replicarse en gran número pueden causar lisis celular (infección lítica) y en otros casos son capaces de integrarse dentro del genoma bacteriano sin matar a la célula hospedadora (estado lisogéníco). Algunos bacteriófagos lisogénicos poseen genes que codifican para toxinas, tal como el fago-β que porta el gen para la toxina diftérica.

Replicación del DNA

El cromosoma bacteriano contiene información que determina la estructura y funcionalidad de la célula, por lo tanto dicha molécula cromosomal debe duplicarse sin errores. Durante la replicación del genoma bacteriano cada cadena de la doble hélice de DNA sirve de templado (plantilla) para la síntesis de una nueva cadena complementaria. Cada doble cadena hija de DNA posee una cadena de polinucleótidos vieja y una nueva que se ha sintetizado, este tipo de replicación de DNA se le conoce como semiconservativa. La replicación del DNA bacteriano comienza en un sitio específico llamado origen (*ori C*) y continúa de forma bidireccional hasta que el proceso se termina. El proceso de replicación requiere de una enzima (helicasa) la cual va a desenrollar el DNA en el sitio de origen y lo expone para que otra enzima (primasa, cuya actividad es sintetizar iniciadores) inicie el proceso de replicación, participando además otras enzimas DNA polimerasas que copian el DNA sólo en la dirección de 5' a 3'. La cadena principal se copia continuamente y la cadena rezagada, la cual debe también copiarse en la dirección 5'- 3', se sintetiza en muchas piezas del DNA (fragmentos de Okasaki) para luego unirse entre si por medio de DNA ligasas. El tiempo requerido para la replicación completa del cromosoma bacteriano de *Escherichia coli* es de 40 minutos y el tiempo que tarda esta célula en dividirse es de 20 minutos (tiempo de generación). Por lo tanto debe haber un acoplamiento entre la replicación del DNA y la división celular. Significa que el control de la replicación se da a nivel de iniciación. Si la división celular es rápida, las rondas de replicación de DNA inician con más frecuencia. y la velocidad de elongación se mantiene constante.

Para conservar el grado necesario de exactitud durante la replicación del DNA, las DNA polimerasas existentes tienen función de editoras (corrigen errores) que confirman si el nucleótido fue insertado correctamente y modifican cualquier error que pudiera haber en la replicación. Cuando la bacteria se divide por fisión binaria, una vez concluida la replicación del DNA, el cromosoma replicado se distribuye en cada célula hija **(figura 2-1).**

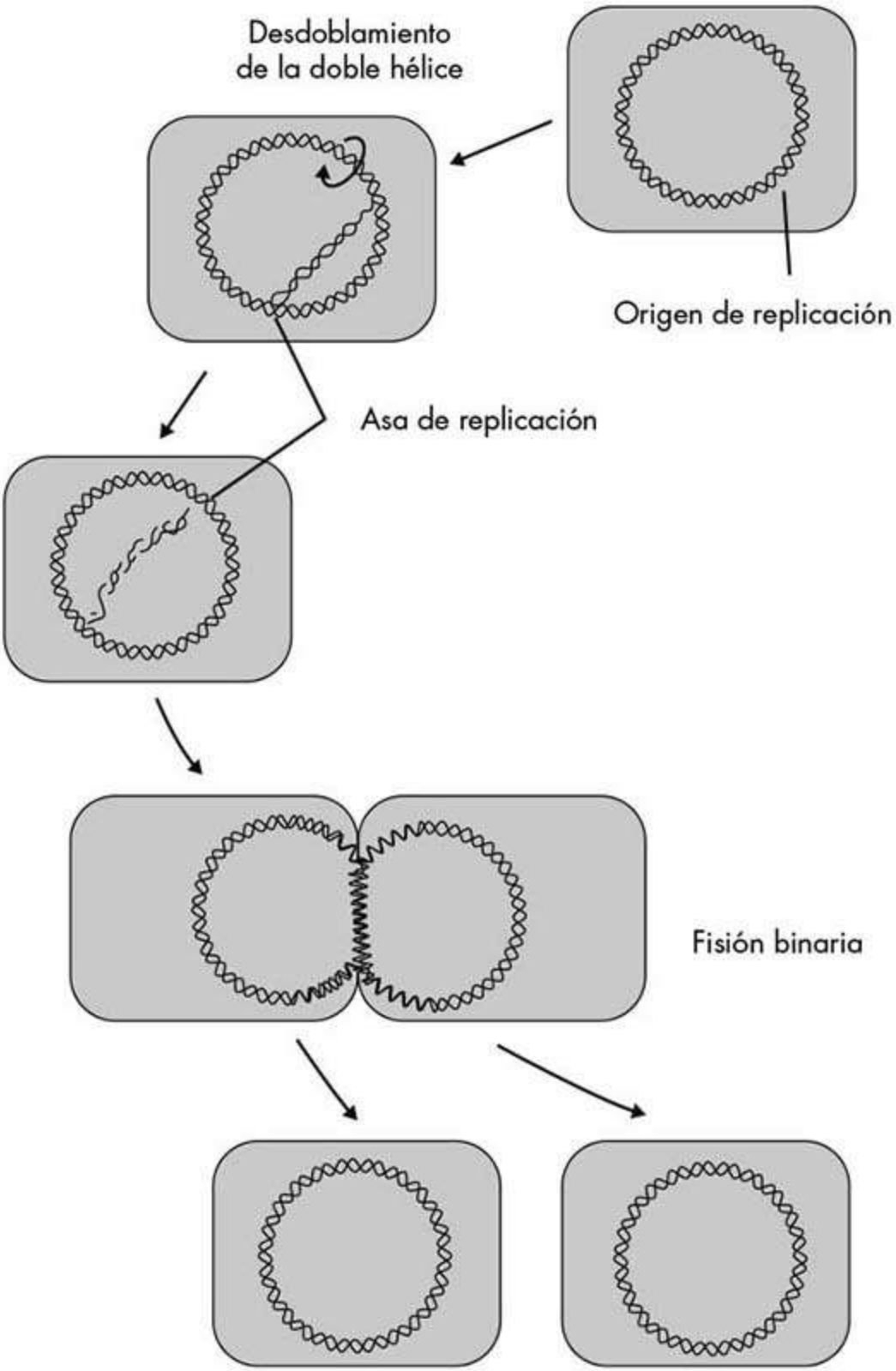


Figura 2-1. Replicación bidireccional y semiconservativa del DNA. Durante la replicación se forman dos orquillas que se mueven alrededor del DNA dando lugar a la formación de nuevas cadenas.

Expresión genética

En las células procariotas la información genética se expresa por la síntesis de RNA (RNAs) y proteínas específicas, donde se transcribe y traduce directamente la información, es decir mientras se está formando el mRNA, éste es captado por el ribosoma para ser traducido. El mRNA está constituído por una secuencia de nucleótidos complementaria a la cadena molde en la doble hélice del DNA, realizándose la lectura en la dirección 3´ a 5´, y a su vez cada mRNA funciona como plantilla para la síntesis de proteínas específicas, a este último evento se le conoce como traducción. Los ribosomas, los RNA ribosomales (rRNA) y algunas proteínas ribosomales traducen cada mRNA en una secuencia polipeptídica. También participan en este proceso RNA de transferencia (tRNA), tRNA-aminoacil sintetasa, así como factores de iniciación, elongación y terminación.

El código genético determina cómo los nucleótidos del mRNA precisan los aminoácidos en un polipéptido, ya que sólo existen cuatro nucleótidos en el mRNA (U, A, C, G) se requiere un mínimo de tres nucleótidos para traducirse en un aminoácido, dando lugar a un arreglo de 64 posibilidades (4 x 4 x 4). El código genético es universal y se emplea para todos los organismos vivos, es un código de tripletes en el que 61 de los 64 trinucleótidos posibles (codones) codifica un aminoácido específico y los otros tres codones restantes (UAG, UAA, UGA) son codones de terminación de la traducción, a los cuales también se les conoce como codones sin sentido, ya que no codifican para algún aminoácido. El código genético se ha descrito como degenerado, ya que existen hasta seis codones diferentes para un mismo aminoácido. A pesar de que hay 61 codones con sentido, no existen 61 tRNA diferentes (uno para cada codón). Se ha determinado que el nucleótido 5’ del anticodón puede variar, pero si los nucleótidos de la segunda y tercera posición del anticodón son complementarios a las dos primeras bases del codón del mRNA, entonces un aminoacil-tRNA con el aminoácido correcto se une al complejo mRNA-ribosoma. Este patrón se hace evidente al analizar cómo varía el aminoácido especificado por el tRNA al cambiar la tercera posición del mRNA. Esta flexibilidad en las reglas del apareamiento se conoce como balanceo y evita que las células tengan que sintetizar tantos tRNA, disminuyendo así los efectos negativos de las mutaciones en el DNA.

Regulación genética

Las bacterias han desarrollado diferentes mecanismos para adaptarse con rapidez y de forma eficiente a cambios en su ambiente y a concentraciones de nutrientes. La bacteria es capaz de activar o reprimir un grupo de enzimas cuando es necesario y depende de si está o no presente el sustrato. Gracias a la organización de los genes dentro de operones y a un mecanismo de control apropiado, se logra una producción coordinada de enzimas en respuesta a estímulos nutricionales, además la transcripción del gen se regula directamente por proteínas represoras (las cuales se enlazan a operones) como una respuesta a las señales nutricionales dentro de la célula y por último la proporción de síntesis proteica (por los ribosomas) puede regular la transcripción en procariotas. Un ejemplo tradicional es el operón de la lactosa (*lac*), responsable de la degradación de la lactosa (azúcar), es un operón que se induce bajo regulación positiva y negativa. El operón contiene tres genes estructurales: el transporte de la lactosa al interior de la célula está mediado por la β-galactósido permeasa y se codifica por el del gen *lacY*; la β-galactosidasa, enzima que hidroliza a la lactosa en galactosa y glucosa, está codificada por el gen *lacZ;* la β-galactósido trasacetilasa, enzima que transfiere un grupo acetilo de acetil-CoA al β-galactósido, está codificada por el gen *lacA* **(figura 2-2).** Una mutación que inactive el regulador provocará que los genes estructurales se mantengan en condiciones de expresión. El producto de *lacI* es llamado represor *lac*, ya que su función es prevenir la expresión de los genes estructurales. La función del represor es unirse a un operador al comienzo de los genes *lacZYA*, evitando que la RNA polimerasa inicie la transcripción del promotor.

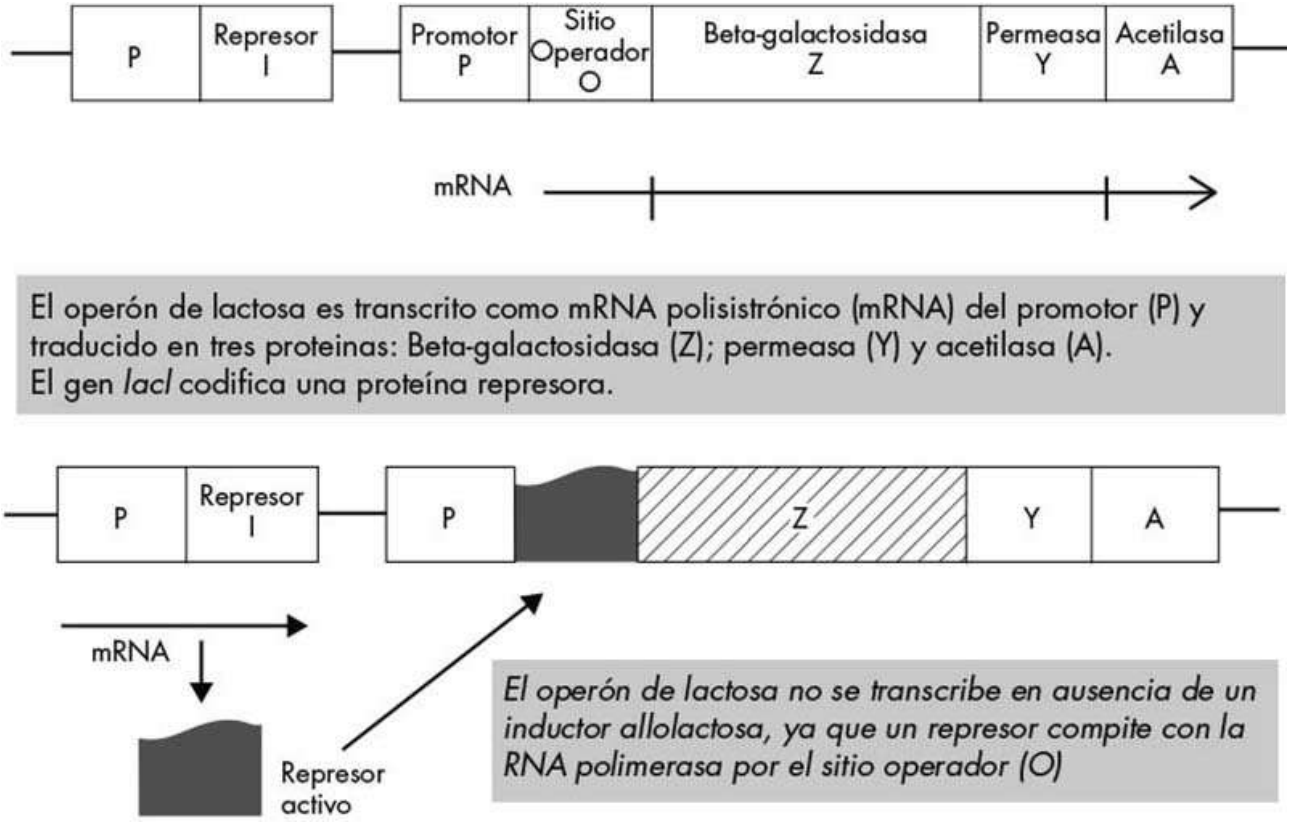


Figura 2-2. Operón de lactosa.

La regulación de la traducción se controla por mRNA monocistrónico, policistrónico o ambos. En el mRNA policistrónico, el control de la traducción se refiere a diferencias en el número de copias de cada proteína expresada de cada gen, para el operón *lac*, la β galactosidasa, galactósido permeasa y acetilasa, se producen en una proporción de 10:5:2. De este modo el inicio de la traducción debe controlarse por moléculas reguladores, las cuales actúan de forma directa e indirecta determinando el sitio de iniciación para la región de codificación en los ribosomas.

Mutaciones

Para que la vida pueda existir de forma estable es importante que la secuencia de nucleótidos de los genes no se altere de forma sustancial, ya que el orden exacto de los nucleótidos del DNA contiene gran cantidad de información. En el mundo de la genética microbiana, el material de experimentación es una cepa o clona y se define como una población de células genéticamente iguales y se les denomina con el nombre de cultivo puro. Sin embargo, es un hecho que se producen cambios en las secuencias que pueden llegar a causar alguna alteración en el fenotipo. Estos cambios pueden ser perjudiciales, aunque también son importantes para generar nueva variabilidad y favorecer la evolución.

Por lo tanto una mutación es cualquier cambio en la secuencia de bases del material genético, y estos cambios pueden darse de manera espontánea o ser inducidos por agentes químicos o físicos. Los organismos seleccionados como cepas de referencia se les llama tipo silvestre *(wild type)* y su progenie con mutaciones se les denomina mutantes. Con el uso de medios de cultivo selectivos y diferenciales se puede distinguir una cepa silvestre de una mutante por el tipo de crecimiento y otras propiedaes fenotípicas. Se han definido diferentes tipos de mutaciones: el cambio de una sola base en la cual una purina se sustituye por otra purina o una pirimidina por otra pirimidina se le conoce como transición; cuando una purina se reemplaza por una pirimidina o viceversa se le llama transversión; cuando hay un cambio a nivel del DNA, pero que no produce ningún cambio en los aminoácidos de la proteína codificada se conoce como mutación silenciosa; cuando se ha insertado un aminoácido diferente en una proteína es por una mutación errónea; y por último una mutación sin sentido es cuando un codón que codifica para un aminoácido, cambia a un codón de terminación (TAG) dando señal de paro al mRNA a nivel de los ribosomas. Otras mutaciones pueden ser más graves, cuando se involucran múltiples bases, por ejemplo pequeñas deleciones o inserciones que no son en múltiplos de tres, pueden producir mutaciones en el marco de lectura (*frameshift*), dando como resultado un péptido sin sentido, ya que la proteína se trunca tempranamente. Por último existen las mutaciones nulas que destruyen por completo la función del gen, éstas se presentan cuando hay una inserción o deleción muy grande o un rearreglo en la estructura del cromosoma.

Como ya se dijo, muchas mutaciones ocurren de manera espontánea, pero también existen las inducidas por agentes físicos y químicos, entre los agentes físicos causantes de mutaciones en las bacterias están: el calor, el cual provoca una desaminación de nucleótidos; la luz ultravioleta que produce la formación de dímeros de pirimidina y la radiación ionizante responsable de abrir los anillos de las bases o romper una o las dos cadenas del DNA. Entre los agentes químicos están: los análogos de bases, los cuales son incorporados dentro del DNA durante la replicación, dando lugar a errores de apareamiento de bases; otros componentes como el bromuro de etidio y derivados de acridina son capaces de intercalarse entre las bases, causan adición o deleción de una sola base, así como aumento en el espacio de sucesivos pares de bases, de esta manera se

destruye el esqueleto de azúcar-fosfato y disminuye el grado de inclinación de la doble hélice; otros como el ácido nitroso (HNO_2) y agentes alquilantes, pueden cambiar una base normal en una estructura química diferente y esto a su vez no permite un apareamiento de bases y como consecuencia éstas son removidas, dichos cambios dan lugar a errores frecuentes durante la replicación del DNA.

Para eliminar los efectos de una mutación en un gen originalmente alterado, se puede dar lugar a la mutación de supresión de otros genes. Una supresión extragénica involucra una mutación en el anticodón del tRNA, el cual lee un codón mutado en el sentido del codón original o dará una sustitución aceptable. Una supresión intragénica se logra por una segunda mutación compensatoria dentro del gen, reparándose el marco de lectura original de un gen que tiene una mutación.

Las bacterias para conservarse en la naturaleza han evolucionado en sus mecanismos de reparación para disminuir al máximo daños en el DNA, entre los mecanismos están: 1) reparación directa del DNA en el que desde el punto de vista enzimático se elimina el daño, tal es el caso de los dímeros de pirimidina y las bases alquiladas; 2) reparación por escisión en donde el segmento de DNA dañado se elimina y sustituye por una cadena de DNA nueva que ha sido sintetizada; 3) reparación posreplicación, es la reintegración de la información perdida por recombinación genética cuando ambas cadenas de DNA están dañadas; 4) respuesta SOS es la inducción de muchos genes después de un daño en el DNA o la interrupción en la replicación de DNA y 5) error propenso a reparación es el último recurso de una célula bacteriana antes de morir y se utiliza cuando el DNA templado no es capaz de dirigir una reparación apropiada.

Otros elementos importantes que participan en las mutaciones son los **transposones**, éstos son segmentos de DNA que pueden moverse de un sitio a otro, ya sea dentro de la misma molécula de DNA o a una molécula diferente de DNA, este proceso es llamado transposición y ocurre por mecanismos independientes de la recombinación generalizada. Los transposones son elementos genéticos que pueden producir mutaciones, rearreglos del genoma, adquisición de nuevos genes y se diseminan dentro de poblaciones bacterianas. La inserción de un transposón con frecuencia interrumpe la secuencia lineal de un gen y al mismo tiempo lo inactiva. Los transposones pueden causar deleciones, duplicaciones e inversiones de segmentos de DNA, así como fusiones entre replicones. Los transposones no son elementos genéticos que se autorrepliquen, sin embargo, son capaces de integrarse dentro de otros replicones para mantenerse estables en los genomas bacterianos y codificar las funciones necesarias para su transposición, incluyendo a la enzima transposasa. Los transposones se dividen en tres clases importantes: 1) secuencias de inserción de una longitud alrededor de 150 a 1 500 pb, son simples en estructura, codifican sólo las funciones necesarias para la transposición y posee repeticiones invertidas de 15 a 40 pares de bases en sus extremos así como los transposones compuestos con un tamaño de 2 a 40 Kpb, con secuencias de inserción en los extremos, contienen genes que expresan para antígenos de adherencia, toxinas, factores de virulencia y resistencia a uno o más antibióticos, tal como los Tn5 y Tn10 que codifican resistencia a K y T en bajas respectivamente; 2) la segunda clase de

transposones consiste en una familia altamente homóloga (TnA), ésta posee repeticiones invertidas terminales alrededor de 35 a 40 pares de bases, y son capaces de codificar funciones de transposasa y resolvasa (enzimas que participan en la transposición de transposones de un plásmido a otro), pero carecen de secuenicas de insersión, ejemplos de esta familia de transposones TnA incluyen a los transposones de resistencia a la ampicilina Tn3 y Tn1000 (transposón gamma-delta) los cuales se encuentran en el plásmido F. La familia de los TnA ha tenido un lugar importante en la historia de la microbiología médica, ya que favoreció el desarrollo de un alto nivel de resistencia a la ampicilina en *Haemophilus influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae* durante el decenio de 1970-79, limitando de manera estricta el uso de la ampicilina para el tratamiento tanto de la gonorrea como de las infecciones causadas por *Haemophilus,* esta permanencia se debió a la diseminación de los determinantes de resistencia a ampicilina de los transposones TnA de las enterobacterias a plásmidos en *Haemophilus* y *Neisseria*; 3) la tercera clase de transposones son de bacteriófagos Mu y fagos temperados. El genoma completo de un fago funciona como un transposón y la replicación del DNA del fago durante el crecimiento celular se da por transposición replicativa. La integración de un profago puede darse en diferentes sitios en el cromosoma bacteriano y a menudo causa mutaciones, por tal motivo a Mu y fagos relacionados se les denomina fagos mutantes.

Otra clase de transposones recién descrita en bacterias grampositivas son los Tn917 son transposones conjugativos y totalmente diferentes a los transposones antes descritos, los transposones conjugados no generan una duplicación de la secuencia blanco dentro de la cual se insertan, y en las bacterias grampositivas, la cepa hospedera que porta el transposón puede actuar como un donador conjugal. La bacteria receptora no necesita estar relacionada con la bacteria donadora. El transposón se corta del cromosoma de la célula donadora y se transmite por conjugación a la célula receptora, donde se integra al azar al cromosoma bacteriano. El Tn917 codifica para la resistencia a tetraciclinas, así como para otros antibióticos. Este tipo de transposones parecen ser la causa principal en el aumento a la resistencia a antibióticos en las bacterias grampositivas.

Mecanismos de recombinación genética en células procariotas

La interacción genética entre organismos capacita su genoma para evolucionar mucho más rápido que por sólo mutaciones. La recombinación genética es el proceso que da lugar a un nuevo cromosoma recombinante con un genotipo diferente, este proceso de intercambio involucra la transferencia de información genética de una célula donadora a una receptora, dando como resultado la sustitución de alelos receptores por alelos donadores o bien, la adición de elementos genéticos del donador al genoma receptor. Muchas bacterias, en especial las patógenas, pueden intercambiar información genética que puede expresarse con un cambio en el fenotipo de la célula. Este intercambio puede ser ventajoso para la bacteria receptora, en especial si el DNA intercambiado codifica resistencia para algún antibiótico, para una variación de fase flagelar, o bien variación en antígenos de superficie para algunas bacterias. El intercambio de material genético entre células bacterianas puede ocurrir por tres mecanismos: 1) transformación, 2) transducción y 3) conjugación. Ya que el DNA donador no puede persistir en la célula receptora (a menos que sea parte de un replicón), se requiere una recombinación entre el genoma donador y el receptor para producir una progenie híbrida estable, una recombinación es más probable que ocurra cuando la bacteria donadora y receptora son de la misma especie o están muy relacionadas.

La **transformación** es el proceso por el cual fragmentos de DNA liberados por una bacteria donadora, son captados por una bacteria receptora. La recombinación se da entre moléculas de DNA transformante y el cromosoma de la célula receptora. Para que se dé una transformación activa los fragmentos de DNA deben ser por lo menos de 500 nucleótidos. La transformación fue descubierta en *Streptococcus pneumoniae*, pero también puede ocurrir en otros géneros bacterianos como *Haemophilus, Neisseria, Bacillus* y *Staphylococcus.* A la capacidad de estas bacterias para captar DNA extracelular y transformarlo se le conoce como célula competente y va a depender del estado fisiológico de la bacteria. La frecuencia de transformación de las células muy competentes es alrededor de 10^{-3} si se utiliza un exceso de DNA, es decir una célula de cada mil capta e integra el DNA. La competencia se desarrolla en la etapa final de la fase exponencial de crecimiento y antes de que la población bacteriana entre en la fase estacionaria. También es posible que las bacterias competentes capten DNA intacto de un bacteriófago, o bien DNA plasmídico. Otras bacterias no muestran esta capacidad de competencia, pero pueden inducirse por métodos experimentales en el laboratorio cuando son tratadas con cloruro de calcio que aumenta la permeabilidad de sus membranas al DNA **(figura 2-3).**

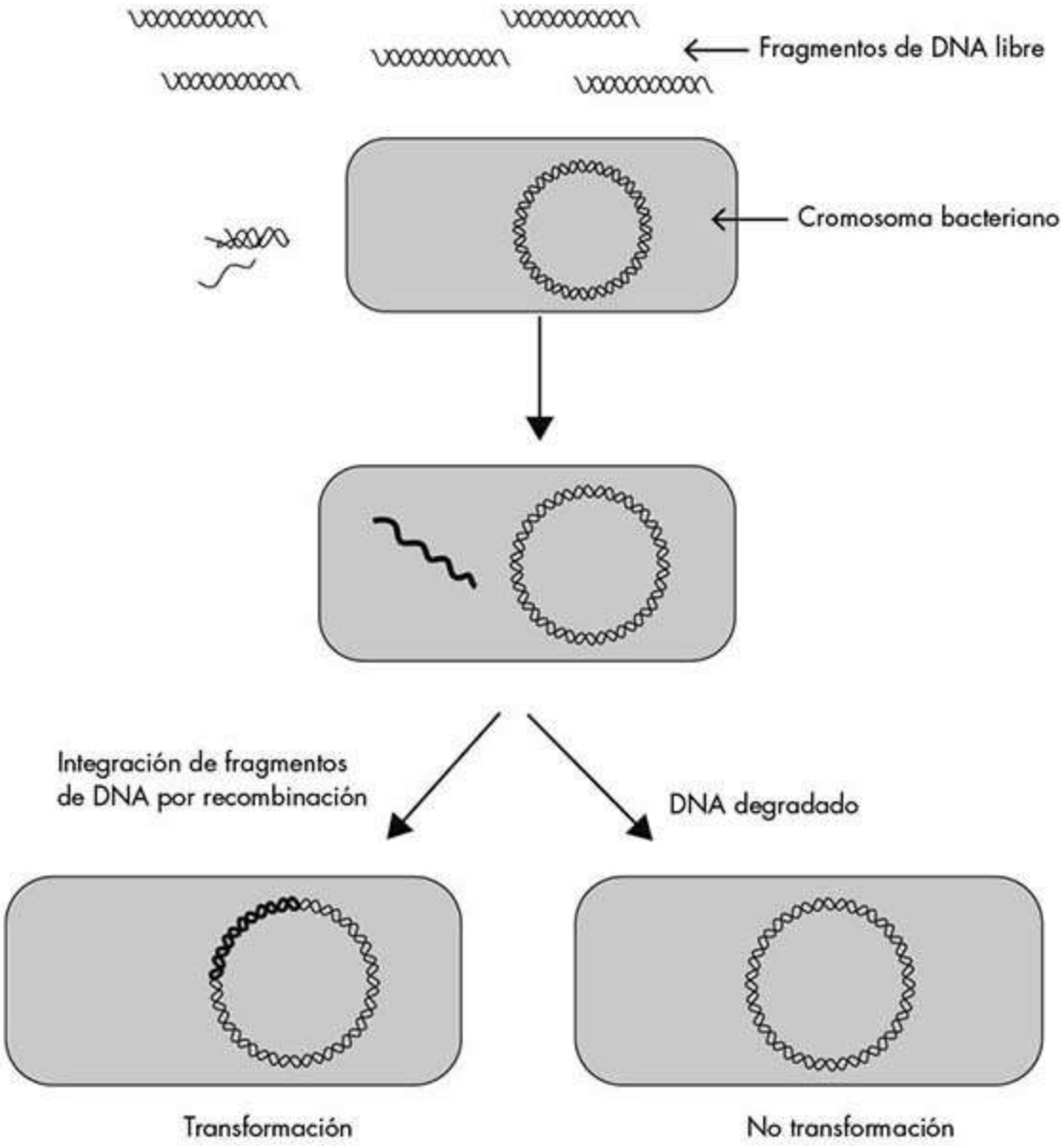


Figura 2-3. Transformación de bacteria por pequeños fragmentos de DNA desnudo los cuales pueden integrarse por una célula bacteriana competente a su cromosoma bacteriano mediante mecanismos de recombinación.

En la **transducción**, la transferencia de material genético va estar dada por el bacteriofago del donador a la célula receptora, estos funcionan como vectores. Los fagos se han clasificado en dos tipos según su funcionalidad, los fagos virulentos (líticos) producen lisis de la bacteria hospedera como efecto de la síntesis de una gran cantidad de viriones dentro de la célula infectada y los fagos temperados pueden tener un crecimiento lítico o entran en una etapa de latencia (profago) donde la célula hospedera infectada continua sus funciones de crecimiento y división, transmitiendo a la descendencia un genoma del profago que puede ser inducido a producir fagos en un proceso similar al desarrollo de fagos líticos. La célula bacteriana que alberga un profago latente está en un estado de lisogenia.

Los profagos pueden estar en el cromosoma bacteriano o en una molécula de DNA

circular que se replica independientemente como los plásmidos.

En la mayor parte de los casos, los fagos temperados median la transducción, existiendo dos tipos de transducción, la generalizada en la que cualquier tipo de gen bacteriano tiene la misma posibilidad de transducirse a una célula receptora y la especializada en la que sólo ciertos genes son transducidos.

En la **transducción generalizada,** los fagos se reproducen inyectando su DNA dentro de la bacteria hospedera, formando una progenie viral en el citoplasma con la consecuente ruptura de la célula hospedera. Durante la reproducción de dichos virus, el cromosoma bacteriano se rompe en fragmentos y algunas de las nuevas cápsides del fago envuelven fragmentos de DNA bacteriano en vez de DNA viral, la selección de las secuencias es al azar, debido a un empaquetamiento accidental del DNA hospedero dentro de la cápside del fago. De este modo una pequeña fracción de la población viral funciona como acarreador de DNA bacteriano y cuando un fago infecta una célula receptora por transducción generalizada, se dará la expresión de los genes donados, por lo tanto una transducción completa se caracteriza por la producción de recombinantes estables que serán heredadas y expresadas en las siguientes generaciones bacterianas. Esta nueva información que adquiere la bacteria le puede ser benéfica, por ejemplo para sobrevivir en presencia de un antibiótico determinado, utilizar nutrientes que antes no era capaz de metabolizar o bien adquirir algún gen de virulencia **(figura 2-4).**

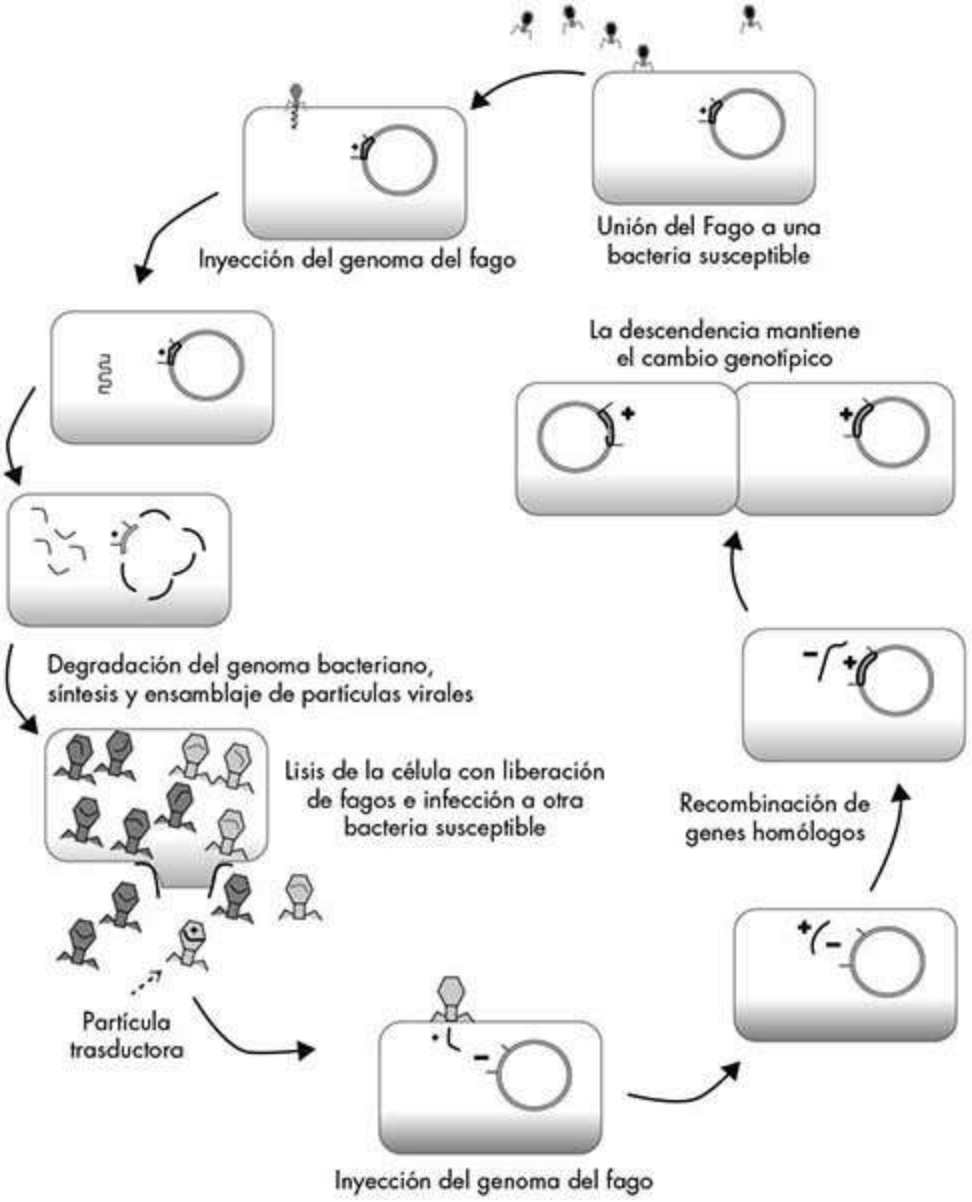


Figura 2-4. Transducción generalizada.

Una transducción abortiva significa una expresión transitoria de uno o más genes donados, sin la formación de una progenie recombinante estable. Los fragmentos de DNA no se replican y entre la progenie del transductante original sólo una bacteria contiene el fragmento de DNA donado. En todas las otras progenies, los productos de los genes donados se van perdiendo de manera progresiva después de cada generación bacteriana, hasta que el fenotipo donado deja de expresarse.

En la **transducción especializada,** los fagos en cuestión están integrados al cromosoma de la célula en estado de lisogenia, la integración suele restringirse a un solo sitio denominado *att* (unión). Cuando la célula lleva un profago de este tipo se induce la producción de viriones, algunas veces la escisión del genoma viral del cromosoma bacteriano se realiza de forma incorrecta, llevándose genes de la bacteria adyacentes al sitio *att*. El virión resultante puede ser infeccioso o defectuoso (si carece de uno o más

genes) y en cualquiera de los dos casos puede darse la adsorción a una célula sensible, inyectando el DNA y la integración del genoma del fago al cromosoma de la nueva célula huésped llevando a cabo la recombinación necesaria para garantizar la reproducción de los genes transducidos.

La **conjugación** se caracteriza por un contacto estrecho entre la bacteria donadora y la receptora, similar a un apareamiento, de esta manera se establece un puente citoplasmático entre ellas para la transferencia de una parte o todo el genoma donador a la célula receptora. La capacidad de donación está determinada por plásmidos conjugativos llamados plásmidos fértiles o plásmidos sexuales. El plásmido F (también llamado factor F) de *E. coli* es el prototipo de un plásmido fértil en las bacterias gramnegativas. Las cepas de *E. coli* que poseen material extracromosomal (plásmido F) son llamadas F+ y funcionan como donadora y aquellas cepas que carecen del plásmido F son F- y se comportan como receptoras. Las funciones de conjugación en el plásmido F están determinadas por un agrupamiento de por lo menos 25 genes de transferencia (*tra*) los cuales permitirán la expresión de los *pili* F, la síntesis y transferencia del DNA durante el apareamiento entre una célula F+ y una F-. Cada bacteria F+ tiene de 1 a 3 *pilis* que se unen de manera específica a proteínas de la membrana externa en la bacteria receptora e inician la interacciónformándose un puente citoplasmático intracelular. Una cadena del DNA plasmídico F se transfiere de la célula donadora a la receptora para después iniciar la síntesis de la cadena complementaria en el sitio de origen (*ori*) y en la dirección 5' a 3', obteniendo una doble cadena circular del DNA plasmídico F dentro de la bacteria receptora. Una nueva cadena se sintetiza en la célula donadora para reemplazar a la cadena antes transferida, por lo tanto ahora las dos bacterias son F+, y el plásmido F puede seguir diseminándose infectando nuevas células de poblaciones genéticamente compatibles. Cuando una bacteria receptora obtiene el plásmido F se convierte en donadora y puede expresar el *pili* sexual. No todas las células de una población se convierten en donadoras, ya que algunas donadoras pierden su plásmido durante la división celular **(figura 2-5).**

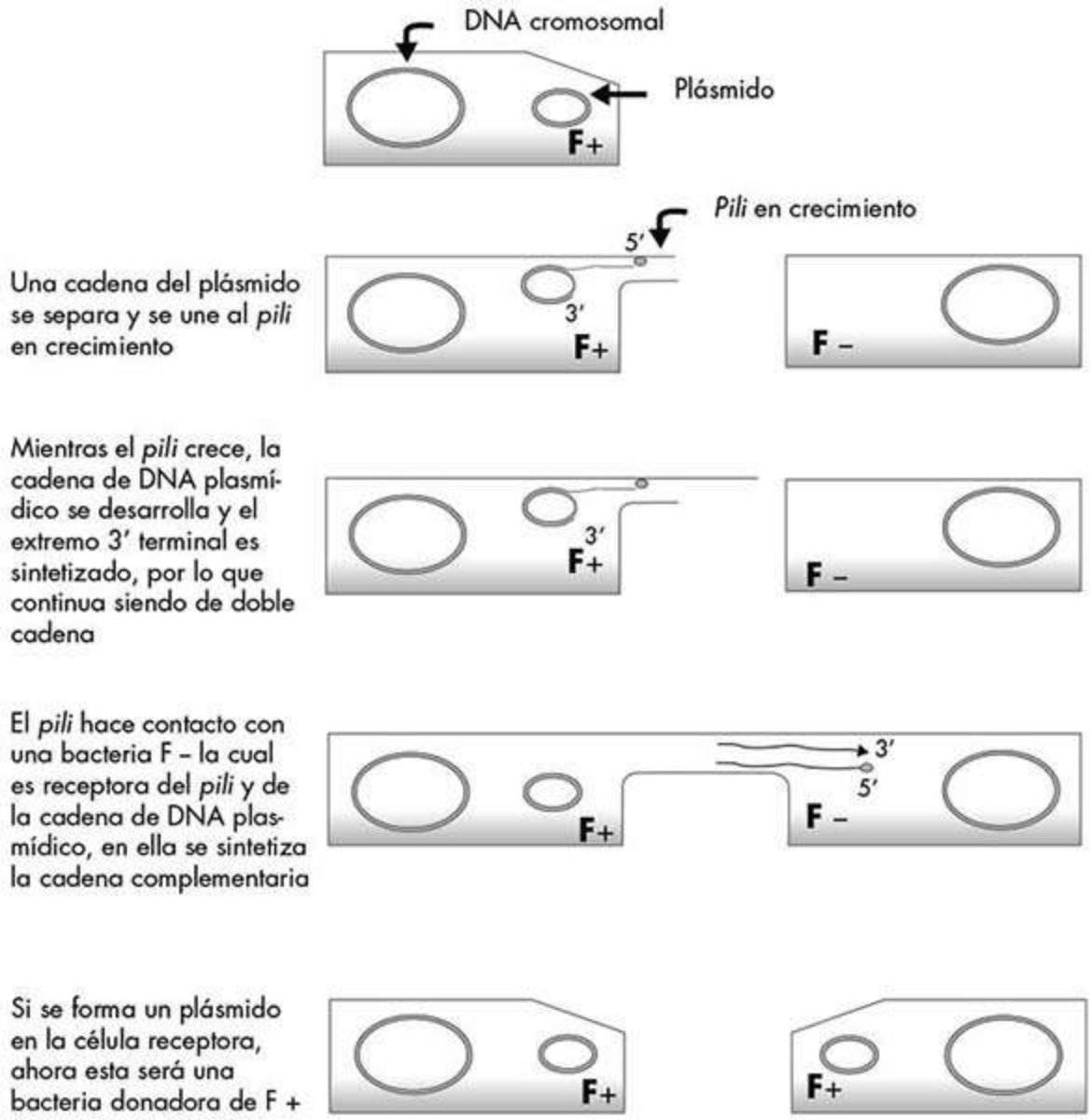


Figura 2-5. Conjugación bacteriana. Transferencia de material genético mediante un *pili* sexual.

El plásmido F en *E. coli* puede existir como un elemento genético extracromosomal, pero también se ha obervado que pueden tener la capacidad de integrarse dentro del cromosoma bacteriano, generando células de alta frecuencia de recombinación (células *Hfr*).Dicha integración involucra el rompimiento y unión del plásmido F y del cromosoma bacteriano. El estudio de las células *Hfr* ha mostrado que éstas son el resultado de un proceso de recombinación entre secuencias de inserción homólogas presentes tanto en los plásmidos F como en el cromosoma bacteriano. Los plásmidos F de las células *Hfr* cesan su replicación autónoma, pero sus genes involucrados en la movilización y transferencia al DNA cromosomal, son aún expresados.

Recombinación de DNA y clonación genética

La ciencia de la ingeniería genética es aquella que modifica de forma intencional la información genética de un organismo directamente sobre el genoma de ácidos nucleicos por medio de un conjunto de métodos conocidos como tecnología de DNA recombinante. Dentro de las herramientas básicas de la ingeniería genética están 1) clonación en vectores**,** la cual se utiliza para liberar secuencias de DNA dentro de células receptoras y amplificar la secuencia deseada; 2) enzimas de restricción utilizadas para cortar DNA en sitios específicos, obteniendo fragmentos que pueden ser después amplificados e insertados dentro de vectores y 3) DNA ligasas, son enzimas que completan el proceso de clonación.

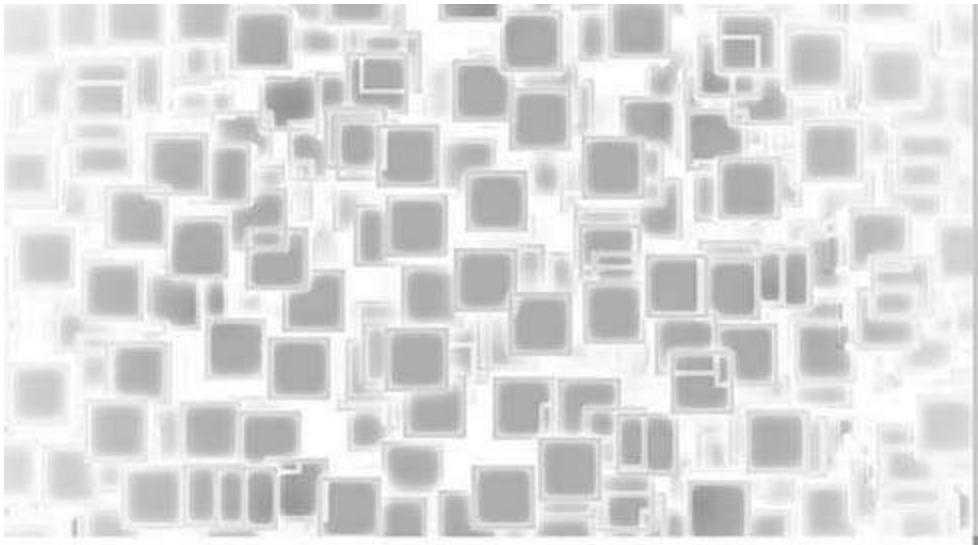
Existen dos tipos de recombinación: la homóloga (legítima), ocurre entre secuencias de DNA estrechamente relacionadas y por lo general se sustituye una secuencia por otra; el otro tipo es la no homóloga (ilegítima) y se da entre secuencias de DNA que no son similares y se producen inserciones, deleciones o ambas. Desde el punto de vista experimental, se identifica y se aísla el gen que codifica para un fenotipo particular, después el gen o genes se fusionan con otros fragmentos de DNA para formar moléculas de DNA recombinante. Estas moléculas se propagan mediante clonación genética, la cual consiste en la incorporación de un gen extraño dentro de un vector (plásmido o fago que se usa para acarrear DNA extraño con el propósito de producir productos proteicos en gran escala) y generar una molécula de DNA recombinante que sea capaz de replicarse y expresarse en una célula receptora. Este tipo de eventos son herramientas de gran utilidad en el área de la investigación microbiológica y médica, que incluyen el desarrollo de nuevas vacunas, biológicos, pruebas de diagnóstico y métodos terapéuticos.

Preguntas de estímulo
1. ¿Qué es el dogma central de la genética?
2. Describa la replicación del DNA.
3. ¿Qué es un gen?
4. ¿Qué importancia tiene la relación entre una secuencia de DNA y la expresión del fenotipo en un organismo?
5. Defina ¿qué es una mutación?
6. ¿Qué es un transposón y qué funciones tiene?
7. Defina ¿qué es recombinación genética?
8. ¿Qué es un plásmido?
9. ¿Qué es un bacteriófago?
10. Mencione los principales mecanismos de recombinación genética.
11. Describa brevemente la transformación.
12. Describa la conjugación.

13. ¿Qué es la transducción?
14. ¿Qué es un fago lisogénico?

Bibliografía

Lewin B. *Genes IX.* Oxford University Press, 2008.
McNab and Henderson W. *Bacterial Disease Mechanisms.* Cambridge University Press, 2002.
Schaechter. *Mechanisms of Microbial Disease.* 5th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.



Sección II.

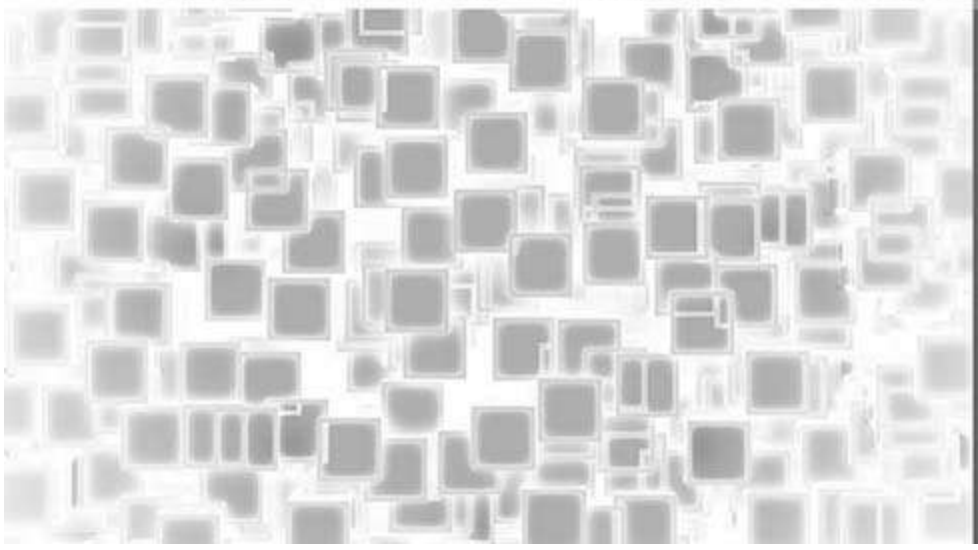
Para aprender a aprender:

Planteamiento de problemas de etiología bacteriana

Sección III.

Para informarse:

Enfermedades bacterianas por aparatos y sistemas



Para aprender a aprender

Capítulo 3 Enfermedades bacterianas del aparato respiratorio superior

Para aprender a aprender

Capítulo 4 Enfermedades bacterianas del aparato respiratorio inferior

Para aprender a aprender

Capítulo 5 Enfermedades bacterianas de piel y tejidos blandos

Para aprender a aprender

Capítulo 6 Enfermedades bacterianas del aparato gastrointestinal

Para aprender a aprender

Capítulo 7 Enfermedades bacterianas sistémicas

Para aprender a aprender

Capítulo 8 Enfermedades bacterianas del aparato urinario

Para aprender a aprender

Capítulo 9 Enfermedades bacterianas de transmisión sexual

Para aprender a aprender

Capítulo 10 Enfermedades bacterianas del sistema nervioso central

Para aprender a aprender

Capítulo 11 Enfermedades bacterianas de ojos y anexos

II. Para aprender a aprender

Problema 1

Niña de ocho años de edad, originaria y residente de México, Distrito Federal, presenta cuadros de faringoamigdalitis frecuentes desde hace un año, caracterizados por odinofagia, fiebre, cefalea y malestar general. A la exploración física se observa orofaringe hiperémica, amígdalas hipertróficas y placas blanquecinas en amígdala izquierda.

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Salud pública y epidemiología

- Frecuencia y distribución de la enfermedad
- Características epidemiológicas de la enfermedad
- Factores de riesgo asociados a la enfermedad
- Medidas de promoción y prevención de la salud

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Agente causal de esta patología
- Estructuras bacterianas que permiten su clasificación en grupos y tipos
- Factores de virulencia: estructurales y metabólicos
- Factores de virulencia responsables de lisis celular
- Factores de virulencia relacionados con la diseminación del microorganismo
- Estructura molecular de proteína M y su importancia en la patogenia
- Explicar cómo se genera la fiebre
- Explicar el proceso inflamatorio de faringoamigdalitis
- Explicar el mecanismo por el cual se genera la expectoración purulenta
- Cuadro clínico: signos característicos que orienten al diagnóstico etiológico de la faringoamigdalitis
- Diagnóstico diferencial
- Complicaciones
- Estructura molecular de proteína M y su importancia en la patogenia

Farmacología

- Fármacos de primera elección y posología
- Fármacos de segunda elección y posología
- Resistencia a antimicrobianos

Diagnóstico bacteriológico

- ¿Qué muestra se toma?
- ¿Qué medio de cultivo se utiliza para su aislamiento?
- ¿Qué tinción se realiza?
- Características morfológicas y tintoriales del microorganismo

Problema 2

Niño de dos años de edad, acude a consulta llevado por su madre por presentar fiebre elevada, dolor en oído derecho, irritabilidad, llanto y falta de apetito. A la exploración se observa membrana timpánica abombada, con eritema y el dolor se exacerba al jalar el oído del pabellón auricular. Para el crecimiento la bacteria requiere de los factores V y X.

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Salud pública y epidemiología

- Epidemiología de esta enfermedad
- Edades que afecta este microorganismo
- Vacunas

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Agente causal más frecuente
- Factores de virulencia

Farmacología

- Fármacos de primera elección y posología
- Resistencia a antimicrobianos

Diagnóstico bacteriológico

- ¿Qué muestra se toma?
- ¿Qué medio o medios de cultivo se utilizan para el aislamiento del microorganismo y explicar por qué?
- ¿Qué tinción se realiza?
- Características morfológicas y tintoriales del microorganismo

Problema 3

Niño de dos años de edad que asiste a guardería, presentó cuadro clínico de inicio brusco caracterizado por fiebre elevada, odinofagia, disfonía y tos. Se llevó al servicio de urgencias y a la exploración se observa niño inquieto, con disnea; a la auscultación se escuchan estertores y se aprecian tiros intercostales, la madre refiere expectoración herrumbrosa.

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Salud pública y epidemiología

- Epidemiología de esta enfermedad
- Factores de riesgo
- Edades que se afectan preferentemente
- Vacunas

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Vía de entrada del microorganismo
- Agente causal de esta patología
- Factores de virulencia y su mecanismo de daño
- Explicar signos y síntomas

Farmacología

- Fármacos de primera elección y posología
- Resistencia a antimicrobianos

Diagnóstico bacteriológico

- ¿Qué muestra se toma?
- ¿Qué medio de cultivo se utiliza para su aislamiento?
- ¿Qué tinción se realiza?
- Características morfológicas y tintoriales del microorganismo.
- ¿En qué consiste la prueba de la optoquina?
- Explicar prueba de Quellung
- Estudios de gabinete que apoyan el diagnóstico
- Diagnóstico diferencial

Problema 4

Niño de cuatro años de edad, que no había recibido la vacuna triple bacteriana (difteria, tos ferina y tétanos), presentó fiebre moderada, dolor de garganta y dificultad para deglutir, cefalea y dificultad para respirar, la cual se agudizó hasta evitar el paso de aire a vías respiratorias. A la exploración se observa una seudomembrana grisácea, mucopurulenta en cavidad faríngea; ganglios submaxilares y en cuello. Se le practicó una traqueotomía y se administró antitoxina, así como antimicrobianos.

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Salud pública y epidemiología

- Epidemiología de esta enfermedad
- Factores de riesgo
- Edades que afecta preferentemente este microorganismo
- Vacunas

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Vía de entrada del microorganismo
- Agente causal
- Factores de virulencia y su mecanismo de daño
- Explicar signos y síntomas

Farmacología

- Tratamiento indicado
- Fármacos de primera elección y posología
- Resistencia a antimicrobianos

Diagnóstico bacteriológico

- ¿Qué muestra se toma?
- ¿Qué medio o medios de cultivo se utilizan?
- ¿Qué tinción se realiza?
- Características morfológicas y tintoriales del microorganismo
- Diagnóstico diferencial

3 Enfermedades bacterianas del aparato respiratorio superior

Ana María Castro

Anatomía y función del aparato respiratorio superior

El aparato respiratorio superior está formado por nariz, cavidad nasal, faringe y laringe.

La **cavidad nasal** ocupa un espacio semejante al de un prisma triangular, cuya base está formada por el paladar, la cara anterior está delimitada por la nariz y la cara posterior por la rinofaringe. Verticalmente, está dividida en dos partes por el tabique nasal y se conecta con los senos paranasales a través de pequeños orificios llamados ostias.

En la parte interna de la cavidad nasal hay tres estructuras óseas llamadas cornetes, que tienen la función de romper el flujo del aire, entibiarlo, humedecerlo y dirigirlo a través del epitelio al resto del aparato respiratorio. El aparato respiratorio superior está recubierto por un epitelio a través del cual se comunican los diferentes órganos que lo constituyen, esto favorece que las infecciones se diseminen de faringe a oído medio y a senos nasales. Los cilios y el moco a lo largo de la cavidad nasal atrapan y remueven el polvo y los microorganismos que arrastra el viento.

La **faringe** está situada en la parte posterior a la cavidad nasal y boca y se divide en tres secciones: la **nasofaringe** ubicada detrás de la cavidad nasal y limitada en su parte posterosuperior por la unión del paladar duro, el paladar blando y la base del cráneo; en la parte lateral con la fosa de Rosenmüller y en la inferior por la cara superior del paladar blando. La **orofaringe**, se ubica detrás de la cavidad oral, está limitada en su parte anterior por la base de la lengua, hacia los lados por las amígdalas, fosas amigdalinas y

pilares amigdalinos. En su parte superior por la cara inferior del paladar blando y la úvula. La **hipofaringe** conocida también como laringofaringe, incluye la unión esófago-faringe (área poscricoidea), los senos piriformes y la pared faríngea posterior. La faringe se comunica con el oído medio a través de la trompa de Eustaquio, cuya función es equilibrar la presión entre el oído medio y la presión atmosférica ambiental. Los dolores de oído son más comunes en el niño, debido a que la posición de la trompa es más horizontal en relación a su posición anatómica normal y ésta provoca un movimiento mayor de líquido.

Enfermedades bacterianas del aparato respiratorio superior

El aparato respiratorio superior es un sitio común de entrada para cientos de miles de microorganismos. El éxito de éstos sobre el hospedero está mediado por la presencia de factores de virulencia bacterianos que le permiten evadir la respuesta inmunitaria, lo que favorece la sobrevivencia, multiplicación, producción de toxinas, enzimas o ambas, y en algunos casos la diseminación del agente infeccioso, lo cual se traduce en enfermedad. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad dependerán del microorganismo, de los factores de virulencia que éste posee, del sitio de colonización, de la edad del individuo, de la respuesta inmunitaria, así como de la presencia de una enfermedad preestablecida como diabetes, cáncer, sida, entre otras.

La mayoría de las enfermedades infecciosas del aparato respiratorio superior son de etiología viral y por lo común se autolimitan, a diferencia de las enfermedades bacterianas, las que en algunos casos tienden a complicarse o generar secuelas graves que ponen en riesgo la vida del paciente.

Streptococcus pyogenes

Características generales

El género *Streptococcus*, comprende un grupo de bacterias grampositivas, muchas de ellas forman parte de la microbiota normal y otras tantas son patógenas para el humano. *S. pyogenes,* es un microorganismo anaerobio facultativo, con forma de coco, grampositivo, que tiende a agruparse en cadenas **(figura 3-1).**

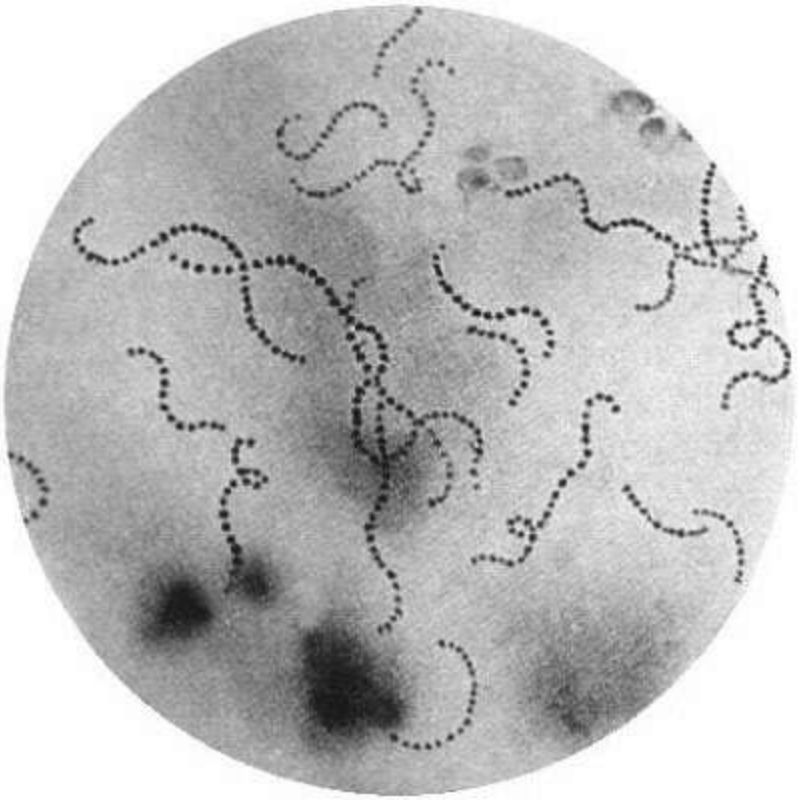


Figura 3-1. *Streptococcus pyogenes.* Tomado de *Centers for Disease Control and Prevention,* 1979. http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=2110

El género estreptococo se clasifica con base en: 1) tipo de hemólisis (α, β y γ), 2) carbohidrato C (clasificación serológica de Lancefield) que presenta en la pared, 3) pruebas bioquímicas y sensibilidad a antimicrobianos, 4) pruebas serológicas y 5) pruebas moleculares.

Desde el punto de vista serológico *S. pyogenes* se clasifica en grupos y tipos. El serogrupo se determina por la reacción de anticuerpos dirigidos contra el carbohidrato de pared del estreptococo y el serotipo por anticuerpos dirigidos contra la proteína M. *S. pyogenes* produce β hemólisis (lisis completa de eritrocitos), pertenece al grupo A de la clasificación de Lancefield**,** es bacitracina sensible**,** catalasa y oxidasa negativa y se le denomina estreptococo del grupo A (EGA).

Relación hospedero-parásito

Patogenia y bases moleculares de la virulencia

El estreptococo del grupo A (EGA), es una bacteria que coloniza garganta o piel y es responsable de un amplio espectro de enfermedades que van desde una faringitis, infecciones de la piel (impétigo, erisipela, celulitis), escarlatina, hasta poner en peligro la vida como es el caso de la neumonía, fascitis necrotizante, síndrome de choque tóxico estreptocócico (SST) y de secuelas no supurativas como la fiebre reumática, artritis reactiva y glomerulonefritis.

Uno de los primeros pasos en la relación hospedero-parásito es la colonización del tejido blanco, asegurando su permanencia y multiplicación. Para establecerse en faringe**,** *S. pyogenes* presenta varias estructuras de superficie que participan en la adherencia a receptores presentes en el epitelio faríngeo, como son: **proteínas M** y **F**, **proteínas M-like** y **ácido lipoteicoico** (LTA). La proteína F y el ácido lipoteicoico se unen a la **fibronectina** de la célula hospedera. El ácido hialurónico capsular se une al receptor CD44, una proteína de unión presente en las células epiteliales faríngeas de humanos. Una vez establecida la colonización de *S. pyogenes* en el epitelio faríngeo, el microorganismo asegura su permanencia. El éxito de este evento lo consigue evadiendo la respuesta inmunitaria a través de la proteína M, la cápsula, las proteínas M-like y la producción de una C5a peptidasa.

Evasión de la respuesta inmunitaria

La **proteína M** es el principal antígeno de superficie de *S. pyogenes*; es altamente variable, caracterizándose hasta el momento más de 130 serotipos y gracias a las técnicas moleculares se conocen más de 200 variantes de esta proteína. Cada proteína M es específica de tipo, su variabilidad se localiza en la región aminoterminal **(figura 3-2**). La proteína M comparte homología estructural con proteínas humanas como miocina y tropomiocina cardiacas, así como con queratina, laminina y vicentina de tejido sinovial, cerebral y valvular. La proteína M se clasifica según sus epítopos en: clase I y II. Las proteínas M clase I muestran epítopos expuestos, mientras que las de clase II no exponen epítopos. Las cepas que muestran ambas clases de epítopos causan infecciones supurativas en piel y están involucradas en el desarrollo de la glomerulonefritis, y las bacterias que presentan la proteína M con epítopos clase I, se han relacionado con fiebre reumática.

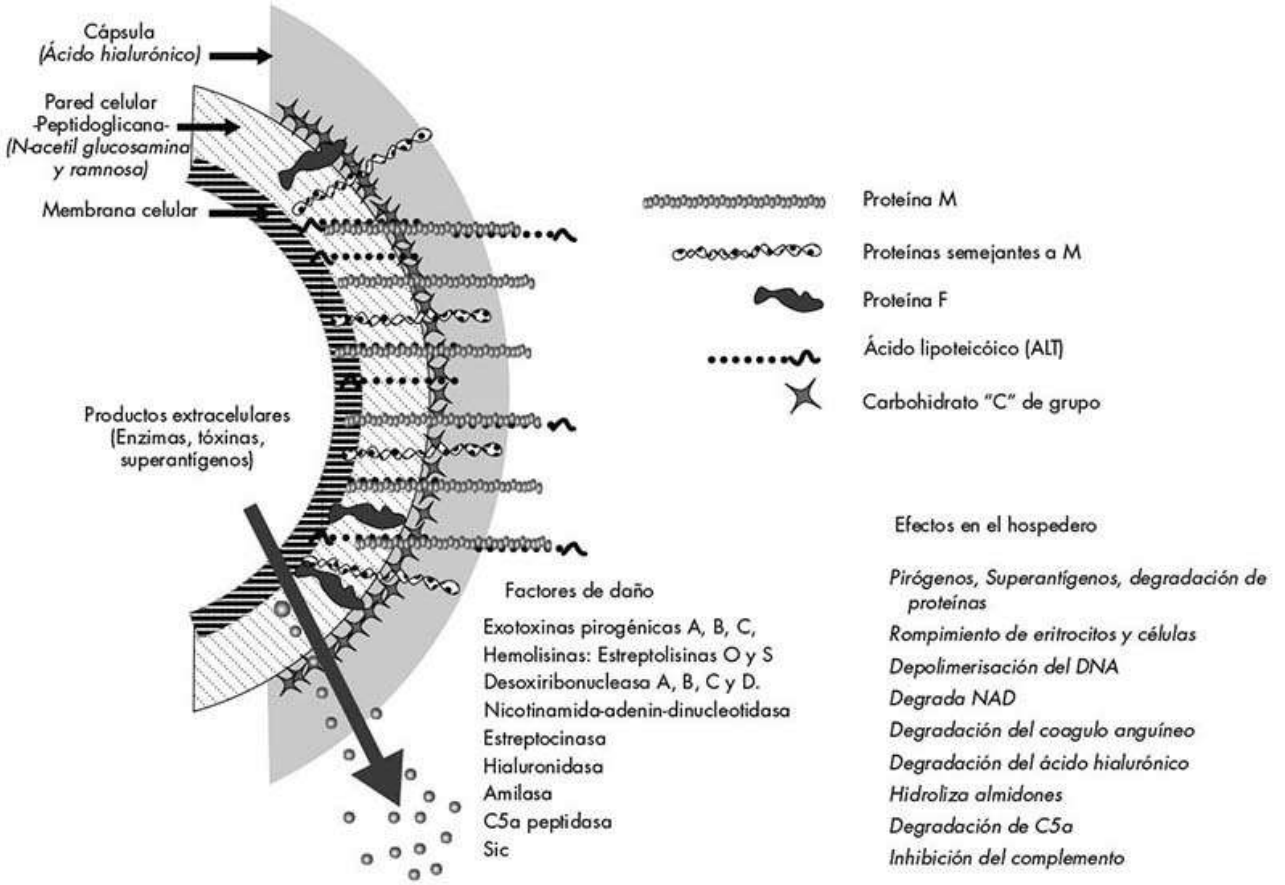


Figura 3-2. Esquema de proteína M de *Streptococcus pyogenes,* cortesía de Dr. en C. Luis Manuel Perea Mejía.

La **proteína M,** es el principal componente antifagocítico con que cuenta el microorganismo, esta proteína tiene afinidad en su extremo aminoterminal por el fibrinógeno, la fibrina y sus productos de degradación; estos últimos se utilizan para formar una cubierta densa en su superficie celular y así bloquear el depósito de moléculas opsonizantes (C3b) provenientes del complemento. La proteína M también interfiriere con la activación del complemento al unirse al factor H (una β-globulina), el cual es un componente regulador de la vía alterna del complemento, que se une a C3b y degrada al componente C3. La cápsula de EGA, es desde el punto de vista estructural muy semejante al ácido hialurónico del tejido conectivo de los mamíferos, lo que la hace débilmente antigénica y protege al microorganismo de la fagocitosis. Las proteínas M-like del estreptococo, se unen a las α_2 macroglobulinas (inhibidores de proteasas), por lo que el microorganismo se recubre de estas proteínas y lo protegen de las proteasas del hospedero; las proteínas M-like también se unen a la porción Fc de las inmunoglobulinas IgA e IgG, lo que inactiva la opsonización y protege al estreptococo de la fagocitosis. *S. pyogenes* produce una C5a peptidasa que degrada al componente C5a del complemento e inhibe la quimiotaxis de los fagocitos hacia el sitio de la infección. La cápsula de *S. pyogenes* está formada por un polímero de ácido hialurónico que lo protege contra la fagocitosis y favorece su diseminación a otros tejidos **(cuadro 3-1).**

Cuadro 3-1. Factores de virulencia de *Streptococcus pyogenes* y su efecto biológico

Factores de virulencia	Efecto biológico
Cápsula	Adherencia a la célula epitelial faríngea por medio del receptor CD44. Antifagocítica
Ácido lipoteicoico	Se une a células epiteliales
Proteína F	Participan en la adherencia a células epiteliales al unirse a fibronectina
Proteína M	Altamente inmunogénica, estructuralmente semejante a proteínas humanas como miocina y tropomiocina cardiaca, queratina, laminina, vicentina y de tejido valvulares. Antifagocítica.
Proteínas M-Like	Se unen las $alfa_2$ macroglobulinas (inhibidores de proteasas). Se unen a la porción Fc de la IgA e IgG
C5a proteasa	Degrada al componente C5 del complemento; inhibe la quimiotaxis de PMNs y otras células fagocíticas
Estreptolisina O (sensible a oxígeno)	Produce daño en las membranas celulares de eritrocitos, leucocitos y plaquetas. Estimulan la liberación de enzimas lisosomales
Estreptolisina S (estable a oxígeno)	Produce daño en las membranas celulares de eritrocitos, leucocitos y plaquetas. Estimulan la liberación de enzimas lisosomales
Estreptocinasas (A y B)	Lisan los coágulos sanguíneos y son responsables de causar una rápida diseminación del microorganismo a través de los tejidos
DNasas (A - D)	Despolimerizan el DNA libre en el pus
Exotoxinas pirogénicas A, B y C	Mitógenos para las células T (actúan como superantígenos) Incrementan las reacciones de hipersensibilidad retardada suprimen la respuesta de anticuerpos. Estimulan a los monocitos para que liberen citocinas. Responsables del exantema cutáneo en la fiebre escarlatina y asociada a a cuadros invasivos y tóxicos

Mecanismo de diseminación y daño a los tejidos

Una vez establecida la colonización y asegurada su permanencia con la evasión de la respuesta inmunitaria, EGA, produce enzimas como **hialuronidasa, estreptocinasas, desoxirribonucleasa y estreptolisinas**, las cuales son tóxicas para diferentes células incluyendo a los fagocitos; estas enzimas contribuyen a la diseminación del microorganismo a través de los tejidos.

La **diseminación** de la infección se ve favorecida por la producción de **hialuronidasa** que hidroliza al ácido hialurónico presente en el tejido conectivo. El grupo de **estreptolisinas O** y **S** producen daño en las membranas celulares de eritrocitos, leucocitos y plaquetas, además de estimular la liberación de enzimas lisosomales; las **estreptocinasas** (**A** y **B**) lisan los coágulos sanguíneos y son responsables de causar una rápida diseminación del *S. pyogenes*; las **DNAasas** (**A-D**), despolimerizan el DNA libre presente en las secreciones purulentas, lo cual reduce la viscosidad del material contenido

en los abscesos y facilita la diseminación del microorganismo; las **exotoxinas pirogénicas** (SPEs, del inglés *streptococcal pyrogenic exotoxins*) **A**, **B** y **C** (antes conocidas como toxinas eritrogénicas) son responsables del exantema cutáneo en la fiebre escarlatina o de enfermedades invasivas graves como la fascitis necrotizante y el síndrome de choque tóxico estreptocócico. Las exotoxinas pirogénicas tienen propiedades biológicas en común: son mitógenos para las células T (actúan como superantígenos), incrementan las reacciones de hipersensibilidad retardada, suprimen la respuesta de anticuerpos, estimulan a los monocitos para que liberen citocinas (factor de necrosis tumoral, interferón γ, interleucina-1, interleucina-2 e interleucina-6) que representan los principales mediadores del choque séptico y la falla generalizada de órganos.

Mecanismos moleculares del hospedero en respuesta a la infección

Streptococcus pyogenes ingresa al aparato respiratorio superior por vía aérea al rebasar las barreras físicas naturales de la nasofaringe (moco, movimientos ciliares del epitelio) y las barreras químicas (lisozima, lactoferrina e IgA secretora). Luego se establece en el epitelio faríngeo donde desencadena una serie de eventos moleculares, partiendo con la activación de la respuesta innata local, la cual progresa a una respuesta inflamatoria de fase aguda. La respuesta inflamatoria aguda en general es benéfica, pero contribuye de forma temporal al daño del tejido faríngeo y participa en los signos y síntomas de la enfermedad con: 1) dilatación de capilares, lo que aumenta el flujo sanguíneo y provoca **aumento de temperatura** y **enrojecimiento de mucosas** y 2) aumento de la permeabilidad de los capilares, esto favorece la salida de plasma, proteínas, leucocitos y mediadores químicos, ello da lugar a **edema y dolor**. La salida de leucocitos de los capilares y su acumulación en el sitio de la infección conlleva a la destrucción del microorganismo y a la formación de **placas seropurulentas** localizadas en las amígdalas palatinas. Componentes del *Streptococcus* como el peptidoglucano, activan la vía alterna del complemento, esto produce por un lado factores quimiotácticos (C3a y C5a) que atraen neutrófilos y monocitos al sitio de la infección y por el otro opsoninas (C3b) que se unen a las bacterias y promueven la fagocitosis. Los neutrófilos, son las primeras células que participan en la respuesta **inflamatoria aguda**, seguidos por los monocitos. Otros eventos subsiguientes son la activación de la vía alterna y clásica del complemento y la activación de una respuesta inmunitaria específica.

Diversos estímulos inducen **fiebre** y éstos pueden tener un origen variado, en el caso de las bacterias se puede mencionar el ácido lipoteicoico y el lipopolisacárido (LPS) que son pirógenos exógenos y actúan mediante un pirógeno endógeno. Un pirógeno endógeno es la interleucina 1 (IL-1), producida por el sistema fagocítico mononuclear tras el estímulo del pirógeno exógeno. Cuando la IL-1 se pone en contacto con las neuronas del área preóptica del hipotálamo, interactúa con el centro termorregulador produciendo elevación de la temperatura corporal. Como respuesta a este estímulo el hospedero genera mecanismos de control de la temperatura como aumento en la producción de calor muscular que se manifiesta por escalofríos y vasoconstricción cutánea para disminuir la pérdida de calor generada en el músculo.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

La edad más afectada es la escolar, y es poco habitual en niños menores de tres años. EGA es la causa más frecuente de faringitis, la trasmisión ocurre de persona a persona por medio de gotitas de saliva emitidas durante la tos, estornudos o incluso la conversación. Este tipo de trasmisión es eficaz a distancias cortas (60 a 150 cm), diseminándose ampliamente en poblaciones cerradas (grupos familiares y escolares, orfelinatos, campamentos militares, entre otros). La mayor incidencia de la infección se observa durante los meses de otoño e invierno. Los portadores asintomáticos (< 1%) también pueden ser fuente de trasmisión, en particular si se encuentran colonizando fosas nasales y orofaringe. En México en el año de 2010, se informaron 123 733 casos nuevos de faringitis y amigdalitis estreptocócicas. Este padecimiento representa una de las principales enfermedades informadas por la Dirección General de Epidemiología (DGE), con una tasa de incidencia anual de 114.92/100 000 habitantes. Las entidades federativas dentro de la República Mexicana que informaron mayor número de casos clínicos relacionados con EGA fueron: Tamaulipas, Guerrero, Nuevo León, Jalisco y Oaxaca.

Síndrome faríngeo

Aunque puede suceder a cualquier edad, la faringitis estreptocócica es más frecuente en los escolares entre 5 y 15 años de edad. Los síntomas incluyen dolor de garganta, fiebre, escalofríos, mal estado general, cefalea. A la exploración de cavidad oral se observa eritema e inflamación de la mucosa faríngea y de úvula; puede haber exudado mucopurulento sobre la parte posterior de las paredes faríngeas y los pilares amigdalinos. Los ganglios linfáticos cervicales que drenan esta región, frecuentemente se muestran inflamados e hipersensibles, sobre todo cuando se trata de faringitis exudativa. La faringitis por EGA suele autolimitarse, la fiebre desaparece entre el tercero y quinto día, los síntomas, así como los signos restantes en alrededor de una semana**.**

Complicaciones

Agudas: otitis media aguda, sinusitis aguda, adenitis cervical supurativa, entre otras.
Crónicas: fiebre reumática y glomerulonefritis.

Diagnóstico

Para efectuar el diagnóstico de faringitis o faringoamigdalitis por EGA, se debe considerar el **cuadro clínico** y el resultado del **exudado faríngeo**.

Diagnóstico diferencial: éste debe hacerse con faringitis de etiología viral, la cual por lo común suele acompañarse de conjuntivitis, coriza, secreción nasal hialina, tos y disfonía.

Tratamiento

El esquema del tratamiento incluye:

Primera elección:

Niños: penicilina V potásica, 25 a 50 mg/kg/día dividida en 3 a 4 tomas, vía oral por 10 días.

Adultos: penicilina V potásica, 250 mg cada 6 h vía oral, o 500 mg cada 8 h por vía oral por 10 días.

En pacientes alérgicos se recomienda la eritromicina, con las siguientes especificaciones:

Niños: 20 a 40 mg/kg/día dividido en cuatro tomas, vía oral por 10 días.

Adultos: 500 mg cada 6 h vía oral durante 10 días.

Resistencia de estreptococo al antimicrobiano: hasta el momento actual no se han informado cepas de *S. pyogenes* resistentes a penicilina**.**

Prevención y control

Las medidas hábito-higiénicas básicas evitan la diseminación a otras personas.

Se ha propuesto la elaboración de una vacuna multivalente utilizando epítopos de la proteína M. Otras estructuras del estreptococo que son blanco de estudio en la producción de vacunas son el carbohidrato C de pared, la cisteinproteasa (exotoxina B-Spe B) y la C5a peptidasa.

Streptococcus pneumoniae

Características generales

S. pneumoniae es un coco grampositivo, presenta forma lanceolada y se caracteriza por su agrupación en pares o en cadenas cortas. *S. pneumoniae* presenta tres cubiertas principales: membrana plasmática, pared celular típica de los grampositivos y cápsula **(figura 3-3)**. La pared está constituida por el peptidoglucano, polisacáridos complejos (ácido teicoico rico en residuos de galactosamina, fosfato y colina), ácido lipoteicoico y proteínas. En la pared celular de *S. pneumoniae* existen dos formas de ácido teicoico: uno expuesto sobre la superficie celular (sustancia C) y es específico de especie y el otro unido en forma covalente a los lípidos de la membrana plasmática. La cápsula es la cubierta de mayor espesor, está compuesta de **polisacáridos** (rico en residuos de foforilcolina), y en cuya estructura se basa la clasificación serológica. Se han determinado más de 90 serotipos. Dentro de los factores de virulencia de *S. pneumoniae* está la cápsula, proteínas diversas (IgA1 proteasa, neuraminidasas NanA, NanB, péptido permeasas, hialuronidasas y componente de superficie sensible a proteasas), proteínas de unión a colina (LytA, CbpA y PspA), la adhesina de superficie neumocócica A (PsaA) y los componentes de la pared celular **(cuadro 3-2).**

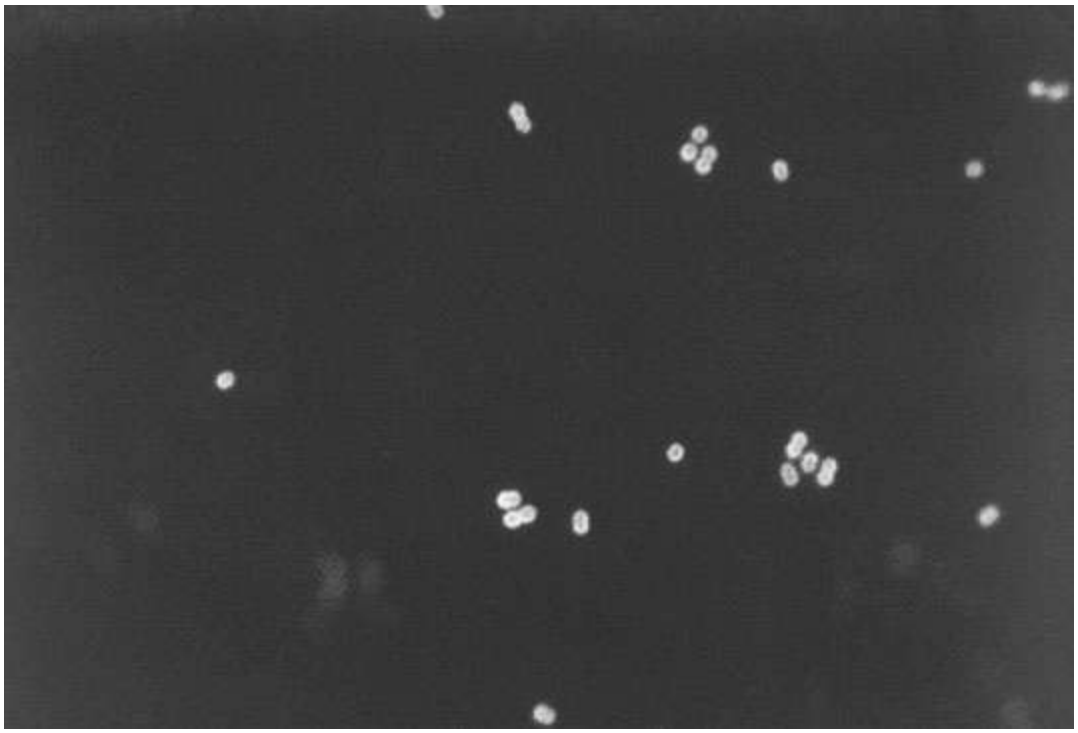


Figura 3-3. Micrografía de *Streptococcus pneumoniae* aislado de fluido cerebral usando la técnica FA. Tomado de *Centers for Disease Control and Prevention*/Dr. M. S. Mitchell, 1964.
http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=3149

Cuadro 3-2. Factores de virulencia de *Streptococcus pneumoniae* y su efecto biológico	
Factores de virulencia	**Efecto biológico**

Cápsula (polisacárido)	Principal factor de virulencia resistente a la fagocitosis. Baja o nula antigenicidad
Autolisina	Liberación de la neumolisina y los productos de la pared celular
Neumolisina	Citolítica a altas concentraciones. Produce poros en las membranas de las células. Citotóxica a bajas concentraciones. Inhibe el movimiento ciliar y rompe el epitelio. Inhibe la actividad bactericida de los PMN.
Neuraminidasa	Segmenta el ácido siálico que se encuentra en la mucina, glucolípidos y glucoproteínas del hospedero
IgA proteasa	Contrarresta el mecanismo de defensa de mucosa:rompe la IgA a nivel de la bisagra

Relación hospedero-parásito

Patogenia y bases moleculares de la virulencia

La adherencia del neumococo al epitelio nasofaríngeo se favorece por la producción de **neuraminidasa**, la cual rompe el ácido siálico que forma parte del tejido conectivo del hospedero y permite la exposición de receptores, favoreciendo la adherencia. Aunque la bacteria puede también interaccionar con proteínas del plasma y/o localizadas en la matriz extracelular. Varios antígenos de *S. pneumoniae* han sido bien caracterizados, entre ellos está la **sustancia C**, un componente de la pared celular que contiene residuos de colina y es específico de grupo. La sustancia C se une a una β-globulina denominada proteína C reactiva presente en el suero de los pacientes y forma el complejo sustancia C-proteína C reactiva. Este complejo activa la cascada del complemento, lo que lleva a la liberación de mediadores inflamatorios**.** Una vez que *S. pneumoniae* ha colonizando al epitelio, éste asegura su permanencia evadiendo la respuesta inmunitaria. Una estructura importante en este proceso, es la **cápsula**, la cual dificulta la fagocitosis y determina la capacidad diferencial de los serotipos para sobrevivir en el torrente circulatorio y la posibilidad de causar enfermedad. Hay serotipos de neumococos que favorecen el depósito de los componentes C3b del complemento sobre la cápsula y previenen su degradación a iC3b y C3d, lo que los hace fácilmente fagocitables. Por otro lado, hay serotipos que permiten la degradación de C3b en iC3b y C3d, esto evita la opsonización del microorganismo y lo hace más resistente a la fagocitosis. Todos los neumococos producen **neumolisina**, una proteína que pertenece a la familia de toxinas tiol-activadas y se encuentra en el citoplasma bacteriano. Cuando el microorganismo sufre lisis por acción la enzima autolisina, la neumolisina es liberada. A altas concentraciones los oligómeros de neumolisina son depositados sobre las membranas de las células del hospedero, formando poros y produciendo lisis celular. Además, la neumolisina destruye los cilios de las células epiteliales respiratorias humanas, rompe las monocapas de células epiteliales del aparato respiratorio superior, así como de los alvéolos, disminuye la actividad bactericida, la migración de neutrófilos y activa la vía clásica del complemento. También se ha identificado la producción de una IgA proteasa que degrada la IgA de mucosas (**cuadro 3-2**).

Mecanismos moleculares del hospedero en respuesta a la infección

Una vez que el microorganismo ha colonizado el epitelio de la nasofaringe, éste puede ganar acceso al pulmón, senos nasales y paranasales o a la trompa de Eustaquio. De ingresar a la trompa de Eustaquio, coloniza el epitelio y dispara una respuesta inflamatoria que causa **dolor**, **fiebre** y se puede acompañar de **cefalea**. La multiplicación del neumococo y la presencia de lisozima en el epitelio, provoca lisis del microorganismo y la liberación de productos tóxicos. Esta lisis dispara el **proceso inflamatorio** a través de la atracción y activación de fagocitos, por la activación del complemento y la formación de anafilotoxinas. La **respuesta inflamatoria aguda** también se desencadena

por diferentes estructuras bacterianas, como el polisacárido capsular y de pared (principalmente los residuos de fosforilcolina), la neumolisina, la proteína PspA y otras proteínas neumocócicas. El polisacárido de pared, activa la vía alterna del complemento y favorece la producción de las anafilotoxinas C3a y C5a que aumentan la permeabilidad vascular, inducen la degranulación de mastocitos, así como el reclutamiento y activación de PMN en el sitio de la infección. Por otro lado, la neumolisina estimula la producción de IL-1 y del factor de necrosis tumoral (TNF), ambos participan en la sintomatología de la enfermedad.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

Aunque la infección es más común en adultos, la enfermedad afecta por lo común a recién nacidos y niños. En México en el año de 2010 la DGE informó 156 636 casos de neumonía y bronconeumonía, con una incidencia anual de 144.50/100 000 habitantes. Las entidades federativas dentro de la República Mexicana que informaron más casos clínicos de neumonía y bronconeumonía fueron: Nuevo León, D.F., Sonora, Chihuahua y Jalisco.

Síndrome de otitis media bacteriana aguda

S.pneumoniae, puede permanecer como parte de la microbiota bacteriana normal de la nasofaringe de humanos. Alteraciones en las células epiteliales del aparato respiratorio generadas por infecciones virales, daño mecánico o químico, favorecen que el neumococo produzca daño. La infección bacteriana aguda que afecta al oído medio se observa con mayor frecuencia en niños, en los cuales los síntomas más comunes son fiebre elevada, dolor, irritabilidad, llanto, falta de interés por la comida y dolor en el oído afectado. El dolor es intenso y suele describirse como lancinante y pulsátil. Después del comienzo del dolor, algunos pacientes refieren la desaparición súbita del mismo, seguida al cabo de varios minutos por salida de material hemático-purulento por el conducto auditivo. Esta eventualidad sugiere una perforación de la membrana timpánica. Los niños mayores y los adultos pueden manifestar grados variables de pérdida auditiva.

De existir la perforación, es posible observar sangre, material purulento o ambos en el conducto auditivo externo.

Complicaciones: otitis media supurativa crónica, neumonía, mastoiditis aguda, sinusitis y meningitis.

Diagnóstico

El diagnóstico de otitis media aguda por *S. pneumoniae* se basa en el aislamiento e identificación del **microorganismo** a través del cultivo, tinción de Gram, sensibilidad a antibióticos y pruebas bioquímicas, serológicas y moleculares. *S. pneumoniae* es sensible a la optoquina, se lisa cuando se activan las autolisinas como consecuencia de su exposición a la bilis (prueba de solubilidad a la bilis) y es positivo a la prueba de Quellung (anticuerpos dirigidos contra la cápsula).

S. pneumoniae es el patógeno que con mayor frecuencia se asocia con la otitis media aguda; sin embargo, el diagnóstico diferencial debe hacerse con otros microorganismos en orden de frecuencia *H. influenzae* no capsulado*, Moraxella catarrhalis, S. pyogenes* y *Staphylococcus aureus*.

Tratamiento

Primera elección (para *Streptococcus pneumoniae* y *H. influenzae)*: amoxicilina 40 mg/kg/día, administrada por vía oral, dividida en tres tomas al día, por 10 días. De existir informes de resistencia en cepas de *Streptococcus pneumoniae* en la comunidad, la dosis de amoxicilina se incrementa a 80 mg/kg/día, administrada por vía oral, dividida en dos tomas al día, por 10 días.

En pacientes alérgicos se recomienda, azitromicina o claritromicina, dosis de 250 mg cada 6 h, vía oral, durante 10 días.

Prevención y control

La prevención de las infecciones por *S. pneumoniae,* se hace mediante la aplicación de vacunas contra el microorganismo. Estas vacunas están hechas con el antígeno capsular del neumococo, en la actualidad existen dos: una de ellas **Pneumovax®** (vacuna neumocócica polivalente) (PPV23) contiene 23 tipos de polisacárido capsular obtenido de *S. pneumoniae*; con cerca de 90% de los serotipos asociados con la infección en USA; PPV23 se recomienda en niños mayores de dos años de edad, debido a la incapacidad del polisacárido para estimular las células T ayudadoras.

Pneumovax®, ha sido reemplazada por la primera vacuna conjugada contra neumococo **Prevenarr®**, (vacuna conjugada de neumococo) validada en EUA en el año 2000, por Wyeth Vaccines. La vacuna incluye polisacárido capsular de siete serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, y 23F) y está conjugada a una variante no tóxica de la toxina diftérica conocida como (CRM197). Esta vacuna conjugada es inmunogénica en recién nacidos debido a que induce una respuesta inmunitaria celular y humoral; sin embargo, la duración de la protección aún se desconoce. Esta vacuna se está aplicando en Australia, Europa, EUA y la mayoría de los países de Centroamérica y Suramérica. En México se recomienda administrar en niños de 0 a 6 meses, tres dosis cada dos meses. En adultos mayores se recomienda aplicar la vacuna Pneumovax® tres dosis, una por año.

Haemophilus influenzae

Características generales

Es un bacilo pequeño, gramnegativo, pleomórfico, anaerobio facultativo **(figura 3-4)** que requiere para su crecimiento del factor V (nicotinamida adenina dinucléotido: NAD) necesario para llevar a cabo actividades metabólicas, del factor X (hemina) necesario para su sistema citocromo, del factor IX (protoporfina), de hierro y de nucleótidos de piridina. Al igual que otros microorganismos gramnegativos, *H. influenzae* presenta una membrana externa, una delgada capa de peptidoglucano y una membrana interna. La superficie de muchas cepas de *H. influenzae*, pueden o no estar cubiertas por una cápsula de polisacáridos la cual contiene ribosa, ribitol y fosfato (PRP), de éste se han identificado seis serotipos antigénicos (designados con las letras de la **a,** a la **f**).

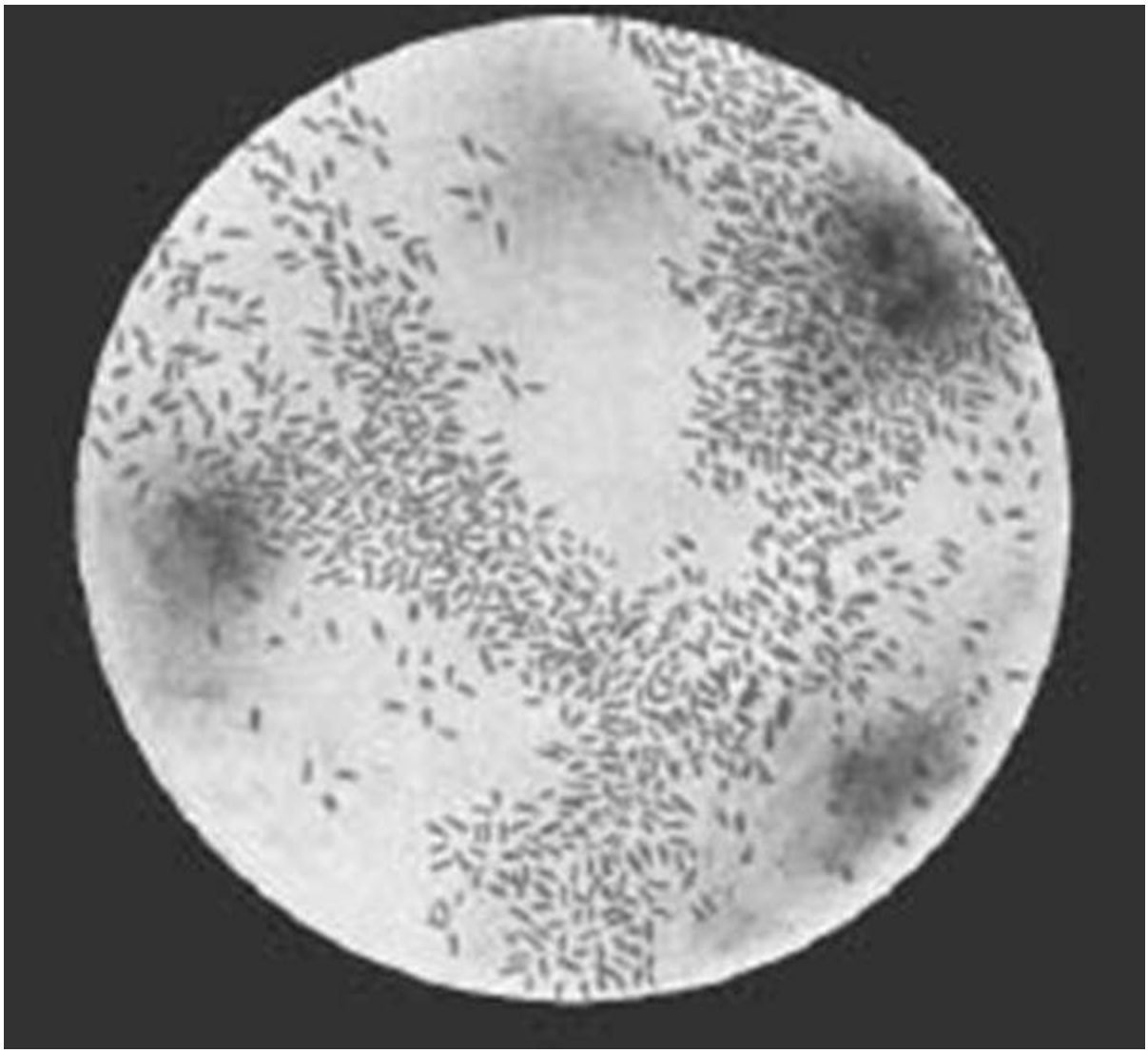


Figura 3-4. Fotomicrografía de *Haemophilus influenza* utilizando la tinción de Gram. Tomado de *Centers for Disease Control and Prevention, 1979.* http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=1947

En la membrana externa se encuentran estructuras importantes, que participan en la

patogénesis de la enfermedad uno de ellos es el lipopolisacárido (LPS), otros componentes de la membrana externa son proteínas (porinas) específicas de especie y de cepa, así como las proteasas.

Relación hospedero-parásito

Patogenia y bases moleculares de la virulencia

H. influenzae **no capsulado**, se encuentra colonizando el aparato respiratorio superior de niños y adultos. Cuando existen factores predisponentes como enfermedades virales y tabaquismo, se favorece el desarrollo de infecciones en oído medio, en senos paranasales y bronquios. La adherencia de *H. influenzae* no capsulado está relacionada con las proteínas de superficie HMW1 y HMW2.

La **cápsula** del microorganismo está compuesta por polímeros de PRP, unidas a través de uniones fosfodiéster, se han identificado seis serotipos antigénicos (designados con las letras de **a-f**). La adherencia del microorganismo a células epiteliales está mediada por *pili*, los cuales presentan variación de fase, mecanismo que emplean para evadir la respuesta inmunitaria. El **LPS** produce daño en el epitelio respiratorio, deteriora el movimiento ciliar. *H. influenzae* también produce una **IgA proteasa** la cual degrada la IgA de mucosas **(cuadro 3-3).**

Cuadro 3-3. Factores de virulencia de *Haemophilus influenzae* y su efecto biológico

Factores de virulencia	Efecto biológico
Cápsula (ribosa y ribitol)	Protege al microorganismo de la fagocitosis. Antigénica
Pilis y adhesinas	Adherencia a células de la orofaringe. Los pilis presentan variación de fase
Lipopolisacáridos	Endotoxina
IgA proteasa	Rompe la IgA a nivel de la bisagra

Mecanismos moleculares del hospedero en respuesta a la infección

Al igual que con otros microorganismos capsulados, la cápsula lo protege de la fagocitosis; la respuesta inflamatoria es la principal respuesta del hospedero ante la infección. La inmunidad ante las infecciones por *H. influenzae* y en particular por *H. influenzae* tipo b (Hib), se ha relacionado con la presencia de anticuerpos dirigidos contra el polisacárido capsular PRP que son bactericidas en presencia de complemento.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

H. influenzae, no capsulado es el agente etiológico de **otitis media**, **sinusitis** y **bronconeumonía**, en cambio *H. influenzae* capsulado, principalmente Hib, aparece en forma infrecuente en aparato respiratorio superior y representa una causa importante de enfermedad respiratoria en niños no vacunados.

La **epiglotitis** afecta con más frecuencia a niños entre 2 y 7 años de edad. En países del primer mundo como en EUA, la incidencia de la enfermedad ha disminuido de manera importante gracias a la aplicación de la vacuna contra el serotipo Hib en niños pequeños. Sin embargo, la protección no es de por vida, pues dura alrededor de 15 años, por lo que la epiglotitis ha pasado a ser más frecuente en adolescentes y adultos. En México la aplicación de la vacuna no ha tenido una cobertura suficiente, por lo que se esperaría tener un mayor número de casos.

Síndromes

Se calcula que las meningitis bacterianas representan de 15 a 20% de las causas más frecuentes de la meningitis. Las nuevas vacunas que se dan a todos los niños han disminuido la incidencia de la meningitis producida por Hib, la primera causa de meningitis bacteriana antes de 1990. En la mayoría de los países, los principales organismos causantes de meningitis bacteriana son *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*.

La epiglotitis aguda es una infección grave en la que la epiglotis y los tejidos circunvecinos inflamados obstruyen las vías respiratorias superiores. El inicio es brusco, con fiebre elevada, dolor de garganta, ronquera y con frecuencia tos amortiguada, esta enfermedad evoluciona en forma rápida hasta la postración intensa en un plazo de 24 h. Los signos son disnea, estridor respiratorio y tiros intercostales. El niño presenta un aspecto tóxico y por lo común asume una posición de ansia de aire. A la exploración se observa la epiglotis inflamada, de color rojo cereza. Ésta es una urgencia médica y se recomienda una pronta administración de antibióticos y el mantenimiento de las vías áreas permeables con traqueotomía o intubación endotraqueal.

En niños, la epiglotitis aguda se ha asociado con mayor frecuencia a Hib; sin embargo, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* no b y *Haemophilus parainfluenzae*, emergen como nuevos organismos predominantes. Cuando Hib es el agente causal, la tasa de aislamiento de esta bacteria en cultivos sanguíneos varía entre 80 y 100%. La presencia de bacteriemia por Hib, está relacionada con un curso fulminante de la enfermedad y se acompaña de obstrucción de vías respiratorias.

La **otitis externa aguda**, aparece cuando microorganismos patógenos infectan el epitelio del conducto auditivo externo, ocasionando molestias locales intensas y grados variables de inflamación. El diagnóstico se basa en la presencia de dolor del oído afectado que puede irradiarse hacia el ángulo del maxilar inferior y se acentúa con la tracción de la oreja o el movimiento de deglutir. La exacerbación de las molestias por estas maniobras permite hacer diferencia con la otitis media, ya que el paciente con esta

última patología no presenta modificación del dolor al practicar estas maniobras. Otros datos son eritema, edema y dolor a la palpación del conducto externo; en ocasiones se observa eritema y edema de la membrana timpánica; sin embargo, la audición suele ser normal, excepto en el caso de que la inflamación local produzca obstrucción mecánica del conducto. La exploración de cuello puede mostrar adenopatías detrás del ángulo maxilar inferior.

Diagnóstico

Para el aislamiento y la identificación del microorganismo se realiza un cultivo a partir del tejido dañado. La bacteria se cultiva en agar-chocolate, los antígenos de Hib se detectan en suero y orina. Al microorganismo aislado se le realizan pruebas bioquímicas, moleculares y de susceptibilidad para antimicrobianos.

Tratamiento

A los niños con epiglotitis se les debe establecer una vía aérea artificial (tubo endotraqueal o traqueotomía), ya que la mortalidad suele llegar hasta 80% cuando se presenta obstrucción de vías aéreas.

Se recomienda en niños iniciar con la administración por vía intravenosa de cualquiera de los siguientes antimicrobianos: cefuroxima a dosis de 50 mg/kg cada 8 h; ceftriaxona a dosis de 50 a 100 mg /kg por día; ampicilina-sulbactam 50 mg/kg cada 6 h. En adultos, la aplicación intravenosa de cefuroxima 0.75 a 1.5 g, cada 8 h; ceftriaxona 2 g por día.

La mayoría de los pacientes mejora alrededor de las 48 h; sin embargo, la terapia antimicrobiana deberá cubrirse durante 10 a 14 días.

Prevención y control

Después de la introducción de la vacuna que se prepara con el antígeno capsular de *H. influenzae* serotipo b, han desaparecido la mayoría de las enfermedades causadas por ese serotipo. Hoy en día, las infecciones por *H. influenzae,* se deben principalmente a los serotipos c y f, así como a los *H. influenzae* no capsulados.

Vacunas

Las vacunas conjugadas contra Hib, administradas por vía intramuscular son muy eficaces y casi no tienen efectos secundarios. Por lo general se administran tres dosis durante el primer año de vida, empezando hacia las seis semanas de vida. En algunos países se ofrece también una dosis de refuerzo entre los 12 y 18 meses de edad, aunque podría no ser necesario en los países en los que la incidencia de la infección por Hib es alta durante el primer año de edad como en África o América Latina. Es cada vez más frecuente que la vacuna contra Hib se administre como parte de vacunas combinadas que pueden incluir también protección frente a difteria, tétanos, tosferina y hepatitis B.

Corynebacterium diphtheriae

Características generales

Corynebacterium diphtheriae es un bacilo pleomorfo, aerobio, no móvil, no esporulado, grampositivo que se tiñe irregularmente, por lo que se recomienda la tinción con azul de metileno, lo que permite apreciar gránulos metacromáticos de color rojo púrpura característicos **(figura 3-5).** Se agrupan dando la apariencia de letras chinas, son catalasa positiva, no hidrolizan la esculina o gelatina, son lactosa negativos y utilizan la xilosa y el manitol.

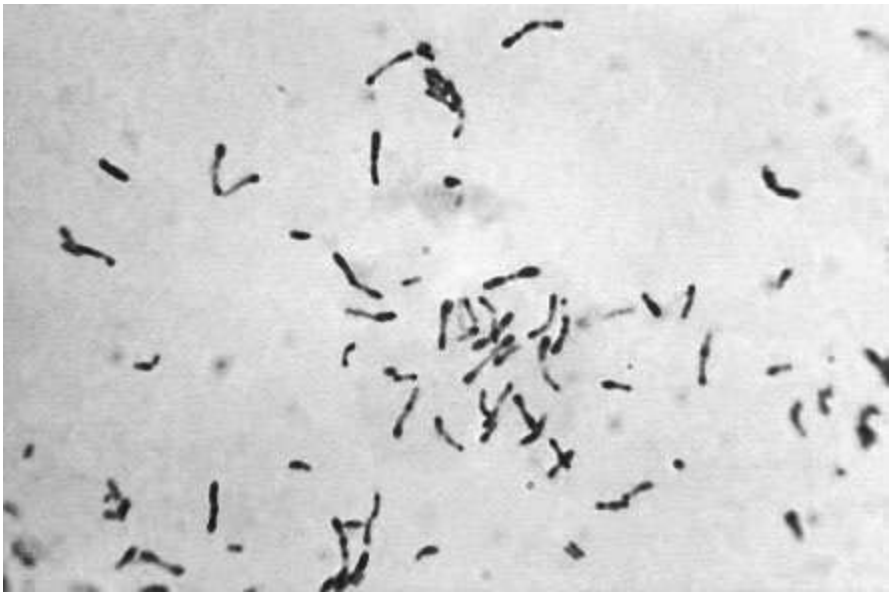


Figura 3-5. Fotomicrografía de *Corynebacterium diphtheriae* utilizando la tinción de Gram. Tomado de *Centers for Disease Control and Prevention*/Dr. P.B. Smith, 1973.
http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=7323

Relación hospedero-parásito

Patogenia y bases moleculares de la virulencia

C. diphtheriae es el agente causal de la difteria, la patogenia se atribuye directamente a una exotoxina secretada por la bacteria en el sitio de infección, la **toxina diftérica**. Ésta pertenece a la familia de exotoxinas A-B y está codificada en el gen *tox* de un bacteriófago en estado lisogénico (corynefago). La toxina diftérica secretada por la bacteria sufre una rotura proteolítica que la divide en dos fragmentos, A y B. El fragmento B es el responsable de la unión de la toxina a un receptor específico sobre la célula epitelial y de la translocación del fragmento A hacia el citoplasma de la célula. El receptor de la toxina es un precursor del factor de crecimiento epidérmico de unión a la heparina que está presente en muchas estirpes celulares de manera fundamental en corazón y neuronas, lo que explica la sintomatología cardiaca y neurológica que manifiestan los pacientes con difteria. Una vez que la toxina se une a la membrana de la célula epitelial, ésta es internalizada en endosomas y se libera en el citoplasma celular. El mecanismo de acción de la toxina diftérica es catalizar la transferencia de moléculas de adenosín difosfato ribosa, a partir de la nicotinamida adenín dinucleótido (NAD) a un residuo de histidina, sobre el factor de elongación 2 (EF-2), evento que inactiva a EF-2, el cual es necesario para movilizar las cadenas peptídicas dentro de los sitios del ribosoma. Debido a que el recambio de EF-2 es muy lento, ya que sólo hay alrededor de una molécula presente por ribosoma en cada célula, una sola molécula del fragmento A de la toxina puede inactivar todo el mecanismo de síntesis de proteínas de la célula, llevándola a la muerte **(cuadro 3-4).**

Cuadro 3-4. Factores de virulencia de *Corynebacterium diphtheriae* y su efecto biológico

Factores de virulencia	Efecto biológico
Toxina diftérica (familia A-B)	Inhibe síntesis de proteínas

Mecanismos moleculares del hospedero en respuesta a la infección

Las infecciones causadas por *C. diphtheriae tox+* producen edema inicial e hiperemia de la epiglotis, seguido de necrosis epitelial e inflamación aguda. La coagulación del exudado fibrinopurulento, produce una seudomembrana y la reacción inflamatoria acompañada por congestión vascular se extiende hasta los tejidos profundos. La seudomembrana contiene grandes cantidades de *C. diphtheriae;* sin embargo, la bacteria es rara vez aislada de sangre u órganos internos.

La toxina actúa a nivel local y sistémico, la dosis mortal para humanos es alrededor de 0.1 µg/kg. La toxina a nivel local favorece la formación de seudomembranas y a nivel

sistémico causa miocarditis, polineuropatía y necrosis focal en varios órganos, incluyendo riñones, hígado y glándulas suprarrenales.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

La difteria es una enfermedad que se distribuye por todo el mundo, de manera fundamental en las zonas urbanas donde hay hacinamiento y el grado de vacunación es bajo. *C. diphtheriae* se transmite de persona a persona por secreciones respiratorias o a través de gotitas de saliva; en forma directa por contacto piel con piel y de piel a aparato respiratorio, donde las manos intervienen como vectores. Portadores asintomáticos del microorganismo en piel y faringe son fuente común de transmisión en brotes epidémicos. La difteria de piel es más común en zonas tropicales con nivel socioeconómico bajo. La difteria respiratoria ha ocurrido por lo común en zonas templadas durante el invierno.

Los recién nacidos son protegidos contra la enfermedad por los anticuerpos IgG antitoxina que le pasa la madre a través de la placenta y leche materna. Antes de que se estableciera el esquema de inmunización en los niños, la mayor incidencia se presentaba en niños de edad escolar. Posterior a la aplicación de la vacuna, la incidencia se modificó afectando principalmente a las personas de edad avanzada. En México no se informó ningún caso de difteria durante el año 2010.

Síndrome diftérico

La difteria suele clasificarse como: **amigdalina** si la seudomembrana está confinada a las amígdalas; de **tipo combinado** cuando las seudomembrana se extiende a tejidos circunvecinos; y **grave** cuando se acompaña por adenopatías o hay presencia de edema cervical.

Su instalación es gradual, la fiebre es moderada (37 a 38.9 °C), se acompaña de odinofagia faringitis exudativa y debilidad. El exudado se transforma en una seudomembrana formada por bacterias, linfocitos, células plasmáticas, fibrina y células muertas ésta puede recubrir las amígdalas, la úvula y el paladar, se puede extender a la nasofaringe y en la parte inferior hasta la laringe. En la mitad de los pacientes suele manifestarse disfagia, cefalea y cambios en la voz. La forma grave de la difteria se presenta cuando el paciente muestra datos clínicos de toxicidad sistémica como taquicardia que puede progresar con rapidez a colapso vascular. La infección primaria es más frecuente en la faringe y las amígdalas, pero también puede presentarse en laringe y en la mucosa nasal, manifestándose con descarga nasal sanguinolenta asociada a irritación de narinas o labios y del árbol traqueobronquial con presencia de tos.

La difteria amigdalina produce una **membrana grisácea** adherida sobre las amígdalas y la faringe que sangra con intensidad cuando se frota con un hisopo. Además, la remoción de la seudomembrana no es aconsejable pues el sangrado provoca que la toxina se disemine con más facilidad vía circulación sanguínea.

Complicaciones

La difteria puede causar obstrucción del aparato respiratorio, miocarditis (manifestándose con disritmias, trastornos en la conducción del impulso eléctrico y cardiomiopatía

dilatada) y polineuropatías las que se desarrollan dentro de las 3 a 5 semanas posteriores al inicio de la enfermedad y son de curso lento.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza con base en los datos clínicos compatibles con la enfermedad y se confirma con el aislamiento del microorganismo. El laboratorio debe ser notificado de la sospecha de difteria para asegurar su aislamiento en un medio selectivo apropiado como agar-sangre telurito-cisteína o medio de Tinsdale.

Si un caso de difteria se confirma éste deberá notificarse al sector salud.

Diagnóstico diferencial: una membrana grisácea y vellosa sobre las amígdalas, faringe y encías con tejido de granulación subyacente, aliento fétido y adenopatías cervicales son sugestivas de angina de Vincent. Además deberá hacerse diagnóstico diferencial con faringoamigdalitis por *Streptococcus pyogenes*, mononucleosis infecciosa, faringitis viral, infecciones por fusoespiroquetas y candidiasis.

Prevención y control

La difteria se previene mediante la inmunización con la vacuna triple que protege contra difteria, tosferina y tétanos (DPT).

Tratamiento

El aspecto más importante del tratamiento de la difteria es la administración precoz de la antitoxina diftérica para neutralizar la toxina producida por la bacteria y evitar que se una a las células del hospedero. El tratamiento se basa en la aplicación de la antitoxina diftérica, la que debe instalarse tan pronto el diagnóstico de difteria sea hecho. La dosis dependerá del cuadro del paciente, de la localización del daño y del tiempo de evolución. Cuando la localización es en faringe o laringe de menos de 48 h de evolución, la dosis de la antitoxina es de 20 000 a 40 000 unidades; cuando la enfermedad es nasofaríngea se darán de 40 000 a 60 000 unidades; y en una enfermedad extensiva de más de tres días de evolución se administrará de 80 000 a 100 000 unidades.

Además se administrará antibióticos para prevenir la producción de mayor cantidad de toxina y evitar la transmisión del microorganismo a contactos sanos. El antibiótico de elección es eritromicina a dosis de 40 a 50 mg/kg por día (máximo 2 g por día). Una alternativa es penicilina G procaínica 600 000 unidades por día para pacientes con peso mayor de 10 kg. El tratamiento se administra por 14 días y la eliminación del microorganismo deberá confirmarse por tres cultivos negativos consecutivos.

Cuadro 3-5. Esquema de tratamiento antimicrobiano

Enfermedad y microorganismo asociado	Antibiótico de elección	Mecanismo de acción	Mecanismo de resistencia	Antibiótico alterno
Fiebre reumática, escarlatina glomerulonefritis y síndrome de choque tóxico por EGA	Penicilina V, Penicilina G procainica Penicilina benzatínica	Inhiben síntesis de pared	No se ha reportado resistencia	Eritromicina
Síndrome de choque tóxico por *S. aureus*	Oxacilina Dicloxaxilina	Inhiben síntesis de pared	Produce β-lactamasas	Nafcilina Cefazolina TMP-SMX
Salmonella Typhi	Cloramfenicol Ampicilina Ciprofloxacina Ceftrixona	Inhibe síntesis de proteínas Inhiben síntesis de pared	Cambios conformacionales en PBP y porinas Producción de β-lactamasas	TMP-SMX Azitromicina Ciprofluoxacina Cefriaxonana
Salmonella paratypi	Ciprofloxacina Ceftrixona	Inhiben síntesis de pared	Cambios conformacionales en PBP y porinas Producción de β-lactamasas	Azitromicina Ciprofluoxacina
Brucella	Tetraciclinas Gentamicina Estreptomicina	Inhibe síntesis de proteínas	Inhibición del mecanismo de transporte activo	TMP-SMX

Bibliografía

Acute and Chronic Inflammation. En Kumar V, Abbas A, Fausto N (Ed). *Robbins and Cotran Pathologic Basis*

of disease. China. 7th edition. Elsevier Saunders. 2005.

Cofré F, Rodríguez J: Faringoamigdalitis aguda. Rev Ped Elec [en línea].2005; 2(3):24-28.

Diphtheria and *Streptococcus pneumoniae*. En Salyers AA, Whitt DD. (Ed): *Bacterial Pathogenesis: A Molecular Approach*. USA. American Society for Microbiology. 1994.

Infectious Diseases. En Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson (Ed): *Harrison´s Principles of Internal Medicina*. USA 16th ed. McGraw-Hill. 2005.

Isenberg HD, Washington II JA, Balows A, Sonnenwirth AC: *Collection, Handling, and Processing of Specimens*. En Lennette EH, Ballows A, Hausler, Jr W, Shadomy (Ed). *Manual of Clinical Microbiology*. Washington, D.C. Fourth Editions. American Society for Microbiology. 1985.

Kenneth BR: *Enfermedades Respiratorias*. En Kenneth BR. (Ed): *Manual de Problemas Clínicos en Pediatría*. México. 3ª ed. Interamericana McGraw-Hill. 1992.

Barocchi MA, Consini S, Rappuoli R: Vaccines in the era of genomics : The pneumococcal challenge. Vaccine, 2007; doi:10.1016/j.vaccine.2007.01.065:1-10.

Microbial agents. En Sherwood L, Bartlett J, Blacklow N. (Ed): Infectious Diseases. USA. 3th ed. Lippincott Williams &Wilkins. 2004.

MitchellTJ: Virulence factors and the patogénesis of disease caused by Streptococcus pneumoniae. Res Microbiol 2000; 151:413-419.

Tos: En Jenkins JL, Loscalzo J. (Ed): *Manual de Medicina de Urgencias, Diagnóstico y Tratamiento*. Mexico. 2ª ed. Salvat. 1991.

Weiser JN, Pan N: Adaptation of *Haemophilus influenzae* to acquire and innate humoral immunity based on phase variation of lipopolysaccharide. Molecular Microbiology 1998;30:767-775.

Bibliografía en línea

http://www.dgepi.salud.gob.mx
http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs294/es/index.html

II. Para aprender a aprender

Problema 1

M. R. T., tiene 48 años de edad, es originario del estado de Guerrero, llegó a México, Distrito Federal (DF) hace cinco meses a trabajar de albañil. Refiere que desde hace 6 o 7 meses presenta tos esporádica con expectoración blanquecina, y de un mes a la fecha, notó sangre en la expectoración. Ha tenido pérdida de peso alrededor de ocho kilogramos en el último año (peso actual 56 kg, talla 1.68 m). Al estudio físico se escucha incremento de vibraciones bucales y estertores crepitantes en ambos pulmones, de predominio basal derecho. Refiere que su padre de 64 años de edad es tosedor crónico y convivían en la misma casa hasta que se trasladó al DF.

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Salud pública y epidemiología

- Epidemiología de esta enfermedad
- Factores de riesgo
- Edades que afecta este microorganismo
- Vacunas

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Agente causal de esta patología
- ¿Por qué se le denomina bacilo ácido-alcohol resistente?
- ¿En qué estructura reside esta resistencia y cuál es la explicación?
- ¿Cuál es el tiempo de generación de esta bacteria?
- Factores de virulencia:
- Adhesinas
- ¿Qué receptores favorecen la supervivencia de la bacteria dentro del macrófago?
- ¿Qué receptores favorecen la eliminación de la bacteria por el macrófago?
- ¿Cómo se explica la multiplicación de la bacteria dentro del macrófago?
- ¿Qué células favorecen la diseminación de esta bacteria?
- ¿Qué importancia tiene la inflamación en el daño a pulmón?
- ¿Qué son los tubérculos o granulomas y cómo están constituidos?
- ¿Qué es la hemoptisis?
- ¿Cuál es la respuesta inmunológica que protege de preferencia contra esta bacteria?
- Características de la tuberculosis primaria
- Características de la tuberculosis secundaria
- ¿Qué es el complejo de Ghon?
- Explicar el mecanismo por el cual se generan las cavernas en pulmón
- Cuadro clínico: signos característicos que orienten al diagnóstico etiológico y la explicación de algunos de ellos
- ¿A qué grupo de edad afecta la tuberculosis meníngea y cuál es su pronóstico?
- Diagnóstico diferencial
- Complicaciones

Farmacología

- Tratamiento: Norma Oficial Mexicana
- Resistencia a antimicrobianos

Diagnóstico bacteriológico

- ¿Qué muestra se toma?
- ¿Qué medio de cultivo se utiliza para su aislamiento?
- ¿Qué tinción se realiza?
- Características morfológicas del microorganismo
- Otros métodos diagnósticos

Problema 2

Un hombre de 40 años de edad con antecedentes de ser VIH positivo, acudió al hospital por presentar: tos seca y persistente, fiebre, malestar general, anorexia y pérdida de peso. Se tomó muestra de expectoración, sangre y una biopsia de médula ósea. El estudio de médula informó: "macrófagos espumosos" con micobacterias en su interior.

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Salud pública y epidemiología

- Frecuencia y distribución de la enfermedad
- Características epidemiológicas de la enfermedad
- Factores de riesgo asociados a la enfermedad
- Medidas de promoción y prevención de la salud

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Agente causal de esta patología
- ¿Cómo se disemina esta bacteria?
- ¿Cómo causa el daño en pulmón?
- Características de la lesión desde el punto de vista histológico
- Cuadro clínico: signos característicos que orienten al diagnóstico etiológico
- Diagnóstico diferencial
- Complicaciones

Farmacología

- Tratamiento
- Resistencia a antimicrobianos

Diagnóstico bacteriológico

- ¿Qué muestra se toma?
- ¿Qué medio de cultivo se utiliza para su aislamiento?
- ¿Qué tinción se realiza?
- Características morfológicas de la bacteria
- Otros métodos diagnósticos

Problema 3

J. R. A., originario y residente de México DF, tiene 2 años, 6 meses de edad; desde hace tres días ha presentado fiebre de hasta 38.3 °C, la madre le administró paracetamol. Una semana después a pesar de que el cuadro parecía haberse controlado de forma parcial, el niño se vio decaído, la fiebre se incrementó hasta 39 °C, y 24 h después presentó llanto incontrolable señalando dolor en oído izquierdo, se agregó tos de predominio nocturno con expectoración purulenta. Acudió al médico quien visualizó faringe hiperémica y descarga retronasal purulenta. Indicó una radiografía de tórax que se muestra normal y prescribió amoxicilina 40 mg/kg en dos dosis por 10 días. Seis días después la fiebre se incrementó hasta 39.8 °C, al igual que el malestar general y se agregó mayor intensidad a los accesos de tos, en algunas ocasiones la tos provocó vómito, sobre todo por las noches y la expectoración se visualizó herrumbrosa, refería dolor torácico y abdominal.

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Salud pública y epidemiología

- Frecuencia y distribución de la enfermedad
- Características epidemiológicas de la enfermedad
- Factores de riesgo asociados a la enfermedad
- Medidas de promoción y prevención de la salud

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Agente causal de esta patología
- Factores de virulencia
- Mecanismo de diseminación
- Factores bacterianos que participan en el proceso inflamatorio
- Factores del hospedero que participan en el proceso inflamatorio
- Explicar el proceso inflamatorio que se lleva a cabo en pulmón
- ¿Cuál es la respuesta inmunológica que protege de preferencia contra esta bacteria?
- Cuadro clínico: explicar signos y síntomas
- Diagnóstico diferencial
- Complicaciones

Farmacología

- Tratamiento
- Resistencia a antimicrobianos

Diagnóstico bacteriológico

- ¿Qué muestra se toma?
- ¿Qué medio de cultivo se utiliza para su aislamiento?
- ¿Qué tinción se realiza?
- Características morfológicas del microorganismo
- Otras técnicas diagnósticas

Problema 4

J.L.E.M., de tres años de edad, acude a consulta de urgencias por presentar desde hace dos días accesos de tos (tose alrededor de seis veces en cada ocasión) y esto le genera vómito y cianosis. Inició una semana antes de acudir a la consulta con un cuadro clínico gripal, pero desde hace 48 h el cuadro clínico se agudizó presentando tos en accesos, lo que genera espasmos y cianosis. No recibió la vacuna triple bacteriana (DPT).

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Salud pública y epidemiología

- Frecuencia y distribución de la enfermedad
- Características epidemiológicas de la enfermedad
- Factores de riesgo asociados a la enfermedad
- Medidas de prevención y promoción a la salud
- Vacunas: celulares y acelulares

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Agente causal de esta patología
- ¿Qué síndrome causa y cuál es la característica clínica principal de ese síndrome?
- ¿Qué órganos afecta de preferencia?
- Factores de virulencia: adhesinas, toxinas y mecanismo de acción
- ¿Cuál es la respuesta inmunológica que protege preferentemente contra esta bacteria?
- Cuadro clínico: explicar signos y síntomas
- Diagnóstico diferencial
- Complicaciones

Farmacología

- Tratamiento
- Resistencia a antimicrobianos

Diagnóstico bacteriológico

- ¿Qué muestra se toma?
- ¿Qué medio de cultivo se utiliza para su aislamiento?
- ¿Qué tinción se realiza?
- Características morfológicas del microorganismo
- Otras técnicas diagnósticas

4 Enfermedades bacterianas del aparato respiratorio inferior

Ana María Castro

Anatomía y función del aparato respiratorio inferior

Después de pasar por la cavidad nasal y la faringe, donde se calienta y capta vapor de agua, el aire inspirado pasa por la tráquea, bronquios, bronquiolos y conductos alveolares hasta llegar a los alvéolos pulmonares.

Los alvéolos son sacos pequeños con un diámetro de 200 μm, que constituyen la unidad estructural y funcional del sistema respiratorio, ya que sus paredes delgadas permiten el cambio de CO_2 por O_2. Están rodeados por capilares pulmonares; en casi todas las áreas, el aire y la sangre están separados sólo por el epitelio alveolar y el endotelio capilar con una distancia de 0.5 μm. En el humano, existen 300 millones de alvéolos y el área total de superficie disponible de todos los alvéolos para intercambio de gases excede los 140 m^2. Los alvéolos están recubiertos por dos tipos de células epiteliales: los **neumocitos tipo I** (**células tipo I**) que forman uniones ocluyentes y evitan así el escape de líquido extracelular (líquido tisular) a la luz alveolar, y los **neumocitos tipo II** (**células tipo II**) que son más numerosas que los neumocitos tipo I. Estas células están mezcladas entre los neumocitos tipo I y forman uniones de oclusión. Los neumocitos tipo II secretan **factor tensoactivo pulmonar** (**surfactante**) formando en la luz del alvéolo una amplia red. El agente tensoactivo reduce la tensión superficial e impide así el colapso de los alvéolos. Además de estas células, los alvéolos contienen macrófagos alveolares que se localizan en la luz del alvéolo. Se encargan de fagocitar el material dañino que llega hasta alvéolos como son partículas presentes en el polvo, y microorganismos, conservando así un ambiente estéril dentro de los pulmones. Cada día

migran a los bronquios alrededor de 100 millones de macrófagos y por acción ciliar se trasladan de los alvéolos a la faringe para eliminarse por deglución o expectoración. Sin embargo, algunos macrófagos alveolares penetran de nuevo en el intersticio pulmonar y migran hacia el interior de los vasos linfáticos para salir de los pulmones.

En ciertas áreas de contacto, los espacios aéreos suelen comunicarse a través de un poro denominado **poro alveolar (de Khon**), cuyo diámetro varía de 8 a 60 μm. Quizá la función de estos poros sea la de equilibrar la presión del aire dentro de los segmentos pulmonares. A la región entre alvéolos adyacentes se le denomina **tabique interalveolar** y está ocupada por un lecho capilar extenso, compuesto de **capilares continuos** que reciben sangre de la arteria pulmonar y son drenados por la vena pulmonar**.**

Enfermedades bacterianas del aparato respiratorio inferior

Cuadro 4-1. Infecciones de aparato respiratorio inferior	
Agente infeccioso	**Enfermedades agudas**
***Streptococcus pneumoniae**, H. influenzae Mycoplasma pneumonia*	Bronquitis aguda (secundaria a infección viral), neumonía, empiema
*S. pneumoniae, H. influenzae, Chlamydia trachomatis (*neonatos)	Neumonía
Bordetella pertussis	Tos ferina
M. pneumoniae, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*	Neumonías atípicas
Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Bacilos gramnegativos anaerobios facultativos	Bronconeumonías, empiemas, abscesos pleurales
	Enfermedades crónicas
***Mycobacterium tuberculosis** y* ***Micobacterias atípicas** (pacientes inmunocomprometidos, sida, que han recibido tratamiento que deprime el sistema inmunológico en trasplante de órganos)	Tuberculosis Enfermedad pulmonar Enfermedad sistémica
S. aureus	Empiema y derrame pleural
Bacteroides spp. *Fusobacterium* spp.	Abscesos pulmonares
S. aureus, H. influenzae, Pseudomonas aeruginosa	Infecciones en fibrosis quística
S. pneumoniae, H. influenzae	Bronquitis crónica
Otros microorganismos	
Nocardia, *Rhodococcus*	
Nocardia asteroides (inmunodeprimidos, sida o pacientes que han recibido trasplantes de órganos)	Enfermedad pulmonar Enfermedad sistémica
*Microorganismos que con mayor frecuencia causan infecciones de aparato respiratorio inferior.	

Mycobacterium tuberculosis

Características generales

El género *Mycobacterium* incluye a *Mycobacterium tuberculosis* agente etiológico de la **tuberculosis,** a las llamadas "micobacterias atípicas" de las que hoy en día se sabe producen varias enfermedades; y al agente causal de la lepra *Mycobacterium lepra*e.

El género *Mycobacterium* está formado por bacilos inmóviles, aerobios no esporulados que miden 0.2 a 0.6 x 1 a 10 μm. La pared celular contiene un peptidoglucano semejante al de las bacterias grampositivas, sólo que de sus componentes en lugar de N-acetilglucosamina, contiene ácido N-glucolilmurámico. Unidos al peptidoglucano hay una variedad de polisacáridos de cadenas ramificadas, proteínas y lípidos. Los ácidos grasos de cadena larga llamados **ácidos micólicos**, de cuyo nombre proviene el de **micobacterias**, constituyen 60% de la masa total de la pared celular y son distintos para cada especie. Otros componentes lipídicos de las micobacterias son micósidos, sulfolípidos, y **lipoglucano lipoarabinomana** (LAM), esta molécula se extiende desde la membrana plasmática hasta la superficie celular. Los lípidos de la pared son los responsables de que la superficie sea hidrófoba; esta característica hace que las micobacterias sean resistentes a desinfectantes y a ciertas tinciones básicas de anilina, a menos que éstas se apliquen con calor o detergentes, o durante periodos prolongados. El factor cordón, presente en micobacterias virulentas, se ha relacionado con inhibir la migración de leucocitos, de igual manera participa en la formación del granuloma y en las características morfológicas de la colonia de *M. tuberculosis* **(figura 4-1).** Una vez teñidos los bacilos, tampoco se puede decolorar con soluciones ácidas; de ahí su nombre de **bacilos ácido-alcohol resistentes (figura 4-2).** La mayoría de las micobacterias se desarrollan con lentitud, su tiempo de generación es de 12 a 24 h. Las colonias son incoloras o de color beige **(figura 4-3).** El aislamiento de micobacterias de "crecimiento rápido" requiere de tres o más días de incubación, y los bacilos de crecimiento lento de tres a ocho semanas. Varias especies de micobacterias son inocuas, algunas se alojan en el humano sin causar enfermedad, o se encuentran en el ambiente, en especial en el suelo y agua. A *M. tuberculosis* se le considera una **bacteria intracelular** debido a que se multiplica dentro de los macrófagos.

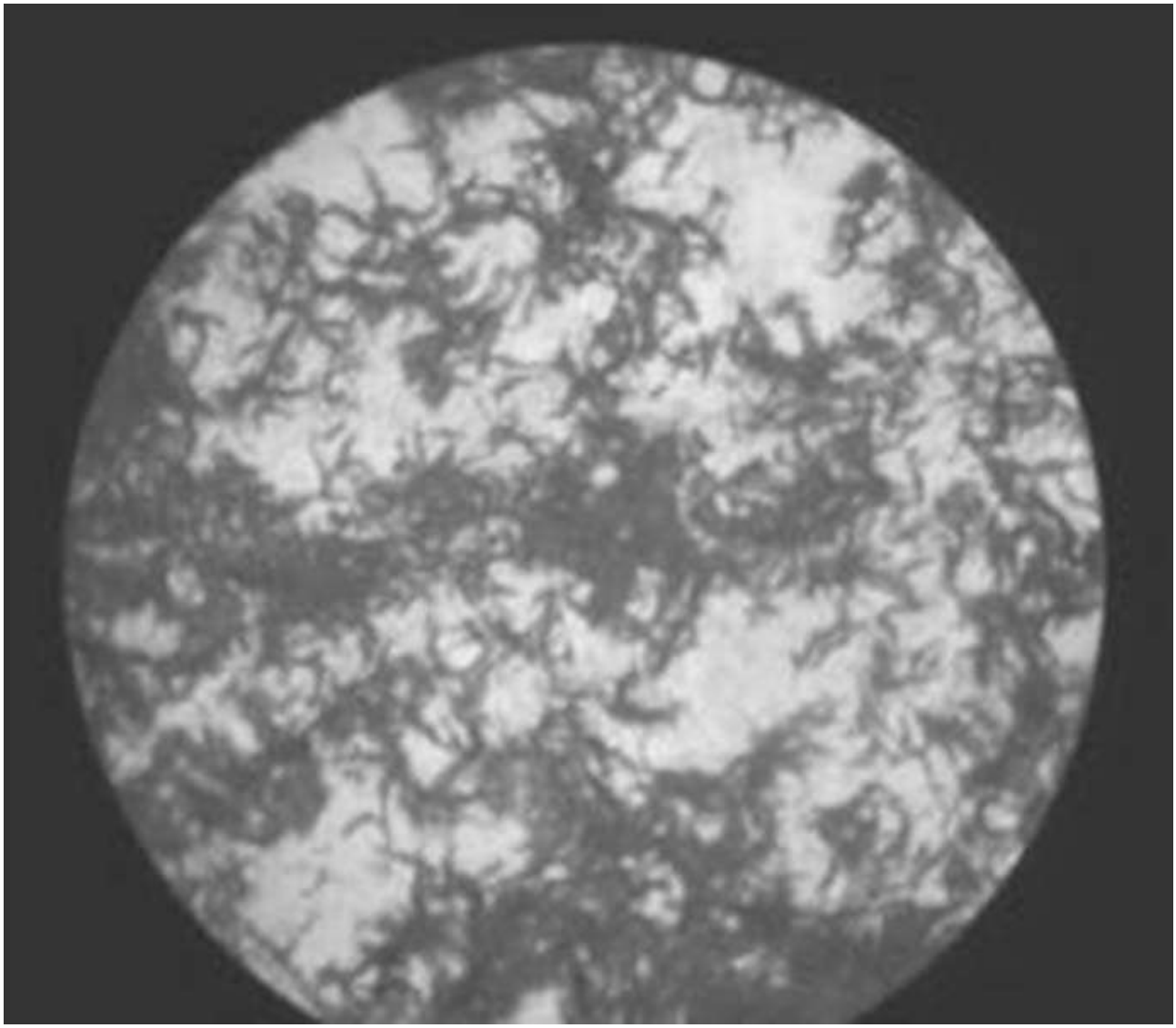


Figura 4-1. Microfotografía del factor cordón de *Mycobacterium tuberculosis.*

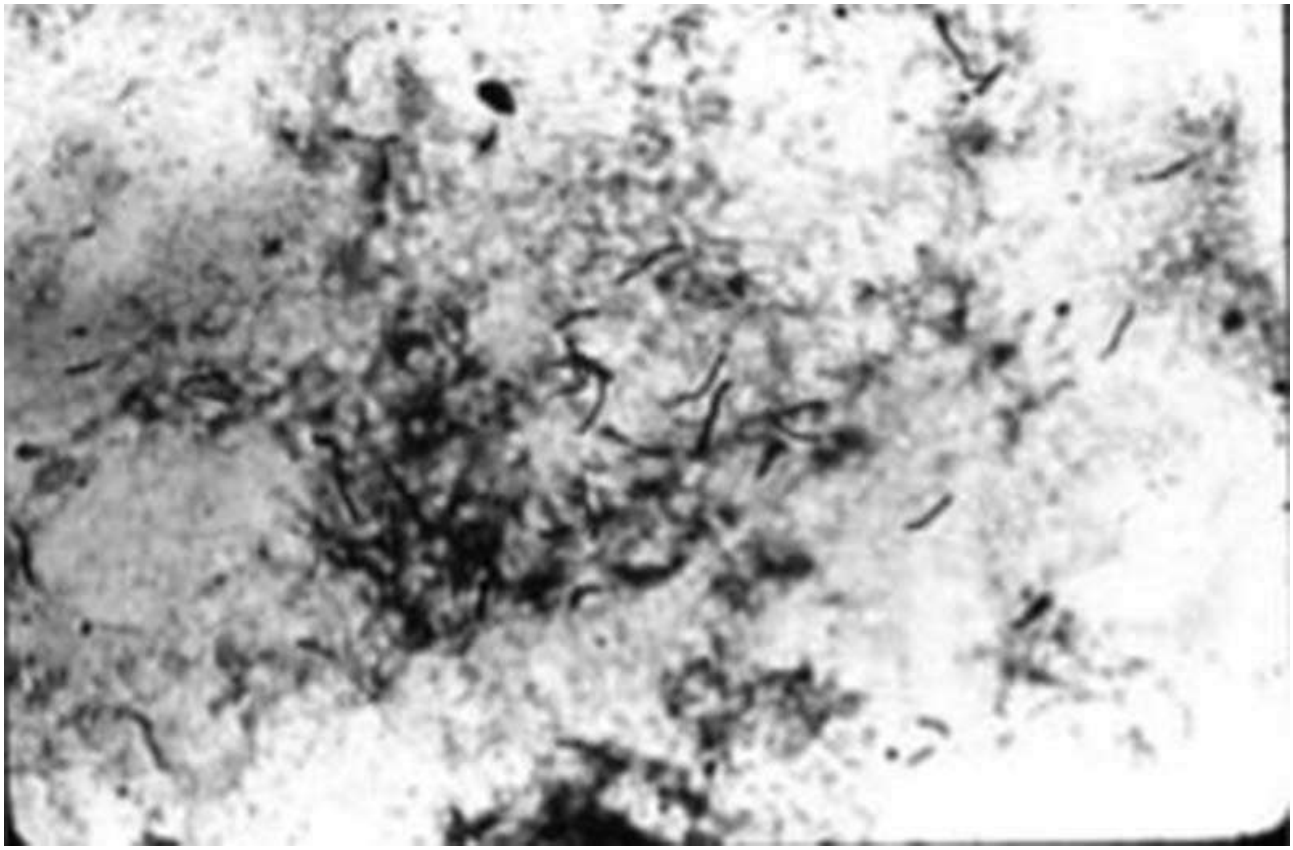


Figura 4-2. Microfotografía de *Mycobacterium tuberculosis* teñida con la técnica de Ziehl Neelsen.

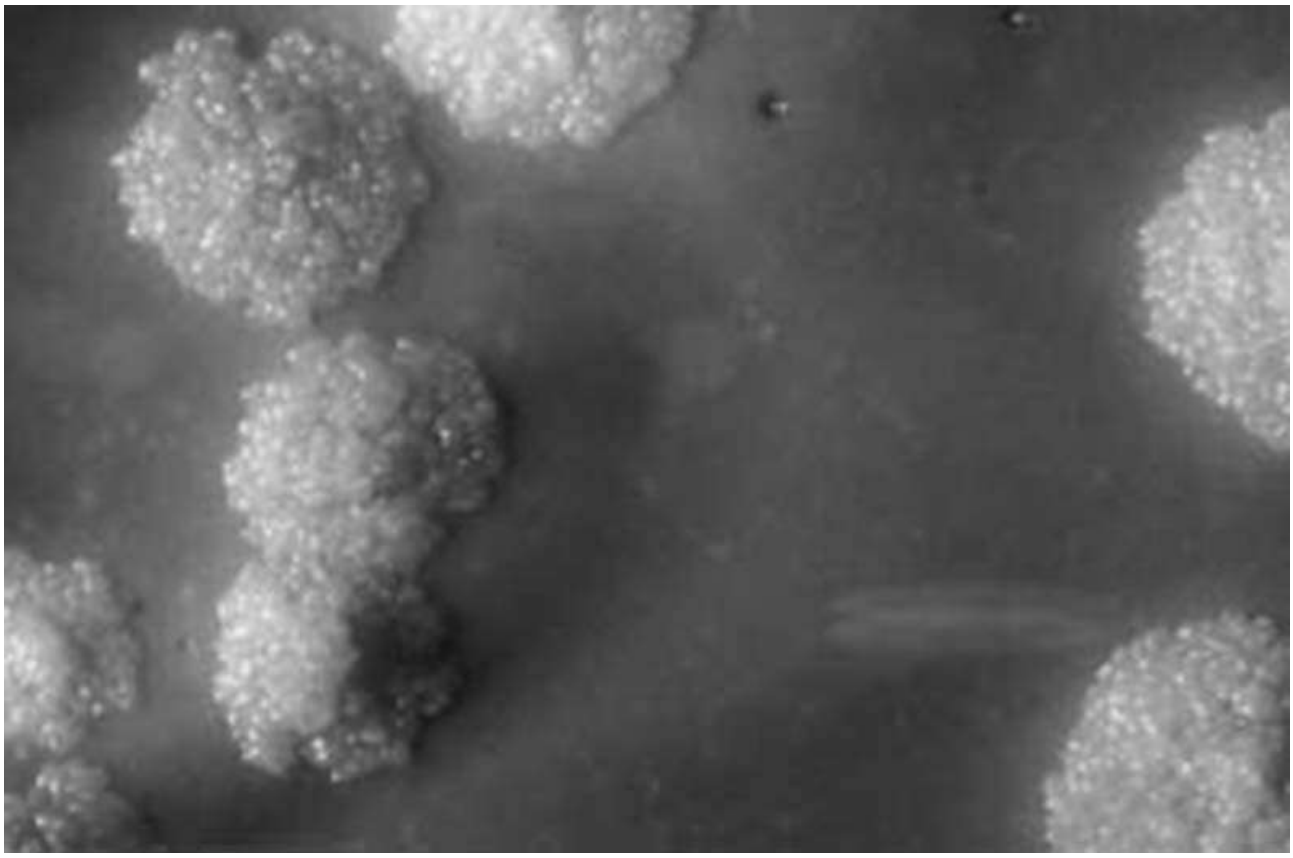


Figura 4-3. Morfología colonial de *Mycobacterium tuberculosis.*

Relación hospedero-parásito

Patogénesis y bases moleculares de la virulencia

M. tuberculosis, es el agente causal de **tuberculosis**, **enfermedad crónica** cuya infección se adquiere por la inhalación de partículas infecciosas en forma de aerosoles, que posteriormente alcanzan las vías aéreas terminales. La mayor parte de los bacilos sólo llegan hasta las vías respiratorias superiores para luego ser expulsados mediante mecanismos de protección inespecíficos. Sin embargo, una parte de ellos, alrededor de 10%, llega hasta los alvéolos, donde son fagocitados por los macrófagos alveolares. De esta interacción depende la evolución de la enfermedad.

M. tuberculosis, carece de exotoxinas y de endotoxinas. Las manifestaciones clínicas se deben a la respuesta del hospedero ante la presencia del bacilo, y el daño a una respuesta inflamatoria crónica, grave y no controlada, ocasionada por la presencia del bacilo, multiplicándose dentro de los macrófagos alveolares.

La unión de la bacteria al macrófago es el primer paso de la fagocitosis, y éste puede estar mediado por la bacteria opsonisada (anticuerpos o complemento) o no opsonisada. Dentro de las interacciones no opsonisadas se han implicado ciertos componentes de la pared bacteriana como el LAM, el cual puede unirse a receptores de manosa o al receptor para el lipopolisacárido (CD14) a través de la porción glucosilada de la molécula. Otras moléculas tipo lipomananas (*like lipomannan* LM) y fosfatidilinositol manósidos (PIM) pueden unirse a receptores tipo tool 2 (*toll-like receptor-2* TLR-2).

M. tuberculosis utiliza al macrófago como su hospedero, lo cual tiene dos implicaciones para su supervivencia. **Primera**, la unión a receptores: el macrófago como fagocito profesional, está dotado de varios receptores que facilitan la invasión de la bacteria. La interacción con los receptores de inmunoglobulinas y con los receptores tipo toll, estimula los **mecanismos de defensa**, mientras que la interacción de la bacteria con los receptores del complemento, promueven la **supervivencia de la bacteria dentro del macrófago.** La opsonización por complemento de *M. tuberculosis*, desempeña una función importante en la patogénesis de la enfermedad debido a que afecta la fusión fagosoma-lisosoma y permite la supervivencia de la bacteria dentro del fagosoma. La **segunda** consecuencia se relaciona con la supervivencia de la bacteria dentro del **fagosoma**, dotado de un ambiente adecuado para la eliminación de muchos microorganismos, *M. tuberculosis*, salva este obstáculo al detener al fagosoma en un estado temprano de maduración, y prevenir la fusión del fagosoma con el lisosoma. La maduración del fagosoma se promueve por el interferón γ (IF γ), el cual estimula mecanismos antimicobacterianos en los macrófagos; en especial, intermediarios de oxígeno reactivo (ROI) y de nitrógeno reactivos (RNI) **(cuadro 4-2).**

Cuadro 4-2 Factores de virulencia de *Mycobacterium tuberculosis* y su efecto biológico	
Factores virulencia	**Efecto biológico**

Adhesinas	La unión de la bacteria al macrófago es el primer paso de la fagocitosis y ésta es mediada por la bacteria opsonisada (anticuerpos y complemento) o no opsonisada. Dentro de las interacciones no opsonisadas participan componentes de pared como lipoarabinana (LAM) que se une a receptores de manosa o al receptor CD14; las "tipo lipomananas" (LM) y manósidos de fosfatidilinositol pueden unirse a receptores "tipo tool"
Previene la fusión fagosoma-lisosoma	La interacción de la bacteria con receptores del complemento promueve la supervivencia de la bacteria dentro del fagosoma, al detener la maduración del fagosoma y prevenir su unión con el lisosoma

Mecanismos del hospedero en respuesta a la infección

Durante la infección por *M. tuberculosis*, el balance entre la eliminación y supervivencia de la bacteria dentro del macrófago depende en gran medida del tipo y magnitud de la respuesta inmunológica. Una respuesta inmunológica mediada por linfocitos T ayudadores 1 (LTH-1) cuyas citocinas interleucina-12 (IL-12) e interferón-γ (IFN γ) activan la inmunidad celular, facilitan la eliminación de *M. tuberculosis* por los fagocitos, mientras que las citocinas como el factor de crecimiento transformante β1 (TGFβ1) y la IL-10, reducen la actividad de los macrófagos y disminuyen su capacidad fagocítica, favoreciendo la supervivencia de la bacteria dentro de estas células. En los macrófagos *M. tuberculosis* genera un incremento en la síntesis de mRNAs para varios genes proinflamatorios, en especial TNF-α que induce en los fagocitos la expresión de quimiocinas, en particular CCL-2, 3, 4, 5 y CXL9 y 10. Estas quimiocinas atraen células al sitio de infección y son importantes en la formación y mantenimiento del granuloma. Durante la infección se induce la apoptosis del macrófago, lo que se asocia con la muerte bacteriana. Es interesante que las cepas de micobacterias más virulentas pueden inducir altos niveles de moléculas antiapoptóticas Bcl-2, que prevén la apoptosis y de esta manera favorecen la supervivencia de *M. tuberculosis*.

El transporte de *M. tuberculosis* del pulmón a los ganglios linfáticos está mediado por células dendríticas y este paso está controlado por CCR5 y CCR7.

De dos a cuatro semanas después de la infección, la respuesta del hospedero ante *M. tuberculosis* se manifiesta como: una **respuesta de lesión hística**, la cual se debe a una reacción de hipersensibilidad retardada (*delayed-type hypersensitivity*, DTH) a diversos antígenos bacilares y destruye a macrófagos que albergan a *M. tuberculosis* en fase de multiplicación. Por otro lado se puede presentar una **reacción de activación de los macrófagos**, éste es un fenómeno mediado por células que activan a los macrófagos y les confieren la capacidad de digerir y destruir a las micobacterias. El equilibrio entre estas dos respuestas determinará la forma de tuberculosis que después se desarrollará.

Cuando se adquiere inmunidad específica contra *M. tuberculosis*, se acumulan los macrófagos activados en el sitio de la lesión primaria, esto da lugar a lesiones **granulomatosas** (tubérculos). Dichas lesiones están conformadas por macrófagos activados, linfocitos, células epitelioides y células gigantes y se puede contrarrestar la

proliferación de las bacterias dentro de los macrófagos. La respuesta del hospedero mediada por varios productos bacterianos, no sólo destruye a los macrófagos, sino que también causa una necrosis en el centro del **tubérculo**, donde los bacilos pueden seguir vivos, pero su proliferación queda inhibida debido a la escasa tensión de oxígeno y al pH bajo. En este momento, algunas lesiones pueden curar por **fibrosis** y **calcificación**.

La inmunidad celular en esta primera fase es esencial. Los LT activados rodean la lesión y participan en la eliminación de los bacilos sin provocar nuevas destrucciones hísticas. En el centro de la lesión, el material necrótico se asemeja al queso blanco (necrosis caseosa). Aunque se produzca la curación clínica, puede haber bacilos viables en la lesión que pueden permanecer ahí durante años o incluso durante toda la vida del paciente. Estas lesiones "curadas" del parénquima pulmonar o de los ganglios hiliares, suelen calcificarse más adelante.

En algunos casos, la respuesta de activación de los macrófagos es débil, lo que favorece la multiplicación de *M. tuberculosis* y provoca la destrucción de tejidos; la destrucción de parénquima pulmonar aumenta y se puede extender hasta paredes bronquiales y vasos sanguíneos. En el centro de la lesión el material caseoso se licúa, éste contiene tejido necrótico y bacilos, y durante un acceso de tos el tubérculo se rompe y la tos se acompaña del contenido del tubérculo y sangre (**hemoptisis**), dejando en su lugar un hueco al que se le denomina **caverna.** Dentro de las cavernas los bacilos se siguen multiplicando, se eliminan con la expectoración y pueden diseminarse a otros tejidos vía linfática o sanguínea.

Después de la infección por *M. tuberculosis*, los macrófagos alveolares liberan varias citocinas: interleucina 1 (IL-1) que participa en la inducción de **fiebre**, **mialgias** y **cefalea** entre otros; la IL-6 contribuye a la hiperglobulinemia, y el factor de necrosis tumoral α *(tumor necrosis factor,* TNF-α) favorece la **formación de granulomas** y varios efectos generales como **fiebre** y **pérdida de peso, astenia y adinamia.**

Anatomía patológica

El daño pulmonar está representado por un proceso inflamatorio crónico, generado por la multiplicación de *M. tuberculosis* dentro de los macrófagos alveolares, lo cual, permite la formación del granuloma. El bacilo provoca dos tipos de reacciones 1) **exudativa** que se caracteriza por inflamación aguda o subaguda con exudado o fluido y acumulación de leucocitos polimorfonucleares rodeando a la bacteria. En esta etapa el daño puede curar por resolución o evolucionar al tipo productivo; 2) **productiva** (granulomatosa) en este caso los macrófagos sufren una sorprendente transformación a células epitelioides para formar el tubérculo, lesión característica de esta enfermedad. En el centro de la lesión algunas de estas células pueden fusionarse para formar una o más células gigantes, con docenas de núcleos localizados en la periferia y bacilos vivos por lo común observados en el citoplasma. En el exterior de las células epitelioides (múltiples capas), el granuloma está cubierto por linfocitos y fibroblastos. La evolución del tubérculo es la necrosis, caseificación y probable rotura, dando lugar a una caverna.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

En el año de 2001, se informó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) de más de 3.8 millones de nuevos casos de tuberculosis (TB) que incluyeron todas las formas (pulmonar y extrapulmonar), 90% de los casos provenían de países en desarrollo. Sin embargo, se considera que ante el bajo nivel de detección y los informes incompletos, los casos informados sólo representan una parte de la realidad. Se ha calculado que en 2001, se presentaron a nivel mundial 8.5 millones de casos nuevos de TB, de los cuales 95% surgieron en países en desarrollo como Asia (cinco millones), África (dos millones), Oriente Medio (0.6 millones) y América Latina (0.4 millones). En México, la Dirección General de Epidemiología en 2006, informó 5 537 casos de TB en mujeres y 8 448 en hombres. Los estados con mayor número de casos fueron Baja California, Chiapas, Nuevo León, Tamaulipas y Veracruz.

El riesgo de enfermar después de adquirir la infección por *M. tuberculosis*, depende tanto de la predisposición natural a adquirir la enfermedad como de la eficacia de la respuesta inmunológica del hospedero. A las manifestaciones clínicas que aparecen inmediatamente después de la infección se les denomina **tuberculosis primaria** y se observan con frecuencia en niños de hasta cuatro años de edad, con frecuencia es asintomática y se autolimita. Cuando la infección se adquiere a edades más tardías, hay menor probabilidad de enfermedad, debido a que el sistema inmunológico logra su control, al menos de forma temporal. La mayoría de los individuos infectados que evolucionan hacia la tuberculosis, lo hacen en el primero o segundo año posinfección. En general se considera que alrededor de 10% de las personas infectadas terminarán con una tuberculosis activa; sin embargo, el riesgo aumenta en grado considerable en personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Otro factor de riesgo para adquirir la enfermedad, es la edad, la mayor incidencia se presenta en adolescentes e inicio de la edad adulta. En las mujeres se observa una incidencia máxima entre 25 y 34 años de edad. En este grupo, la incidencia es mayor en mujeres que en hombres; pero en edades más avanzadas esta relación se invierte.

Síndromes

La tuberculosis suele dividirse en **pulmonar** y **extrapulmonar**. Antes de la aparición del VIH, más de 80% de los casos de tuberculosis, era pulmonar; datos recientes indican que los pacientes con VIH, pueden presentar tuberculosis pulmonar y extrapulmonar o sólo extrapulmonar.

La tuberculosis puede ser primaria o secundaria

La **tuberculosis**, afecta en especial a los **pulmones**, pero puede diseminarse a otros órganos y causar daño.

La **tuberculosis primaria** afecta por lo común al pulmón y a menudo se localiza en los campos pulmonares medios e inferiores. En el hospital esta infección se presenta sobre

todo en niños o en individuos que no habían estado expuestos a *Mycobacterium tuberculosis*. En esta etapa la enfermedad puede variar desde pasar inadvertida hasta presentar manifestaciones clínicas de vías respiratorias y resolverse, o evolucionar agravando el cuadro clínico. En los individuos que resuelven la infección, el daño generado es leve. La lesión caseosa pasa a lesión fibrosa y ésta se calcifica dando lugar al complejo de Ghon, que se caracteriza por la calcificación del ganglio traqueobronquial correspondiente.

Si la infección evoluciona, aparece un exudado inflamatorio y se presenta un proceso tipo neumónico. A partir de este sitio los microorganismos se diseminan a los ganglios linfáticos regionales, y por vía sanguínea, a todo el organismo. En raros casos la primoinfección puede mostrarse como un cuadro clínico de tuberculosis generalizada y de no tratarse de forma adecuada, el paciente corre el riesgo de morir.

El inicio del cuadro clínico suele ser insidioso y se manifiesta por signos inespecíficos como malestar general, pérdida de peso, astenia, adinamia, tos, así como diaforesis nocturna. La producción de esputo es escasa, y éste suele ser purulento y con sangre.

La **tuberculosis secundaria**, como su nombre lo dice, se presenta en individuos que cursaron la primoinfección. Esta infección puede deberse a una reactivación de la infección primaria (endógena) o a una infección que provenga del exterior. El daño se localiza de preferencia en los vértices pulmonares. La infección secundaria puede afectar el aparato genitourinario, gastrointestinal, testículos, ovarios y la piel; en otras palabras todo el organismo.

En esta etapa se exacerba el cuadro clínico antes mencionado además de presentar hemoptisis.

El bacilo puede estar localizado en pulmón o diseminarse y producir daño en otros sistemas. En niños recién nacidos es común que la bacteria migre a cerebro y provoque una meningitis que con mucha frecuencia es mortal.

La evolución del padecimiento dependerá de un diagnóstico y tratamiento oportunos.

Tuberculosis extrapulmonar. La diseminación de *M. tuberculosis* se da por vía linfática o sanguínea y afecta todos los órganos en el siguiente orden de frecuencia: ganglios linfáticos, pleura, aparato genitourinario, huesos y articulaciones, meninges y peritoneo, aparato digestivo y corazón. Las formas extrapulmonares **menos frecuentes** son: coriorretinitis, uveítis, panoftalmia y conjuntivitis flictenular dolorosa por reacción de hipersensibilidad, otitis tuberculosa, otorrea y perforación del tímpano, así como tuberculosis nasofaríngea.

Diagnóstico

Microbiológico. El diagnóstico de tuberculosis por lo común se hace al demostrar la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en muestras de esputo o de contenido gástrico (contiene flemas deglutidas), utilizando el método clásico, como es la tinción con colorantes como la fucsina básica de Kinyoun o de Ziehl Neelsen, o técnicas más modernas como las fluorescentes, utilizando auramina-rodamina. Cuando se sospecha de tuberculosis pulmonar, el paciente debe recoger tres muestras de esputo, de preferencia por la mañana y enviarlas al laboratorio para realizar los ensayos correspondientes. El ensayo en lavado gástrico y en orina puede dar resultados falsos positivos, debido a que esos líquidos contienen micobacterias comensales; por lo que se recomienda realizar pruebas bioquímicas a estas bacterias.

Radiográfico. En una radiografía de tórax se observa una imagen típica de neumonía y presencia de cavernas, las que suelen afectar a uno o a ambos lóbulos superiores de pulmón. A menudo, los pacientes con signos radiográficos anormales compatibles con patología pulmonar (p. ej., cáncer broncógeno) deben someterse a una broncoscopia de fibra óptica acompañada de cepillado bronquial o de una biopsia transbronquial de la lesión sospechosa.

Inmunológico. Por medio de la intradermorreacción con tuberculina que es un "derivado proteínico purificado" (PPD) de *M. tuberculosis*. Esta prueba es específica para evaluar la respuesta inmunológica celular en un paciente infectado con *M. tuberculosis*; sin embargo, puede dar reacción cruzada con algunos otros microorganismos como infección con otras micobacterias o con algunos hongos como es el caso de *Histoplasma capsulatum*. La prueba se evalúa por una zona de induración de 10 mm o más de diámetro que aparece de 12 a 72 h posteriores a la aplicación del PPD. El PPD puede dar resultados falsos negativos en pacientes con tuberculosis fulminante y en aquellos con VIH.

Diagnóstico diferencial. El diagnóstico diferencial se hace con algunas especies de las micobacterias atípicas que causan infección en aparato respiratorio y con ciertas micosis profundas como es el caso de la histoplasmosis, coccidioidomicosis o con cáncer de pulmón.

Tratamiento

La mayoría de las micobacterias son resistentes a los antibióticos usados para tratar las demás infecciones bacterianas. En el caso de la tuberculosis el tratamiento eficaz exige el uso de al menos dos antimicrobianos para evitar generar resistencia durante el tratamiento y éste debe supervisarse por la autoridad correspondiente. Se emplea la combinación de isoniazida (INH) y rifampicina, aunque el tratamiento debe elegirse de acuerdo con los resultados de las pruebas de sensibilidad aplicadas al microorganismo **(cuadro 4-3).** En la actualidad el tratamiento para la tuberculosis se hace de acuerdo a las indicaciones de la Norma Oficial Mexicana.

Cuadro 4-3. Tratamiento primario acortado estrictamente supervisado

Fase intensiva	Diario, de lunes a sábado, hasta completar 60 dosis administración en una toma	
Fármacos Rifampicina Isoniazida Pirazinamida Etambutol	**Separados** (dosis) 600 mg 300 mg 1 500 mg a 2 000 mg 1 200 mg	**Combinación fija clave 2414** (presentación) 4 grageas de: 150 mg 75 mg 400 mg Clave 2405 (presentación)3 tabletas de: 400 mg
Fase de sostén	Intermitente, tres veces por semana, lunes, miércoles y viernes, hasta completar 45 dosis Administración en una toma	
Fármacos Isoniazida Rifampicina	**Separados** (dosis) 800 mg 600 mg	**Combinación fija clave 2415** (Presentación de 4 cápsulas) 200 mg 150 mg

Prevención y control

Dentro de las medidas de prevención y control se encuentran: localización temprana de los enfermos como principal fuente de infección; para efectuar tratamiento rápido y erradicar la infección.

Realizar estudios a las personas que están en contacto con un enfermo con tuberculosis y tratamiento en caso positivo.

Vacunas

La inmunización se realiza con el bacilo de Calmette y Guérin (BCG), una cepa bovina atenuada. Se aplica a individuos que no han estado en contacto con *M. tuberculosis*, para inducir una respuesta inmunológica protectora.

Si bien la vacuna con BCG previene contra la tuberculosis diseminada en recién nacidos (en especial tuberculosis meníngea y miliar), falla en la protección contra las formas más comunes de la enfermedad como es la tuberculosis pulmonar en los adultos. Sin embargo, 90% de los individuos infectados no desarrollan la enfermedad, esto quizá se deba a que la respuesta inmunológica inducida por la infección natural, es capaz de prevenir la enfermedad en la mayoría de los individuos infectados.

En la actualidad existen varias vacunas que se están probando para prevenir la tuberculosis: algunas de ellas son a partir de subunidades micobacterianas y las otras con la bacteria completa.

Micobacterias productoras de enfermedades parecidas a la tuberculosis

Características generales

A estas micobacterias también se les conoce como micobacterias no tuberculosas (NTM) o **micobacterias atípicas**, porque no tienen una capacidad de patogenicidad específica. Son diferentes de *M. tuberculosis*, debido a que la mayoría de estas bacterias son ubicuas y saprófitas. Algunas especies son consideradas como patógenos potenciales, capaces de producir enfermedades idénticas a la tuberculosis pulmonar como *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium kansasii* y el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC*)*. El agua y los aerosoles son quizá las principales fuentes de contaminación.

Estas bacterias tienen forma de bastón, son ácido-alcohol resistentes y se tiñen con fucsina básica o con fluorocromo; también se identifican por medio de sondas. Tanto *Mycobacterium kansasii* y *Mycobacterium avium* son fotocromógenas.

Mycobacterium kansasii

M. kansasii es una bacteria que forma colonias de color amarillo en presencia de la luz (fotocromógena). Las infecciones por *M. kansasii* generan un cuadro clínico semejante al de la tuberculosis pulmonar. También producen infecciones diseminadas, linfadenitis cervical e infecciones cutáneas. En pacientes con sida, la incidencia de enfermedad pulmonar por este bacilo se ha incrementado. La intradermorreacción con PPD puede ser positiva debido a una reacción cruzada con antígenos de *M. tuberculosis*.

Complejo de *Mycobacterium avium-intracellulare*

El complejo de *Micobacterium avium-intracellulare* es un grupo de micobacterias acidorresistentes (no cromógenas), con un crecimiento un poco más rápido que *M. tuberculosis,* poseen diferentes serotipos, de los cuales unos infectan a aves (rara vez a los humanos) y otros a mamíferos, dentro de éstos se incluye al humano. Se encuentran en el suelo y agua, y su distribución es mundial. En EUA, ocupan el segundo lugar en relación con *M. tuberculosis* en cuanto a importancia y frecuencia de las enfermedades que producen.

El complejo *M. avium-intracellulare* está presente en la naturaleza en cantidades más bajas que otras especies, por lo que sorprende que la mayoría de las micobacterias que infectan al hombre se deban a este complejo: la frecuencia puede alcanzar hasta 90% en personas seropositivas.

Aspectos clínicos

La infección más frecuente en el humano es la enfermedad cavernosa pulmonar, asociada a menudo con bronquitis crónica y enfisema. La mayoría de las personas infectadas son varones caucásicos, de 50 años de edad o más. También presentan linfadenitis cervical, osteomielitis crónica e infecciones renales y cutáneas. Los microorganismos de este grupo son mucho más resistentes a los fármacos antituberculosos que la mayor parte de las otras especies del género, y se ha encontrado que a menudo se requiere tratamiento con tres o cuatro antifímicos, y en ocasiones se debe complementar con tratamiento quirúrgico.

Las infecciones por *M. avium-intracellulare*, antes consideradas poco frecuentes, tienden a diseminarse y en la actualidad son las más frecuentes en pacientes con sida. El cuadro clínico se caracteriza por una pérdida de peso progresiva, fiebre intermitente, escalofríos, diaforesis nocturna y diarrea. Desde el punto de vista histológico se dificulta la formación de granuloma y se encuentran agregados de macrófagos espumosos que contienen bacilos ácido-resistentes en gran número.

Aspectos epidemiológicos

El estado inmunológico del individuo determina la evolución de la enfermedad. En los últimos decenios la incidencia de micobacteriosis se ha incrementado a causa del virus de la inmunodeficiencia humana.

Desde 1982, la frecuencia de enfermedades atribuidas a estas micobacterias no tuberculosas aumentó, en especial en pacientes con sida, enfermedades inmunocomprometidas como cáncer, trasplante de órganos o administración de fármacos inmunosupresores.

Síndromes

Enfermedad pulmonar

Ciertas especies de las micobacterias NTM, causan enfermedad pulmonar progresiva crónica tanto en individuos sanos como en los que cursan con una neumonía primaria. Las especies que con mayor frecuencia causan enfermedad pulmonar en países desarrollados son: el complejo MAC (en particular *M. intracellulare*), seguido por *M. kansasii*. El cuadro clínico puede semejarse al de una tuberculosis pulmonar de evolución lenta.

Otras micobacterias que pueden producir un cuadro pulmonar son: *M. bovis*, *M. africanum*, *M. abscessus*, *M. xenopi*, *M. malmoense, M. simiae*, *M. szulgai*.

En individuos sanos la infección puede manifestarse con tos crónica, disnea y fatiga; pocas veces hay fiebre. Dentro de los datos radiográficos, se observa la formación de nódulos solitarios o múltiples, neumonitis crónica, bronquiectasia, formación de cavidades o una combinación de estos signos.

Complicaciones

Diseminación de la enfermedad: los sujetos con deficiencias en la inmunidad celular (en particular aquellos en fase avanzada de la enfermedad por VIH) están propensos a sufrir la forma diseminada de la enfermedad por NTM. Otros trastornos que predisponen a este síndrome son la corticoterapia o el uso de otros agentes inmunosupresores (como en el trasplante de órganos), linfoma, leucemia y trastornos hereditarios en la producción y función del IFN-γ.

Mycobacterium avium y Mycobacterium kansasii, son las especies que con mayor frecuencia se aíslan de pacientes con enfermedad diseminada.

Diagnóstico

Para diagnosticar e implementar el tratamiento, el médico debe considerar criterios clínicos, radiográficos y microbiológicos. Para el diagnóstico microbiológico se recomienda tomar como muestra biológica esputo, sangre o muestra del órgano dañado y realizar un **cultivo** para su posterior identificación. Los métodos convencionales para identificar micobacterias incluyen observación de la tasa de crecimiento, morfología de las colonias, pigmentación y perfiles bioquímicos. La identificación de la bacteria se realiza de preferencia con sondas de DNA específicas. La tasa de crecimiento diferencia a las de crecimiento rápido (siete días) de las de crecimiento lento (6 a 12 sem). La pigmentación de las colonias las clasifica en **fotocromógenas** a las bacterias que producen pigmento al contacto con la luz pero no en la oscuridad; **escotocromógenas** a las que desarrollan pigmento en la oscuridad y **no cromógenas** a las que no producen pigmento o las colonias de color amarillo naranja ligero.

Tratamiento

El tratamiento recomendado en la enfermedad pulmonar consiste en la administración diaria de etambutol y rifabutina, además de un macrólido (que puede ser claritromicina diario o azitromicina tres veces por semana). En individuos con enfermedad extensa o cavitaria se deberá analizar la posibilidad de añadir estreptomicina en los primeros dos meses. Al parecer la rifabutina tiene efectos colaterales graves, por lo que se recomienda sustituirla por una fluoroquinolona, aunque son escasos los datos clínicos respecto a dicha opción.

De ser positivo el cultivo de esputo en pacientes que reciben tratamiento a base de macrólidos, se recomienda continuar éste durante un mínimo de 12 meses, después de que los cultivos sean negativos; habrá que ampliar el tratamiento con otros esquemas por 24 meses. La extirpación quirúrgica es una opción con enfermedad delimitada que no toleran ni mejoran con múltiples fármacos.

Tratamiento para enfermedad pulmonar

Claritromicina: 500 mg; o azitromicina: 600 mg, tres veces por semana; etambutol: 15 mg/kg/día; rifabutina: de 150 a 300 mg/día; de incluir estreptomicina: 500 a 1 000 mg dos o tres veces por semana en los primeros dos meses. Este tratamiento se debe administrar durante 18 meses o incluso 12 meses después de la conversión del cultivo de esputo.

Tratamiento para enfermedad diseminada

Claritromicina: 500 mg vía oral, o azitromicina: 500 mg/día, tres veces por semana y etambutol: 15 mg/kg/día. Tratar cuando sea positivo el cultivo de MAC en sangre o se aísle algún MAC de un sitio por lo común estéril. Continuar con la prevención secundaria.

Streptococcus pneumoniae

Características generales

Streptococcus pneumoniae es un coco grampositivo, capsulado, α-hemolítico, catalasa negativo y optoquina positivo, contiene alrededor de 2 200 genes, de los cuales se desconoce su función en muchos casos **(figura 4-4)**. Presenta forma lanceolada y se caracteriza por su agrupación en pares o en cadenas cortas. Tiene una pared de peptidoglucano que rodea a la membrana citoplasmática. El peptidoglucano provee a la bacteria de una rigidez estructural (permite el mantenimiento de la presión interna) y de un espacio para la interacción con otras macromoléculas extracitoplasmáticas tales como proteínas o glucanos. Un grupo de moléculas que protruyen a través de la capa de pared son los ácidos teicoicos, de los cuales uno se extiende a través de la cápsula, es específico de especie y se le denomina sustancia C (no tiene relación con los carbohidratos de la clasificación de R. Lancefield) y el otro, se encuentra unido de forma covalente a los lípidos de la membrana plasmática. El polisacárido C precipita una fracción de globulinas séricas (proteína C reactiva, PCR). La PCR se encuentra en bajas concentraciones en personas sanas, pero se eleva en pacientes con enfermedades inflamatorias agudas. El ácido teicoico unido a los lípidos bacterianos de la membrana citoplasmática recibe el nombre de antígeno F debido a que cruza con los antígenos de Forssman de las células de mamíferos. El neumococo y un limitado número de otras bacterias poseen residuos de colina asociados con el ácido teicoico y lipoteicoico. Estas moléculas de colina se utilizan como ancla de proteínas adicionales para que ciertas proteínas sean expuestas en la superficie del microorganismo. Todas las cepas virulentas tienen cápsula, compuesta por polímeros de polisacáridos que son mezclas complejas de monosacáridos, oligosacáridos, y en ocasiones otros componentes. La composición de la cápsula es única y esto define antigénicamente a cada uno de los 90 serotipos de *S. pneumoniae*.

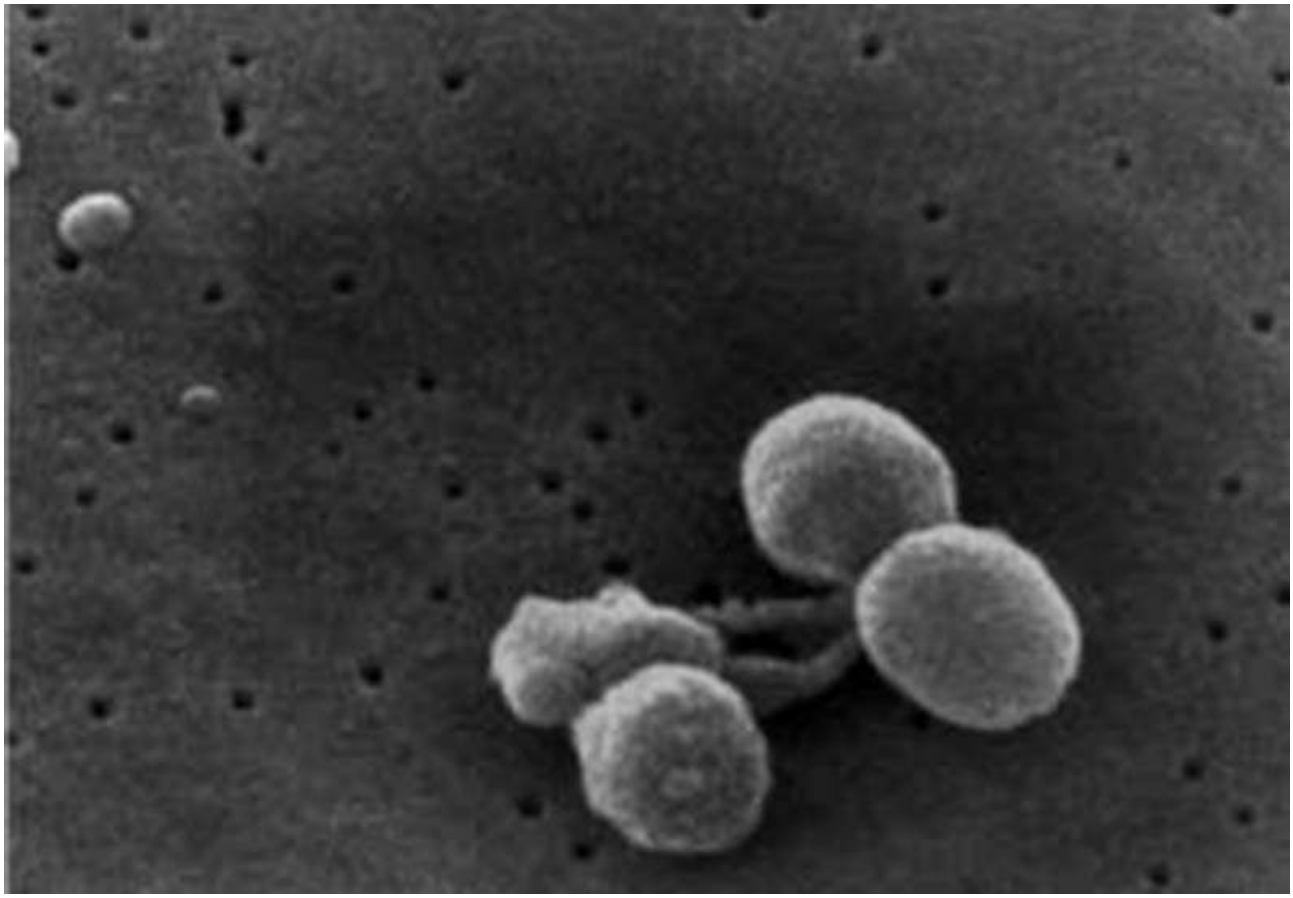


Figura 4-4. Micrografía de barrido de *Streptococcus pneumoniae.* Tomado de *Centers for Disease Control and Prevention,* Janice Carr. http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=9996

Relación hospedero-parásito

Patogénesis y bases moleculares de la virulencia

S. pneumoniae es un patógeno que afecta a los humanos, coloniza el aparato respiratorio superior y en condiciones normales se desarrolla en nasofaringe. Causa daño cuando se alteran las condiciones fisiológicas del aparato respiratorio superior, lo que favorece un incremento en la multiplicación y una posterior **diseminación**. Dentro de los factores de virulencia están las **adhesinas de superficie** que le permiten la **colonización,** la **cápsula** que protege a *S. pneumoniae* de la **fagocitosis**, por lo que se considera como el principal **factor de virulencia,** ya que permite al neumococo sobrevivir y multiplicarse, y por **contigüidad** diseminarse a epitelio de **pulmones**, senos paranasales, así como oído medio. Al llegar a pulmones, el neumococo causa **neumonía.**

Una vez que el microorganismo llega a los pulmones, se liberan factores quimiotácticos tanto por las bacterias como por las células del hospedero que amplifican la respuesta inflamatoria: la pared bacteriana (N-formil metionina más otros tres aminoácidos) son quimioatractantes para células fagocíticas. El peptidoglucano también tiene la capacidad de estimular la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1, factor de necrosis tumoral α (TNF α), e IL-6, que a su vez activan una secuencia de mediadores de la inflamación. Componentes estructurales del neumococo, como el ácido teicoico, sustancia C, y peptidoglucano, activan la vía alterna del complemento; mientras que la interacción de estructuras bacterianas con anticuerpos activan la vía clásica, lo que da lugar a que se liberen moléculas con función **quimioatractante**: C5a; de **anafilotoxinas**: C3a y C5a, que estimulan la liberación de sustancias vasoactivas en mastocitos; de **opsoninas**: C3b, que se unen a las bacterias y favorecen la fagocitosis. Las interleucinas y las **quimiocinas** también atraen a células fagocíticas. Las quimiocinas son proteínas que dirigen a las células hasta el foco de infección para luego activarlas.

Mecanismos moleculares del hospedero en respuesta a la infección

Los mecanismos de protección del hospedero son **específicos** e **inespecíficos**. En las infecciones de vías respiratorias los **inespecíficos** comprenden: la continuidad de las mucosas, flujo laminar que a través de las capas mucosas filtra el aire inspirado; reflejo glótico; reflejo tusígeno; estornudo; movimiento ciliar del epitelio; moco; IgA presente en mucosas y fagocitos. Estos mecanismos se ven afectados por infecciones virales respiratorias, enfermedad pulmonar crónica o insuficiencia cardiaca que predisponen a la aparición de **neumonía neumocócica**.

Los anticuerpos dirigidos contra la cápsula, confieren la mejor protección **específica** contra el neumococo, estos anticuerpos aparecen después de la infección neumocócica o aplicación de vacunas.

Una vez que el microorganismo rebasa los mecanismos de protección inespecífica del hospedero y se disemina a pulmón, tanto productos bacterianos como del hospedero participan en la atracción de células al sitio de infección. Las **quimiocinas** son proteínas

que dirigen a las células hasta el foco de infección para luego activarlas. Las quimiocinas y el TNF α activan la expresión de selectinas y moléculas de adhesión (ICAM-1) en leucocitos y células endoteliales que cubren los vasos sanguíneos cercanos al sitio de infección. Los neutrófilos se unen a las adhesinas del endotelio y "ruedan" sobre éstas hasta encontrar el sitio para atravesar el vaso, salir y llegar al foco de infección. Las sustancias vasoactivas producen salida de líquido, moléculas y células de los vasos sanguíneos, y esto da lugar al **edema. En** esta patología, el edema se presenta en bronquios, bronquiolos y alvéolos pulmonares y participa de manera importante en la generación de **estertores**, **dificultad para respirar** y **dolor torácico**. Tanto los neutrófilos como los macrófagos al fagocitar a las bacterias, liberan interleucina 1, que en hipotálamo anterior actúan sobre el centro termorregulador **incrementando la temperatura**. La tos se acompaña de expectoración purulenta o herrumbrosa. El esputo **purulento** (de color amarillo o verdoso) se debe a la presencia de bacterias y células del hospedero (neutrófilos, macrófagos, linfocitos y células epiteliales entre otras). El esputo **herrumbroso** quizá se deba a la lisis de eritrocitos por la neumolisina.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

S. pneumoniae coloniza nasofaringe, se ha aislado de 5 a 10% en adultos sanos y de 20 a 40% en niños sanos. Los neumococos se propagan de persona a persona, a través de gotitas de saliva. Las guarderías han constituido uno de los principales lugares de diseminación, sobre todo de cepas resistentes a la penicilina como son los neumococos serotipos 6B, 14, 19F, 23F. Entre los adultos los brotes se relacionan con hacinamiento como en el caso de cuarteles militares, cárceles y albergues de personas sin hogar.

La neumonía neumocócica es más frecuente en la infancia y en la vejez. Dentro de los factores predisponentes además de las infecciones virales, se incluye alcoholismo, malnutrición, enfermedad pulmonar crónica de cualquier tipo, tabaquismo, infección por el VIH y diabetes mellitus, entre otras.

Síndrome neumónico: *S. pneumoniae,* sigue siendo el agente causal más probable de neumonía extrahospitalaria, el paciente frecuentemente acude al médico cuando ya está instalado el cuadro neumónico con antecedentes de una enfermedad preexistente (por lo común viral) que ha empeorado. De haber padecido una infección viral, el paciente habrá cursado con coriza, tos no productiva, estornudos y febrícula. Cuando la neumonía comienza, se agrava el cuadro clínico. La temperatura se eleva de 38.9 hasta 39.4 °C o más. La tos se vuelve productiva con esputo purulento y en ocasiones hemático (herrumbroso). Manifiesta dificultad para respirar, estornudos y dolor torácico; a la auscultación se escuchan estertores. En la neumonía suele haber dolor de tipo pleurítico con extensión del proceso inflamatorio hasta la pleura visceral; de persistir este dolor, en particular después de dos días de tratamiento, se debe sospechar de un empiema.

Complicaciones

La complicación más frecuente de la neumonía neumocócica es el **empiema.** Un porcentaje considerable de pacientes, presenta líquido en el espacio pleural, pero este derrame paraneumónico se considera como una reacción inflamatoria a la infección limitada al pulmón y de remisión espontánea. Cuando las bacterias alcanzan la cavidad pleural, se produce un **empiema**. Esto es, presencia de **material purulento** en el espacio pleural, en el cual a la tinción de Gram se observan bacterias grampositivas de forma lanceolada y que se agrupan en cadenas. En este caso se debe realizar un drenaje completo o toracotomía dependiendo de la gravedad del caso.

En los ancianos la enfermedad suele ser insidiosa y no sugiere neumonía. Algunos ancianos padecen tos, sin esputo ni fiebre y sólo manifiestan cansancio y confusión. En otros casos predominan náusea, vómito y diarrea, lo que sucede hasta en 20% de los casos de neumonía neumocócica.

Diagnóstico

Diagnóstico microbiológico: el diagnóstico de neumonía neumocócica se basa en el aislamiento e identificación de *S. pneumoniae* de la muestra biológica la que puede ser de esputo, lavado bronquial o material purulento del empiema. La identificación se realiza mediante cultivo, tinción de Gram, pruebas bioquímicas y sensibilidad a antibióticos.

Los estudios de gabinete apoyan el diagnóstico, dentro de los cuales están radiografía, resonancia magnética y biometría hemática, entre otros.

Diagnóstico diferencial: *S. pneumoniae* es el agente causal de la **neumonía neumocócica**, el diagnóstico diferencial debe hacerse con otros microorganismos como son *H. influenzae, Moraxella catarrhalis, S. pyogenes, Staphylococcus aureus, Neisseria meningitidis, Legionella, M. tuberculosis, Mycoplasma, Chlamydia pneumoniae y Pneumocystis.*

Tratamiento

Amoxicilina 40 mg/kg/día, administrada por vía oral, dividida en tres tomas al día, por 10 días. De existir informes de resistencia en cepas de *S. pneumoniae* en la comunidad, las dosis de amoxicilina se incrementan a 80 mg/kg/día, administradas por vía oral, divididas en dos tomas al día, por 10 días.

En pacientes alérgicos se recomienda, azitromicina o claritromicina, en dosis de 250 mg cada 6 h, vía oral, durante 10 días.

Ceftriaxona 1 g cada 12 a 24 h, cefotaxima 1 a 2 g cada 6 a 8 h, quinolonas (gatifloxacina) 400 mg diarios.

En caso de resistencia administrar fluoroquinolonas o un cetólido.

La clindamicina resulta útil en 90% de los casos y doxiciclina, azitromicina o claritromicina en 70% de los casos. Puesto que 33% de las cepas ha mostrado resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol, esta combinación ya no es recomendable.

Resistencia. Se ha informado un rango variado de resistencia de cepas de *S. pneumoniae* a la penicilina. En EUA se publicó que alrededor de 10% de las cepas con resistencia intermedia y cerca de 1% de las cepas estudiadas presentaban alta resistencia a este antibiótico. El porcentaje puede incrementarse en cepas aisladas de niños de guarderías u orfanatorios. En la actualidad se informa que el neumococo está adquiriendo resistencia a eritromicina, trimetoprim/sulfametoxazol y cloranfenicol.

Prevención y control

La prevención de las infecciones por *S. pneumoniae* se hace mediante la aplicación de vacunas contra el microorganismo. La prevención de las infecciones por *S. pneumoniae* se hace mediante la aplicación de vacunas contra el microorganismos, como son las vacunas **Pneumovax** y **Prevenar**.

Bordetella pertussis

Características generales

Bordetella es una bacteria que tiene forma de cocobacilo, aerobio estricto, gramnegativo, muy pequeño (0.2 a 0.5 x 1 µm) se agrupa en pares **(figura 4-5).** Para crecer requiere un medio especial complementado con nicotinamida y otros aditivos como carbón. Aun bajo las mejores condiciones su crecimiento es lento y se requiere de tres a siete días para lograr su aislamiento.

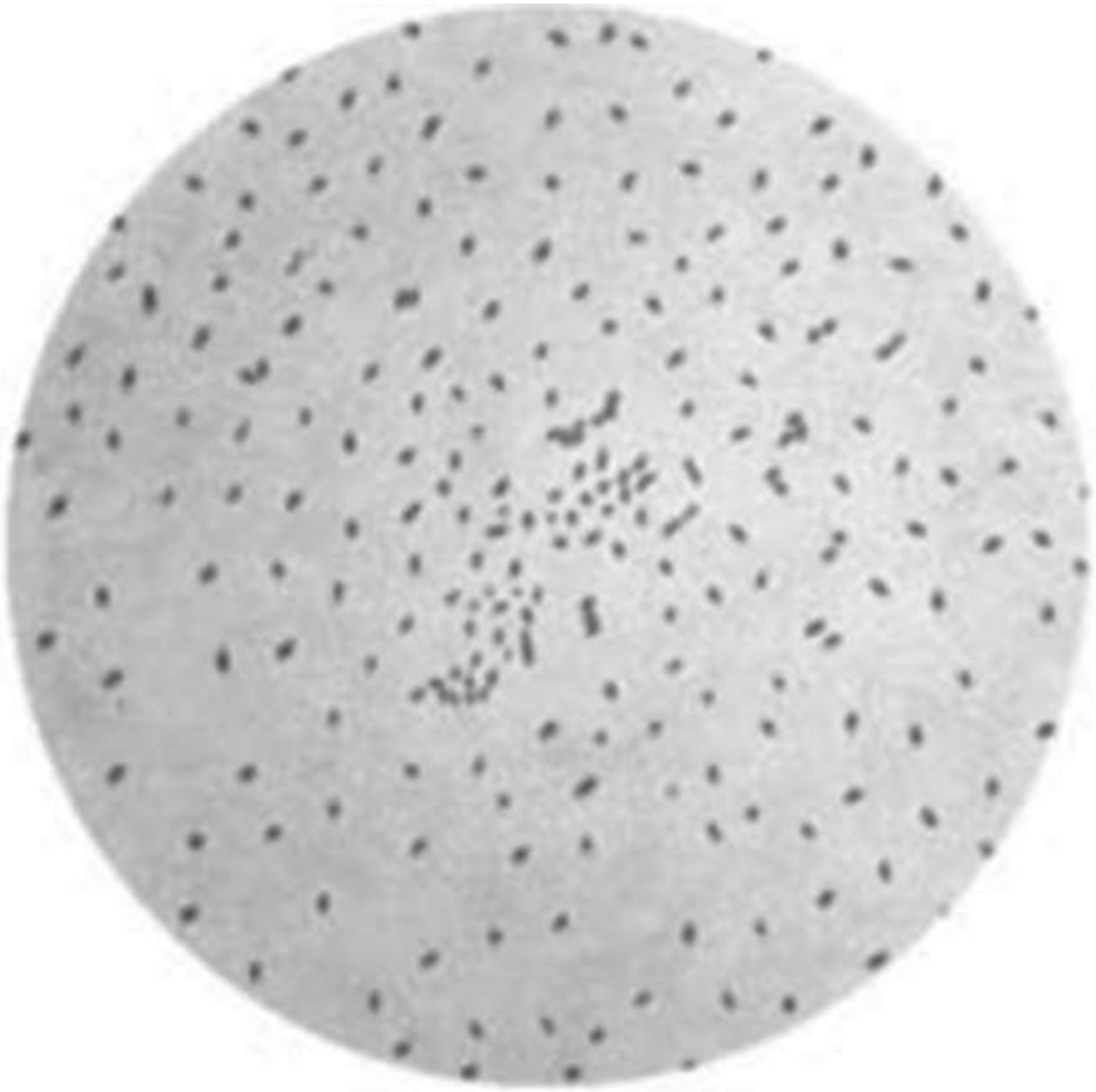


Figura 4-5. Microfotografía de *Bordetella pertussis* teñida con tinción de Gram. *Tomado de Centers for Disease Control and Prevention,* 1979. http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=2121

La pared celular tiene la estructura típica de las bacterias gramnegativas, aunque el polisacárido de membrana externa es diferente al de otras bacterias gramnegativas, tanto en su estructura como en la actividad biológica. En la superficie de la bacteria se localiza

una proteína en forma de bastón denominada **hemaglutinina filamentosa** (**Fha**), que se une a los eritrocitos. La Fha también interacciona con las integrinas de otras células como células epiteliales y macrófagos. De igual manera en la superficie bacteriana se localizan los ***pilis*** y en la membrana externa se encuentra la proteína **pertactina.**

En la actualidad se reconocen siete especies, y sólo tres de ellas causan daño a los humanos: *B. pertussis,* agente responsable de la tos ferina, *B parapertussis*, causante de una forma más leve de tos ferina y *B. bronchiseptica*, responsable de una enfermedad respiratoria en otras especies animales (perro, cerdo) y de forma ocasional, de síntomas parecidos a la tos ferina en el humano.

Relación hospedero-parásito

Patogénesis y bases moleculares de la virulencia

B. pertussis (*per*: muy intenso; *tussis*: tos; tos muy intensa) es el agente causal de la tos ferina, infección que afecta a vías respiratorias superiores. Los principales factores de virulencia de *B. pertussis* se pueden agrupar en **adhesinas** y **toxinas** (exotoxinas y endotoxinas). La **adherencia** de la bacteria al epitelio ciliar está mediada por las adhesinas: proteína **pertactina** (proteína P69 debido a que la forma activa es una molécula de 69 kDa de peso molecular), la **toxina pertussis** y la **hemaglutinina filamentosa** que es una proteína grande (220 kDa) y en sus dominios de unión a integrinas de membranas de células respiratorias ciliadas, contiene arginina, glicina y ácido aspártico. También se une al receptor CR3 que es una glucoproteína presente en la superficie de los macrófagos. Esta interacción desencadena la captación fagocítica de las bacterias sin iniciar un estallido oxidativo, lo cual permite la supervivencia y multiplicación de la bacteria dentro del macrófago. *B. pertussis* produce dos tipos de **fimbrias** (FIM) lo que da lugar a dos serotipos, serotipo 2 y serotipo 3, las fimbrias también participan en la adherencia. Algunas cepas producen los dos tipos de fimbrias, otras sólo uno o ninguno. Esta proteína parece estar involucrada específicamente en la colonización de la tráquea.

Dentro de las **toxinas** de *B. pertussis,* la mayoría son proteínas, excepto el LPS, denominado también endotoxina y la citotoxina traqueal, la cual es un fragmento de la pared celular bacteriana. Las tres toxinas más importantes son la toxina pertussis (PTX), la toxina adenilato ciclasa y la toxina dermonecrótica.

La **toxina pertussis** está formada por cinco subunidades, denominadas S1 a S5. Las subunidades S2 a S5 forman la molécula **B** de la toxina, la cual es responsable de la interacción de la toxina con el receptor de la célula blanco. La subunidad S1, también llamada promotor **A**, tiene actividad enzimática y es responsable de la mayoría de los efectos biológicos. La subunidad **B** se une los receptores de las células blanco para que luego ingrese la subunidad **A** al citosol. La subunidad S1 de *B. pertussis* tiene actividad de ribosilasa de adenosina (ADP) para las proteínas G localizadas en la membrana celular (proteínas reguladoras de unión a nucleótidos de guanina). Estas proteínas regulan la actividad de la adenilato ciclasa. La toxina pertussis, inactiva $G_{i\alpha}$, la proteína inhibidora que controla la actividad de la adenilato ciclasa. La expresión incontrolada de la enzima conlleva a un incremento en las concentraciones de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), lo que altera la función celular, ello genera un aumento de las secreciones respiratorias y producción de mucosidad característica de la fase paroxística de la tos ferina. En los fagocitos disminuye la quimiotaxis, el englobamiento, explosión oxidativa y destrucción de la bacteria.

La **citotoxina traqueal** (**TCT**) es un monómero del peptidoglucano que tiene una afinidad específica por las células del epitelio ciliado respiratorio. A bajas concentraciones inhibe el movimiento ciliar, y a concentraciones más elevadas produce destrucción de las células. La citotoxina traqueal interfiere con la síntesis de ácido desoxirribonucleico

(DNA), por lo que impide la regeneración de las células dañadas. Este proceso altera los mecanismos de aclaración y limpieza del árbol respiratorio y da lugar a la tos característica de la tos ferina. La toxina también estimula a los macrófagos y éstos liberan IL-1, la cual induce en hipotálamo la producción de fiebre.

La **adenilciclasa/hemolisina** es una toxina que cataliza la conversión del trifosfato de adenosina (ATP) a AMPc a niveles superiores a lo que ocurre con los mecanismos normales. Cabe mencionar que después de ingresar a la célula, requiere ser activada por la calmodulina, calmodulina (proteína fijadora de calcio). Esta toxina es hemolítica e interfiere con funciones como señalamiento celular, quimiotaxis, generación de superóxido y actividad microbicida de las células fagocíticas.

La **toxina dermonecrótica** (**DNT**) es una toxina termolábil que se considera puede contribuir al daño de la mucosa respiratoria.

El **lipopolisacárido** (**LPS**) de *B. pertussis* puede actuar de forma sinérgica con otras toxinas como con la TCT o con la toxina pertussis. *B. pertussis* contiene dos clases de LPS, LPSI y LPSII, las cuales difieren en sus moléculas de polisacáridos. Sin embargo, el papel de estas diferencias estructurales en la patogénesis, aún no se conoce.

Si bien el LPS de *Bordetella* es diferente al de las bacterias entéricas, tiene actividades similares al de éstas, y aun cuando todas las especies de *Bordetella* producen LPS**,** su estructura difiere entre especies **(cuadro 4-4)**

Cuadro 4-4. Factores de virulencia de *Bordetella pertussis* y su efecto biológico

Factores virulencia	**Efecto biológico**
Adhesinas	
Hemaglutinina filamentosa (Fha)	Adhesina dominante requerida para la colonización traqueal, se une a los glucolípidos de la membrana de las células ciliadas; se une a CR3 de los fagocitos e inicia la fagocitosis; altamente inmunogénica; componente primario de las vacunas acelulares
Fimbrias (FIM)	Estructuras filamentosas de la superficie celular; se requieren para la persistencia de la colonización traqueal; componente de algunas vacunas acelulares
Pertactina (proteína P69, PRN)	Media la unión a células eucarióticas e incrementa la inmunidad protectora
Toxinas *pertussis* (PT)	Toxina A-B, la subunidad S2-S5 se une a los glucolípidos en la superficie de células del epitelio respiratorio
Toxinas	
Toxina *pertussis* (PT)	Toxina A-B, la subunidad S1 inactiva G_{1a}, la proteína que controla la actividad de adenilato ciclasa, su expresión incontrolada origina un incremento de AMPc; la toxina inhibe la muerte por fagocitosis y la migración de los monocitos; responsable de la linfocitosis asociada a la enfermedad; componente primario de las vacunas *pertussis*
Adenilato ciclasa/hemolisina (CyaA)	Toxina con actividad dual; aumenta el valor intracelular de la adenilato ciclasa; inhibe la muerte bacteriana por fagocitosis y la migración de los monocitos

Toxina dermonecrótica (DNT)	Produce lesiones cutáneas o reacciones fatales en modelos animales. En el humano se desconoce su función
Citotoxina traqueal (TCT)	Es un fragmento de peptidoglucano causa hinchamiento de mitocondrias, rompe uniones intercelulares; daña los cilios e induce producción de IL-1a
LPS	Posee dos moléculas distintas de LPS; activa la vía alterna del complemento y estimula la producción de citocinas. Su participación en la enfermedad se desconoce

Mecanismos moleculares del hospedero en respuesta a la infección

Bordetella pertussis es un patógeno exclusivo del humano, la vía de entrada es la respiratoria y tiene tropismo por el epitelio ciliado de bronquios, al cual se adhiere. La adherencia está mediada por las adhesinas Fha, *pili*, pertactina y subunidades de unión de la toxina de la toxina *pertussis*. Una vez adheridas, las bacterias se multiplican, colonizan el epitelio de vías respiratorias superiores y producen los diferentes factores de virulencia (toxinas). Los productos bacterianos inmovilizan los cilios y se continúa con una secuencia de acontecimientos que llevan a la destrucción de las células epiteliales. El daño se debe de manera importante a la acción de las toxinas dermonecrótica, adenilato ciclasa y traqueal.

Se desconoce en gran medida la patogénesis de la tos ferina. No se sabe con precisión qué es lo que desencadena la tos paroxística que es la característica patognomónica de la enfermedad.

Dentro de los efectos sistémicos de la toxina pertussis están: linfocitosis, alteraciones hormonales como incremento en la producción de insulina (lo que da lugar a hipoglucemia), aumento en la sensibilidad a la histamina (genera permeabilidad vascular, hipotensión y choque).

Aspectos clínicos y epidemiológicos

La tos ferina es una enfermedad muy contagiosa, con tasas de afección de 80 a 100% en personas no vacunadas y de 20% en población inmunizada; afecta de preferencia a niños en edad preescolar o escolar, aunque también es frecuente en adolescentes y adultos. La infección se distribuye en todo el mundo y se producen brotes cíclicos cada tres a cinco años (un patrón que ha persistido a pesar de la inmunización generalizada). La tos ferina se presenta en todos los meses del año, aunque en EUA la actividad de la tos ferina alcanza su máximo en verano y otoño.

Después de la implementación de los programas de vacunación masiva en el decenio de 1940-49, la incidencia de la tos ferina ha disminuido en EUA desde unos 250 000 casos al año hasta bastante menos de un caso por 100 000 habitantes. Sin embargo, a partir de 1980 se ha observado un incremento progresivo; este incremento se debe a la disminución en la aplicación de la vacuna. Según la Organización Mundial de la Salud en 1995 más de 40 millones de personas en todo el mundo se infectaron por *B. pertussis* y 350 000 niños murieron de tos ferina.

Síndrome coqueluchoide: después de un periodo de incubación de 7 a 10 días, se desarrolla un cuadro clínico que tiene tres fases características: **fase catarral** que no se diferencia del resfriado común y se caracteriza por malestar general, coriza, febrícula, tos leve, así como anorexia. En esta etapa la enfermedad es muy contagiosa por la presencia de microorganismos tanto en nasofaringe como en las secreciones nasales. Luego de una a dos semanas evoluciona a la **fase paroxística** donde la tos se intensifica y se vuelve paroxística, con accesos repetidos de 5 a 10 golpes de tos, a veces en el transcurso de una única inspiración. Es frecuente el vómito después de un acceso de tos, y en ocasiones se elimina un tapón de moco al finalizar el episodio de tos. Los accesos en ocasiones terminan con un sonido como de "gallo" que se produce en la inspiración rápida, con la glotis cerrada al final del paroxismo. También se presenta apnea después de estos paroxismos, en especial en lactantes. En el transcurso del espasmo, puede observarse distensión de las venas del cuello, ojos saltados, prominencia de la lengua y cianosis. La frecuencia de los paroxismos es muy variable desde varios por hora, hasta 5 o 10 en todo el día. Después de dos a cuatro semanas, los episodios de tos disminuyen, a este estadio se le denomina **fase de convalecencia,** la cual puede durar de uno a tres meses y se caracteriza por la resolución gradual de los accesos de tos.

Complicaciones

Las complicaciones son más frecuentes en lactantes que en niños mayores o adultos. El aumento de la presión intratorácica durante los accesos de tos, puede generar hemorragias subconjuntivales, cerebrales, neumotórax, petequias en cara y tronco, hernias abdominales e inguinales. La complicación más frecuente es la neumonía causada por microorganismos como *S. pneumoniae* o *H. influenzae*.

Diagnóstico

De existir los signos típicos de la tos ferina, el diagnóstico clínico no resulta difícil. Sin embargo en niños mayores y adultos, en ocasiones se puede confundir infecciones por *B. pertussis* y *B. parapertussis* con otras infecciones respiratorias, por lo tanto se debe confirmar el diagnóstico clínico con el microbiológico.

Diagnóstico microbiológico: el diagnóstico se basa en el aislamiento e identificación de *Bordetella* de la muestra que se obtiene por aspiración nasofaríngea. *B. pertussis* es muy sensible a la desecación por lo que las secreciones se deben inocular sin demora en los medios adecuados (de Bordet-Gengou o de Regan-Lowe). Los cultivos se hacen positivos al quinto día de incubación, de donde se toma una muestra para hacer tinción de Gram, inmunofluorescencia o pruebas de aglutinación. Se han desarrollado inmunoanálisis enzimáticos que detectan anticuerpos IgA e IgG contra la toxina de la tos ferina, la hemaglutinina filamentosa, pertactina y fimbrias.

Diagnóstico diferencial: un niño que se presenta con accesos de tos hemetizante y "gallo" es probable que tenga una infección por *B. pertussis* o *B. parapertussis*, la linfocitosis aumenta la probabilidad de que la causa sea *B. pertussis*. En adolescentes y adultos en los que por lo común no se presenta el cuadro clínico típico, el diagnóstico diferencial se dificulta; sin embargo, el dato de tos por periodos prolongados, ayuda a hacer el diagnóstico diferencial. Se debe sospechar tos ferina en una persona cuya tos no mejora en 14 días, con una tos paroxística de cualquier duración y en presencia de cualquier síntoma respiratorio tras el contacto con un caso de tos ferina confirmado por el laboratorio. Se han aislado virus de la muestra biológica como el sincicial respiratorio y adenovirus, los cuales podrían representar coinfecciones. El diagnóstico diferencial también se puede hacer con otros virus respiratorios como los de la influenza y con algunas bacterias dentro de las cuales están *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae.*

Tratamiento

La administración de antibióticos en pacientes con tos ferina se hace con la finalidad de erradicar a las bacterias de la nasofaringe. El tratamiento no modifica la evolución de la enfermedad a menos que se administre al inicio de la fase catarral.

Eritromicina

Niños: 40 a 50 mg/kg/día dividido en cuatro tomas, vía oral por 14 días.

Adultos: de 1 a 2/día cada 6 h, vía oral durante 10 días.

Azitromicina

Niños: 10 mg/kg el primer día y 5 mg/kg en los siguientes 2 a 5 días.

Adultos: 500 mg el primer día y 250 mg en los siguientes 2 a 5 días.

Claritromicina

Niños: de 15 a 20 mg/kg/día dividido en dos dosis, durante 7 días.

Adultos: 1 g/día dividido en dos dosis, durante 7 días.

Trimetoprim-sulfametoxazol

Prevención y control

Prevención con quimioprofilaxis

Como el riesgo de transmisión de *B. pertussis* en los hogares es alto, se recomienda en general quimioprofilaxis para los contactos directos en los casos de tos ferina.

Vacunas

La clave en la prevención de la tos ferina es la inmunización. La vacuna contra la tos ferina se aplicó desde mediados del decenio de 1940-49, en niños de EUA y esto continua, sólo que la inmunización se inició con la **bacteria completa**, y a partir de 1990 la vacuna es **acelular**. Al inicio, la vacuna contra la tos ferina con la célula completa fue monovalente, pero en 1947 se combinó con difteria y con el toxoide de tétanos (DPT). En años recientes la reactogenicidad de la vacuna pertussis y su relación con daño neurológico grave y muerte, generaron problemas en los esquemas de inmunización en diferentes países. En la actualidad se ha desarrollado una amplia variedad de vacunas acelulares, aunque estas no existen en todos los países. Todas las vacunas acelulares contra la tos ferina contienen toxoide de la tos ferina. Algunas contienen además hemaglutinina filamentosa; otras cuatro por lo menos contienen pertactina; y dos productos inmunogénicos contienen además uno o dos tipos de fimbrias. Todas las vacunas contra la tos ferina han sido sometidas a ensayos de eficacia. Aun cuando hay discrepancia referente a la protección conferida por las vacunas acelulares, la mayoría coincide en que las vacunas que contienen dos componentes son más eficaces que las que sólo contienen uno, y que la adición de pertactina incrementa su eficacia. El incluir fimbrias parece agregar algo de protección contra la enfermedad más leve.

Aunque todavía se utilizan ampliamente en el mundo las vacunas con la bacteria completa, para la vacunación infantil se usan las acelulares en países como EUA, Suecia, Japón, Alemania entre otros. La vacuna acelular contra la tos ferina en adultos, tanto sola como combinada con difteria y toxoide tetánico, ha resultado bastante segura, y es la que se recomienda para vacunación sistémica en adolescentes en varios países.

Preguntas de estímulo
1. ¿Cuáles son las infecciones bacterianas agudas más frecuentes que afectan a aparato respiratorio inferior?
2. ¿Cuáles son las infecciones bacterianas crónicas más frecuentes que afectan a aparato respiratorio inferior?
3. En una infección por *S. pneumoniae,* ¿cómo explica la insuficiencia respiratoria?
4. ¿Cómo ha repercutido la vacuna contra *H. influenzae* en la prevención de meningitis?
5. ¿Qué importancia tiene la aplicación de la vacuna contra *S. pneumoniae*, en un brote de influenza?
6. Agente etiológico de la tos ferina.
7. Mecanismo de acción de la toxina pertussis.

8. ¿Qué importancia clínica tienen las infecciones por *Mycobacterium avium intracellulare?*
9. Desde el punto de vista epidemiológico al diagnosticar a un paciente con tuberculosis ¿Cual es la indicación a nivel familiar?
10. ¿En un paciente con tuberculosis ¿cómo se forma una caverna?
11. La vacuna BCG, ¿contra qué tipo de tuberculosis protege?

Bibliografía

Barocchi MA, Censisni S, Rappuoli R: Vaccines in the era genomics: the pneumococcal challenge. Vaccine 2007;25:2963-2973.

Chan J, Flynn J: The immunological aspects of latency in tuberculosis. Clinical Immunology 2004;110:2-12.

Dailloux M, Laurain C, Harteman Ph: Water and nontuberculous mycobacteria. Water Research 1999;33:2219-2228.

Fauci B, Kasper H, Longo J, Loscalzo: 2005. Harrison, Principios de Medicina Interna. 16ª ed. McGraw-Hill.

Gartner LP, Hiatt JL: 2002. Texto Atlas de Histología. 2ª ed. McGraw-Hill.

Kaufmann SH: How can immunology contribute to the control of tuberculosis? Nat Rev Immunol 2001;1:20-30.

Marriott HM, Dockrell DH: *Streptococcus pneumoniae*: the role of apoptosis in host defense and pathogenesis. IJBCB 2006;38:1848-1854.

Mattoo S, Cherry JD: Molecular Pathogenesis, epidemiology and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. Clin Microbiol Rev 2005;18:326-382.

Mitchell TJ. 2000. Virulence factors and the pathogenesis of disease caused by Streptococcus pneumoniae. Res Microbiol; 151:413-419.

Mueller P, Pietters J: Modulation of macrophages antimicrobial mechanisms by pathogenic mycobacteria. Anetesilogy 2006;211:549-556.

Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA: Microbiología Médica, 5ª ed. Elsevier Mosby 2006.

Locht C, Antoine R, Jacob DF: *Bordetella Pertussis*, molecular pathogenesis under multiples aspects. Curr Opin Microbiol 2001;4:82-89.

Locht C: Molecular aspects of *Bordetella pertussis* pathogenesis. Int Microbiol 1999;2:137-144.

Shulman ST, Phair JP, Peterson LR, Warren JR:. The Biologic and Clinical Basis of Infectious Disease. 5ª ed. Saunders 1997.

Velazco VMA, Barrera D, González AA, Rosales C, Agramante HJ: Macrophage-*Micobacterium tuberculosis* interactions: role of complement receptor 3. Microbial Pathogenesis 2003;35:125-131.

Bibliografía en línea

http://bvs.insp.mx/componen/svirtual/ppriori/06/0501/arti.htm
http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2006/sem52/pdf/cua4.pdf

II. Para aprender a aprender

Problema 1

Paciente masculino de 21 años de edad, acude al servicio de urgencias presentando escalofríos, fiebre y dolor en la pierna izquierda de 72 h de evolución. Refiere ampollas dolorosas y fluctuantes de propagación progresiva en la pierna afectada. Al estudio físico se observan lesiones de aspecto necrótico en la pierna. Se considera un diagnóstico clínico de osteomielitis. El diagnóstico microbiológico se realiza mediante aspiración dirigida por tomografía computarizada. En la tinción de Gram del aspirado de la herida, se observan cocos grampositivos agrupados en racimo. En agar sangre, se desarrollan colonias hemolíticas y en agar sal y manitol, colonias amarillas con acidificación del medio.

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Salud pública y epidemiología

- Frecuencia y distribución de la enfermedad
- Características epidemiológicas de la enfermedad
- Factores de riesgo asociados a la enfermedad
- Medidas de promoción y prevención de la salud

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Agente causal de esta patología
- Estructuras bacterianas que permiten su identificación y clasificación
- Factores de virulencia: estructurales y metabólicos
- Factores de virulencia responsables de lisis celular
- Factores de virulencia relacionados con la diseminación del microorganismo
- Explicar el proceso por el que el microorganismo llegó al hueso
- Cuadro clínico: signos característicos que orienten al diagnóstico etiológico
- Diagnóstico diferencial
- Complicaciones

Farmacología

- Fármacos de primera elección y posología
- Fármacos de segunda elección y posología
- Resistencia a antimicrobianos

Diagnóstico bacteriológico

- ¿Qué muestra se toma?
- ¿Qué medio de cultivo se utiliza para su aislamiento?
- ¿Cómo ayudan los medios diferenciales al aislamiento de este microorganismo?
- ¿Que tinción se realiza?
- Características morfológicas y tintoriales del microorganismo

Problema 2

Niño de 9 años de edad, sin antecedentes de importancia, una semana previa al ingreso hospitalario aparecen lesiones pruriginosas en tronco y miembros; 48 h antes de su ingreso presenta tumefacción de cara interna de muslo derecho con rubor y calor local. En las horas siguientes la tumefacción aumenta de tamaño y se agrega fiebre (38 °C). El cirujano drena el absceso del muslo que contiene abundante material purulento, la muestra es analizada por microscopia y por cultivo bacteriológico. Al microscopio se observaron cocos grampositivos en cadenas, en el cultivo desarrollo de colonias hemolíticas en agar sangre y sin desarrollo en agar sal y manitol.

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Salud pública y epidemiología

- Frecuencia y distribución de la enfermedad
- Características epidemiológicas de la enfermedad
- Factores de riesgo asociados a la enfermedad
- Medidas de promoción y prevención de la salud

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Agente causal de esta patología
- Estructuras bacterianas que permiten su clasificación en grupos y tipos
- Factores de virulencia: estructurales y metabólicos
- Factores de virulencia responsables de lisis celular
- Factores de virulencia relacionados con la diseminación del microorganismo
- Estructura molecular de proteína M y su importancia en la patogénesis
- Explicar cómo se genera la fiebre
- Explicar el mecanismo por el cual se genera el material purulento del absceso
- Cuadro clínico: signos característicos que orienten al diagnóstico etiológico
- Diagnóstico diferencial
- Complicaciones

Farmacología

- Fármacos de primera elección y posología
- Fármacos de segunda elección y posología
- Resistencia a antimicrobianos

Diagnóstico bacteriológico

- ¿Qué muestra se toma?
- ¿Qué medio de cultivo se utiliza para su aislamiento?
- ¿Qué tinción realiza?
- Características morfológicas y tintoriales del microorganismo

Problema 3

Varón de 38 años de edad, ingresa de traslado de otro hospital donde fue atendido tras sufrir accidente de tránsito (caída de moto) 48 h antes. A su ingreso se aprecian heridas inciso-contusas ya suturada, con pérdida de sustancia en rodilla y pierna izquierda. A las ocho horas presenta afectación del estado general, fiebre (38.5 °C), olor fétido en heridas y discreta crepitación. Se efectúa desbridamiento de heridas, limpieza exhaustiva, lavado con agua oxigenada y se inicia tratamiento antimicrobiano. Se envía muestra a microbiología reportándose bacilos grampositivos sin agrupamiento con crecimiento anaerobio en agar sangre y colonias extendidas con un doble halo de hemólisis.

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Salud pública y epidemiología

- Epidemiología de esta enfermedad
- Factores de riesgo
- Edades que se afectan preferentemente
- Vacunas

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Vía de entrada del microorganismo
- Agente causal de esta patología
- Factores de virulencia y su mecanismo de daño
- Explicar signos y síntomas

Farmacología

- Fármacos de primera elección y posología
- Resistencia a antimicrobianos

Diagnóstico bacteriológico

- ¿Qué muestra se toma?
- ¿Qué medio o medios de cultivo se utilizan para su aislamiento?
- Características morfológicas y tintoriales del microorganismo
- ¿Cómo se realiza un cultivo en condiciones de anaerobiosis?
- ¿Por qué se observa un doble halo de hemólisis en el cultivo?
- ¿Qué medio se utiliza para poner de manifiesto la toxina α?
- Estudios de gabinete que apoyan el diagnóstico
- Diagnóstico diferencial

5 Enfermedades bacterianas de piel y tejidos blandos

Luis Manuel Perea Mejía

Anatomía

El sistema tegumentario está constituido por tres partes:

Epidermis. Representa la capa más externa donde se encuentran los queratinocitos. No tiene vascularización, el proceso de descamación es permanente regenerándose en su totalidad cada dos meses. Tiene medio milímetro de espesor y es más gruesa en la palma de las manos y plantas de los pies, constituye una barrera impermeable a casi todas las sustancias.

Dermis. Constituye la capa intermedia de la piel, es la más gruesa y es el verdadero soporte de la misma, tiene 4 mm de espesor, está vascularizada y cuenta con mecanismos de defensa humoral y celular. En esta capa se encuentran los folículos pilosos, uñas, glándulas sudoríparas, sebáceas y apocrinas.

Hipodermis o tejido celular subcutáneo. Representa el sitio de sustento de las capas superiores, está compuesto por tejido adiposo que en algunas localizaciones como el abdomen puede alcanzar los 3 cm, además se pueden encontrar macrófagos y fibroblastos **(figura 5-1).** Cada una de estas estructuras puede verse afectada por diferentes procesos infecciosos.

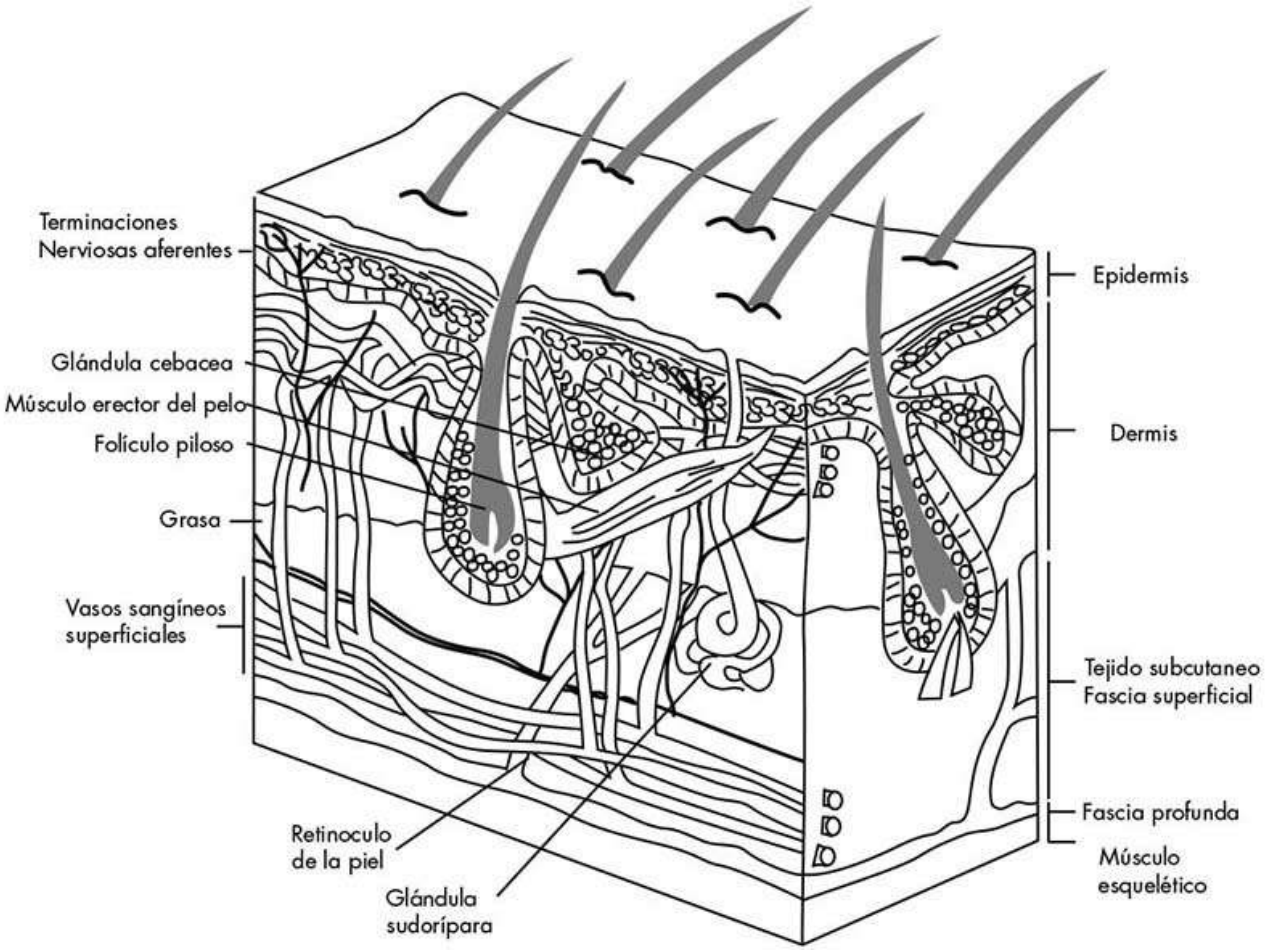


Figura 5-1. Representación de la histología de la piel (Andrés Perea Tapia, Facultad de Medicina, UNAM).

Infecciones en piel y tejidos blandos

Las infecciones en piel comprenden un número importante de solicitudes en la consulta médica, ya que pueden afectar a cualquier individuo de manera leve o grave. Algunas de las funciones de la piel consisten en la protección contra bacterias de la biota normal que viven en su superficie, cuerpos extraños y radicales solares perjudiciales. Tiene una función reguladora del metabolismo, impide la salida de líquidos y células, regula la temperatura corporal y sintetiza la vitamina D.

La exfoliación y la resequedad de la piel representan sus principales características que regulan la colonización bacteriana. La biota normal está adaptada a estas condiciones como es el caso de *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus*, difteroides, *Propionibacterium acnes* entre otros. El pH de la piel (cerca de 5.5) es el resultado de la hidrólisis de ácidos grasos por las bacterias de la biota normal. Algunas zonas de la piel son particularmente saladas cuando el sudor se evapora, lo que favorece la selección y crecimiento de microorganismos halófilos como los estafilococos.

Clasificación de las infecciones

La clasificación muchas veces se basa en características como la estructura anatómica involucrada, el microorganismo responsable y el cuadro clínico. Así, una clasificación práctica sería dividir las infecciones en:

- **Leves y superficiales.** Donde se pueden incluir impétigo, erisipela, foliculitis, forúnculos, celulitis y algunas linfangitis.
- **Graves y profundas.** Se pueden dividir en necrosantes y no necrosantes. En las primeras se encuentra la celulitis clostridial y no clostridial; fascitis necrotizante, celulitis sinergista y la mionecrosis clostridial y no clostridial. Entre las no necrosantes se incluyen algunas celulitis como las de la cara, orbitaria y celulitis extensiva estafilocócica entre otras.

Vías de entrada y diseminación

La vía de entrada de los agentes infecciosos a piel y tejidos blandos es por dos rutas:

1) **Desde el exterior.** Vía cortes, heridas, piquetes de insectos, enfermedades de piel u otras roturas de la integridad del estrato córneo.
2) **Desde adentro.** A partir del tejido subyacente o llevados por la sangre o linfa.

Un microorganismos que ha penetrado la piel, puede diseminarse localmente e invadir el torrente sanguíneo y linfático, esta diseminación puede causar complicaciones en otras áreas del cuerpo. Un ejemplo característico es la osteomielitis ocasionada por *Staphylococcus aureus* a partir de un absceso en piel. La diseminación de los agentes

infecciosos de piel y tejidos blandos se facilita por los factores de virulencia con los que cuentan como las enzimas hialuronidasa (denominado "factor de diseminación"), colagenasas, elastasas, peptidasa y hemolisinas entre otras. Las infecciones por *Staphylococcus aureus* tienden a localizarse en abscesos, mientras que la ocasionadas por *Streptococcus pyogenes* se diseminan de una forma más extensa sobre la piel o a las capas inferiores de la misma.

Streptococcus pyogenes

Características generales

Los estreptococos son un grupo de bacterias reconocidas por su morfología microscópica, característica descrita como cocos grampositivos agrupados en cadena. Algunas especies son bien reconocidas por su capacidad patogénica como: *S. pyogenes* y *S. pneumoniae* y en menor grado *S. agalactiae*. Varias especies pueden colonizar el aparato respiratorio superior formando parte de la microbiota normal y actuando en infecciones oportunistas (bacteriemias, endocarditis). Los estreptococos se clasifican por su capacidad para desarrollar colonias con o sin hemólisis en placas de agar sangre (tipo de hemólisis). Así, *Streptococcus pyogenes* se clasifica dentro de los estreptococos β-hemolíticos (hemólisis total) y además pertenece al grupo A de la clasificación serológica de Lancefield (basada en la antigenicidad del carbohidrato superficial). La identificación de *S. pyogenes* a partir de una muestra clínica se basa en su desarrollo característico en agar sangre con colonias hemolíticas y mostrando susceptibilidad a la prueba de la bacitracina (0.04U) en disco. Para confirmar su identificación se realiza la prueba de coaglutinación la cual es positiva para el grupo A de Lancefield **(figura 5-2).**

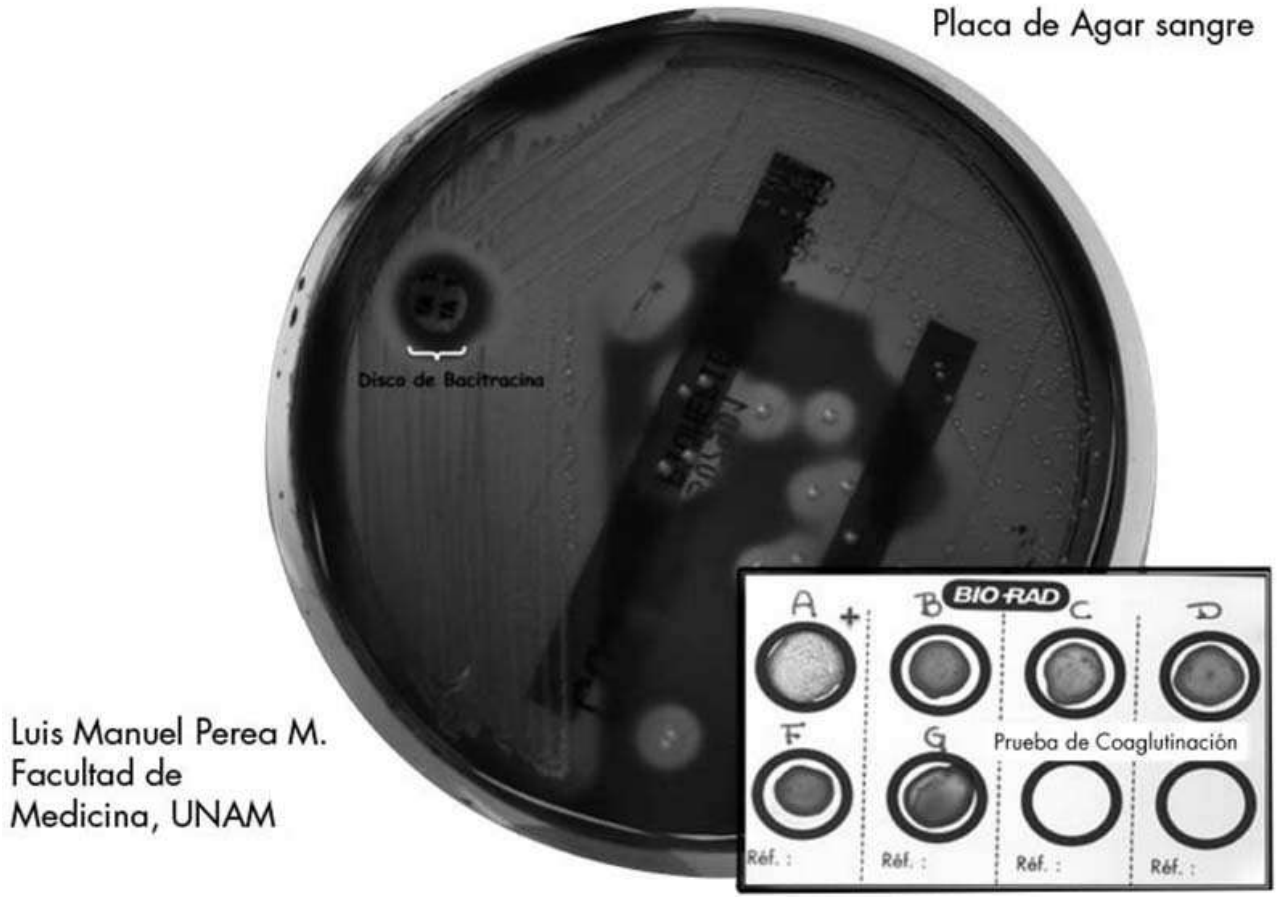


Figura 5-2. Placa de cultivo en agar sangre de *Streptococcus pyogenes,* donde se observa la característica hemólisis tipo β (hemólisis completa) y la prueba de susceptibilidad a bacitracina en disco. En el recuadro inferior se muestra una prueba comercial de aglutinación positiva para el grupo A (Luis Manuel Perea Facultad de Medicina, UNAM).

Patogénesis y bases moleculares de la virulencia

S. pyogenes es considerado un patógeno clásico, siendo muy versátil en su capacidad para causar daño en el hospedero. Considerada como una bacteria "piogénica" forma abscesos purulentos superficiales asociándose a infecciones de piel, tejidos blandos y profundos. La infección más frecuente que desarrolla en el humano es la faringoamigdalitis la cual puede llevar a secuelas posinfecciosas (fiebre reumática y glomerulonefritis aguda) en individuos susceptibles que sufren infecciones de repetición en la infancia. Este microorganismo cuenta con una gran cantidad de factores de virulencia entre los que se encuentran factores que favorecen los mecanismos de colonización, evasión de la respuesta inmune y diseminación. De ellos se pueden resaltar la presencia de cápsula (en algunas cepas), la proteína M (principal factor de virulencia), proteína F, exotoxinas que agreden células y funcionan como superantígenos así como la presencia de diversas enzimas que favorecen su diseminación en el organismo como hemolisinas, hialuronidasa, DNAasas y fibrinolisina.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

S. pyogenes son diseminados por fómites y secreciones respiratorias. Las infecciones pueden transmitirse por portadores asintomáticos (15 a 20%). La colonización es transitoria y regulada por la capacidad del hospedero para montar una respuesta inmune hacia la proteína M. Las infecciones de tejidos blandos son precedidas por una colonización en piel e introducidas a las partes superficiales o profundas por heridas en la piel.

Síndromes clínicos

Infecciones leves y superficiales

Impétigo. Es una lesión superficial de la piel, por lo general debida a estreptococos de grupo A y en menor grado por *Staphylococcus aureus*. La aparición del impétigo es posterior a un contacto previo (alrededor de 10 días); un traumatismo menor como picadura o abrasiones predisponen a su desarrollo en las lesiones infectadas. Es una lesión sumamente contagiosa. Es más frecuente durante los meses cálidos y húmedos del verano. La propagación se facilita por el hacinamiento y la falta de higiene. La infección comienza con vesículas pequeñas que se pustulizan y efraccionan con facilidad. La secreción purulenta es seca formando las características costras melicéricas, amarillo doradas, gruesas y adherida con firmeza. Las regiones expuestas son los sitios más afectados. El prurito y rascado pueden extender la lesión. Las lesiones son indoloras y frecuentes las linfadenopatías regionales leves. En un frotis de la lesión se observan cocos grampositivos y en cultivo *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* o ambos. El tratamiento es sistémico a base de penicilina benzatínica (cuando el microorganismo es sensible) o amoxicilina oral, en pacientes alérgicos a la penicilina se administra eritromicina. El tratamiento tópico con mupirocina es eficaz.

Erisipela. Es una especie de celulitis superficial de la piel con compromiso linfático sobresaliente, debida principalmente a *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus* en menos de 10%. Es más común en lactantes, niños pequeños y adultos mayores. La mayoría de las lesiones (70 a 80%) se localizan en las extremidades inferiores y en menor grado en la cara (5 a 20%). Se desarrolla a partir de úlceras cutáneas, traumatismos o abrasiones locales. Es una lesión dolorosa con aspecto indurado, edematoso, rojo brillante y con borde elevado que avanza. La fiebre es característica, en la erisipela no complicada la afectación se restringe a dermis. La leucocitosis es común, esta bacteria no suele cultivarse de la superficie de la lesión. Tratamiento con penicilina G endovenosa por 7 a 10 días, penicilina vía oral o eritromicina.

Celulitis. Es una infección aguda de la piel que se disemina y extiende afectando los tejidos subcutáneos, los agentes etiológicos más frecuentes son *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*. Un traumatismo previo o una lesión subyacente la predisponen, desarrollando varios días después sensibilidad local al tacto, dolor y eritema que se intensifica con rapidez. Progresa con malestar general, fiebre y escalofríos. No presenta bordes elevados ni marcados. La linfadenopatía regional es común y puede existir bacteriemia. La enfermedad es grave por el riesgo de extensión al sistema circulatorio. Tratamiento a base de penicilina si se sospecha de *Streptococcus* y de penicilina resistente a β-lactamasas para *Staphylococcus aureus* o eritromicina en pacientes alérgicos a la penicilina. En infecciones graves se da vía intravenosa y con sospecha de gramnegativo se agrega un aminoglucósido.

Infecciones graves y profundas

Fascitis necrotizante. Infección grave que compromete el tejido subcutáneo y se extiende a lo largo de la aponeurosis, puede ser causada por un solo microorganismo o flora mixta (aerobia y anaerobia). En la mayoría de los casos (> 80%) se produce como resultado de una extensión de la lesión en piel. En cerca de 20% de los casos no se encuentran lesiones en piel. Es más común en las extremidades, en especial las piernas, pero también puede aparecer en la pared abdominal, región perianal y heridas posoperatorias. La zona afectada comienza eritematosa, tumefacta, sin margen claro, brillante, caliente, doloroso y sensible al tacto. En el curso de varios días progresa con cambios de color, desde un rojo púrpura hasta placas de color azul grisáceo. La piel se rompe con ampollas y se observa una gangrena cutánea. La zona afectada es indolora, debido a la anestesia secundaria a la trombosis de pequeños vasos sanguíneos y a la destrucción de nervios superficiales. La anestesia precede a la necrosis cutánea y es la clave para el diagnóstico diferencial entre celulitis y fascitis necrotizante **(figura 5-3).** La gangrena de Fournier representa una forma de fascitis necrosante que afecta a la región de los genitales masculinos y puede limitarse a escroto o abarcar el periné, pene y pared abdominal.

Figura 5-3. Paciente con fascitis necrosante en pierna derecha por *Streptococcus pyogenes* (Luis Manuel Perea, Facultad de Medicina, UNAM).

La fascitis puede ser polimicrobiana donde se involucran especies aerobias y anaerobias, siendo los anaerobios estrictos más frecuentes *Bacteroides sp.*, *Peptostreptococcus sp.* y *Clostridium sp* y los aerobios *E. coli, Citrobacter sp., Pseudomonas sp.* y *Klebsiella sp.* En la fascitis monobacteriana *Streptococcus pyogenes* solos o en combinación con *Staphylococcus aureus.*

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante el cultivo en placas de agar sangre, demostrando la presencia de cocos grampositivos con colonias hemolíticas y pruebas de identificación como bacitracina y coaglutinación.

Tratamiento

S. pyogenes sigue siendo sensible a las penicilinas, en casos de alergia a este antibiótico se utilizan macrólidos como eritromicina o azitromicina.

Prevención y control

Los pacientes con cuadros faríngeos deben diagnosticarse y tratarse. Reducir el estado de portador con tratamiento. Identificación de portadores intrafamiliares. No hay vacuna contra *S. pyogenes*, algunas están en desarrollo dirigidas contra los principales tipos M de la bacteria.

Staphylococcus aureus

Características generales

El género *Staphylococcus* comprende uno de los grupos de bacterias bien reconocidos por su capacidad para colonizar superficies poco favorables para otros microorganismos como la piel y sobrevivir por largos periodos en superficies inanimadas. Es una de las bacterias conocidas como "piógenas" o generadoras de material purulento. Puede provocar abscesos locales en casi cualquier parte del cuerpo desde la piel (furúnculos) hasta el hueso (osteomielitis). *Staphylococcus aureus* es la especie más importante del género, cuenta con diversos factores de virulencia que aparte de evadir la respuesta del hospedero provocan daño a los tejidos mediante enzimas o toxinas. Se describen microscópicamente como cocos grampositivos con un agrupamiento en racimos debido a sus múltiples planos de división celular con que cuentan. Crecen en medios básicos y enriquecidos, los medios selectivos para su desarrollo e identificación están basados en tres características del género: 1) son microorganismos halófilos, por lo que los medios selectivos como el agar 110 y el agar sal manitol tienen altas concentraciones de NaCl (7.5%); 2) algunas especies pueden fermentar el manitol y producir ácido en el medio, esta propiedad se evalúa incorporando un indicador ácido-base al medio y 3) algunas especies, siendo *S. aureus* la única de interés clínico, convierten el fibrinógeno a fibrina formando un coágulo en el plasma, reconociéndose como estafilococo coagulasa positivo. Las tres especies principales son *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus saprophyticus*, las dos últimas no fermentan el manitol y son consideradas coagulasa negativas en las pruebas de identificación.

Patogénesis y bases moleculares de la virulencia

S. epidermidis es la especie más ubicua se encuentra en la piel, aunque pocas veces es responsable de enfermedades. Los humanos representan el principal reservorio de *S. aureus*. Colonizan con frecuencia las narinas externas y se encuentran en 30% de los individuos sanos, se puede hallar de manera transitoria en la piel, orofaringe y heces. Estafilococos están adaptados para colonizar y crecer en la piel debido a que soportan y crecen en altas concentraciones de sales y lípidos. La capacidad de *S. aureus* de colonizar piel y mucosas se relaciona con la presencia de enzimas como lipasas, IgAsas y penicinilasas, así como de proteínas de superficie que favorecen su adhesión a diferentes proteínas superficiales como a fibronectina en la matriz extracelular; colágena IV y sialoproteína en tejido conectivo, huesos y articulaciones; y laminina en las membranas basales epiteliales y endotelio. Se disemina de persona a persona por contacto directo, a través de las manos. Algunas personas son portadores por tiempos prolongados, mientras que otras sólo de forma intermitente. El personal médico y ocupacional en hospital suele ser más propenso a la colonización, así como pacientes diabéticos, en hemodiálisis y drogadictos intravenosos. Las cepas aisladas del personal de salud hospitalario tienden a presentar mayores grados de resistencia antimicrobiana.

Los estafilococos no penetran a las capas profundas de la piel o mucosas a menos que éstas sufran una alteración. Los daños más frecuentes en la piel que propician su entrada

son: quemaduras, heridas accidentales, laceraciones, picaduras de insectos, intervenciones quirúrgicas o enfermedades asociadas en la piel. Una vez que entran a los tejidos su sobrevivencia depende del número de bacterias, el sitio involucrado, la velocidad para montar una respuesta inflamatoria y los antecedentes inmunológicos de la persona. En inóculos bacterianos pequeños y personas inmunológicamente competentes, la infección se puede detener; sin embargo, algunas cepas de *S. aureus* poseen una cantidad importante de estrategias de evasión. Por fortuna en la mayoría de los casos el área inflamada permanece localizada favoreciendo la contención del microorganismo.

Los factores de virulencia que tienen las cepas en su superficie incluyen: la presencia de cápsula que inhibe la fagocitosis; una proteína A cuya función destacada es unir anticuerpos IgG por la porción Fc y el ácido teicoico que se une a la fibronectina. Tiene diversas enzimas que favorecen su diseminación como: hialuronidasa, DNAasas, coagulasa, fibrinolisina, lipasa y catalasa. El tipo de toxinas que puede secretar al medio *S. aureus* favorece la generación de cuadros asociados a estos factores de virulencia como son: síndrome de choque tóxico (toxina 1 del síndrome de choque tóxico); síndrome de piel escaldada (toxinas exfoliativas) y la intoxicación alimentaria (enterotoxinas). Cabe aclarar que no todas las cepas de *S. aureus* portan todas las enzimas ni toxinas **(cuadro 5-1).**

Cuadro 5-1. Principales factores de virulencia de *Staphylococcus aureus*

Factores de virulencia	**Función biológica**
Estructurales	
Cápsula	Evade fagocitosis y favorece unión a superficies
Proteína A	Une IgG por la porción Fc impidiendo la opsonización y acción del complemento
Ácido teicoico	Favorece la unión a la fibronectina en la superficie de las mucosas
Enzimas	
Coagulasa	Forma coágulos de fibrina
Hialuronidasa	Rompe el ácido hialurónico facilitando la diseminación
Lipasa	Hidroliza lípidos favoreciendo su presencia en la piel
Fibrinolisina	Disuelve coágulos de fibrina facilitando la diseminación
Catalasa	Cataliza la conversión del peróxido de hidrógeno
DNasa	Depolimerizan el DNA celular liberado en los procesos purulentos
β-lactamasa	Rompen el anillo β-lactámico de los antibióticos
Toxinas	
Hemolisinas (α, β, γ, δ)	Tóxicas para diversas células, eritrocitos, plaquetas y fibroblastos

Leucocidinas	Tóxicas para neutrófilos y macrófagos
Enterotoxinas	Actúan como superantígenos (proliferación de células T y liberación de citocinas), aumentan el peristaltismo intestinal y la pérdida de líquidos; aparición de náusea y vómito
Toxinas exfoliativas	Proteasas que rompen los puentes intercelulares en el epidermis
Toxina 1 del SST	Actúa como superantígeno (proliferación de células T y liberación de citocinas), produce destrucción de células endoteliales, extravasación

Aspectos clínicos y epidemiológicos

Los estafilococos son ubicuos, colonizan piel y mucosas de manera transitoria o intermitente, algunas personas son portadoras y representan la fuente de infección para individuos susceptibles, en especial en el ambiente hospitalario.

Síndromes clínicos

Infecciones leves y superficiales

Impétigo. Véase S. *pyogenes.*
E**risipela.** Véase S. *pyogenes.*
Foliculitis. Es una piodermitis localizada en el folículo piloso y glándulas apocrinas. Producida por *Staphylococcus aureus*. La corticoterapia representa un factor predisponente, las lesiones son pápulas eritematosas pequeñas de 2 a 5 mm, pruriginosas y con pústula central. Localizadas de preferencia en las nalgas, caderas y axilas (respeta palmas y plantas). El tratamiento consiste en medidas locales como compresas con solución salina, antibióticos y antimicóticos tópicos.

Forúnculo. Es un nódulo inflamatorio profundo que evoluciona a partir de una foliculitis aparece en áreas de fricción, sudor y folículos pilosos. Producido por *Staphylococcus aureus*. Inicia con un nódulo rojo, firme y doloroso al tacto. Drena de manera espontánea y la lesión remite. Para el tratamiento la aplicación de calor local suele ser suficiente, pero cuando se tiene signos de celulitis se da antibiótico contra estafilococo vía oral.

Celulitis. Véase S. *pyogenes.*

Síndome de piel escaldada. Conocida como enfermedad de Ritter o epidermólisis. Es una enfermedad exfoliativa ampollosa que se observa en lactantes menores de un mes ocasionada por *Staphylococcus aureus.* El inicio es brusco con enrojecimiento e inflamación de la boca, se forman ampollas y vesículas en el cuerpo, las cuales preceden a la descamación epitelial. No se hallan bacterias en las ampollas ni en las vesículas. El epitelio se recupera de 7 a 10 días con la presencia de anticuerpos protectores, la mortalidad es muy baja.

Diagnóstico

Estudio directo. Las infecciones de piel tienen una gran cantidad de bacterias, por lo que una observación con tinción de Gram orienta, además la bacteria crece bien en medios de cultivo comunes y en selectivos para estafilococos como agar 110 y agar sal manitol **(figura 5-4).**

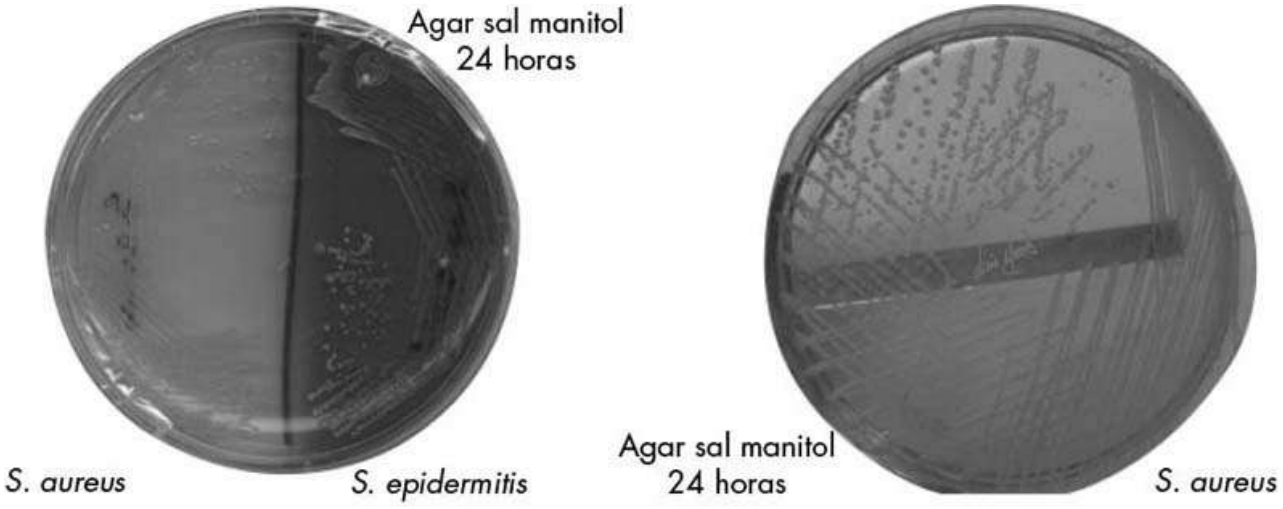


Figura 5-4. Placas de agar sal manitol donde se observa el desarrollo de dos diferentes especies de estafilococos; en la imagen de la izquierda se observa al crecimiento de *S. aureus* y *S. epidermidis* en donde la primera genera una acidificación del medio observada por el cambio a color amarillo del medio. En la imagen de la derecha un cultivo puro de *S. aureus* con un completo vire del medio (Luis Manuel Perea, Facultad de Medicina, UNAM).

En el laboratorio los cultivos se identifican por su crecimiento, observación con tinción de Gram, pruebas de catalasa, desarrollo y fermentación del manitol en medios selectivos (agar sal manitol), prueba de coagulasa. Para *Staphylococcus aureus* se observaran colonias amarillas con o sin hemólisis, en agar sal manitol acidez en el medio y prueba de coagulasa positiva en plasma.

Tratamiento

A mediados del siglo pasado las cepas de estafilococos fueron sensibles a la penicilina, hoy en día menos de 10% de las cepas son sensibles a este antibiótico. La resistencia se debe a la presencia en la bacteria de enzimas β-lactamasas que degradan el anillo β-lactámico de la penicilina. Debido a este mecanismo de resistencia, para el tratamiento de las infecciones estafilocócicas se administran cefalosporinas de primera generación o penicilinas resistentes a la β-lactamasa como dicloxacilina, cloxacilina, oxacilina, meticilina, imipenem o administrar amoxicilina junto con un inhibidor de β-lactamasa.

En la actualidad se deberá evaluar la susceptibilidad a la oxacilina, ya que se está incrementando la resistencia a este grupo de penicilinas resistentes a β-lactamasas. La cepa resistente a oxacilina se informa como *S. aureus* meticilino-resistente (MRSA). Este grupo de cepas de *S. aureus* ha incrementado su importancia e interés en el mundo sobre todo a nivel intrahospitalario. La resistencia en este grupo se debe a mutaciones en los genes que codifican para las proteínas que son el blanco del antibiótico, como las denominadas proteínas fijadoras de penicilina (PBP's). Para las infecciones con cepas meticilino-resistentes se administra vancomicina.

Prevención y control

La dosis infecciosa es elevada por lo que se deberá mantener una curación adecuada de las heridas y el uso de desinfectantes. El lavado de manos y cobertura de la piel expuesta en el personal sanitario previene la infección y extensión a otros pacientes. Las medidas de control comprenden la eliminación de la fuente de origen, tratamiento al personal sanitario colonizado. No hay vacunas útiles contar la bacteria.

Clostridium perfringens

Características generales

Clostridium perfringens es una bacteria anaerobia estricta, se describen como bacilos grampositivos esporulados. Está ampliamente difundido en la naturaleza. Las endosporas bacterianas se producen cuando la bacteria se encuentra en condiciones desfavorables de nutrientes y atmósfera aerobia. La esporulación se convierte en una forma de persistencia bacteriana, estas endosporas pueden sobrevivir a la desecación, a altas temperaturas permaneciendo en el suelo como contaminante. En condiciones favorables la endospora da lugar a la forma vegetativa (bacilo grampositivo), puede formar parte de la biota del intestino y se puede adquirir cuando las heridas son infectadas por este microorganismo. Se asocia con infecciones de tejidos blandos y profundos, tiene un gran arsenal de factores de virulencia que agreden el tejido del hospedero.

Patogénesis y bases moleculares de la virulencia

La bacteria requiere de condiciones anaerobias y bajo potencial de óxido reducción para su crecimiento, condiciones que encuentra en heridas con tejidos desvitalizados donde se desarrolla con rapidez. Al menos 12 factores de virulencia han sido reconocidos como toxinas. Produce una o más de las cuatro toxinas letales reconocidas. Esta característica se utiliza para una subclasificación de especie en cinco tipos (del A al F). Siendo las cepas del tipo A las más importantes por producir mayor cantidad de la toxina α y sus esporas permanecer más tiempo en el suelo. La toxina más relevante es la fosfolipasa C (lecitinasa) conocida como la toxina α, ya que destruye células, aumenta la permeabilidad vascular y produce actividad necrosante. Otras toxinas pueden tener actividad necrosante, actuar como hemolisinas, permeasas y enterotoxinas; y manifestar actividades enzimáticas como hialuronidasa, DNAasas, proteasa, colagenasa y neuraminidasa.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

Las esporas son una fuente para la adquisición de la bacteria por suelo y aguas contaminadas con heces de humanos y animales. Las cepas del tipo A son las que causan la mayor incidencia de infecciones en el humano, incluyendo las intoxicaciones alimentarias. Las cepas del tipo C se asocian a miositis necrosante. Las personas accidentadas o con heridas contaminadas y con compromiso en las extremidades inferiores tienen mayor riesgo.

Síndromes clínicos

Infecciones graves y profundas

Celulitis clostridial. Infección necrosante de tejidos subcutáneos desvitalizados ocasionada por *Clostridium*, en donde la formación de gas es común y a menudo extensa. La bacteria se introduce a los tejidos subcutáneos a través de una herida traumática sucia. La presencia de restos extraños y tejido necrótico en la herida aporta un medio anaerobio y un potencial óxido-reductor adecuado para la proliferación de *Clostridium perfringens*. Más de 80% de los casos se dan en la región abdominal, pélvica o miembros inferiores. El periodo de incubación es de más de dos días, inicio gradual que pasa a una rápida diseminación. Es característica una supuración obscura y escasa, en ocasiones maloliente y la formación extensiva de gas tisular con crepitación en las zonas involucradas. La tumefacción tisular, dolor local y toxicidad sistémica no son sobresalientes. Los frotis de la secreción muestran abundantes bacilos grampositivos y las radiografías abundante gas. *Clostridium perfringens* es el agente común, pero se pude encontrar *Clostridium septicum* y otras especies. Para el tratamiento se explora quirúrgicamente en busca de mionecrosis, en su ausencia el tratamiento se limita al desbridamiento de tejido necrótico y drenaje de material purulento. La penicilina endovenosa en dosis amplias, clindamicina o metronidazol pueden usarse.

Celulitis necrotizante no clostridial. La piel puede infectarse con bacterias productoras de gas (diferentes de *Clostridium*) como *Bacteroides sp.*, *Peptostreptococcus sp.*, *Peptococcus sp.* y enterobacterias. El cuadro suele asentarse en el área perianal, posterior a una cirugía abdominal o traumatismo. Se presenta como celulitis crepitante con baja toxicidad sistémica y con frecuencia en pacientes diabéticos. El tratamiento es quirúrgico y agresivo. La terapéutica antimicrobiana deberá cubrir aerobios y anaerobios.

Mionecrosis clostridial. Es la clásica gangrena gaseosa cuyos agentes etiológicos son diferentes especies de *Clostridium* predominando *C. perfringens* (80 a 95%); *Clostridium novyi* (10 a 40%), *Clostridium septicum* (5 a 20%). Se distingue de otras infecciones por presentar un cuadro agudo, toxémico y fulminante. Se manifiesta en áreas de traumatismo profundo, quemaduras o cirugías intestinales posoperatorias, donde el dolor, la progresión y la toxicidad sistémica son evidentes. El periodo de incubación es de 2 a 3 días, el dolor representa el primero y más grave de los síntomas. Al inicio la piel está tensa, puede tomar un color bronce para finalmente desarrollar bullas con contenido amarronado y necrosis. El olor fétido es peculiar. La crepitación es un dato habitual, pero no prominente. El paciente presenta hipotensión, insuficiencia renal y anemia hemolítica, con frecuencia también fiebre. El hematócrito está disminuido, hay leucocitosis, el frotis del exudado de la herida revela bacilos grandes grampositivos. Las radiografías muestran disección gaseosa extensa y progresiva del muslo y los planos de la fascia. El desbridamiento quirúrgico es amplio y llega a la amputación de miembros; el tratamiento empírico es de amplio espectro, teniendo en cuenta otras etiologías. La penicilina G por vía endovenosa es la elección, ésta se puede asociar con clindamicina. La función de la

oxigenoterapia está en discusión.

Diagnóstico

Algunas de las infecciones por anaerobios son diagnosticadas por clínica y no por microbiología, debido a la dificultad que puede representar un cultivo bajo estas condiciones y al poco valor que implica. La gangrena gaseosa ocasionada por *Clostridium perfringens,* el tétanos por *Clostridium tetani* y el botulismo por *Clostridium botulinum* son ejemplos de estas patologías. Para las infecciones por *Clostridium perfringens* el tipo de herida y sus características, así como el estado clínico del paciente indican una intervención de urgencia. En las infecciones profundas por *Clostridium perfringens* la evidencia de gas en la radiografía ayuda al diagnóstico. Un frotis puede revelar la presencia de bacilos grampositivos sin agrupamiento, cabe señalar que debido a la presencia de una gran cantidad de toxinas no suelen observarse muchas células (epiteliales, leucocitos) en el frotis. Cuando se cultiva en placas de agar sangre desarrolla colonias extendidas con un doble halo de hemólisis característico.

Tratamiento

En esencia se basa en el tratamiento quirúrgico de la lesión, desbridamiento y en los casos graves de gangrena gaseosa, la amputación si es necesaria. Se utilizan concentraciones altas de penicilina.

Prevención y control

Debido a la ubicuidad de la bacteria (en especial las esporas) es difícil su prevención; sin embargo, el mantenimiento adecuado de heridas, en especial en tejidos desvitalizados y con un ambiente anaerobio favorable para el desarrollo de la bacteria resultan medidas importantes para la prevención de la mayoría de las infecciones.

Mycobacterium leprae

Características generales

Mycobacterium leprae pertenece al género *Mycobacterium* cuya característica distintiva es poseer una estructura rica en ácidos grasos superficiales lo que hace necesario para su observación al microscopio la utilización de una tinción especial para bacilos acido-alcohol resistentes (Ziehl-Neelsen o Kinyoun) o mediante colorantes fluorescentes. Representa la única especie del género *Mycobacterium* que no se cultiva en medios artificiales por lo que el diagnóstico se realiza por observación de los bacilos en los frotis provenientes de las muestras de piel de los pacientes. La lepra representa una enfermedad que ha acompañado al hombre a lo largo de la historia y se encuentra cercano su control en todo el mundo.

Patogénesis y bases moleculares de la virulencia

Mycobacterium leprae no cuenta con factores de virulencia tradicionales como enzimas o toxinas. Las manifestaciones clínicas dependen de la respuesta inmune del hospedero a la bacteria. Es una bacteria intracelular que puede ser controlada cuando se activan los macrófagos en un paciente inmunocompetente donde se producen citocinas como interferón γ e interleucina 2, entre otros.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

La lepra se puede presentar en tres formas: lepromatosa, tuberculoide y las formas intermedias o dimórficas. Las dos primeras representan los polos en cuanto a las características clínicas distintivas que se puede presentar en el paciente **(figura 5-5).**

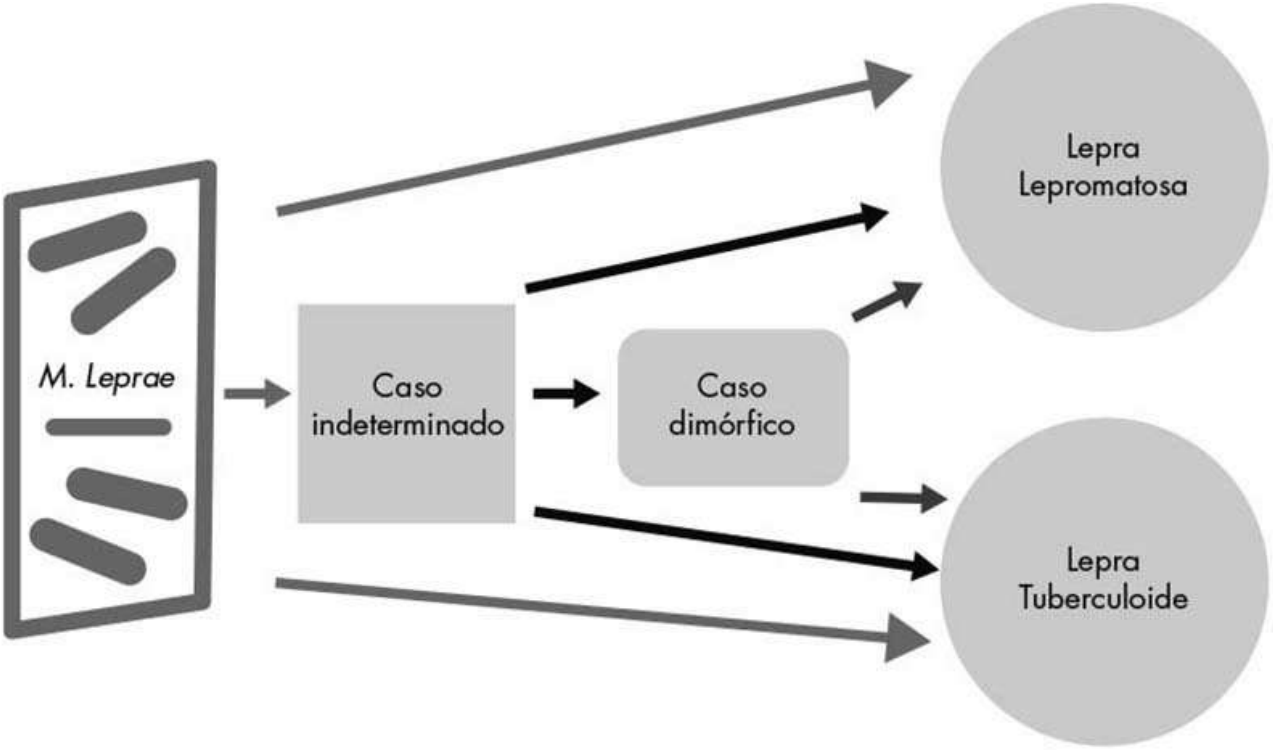


Figura 5-5. Representación de los tipos de lepra que se pueden observar en el paciente después del contacto con *M. leprae.* Las formas lepromatosa y tuberculoide pueden presentarse de manera directa o desarrollarse a partir de casos indeterminados o dimórficos.

Lepra lepromatosa. Representa el tipo de lepra más característica por los evidentes daños que se pueden observar en la destrucción de tejidos como cartílago nasal, orejas, hueso; formación de máculas, edemas y nódulos eritematosos. En las lesiones cutáneas se observan abundantes bacilos ácido-alcohol resistente, por lo que este tipo de lepra es muy contagiosa por contacto directo o aerosoles. Los pacientes tienen una buena respuesta de anticuerpos, pero una baja respuesta celular (anergia).

Lepra tuberculoide. En el paciente se observan máculas hipopigmentadas con pérdida de sensibilidad, así también muy pocos bacilos ácido-alcohol resistente son observados, por lo que no es muy contagiosa. El paciente muestra una reactividad positiva a la prueba cutánea denominada lepromina (reacción de Mitsuda positiva).

Diagnóstico

Se basa en la presentación clínica y la observación de biopsias de piel teñidas para bacilos ácido-alcohol resistentes en conjunto con la prueba de lepromina. No se realizan cultivos de las muestras.

Tratamiento

La dapsona ha sido el fármaco utilizado para el control de la enfermedad, en la lepra lepromatosa se puede combinar con clofazimina y en la tuberculoide con rifampicina. Los tratamientos son prolongados.

Prevención y control

La detección y tratamiento oportuno de los pacientes favorece el control y evita la diseminación. Dapsona se puede utilizar como profiláctico en pacientes tratados o en individuos que se exponen a pacientes o viajan a zonas endémicas. No hay vacuna contra la lepra.

Preguntas de estímulo
1. ¿Cuáles son las principales bacterias que forman parte de la microbiota en piel?
2. Mencione dos mecanismos inespecíficos con los que cuenta el sistema tegumentario.
3. Mencione tres vías de entrada de los microorganismos responsables de las infecciones en piel.
4. ¿Qué factores de diseminación tienen las bacterias que causan infecciones en piel?
5. Mencione dos cuadros clínicos ocasionados por toxinas producidas por *S. aureus*.
6. ¿Qué función desempeñan las esporas bacterianas en las infecciones por *Clostridium?*
7. ¿Cuál toxina de *Clostridium perfringens* se considera como su principal factor de virulencia? y ¿por qué?
8. Analice qué factores de virulencia tienen en común *S. pyogenes, S. aureus* y *Clostridium perfringens*.
9. ¿Cómo participan las toxinas consideradas superantígenos en la fisiopatogénesis bacteriana?
10. ¿Por qué no se acostumbra realizar el cultivo bacteriológico en las infecciones por *Clostridium perfringens?*
11. ¿Qué mecanismos de resistencia antimicrobiana pueden presentar cepas de *S. aureus* contra antibióticos β-lactámicos?
12. Mencione dos características distintivas de *M. leprae* con respecto a las otra bacterias analizadas en este capítulo.
13. ¿Qué función desempeña la respuesta celular en las dos principales presentaciones de la lepra (lepromatosa y tuberculoide)?
14. Elabore una pequeña tabla con las características distintivas entre la lepra lepromatosa y la tuberculoide.
15. ¿Cuál es el fármaco que se utiliza sólo para el tratamiento de la lepra?

Bibliografía

Engleberg NC, Dermody T. DiRita V, *Schaechter's Mechanisms of Microbial Disease.* 5th edition. Wolters Kluwer. 2013

Fischetti, VA. *Gram-positive pathogens.* ASM Press. 2000.

Larru, B and Gerber J S. Cutaneous bacterial infections caused by Staphylococcus aureus and Streptococcus pyogenes in infants and children. *Pediatric Clinics of North America.* 2014 61(2): 457–478.

Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC and Yolken RH. *Manual of Clinical Microbiology.* 7th. Edition. ASM Press. 1999.

Wilson M, MacNab R and Henderson B *Bacterial disease mechanisms. An introduction to cellular microbiology.* Cambridge University Press. 2002.

II. Para aprender a aprender

Problema 1

Una pareja de recién casados viaja a Cancún, Quintana Roo, México de luna de miel, a los cinco días de estancia la mujer presenta un cuadro de diarrea acuosa aguda, acompañada de cólicos abdominales y náusea, obligándola a permanecer en su cuarto por los siguientes cuatro días. Al interrogatorio, refiere que todas las comidas las ha realizado en el restaurante del hotel. Sin embargo, debido al calor ha estado ingiriendo agua embotellada con hielo, el cual adquiere en una máquina de hielo ubicada en el pasillo que da a su habitación.

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Salud pública y epidemiología

- Vías de transmisión
- Factores de riesgo asociados a la enfermedad
- Medidas de control y prevención de la infección

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Agente causal de la diarrea
- Factores de virulencia asociados con el desarrollo de la enfermedad
- Cuadro clínico: signos característicos que orienten al diagnóstico
- Fisiopatogénesis de la infección
- Tipo de alteración que se presenta en los enterocitos
- Complicaciones

Farmacología

- Fármacos de primera elección y posología
- Medidas de sostén en el tratamiento
- Resistencia a antimicrobianos

Diagnóstico bacteriológico

- ¿Qué muestra clínica se toma y cuál sería la manera correcta de tomar la muestra?
- ¿Qué medios de cultivo se utilizan para su aislamiento?
- ¿Cuáles son las pruebas serológicas utilizadas en el diagnóstico bacteriano?
- ¿Qué tinción se realiza?
- Características morfológicas y tintoriales del microorganismo

Problema 2

Niña de 6 años de edad que en su inicio presentó diarrea acuosa acompañada de espasmos intestinales, después de 24 h comienza con evacuaciones diarreicas acompañadas de moco y rasgos de sangre, fiebre y malestar general. Como antecedente importante los padres refieren que comieron hamburguesa en un restaurante de comida rápida y se percataron que la carne que consumió la niña no estaba bien cocinada. El coprocultivo sólo reveló la presencia de *Escherichia coli,* sin determinar cuál era el serotipo.

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Salud pública y epidemiología

- Vías de transmisión
- Factores de riesgo asociados a la enfermedad
- Medidas de control y prevención de la infección

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Agente causal de esta patología
- Factores de virulencia, asociados con el desarrollo de la enfermedad
- Fisiopatogénesis de la infección
- ¿Cómo se explica la presencia de moco y sangre en las heces?
- Cuadro clínico: signos característicos que orienten al diagnóstico
- Diagnóstico clínico diferencial
- Complicaciones

Farmacología

- ¿Está indicada la administración de antimicrobianos en este proceso diarreico?
- Fármacos de primera y segunda elección con posología
- Resistencia a antimicrobianos

Diagnóstico bacteriológico

- ¿Qué muestra clínica se toma y cuál sería la manera correcta de tomar la muestra?
- ¿Qué medio de cultivo se utiliza para su aislamiento?
- ¿Cuál sería el serotipo de *Escherichia coli* involucrado en la enfermedad?
- ¿Cómo se determina el serotipo de ***Escherichia coli*** para la identificación de la bacteria?

Problema 3

Paciente de 28 años de edad que presenta un cuadro clínico de diarrea acompañada de abundante moco y sangre, presenta fiebre de 40 °C, dolor abdominal, espasmos intestinales y mal estado general. Una muestra de heces es enviada al laboratorio para su estudio, el cual informa crecimiento de colonias lactosa negativas, no productoras de ácido sulfúrico (H_2S).

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Salud pública y epidemiología

- Vías de transmisión
- Factores de riesgo asociados a la enfermedad
- Medidas de control y prevención de la infección

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Agente causal de esta patología
- Factores de virulencia, asociados con el desarrollo de la enfermedad
- Fisiopatogénesis de la infección
- ¿Cuáles son los mecanismos empleados por la bacteria para diseminarse a las células adyacentes?
- ¿Qué característica genética presenta la bacteria para ser invasiva?
- ¿Por qué hay presencia de moco y sangre en las heces?
- Cuadro clínico: signos característicos que orienten al diagnóstico
- Diagnóstico diferencial
- Complicaciones

Farmacología

- Tratamiento de elección
- Fármacos de primera elección y posología
- Resistencia a antimicrobianos
- Medidas de sostén en el tratamiento

Diagnóstico bacteriológico

- ¿Qué se espera encontrar en un frotis de materia fecal?
- ¿Cuáles serían las pruebas bioquímicas diferenciales con otras enterobacterias?
- ¿Qué tipo de colonias se observarían en un medio de cultivo de MacConkey?

Problema 4

Una mujer de 33 años de edad, llega al servicio de urgencias por presentar diarrea acuosa aguda en grandes volúmenes, de comienzo brusco acompañada de vómito y espasmos intestinales. Como antecedente es voluntaria en servicios comunitarios en un lugar de la India donde atiende a enfermos con este tipo de diarrea. Las evacuaciones tienen aspecto de agua de arroz.

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Salud pública y epidemiología

- Vías de transmisión
- Factores de riesgo asociados a la enfermedad
- Medidas de control y prevención de la infección

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Agente causal de esta patología
- Factores de virulencia, asociados con el desarrollo de la enfermedad
- ¿Cuál es el receptor en la célula epitelial donde se une la toxina?
- Cuadro clínico: signos característicos que orienten al diagnóstico
- Diagnóstico diferencial
- Complicaciones

Farmacología

- Tratamiento de elección
- Fármacos de primera elección y posología
- Resistencia a antimicrobianos
- Medidas de sostén en el tratamiento

Diagnóstico bacteriológico

- ¿Qué muestra clínica se toma y cuál sería la manera correcta de tomar la muestra?
- ¿Qué medios de cultivo se utiliza para su aislamiento?
- ¿Cómo se determina el biotipo de la bacteria?
- ¿Con base en qué estructura bacteriana se determina el serotipo de la bacteria?

Problema 5

Paciente masculino de 40 años de edad, acude a la consulta de gastroenterología por presentar dolor en el epigastrio el cual está en relación con la ingestión de alimentos. Además, presenta acidosis estomacal frecuente y sensación de llenado gástrico, síntomas que controla con tabletas de magnesio o algún antiácido. Su padecimiento es crónico, pues recuerda haberlo presentado desde que era estudiante de bachillerato, el cual se agudiza con el tabaco, consumo de café y alcohol.

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Salud pública y epidemiología

- Vías de transmisión
- Factores de riesgo asociados a la enfermedad
- Medidas de control y prevención de la infección

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Agente causal de esta patología
- Factores de virulencia, asociados con el desarrollo de la enfermedad
- Cuadro clínico: signos característicos que orienten al diagnóstico
- Diagnóstico diferencial
- Complicaciones

Farmacología

- Tratamiento de elección
- Fármacos de primera elección y posología
- Resistencia a antimicrobianos
- En qué consiste una terapia triple

Diagnóstico bacteriológico

- ¿Qué muestra clínica se toma y cuál sería la manera correcta de tomar la muestra?
- ¿Qué medios de cultivo se utilizan para su aislamiento?
- ¿Cuáles serían los métodos indirectos que darían un diagnóstico etiológico?

Problema 6

Acude al hospital paciente del sexo masculino de 12 meses de edad, con un padecimiento de 24 h de evolución, caracterizado por vómito, evacuaciones diarreicas líquidas y febrícula. La madre refiere que tres a cuatro horas después de haber ingerido leche en el biberón (antes hervida) el niño presentó vómito acompañado de evacuaciones diarreicas líquidas y frecuentes.

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Salud pública y epidemiología

- Factores de riesgo asociados a la enfermedad
- Medidas de control y prevención de la intoxicación

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Agente causal de esta patología
- Factores de virulencia, asociados con el desarrollo de la enfermedad
- Características de la toxina
- Cuadro clínico: signos característicos que orienten al diagnóstico
- Diagnóstico diferencial
- Complicaciones

Farmacología

- Tratamiento de sostén

Diagnóstico bacteriológico

- ¿Qué muestra clínica se toma?
- ¿Qué medios de cultivo se utilizan para su aislamiento?

6 Enfermedades bacterianas del aparato gastrointestinal

Ana María Castro

Anatomía y función del intestino

El intestino forma parte del aparato gastrointestinal y se clasifica en **intestino delgado** e **intestino grueso**, constituye una gran superficie de absorción de agua, electrólitos y nutrimentos. En forma general se puede decir que el intestino está constituido por tres capas: **serosa, muscular** y **mucosa.** La mucosa, consta de un **epitelio** que recubre el tejido conectivo denominado **lámina propia**. Es a nivel de la mucosa donde se ubican los principales mecanismos que controlan la absorción, así como los relacionados con la protección inmunológica a través del tejido linfoide asociado al intestino (GALT).

El intestino delgado tiene la forma de un tubo largo, que en el adulto mide alrededor de cinco a ocho metros; constituido por tres partes: duodeno, yeyuno e íleon. El intestino grueso se compone de ciego y apéndice, colon ascendente, transverso y descendente, sigmoides, recto y el canal anal. Tiene una longitud de 1.5 m, donde cada uno de los segmentos tiene estructura y función diferentes.

El epitelio intestinal, además de células epiteliales denominadas **enterocito**s, contiene células caliciformes, células M y en la base de las vellosidades se localizan las criptas de Lieberkühn o glándulas intestinales que contienen las células de Panet. El epitelio intestinal es ciliado y los enterocitos forman el llamado "borde en cepillo". Se estima que cada enterocito contiene alrededor de 600 microvellosidades y que 1 m^2 de superficie contiene 50 millones de estos elementos. Debido a la gran cantidad de microvellosidades

que contiene el intestino, el área de la superficie luminal de la mucosa en el adulto es alrededor de 200 m^2.

A lo largo del intestino delgado existe absorción y secreción de agua y electrólitos. Un adulto en pleno estado de salud, con una dieta normal ingiere diario alrededor de dos litros (L) de líquido (en forma de alimentos o bebidas). A esto habrá que añadirle el agua contenida en la saliva, la secreción gástrica, pancreática y hepática, lo que hace un total de 9 a 10 L que pasan a través del intestino delgado cada 24 h. La mayor parte de la absorción de estos líquidos tiene lugar a nivel del yeyuno, donde existe una elevada permeabilidad para el agua y el sodio. Otra parte considerable de la absorción se lleva a cabo en el íleon, que resulta menos permeable que el yeyuno. Al colon llegan alrededor de 1.5 L en condiciones normales; aquí la absorción es más lenta y sólo se excretan en las heces de 100 a 200 mL de líquidos.

Enterobacterias

La familia *Enterobacteriaceae*, es el grupo más grande y heterogéneo de bacterias gramnegativas de importancia médica. Se han descrito 40 géneros con más de 150 especies. Estos géneros se han clasificado de acuerdo a sus propiedades bioquímicas, serológicas, estructura antigénica e identificación de genes de virulencia a través de estudios moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Sin embargo, menos de 20 especies de esta familia son las responsables de más de 95% de las infecciones. Las enterobacterias son microorganismos ubicuos que se encuentran en el suelo, el agua, la vegetación y también como parte de la biota normal de muchos animales incluido el humano. Las bacterias de esta familia presentan características en común, como ser microorganismos anaerobios facultativos, gramnegativos, de movilidad variable; presentan antígenos que permiten su serotipificación como son antígeno somático "O", antígeno flagelar "H" y antígeno capsular "K" o "Vi". El antígeno somático forma parte del lipopolisacárido (LPS) o endotoxina. Dentro de los factores de virulencia de las enterobacterias están las fimbrias, adhesinas no fimbriales y las toxinas (endotoxinas y exotoxinas).

La gran mayoría de este grupo de bacterias presenta un patrón amplio de multirresistencia a diferentes antimicrobianos, lo que hace difícil el manejo de las infecciones.

Escherichia coli

Características generales

Escherichia coli, es un bacilo corto gramnegativo **(figura 6-1),** anaerobio facultativo, perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae*, tribu *Escherichia*, coloniza el intestino del hombre pocas horas después de su nacimiento, se considera parte de la biota normal, pero existen cepas patógenas que pueden causar daño intestinal, extraintestinal o ambos, produciendo diferentes síndromes entre ellos el síndrome diarreico.

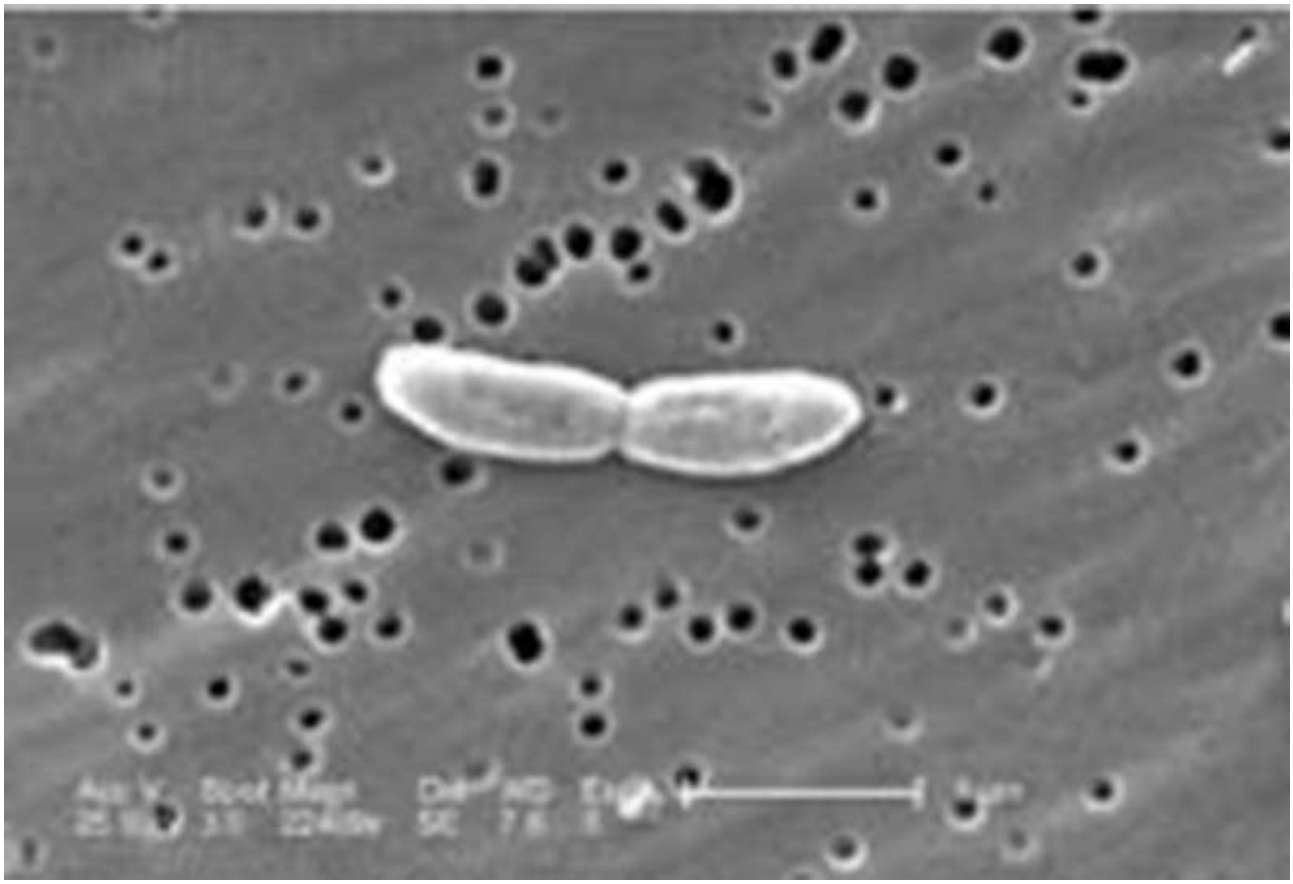


Figura 6-1. Micrografía de *Escherichia coli* pertenece a la cepa 0:169 H41 de ETEC. Amplificación de 22 409X. Tomado de *Centers for Disease Control and Prevention*/Janice Haney Carr, 2008. http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=10574

- *E. coli* diarreogénicas o causantes de diarreas pueden dividirse en seis categorías basadas en los mecanismos de patogenicidad:
- *E. coli* enterotoxigénica (ETEC).
- *E. coli* enteroinvasiva (EIEC).
- *E. coli* enterohemorrágica (EHEC).
- *E. coli* enteropatógena (EPEC).
- *E. coli* enteroagregativa (EAEC).
- *E. coli* de adherencia difusa (DAEC).

Escherichia coli enterotoxigénica (ETEC)

Las cepas de ETEC se adhieren a las células epiteliales de la mucosa intestinal por medio de fimbrias, ubicadas en la superficie de la bacteria. Las fimbrias actúan como factores de colonización, adhiriéndose a receptores específicos de la célula epitelial. Estas fimbrias forman combinaciones que se agrupan en familias y se denominan factores de colonización antigénicos (CFA). En la actualidad se han descrito alrededor de 15 tipos diferentes de estos factores de colonización. Los más importantes son: K88, K99, 987P y F41 producidos por cepas de ETEC de origen animal y CFA-1, CFA-II, CFA-III y CFA-IV presentes en cepas aisladas de humanos. Las cepas de *E. coli* enterotoxigénica (ETEC) producen dos variedades de **enterotoxinas**: **toxina termolábil** (LT) y **termoestable** (ST) esta última retiene su actividad después de incubarse a 100 °C durante 30 min. Se conocen dos variedades de la toxina termolábil **LT-1 y LT-2.** La enterotoxina **LT-1** se ha asociado a diarrea en humanos preferentemente y **LT-2** ha sido detectada en especial en cepas de origen animal. Hay dos variedades de toxina termoestable **STa y STb**. De la **STa**, se conocen a su vez dos variedades una producida por ETEC de origen porcino (STp) y otra causada por cepas de origen humano (STh). Con respecto a la enterotoxina **STb**, se ha relacionado con cepas ETEC aisladas de cerdos, aunque también se ha aislado de humanos. El control genético de las toxinas (LT y ST) de ETEC reside en plásmidos transferibles. Estos plásmidos de las cepas de ETEC, codifican además, para los diferentes tipos de fimbrias (CS1 a CS6).

LT es muy similar en estructura y función a la **toxina colérica** (TC) producida por *Vibrio cholerae*. Desde el punto de vista estructural la LT forma parte de la familia de toxinas tipo A-B, la cual está formada por **una subunidad A** (dímero A_1 y A_2) y **una subunidad B** (pentámero). La subunidad B es responsable de la unión de LT con el gangliósido GM-1 presente en la superficie del enterocito. Una vez que el pentámero de LT se une a su receptor, la fracción A_1 se separa de la fracción A_2 y es translocada hacia el interior de la célula epitelial; la subunidad B se inserta en la membrana de la célula epitelial formando un poro por donde será introducida la fracción A_1. La fracción A_1 dentro de la célula epitelial del intestino ribosila el ADP de la proteína G_s y activa la **adenilato ciclasa** ello trae como resultado un aumento en la concentración de AMPc en las células epiteliales. El resultado de dicho proceso es la estimulación de la secreción de cloro por las células de las criptas y la inhibición en la absorción de cloruro de sodio por las células de las vellosidades, provocando una diarrea acuosa (osmótica).

El mecanismo de acción de ST es a través de la activación de la **guanilato ciclasa**, aumentando las concentraciones de GMP_C dentro de la célula. El GMP_C al igual que el AMP_c es una importante molécula de señalización en la célula eucariota, y los cambios en el GMP_c afectan ciertos procesos celulares, como incremento en la secreción de cloro, inhibición de la absorción de cloruro de sodio o ambos, ello da lugar a una diarrea acuosa.

Eschericia coli enterohemorrágica (EHEC)

El patotipo EHEC, incluye cepas de diferentes serotipos que presentan las mismas características patogénicas del serotipo H7:O157 el cual es considerado como prototipo del grupo **(figura 6-2).** EHEC se ha asociado con la etiopatogénesis de colitis hemorrágica afebril (CH), con el síndrome urémico hemolítico (SUH) y con púrpura trombocitopénica. EHEC, elabora una o más citotoxinas que originalmente se denominaron verotoxinas (VT) por el efecto citotóxico sobre las células Vero (línea celular de riñón de mono) y dado que anticuerpos dirigidos contra la toxina *Shiga* neutralizaban su actividad, se le denominó toxina *Shiga-like* (SLT). Con el fin de homogenizar la nomenclatura, en la actualidad se le denomina *Stx*. EHEC coloniza el intestino de ganado vacuno y de animales de granja (por lo que la colitis hemorrágica por EHEC H7:O157 se considera como una zoonosis). Se asocia a la ingestión de alimentos, principalmente de carne de origen bovino mal cocida, leche no pasteurizada y del agua. Las cepas causantes de estos síndromes elaboran una o más citotoxinas denominadas en la actualidad toxinas *Shiga* (Stx1 y Stx2, codificadas en un fago). Otro daño ocasionado por este grupo de bacterias es el conocido como adherencia y esfacelamiento (del inglés, *attachment-effacement*, A/E). Cuando la bacteria coloniza el intestino, libera sus toxinas. El receptor para Stx1 y Stx2 en humanos es el receptor globotriaosilceramida o Gb3. Luego que la toxina se une a su receptor a través de la subunidad B, la subunidad A se internaliza en la célula blanco e interacciona con la subunidad 60s de los ribosomas de las células intestinales que por escisión del enlace N-glucosídico de adenina 4324 en 28S rRNA, evita que se una al tRNA lo que resulta en inhibición de síntesis de proteínas y ello lleva a la muerte celular. Las lesiones de tipo de A/E, se deben a la presencia del gen cromosomal *eae* que codifica para una proteína de membrana externa (OMP) de 94 Kd, llamada intimina cuya expresión es regulada por genes plasmídicos. Al igual que las cepas de EPEC las *E. coli* enterohemorrágicas presentan la isla de patogenicidad de 35 Kb llamada locus de esfacelamiento del enterocito (LEE), que les confieren el fenotipo de A/E, además contienen genes que codifican para las proteínas intimina, proteínas EspA y EspB y para el sistema de secreción tipo III.

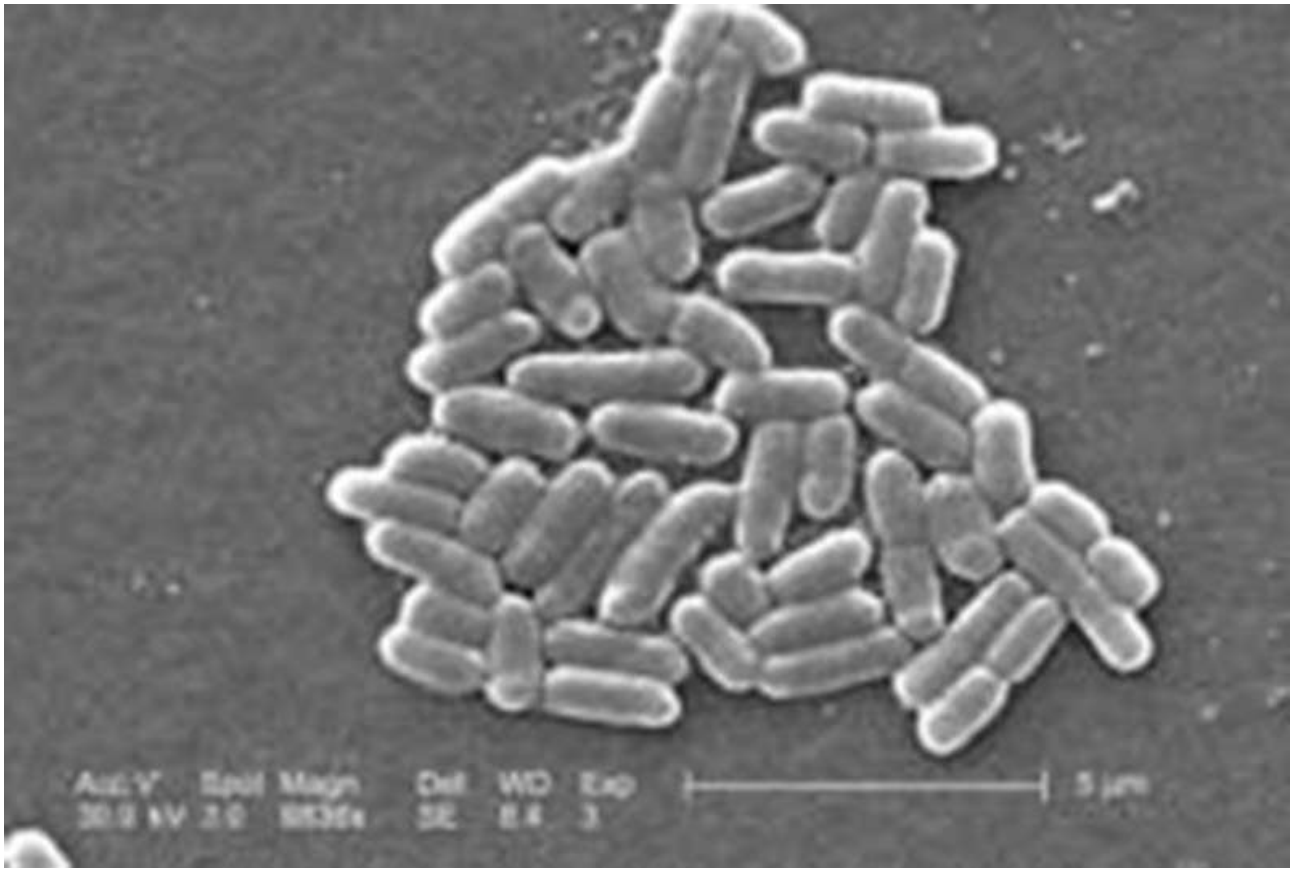


Figura 6-2. Micrografía de *Escherichia coli* pertenece a la cepa O157 H7. Ampliación de 686X. Janice Haney Carr, 2006. http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=10068

Puesto que además del serotipo H7:O157 existen otros serotipos productores del síndrome urémico hemolítico, en la actualidad este virotipo se ha clasificado en serotipos H7O:157 y serotipos no H7:O157, dentro de estos últimos están los serogrupos O26, O91, O103, O104, O111, O113, O117, O118, O121, O128 y O145.

En Alemania en el año 2011 se presentó un gran brote epidémico producido por *Escherichia coli* H4:O104.

Escherichia coli enteroinvasiva (EIEC)

Las cepas de EIEC y *Shigella spp.* están relacionadas genética y bioquímicamente, ya que son descarboxilasa negativas, no móviles y lactosa negativas. Sin embargo, la enfermedad inducida por ECEI es por lo general menos grave que la inducida por *Shigella spp*. Las infecciones por EIEC se presentan en la mucosa del colon y los síntomas característicos inician con diarrea acuosa, para a continuación evolucionar a diarrea con sangre y moco. Las cepas EIEC se asocian más con brotes que con casos aislados, en los cuales la transmisión puede ser por ingestión de alimentos y agua contaminada, convirtiéndose en un patógeno importante en niños mayores de seis meses.

Patogénesis

El mecanismo de patogenicidad de EIEC es la invasión del epitelio del colon; para ello el primer paso es la adherencia de la bacteria a las microvellosidades del epitelio intestinal, requiriendo de mucina y adhesinas, para después entrar por endocitosis a la células intestinales, ya internalizada, produce la enzima superóxido dismutasa, que le permite vivir dentro de la vacuola, a quien rompe para su posterior multiplicación dentro de ésta, favoreciendo la diseminación a célula sanas adyacentes. La destrucción de las células, junto con la movilización de polimorfonucleares y macrófagos, desencadena el proceso de inflamación y la aparición de diarrea con moco y sangre además de presentar fiebre, muy similar a la producida por *Shigella.*

Los genes necesarios para la invasión se encuentran en un plásmido de 140 MDa llamado pInv, que codifica para proteínas, como por ejemplo, la IpaC que promueve la internalización, la IpaB que participa en la lisis de la vacuola, los genes *mxi* y *spa* los cuales codifican para el sistema de secreción tipo III y otros que están involucradas en el proceso de patogénesis.

Escherichia coli enteroagregativa (EAEC)

EAEC ha sido recientemente identificada como cepa de *E. coli* diarreogénica (ECD) y es la segunda causa de la diarrea del viajero después de ETEC, se ha demostrado que causa una enfermedad diarreica aguda en los recién nacidos y los niños de los países industrializados menores de dos años.

El grupo de **EAEC** presenta un patrón de adherencia agregativo en células HEp-2 (línea celular de carcinoma laríngeo humano) en cultivo. Esta adherencia se caracteriza por formación de agregados bacterianos, con una apariencia de ladrillos apilados (*stacked brick*), tanto sobre las células como en la superficie del vidrio de la preparación **(figura 6-3),** esta adherencia está mediada por fimbrias formadoras de haces (fimbrias de adherencia agregativa AAF/I y AAF/II) codificadas en un plásmido de 65 mDa. AAF/1 media la adherencia a células HEp-2, así como la aglutinación de eritrocitos humanos. Este virotipo sintetiza una toxina de 110 KDa, denominada toxina termoestable 1 de EAEC, (EAST1) codificada por el gen *astA,* ubicado en el plásmido antes mencionado; EAST1, tiene un mecanismo parecido al de la toxina termoestable de ETEC (STa).

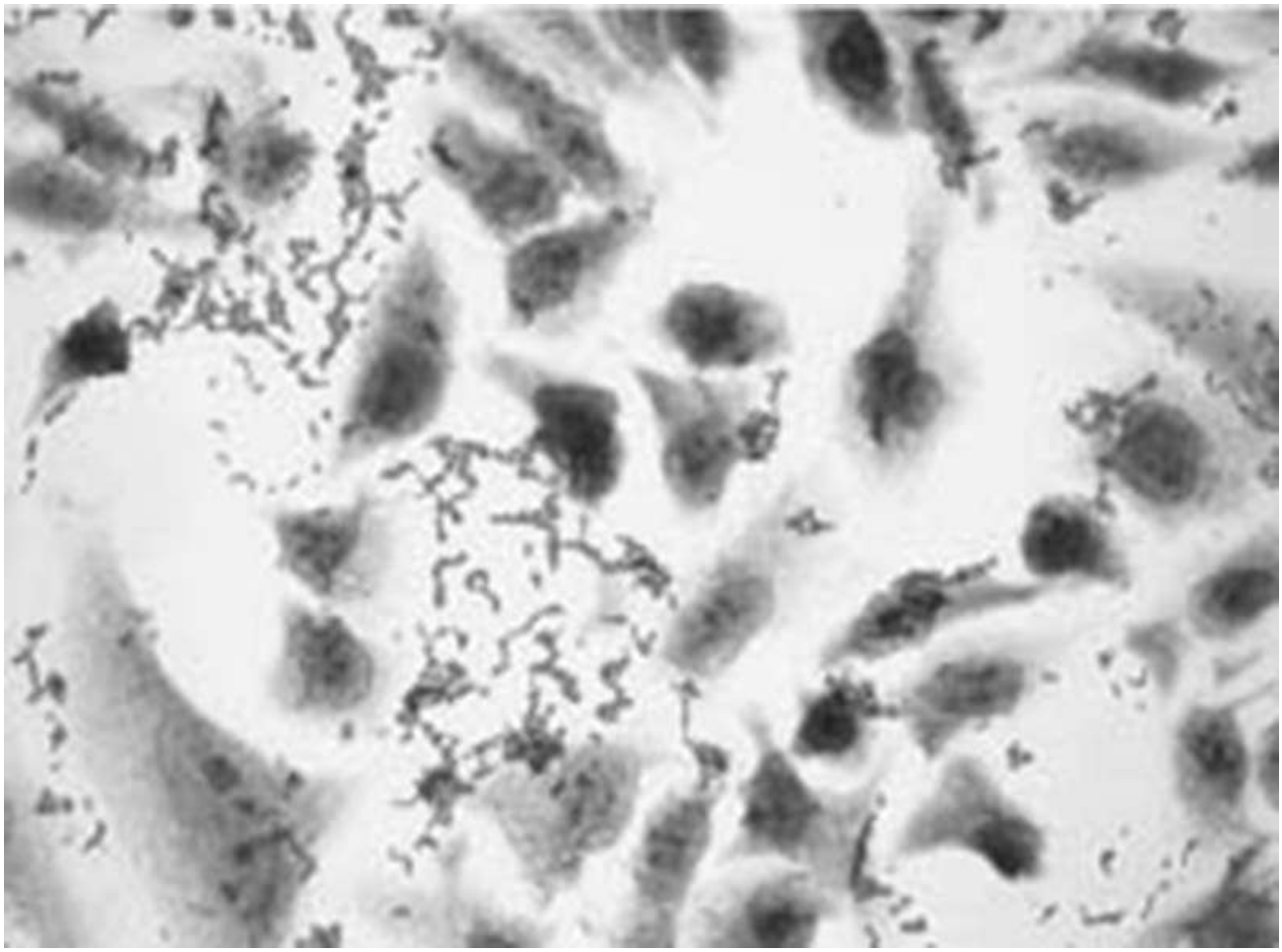


Figura 6-3. Adherencia agregativa de *E. coli* a células HEp-2. Amplificación 40X.

Las bacterias se adhieren al epitelio del intestino delgado e intestino grueso formando un delgado "biofilm". Este grupo de bacterias secretan tanto enterotoxinas como citotoxinas y se encuentra fuertemente asociado a diarrea persistente en niños, con evacuaciones líquidas, de color verde, con moco y sangre, que en ocasiones puede llegar a ser grave y requerir rehidratación intravenosa. Se han involucrado a dos proteínas como posibles mecanismos de patogenicidad, una denominada *Pet (*de las siglas "*plasmid encoded toxin*") codificada en el plásmido antes mencionado y la otra proteína llamada *Pic* (de "*protein involved in intestinal colonization*") es una proteína de membrana y está codificada en el cromosoma. En asa ligada de conejo produce moco, acortamiento de las microvellosidades, hemorragia y necrosis.

Además, algunas cepas producen una toxina de 120 KDa, que parece ser muy similar a la hemolisina producida por cepas de *E. coli* que causan infección del aparato urinario.

Escherichia coli enteropatógena (EPEC)

Este patotipo se caracteriza por presentar un patrón de adherencia localizada a células HEp-2, asociada a la presencia de un plásmido. **EPEC**, es una de las principales causantes de diarreas en niños, en particular en los niños de seis meses hasta dos años de

edad. Las cifras de letalidad en países subdesarrollados van de 20 a 50%. El cuadro clínico se manifiesta como una diarrea aguda, la cual puede ser leve o grave, con vómito, febrícula y mala absorción. Los genes de *eae* y *escV* de EPEC codifican para factores que inducen una alteración histopatológica en el intestino conocida como lesión A/E. La lesión induce la degeneración de las microvellosidades alterando la morfología de la región apical del enterocito. Las cepas de *E. coli* típicas de EPEC también tienen genes que codifican para otro factor de virulencia importante denominado *pilus* BFP (del inglés "*bundle-forming pilus*", pelos formadores de penachos) cuya información genética se encuentra codificada en el plásmido EAF (EPEC *adherence factor*) y en algunos genes cromosomales. BFP favorece la adherencia íntima al enterocito, a continuación se produce la polimerización de la actina del citoesqueleto en el sitio de unión de la bacteria aunado al aumento en los niveles de calcio intracelular y proteincinasa C. Existen dos tipos de EPEC, un virotipo típico de EPEC (tEPEC) que es cuando las bacterias poseen los genes *eae* para intimina y el plásmido EAF; se dice que son atípicas de EPEC (aEPEC), cuando sólo se tiene el gen (*eae*) de A/E de las cepas típicas de EPEC, pero han perdido el plásmido EAF que media la formación de BFP .

La interacción de EPEC con la célula hospedera ocurre en tres etapas: 1) se establece una asociación no íntima de la bacteria con la célula epitelial, la cual es mediada por el ***pili* BFP**, es posible que este *pili* medie la unión de bacteria-bacteria formando agregados bacterianos (microcolonias), unión bacteria-célula o ambas, 2) el contacto íntimo entre la bacteria y la célula hospedera dispara una serie de eventos en la **transducción de señales**, asociadas con la activación de tirosincinasas de la célula y el aumento del Ca^{++} intracelular, lo que permite la activación de enzimas de polimerización de actina; esto genera modificaciones en el citoesqueleto, así como la fosforilación de proteínas y 3) se favorece la unión estrecha entre la bacteria y la célula hospedera a través de una proteína de membrana externa llamada **intimina, una proteína de 94 kDa**. Esta unión provoca rearreglos en el citoesqueleto con movimientos de actina, haciendo que la membrana forme proyecciones alrededor de la bacteria. La intimina está codificada por el gen *eaeA* presente dentro de la **isla de patogenicidad LEE**, que le confiere el fenotipo A/E. Durante el segundo y tercer estadio ocurre el proceso llamado A/E, esto lleva a la destrucción de las microvellosidades donde las bacterias se encuentran adheridas, permaneciendo intactas sólo las microvellosidades aledañas, este efecto semejan un pedestal**.**

Una consecuencia de la deformación de las microvellosidades cerca de la bacteria, es la internalización de EPEC dentro de vesículas endocíticas.

Escherichia coli de adherencia difusa (DAEC)

E. coli del patotipo DAEC, se adhiere a la totalidad de la superficie de las células epiteliales y causa enfermedad en niños inmunodeprimidos o desnutridos. Los serogrupos predominantes son O75, O15 y O126.

Vibrio cholerae

Características generales

Vibrio cholerae es un bacilo curvo o recto, móvil, al moverse parece vibrar, de ahí su nombre. Tiene un solo flagelo polar, es fimbriado, anaerobio facultativo, posee ambos metabolismos fermentativo y respiratorio**.**

V. cholerae se clasifica en serogrupos **O1 y no O1**, con base en el antígeno somático "O", dentro de los vibrios no O1 se encuentra el serogrupo O139. Los vibrios pertenecientes al serogrupo O1, a su vez, se dividen en tres serotipos (Inhaba, Ogawa y Hikojima) cuya clasificación se basa en la presencia de los antígenos AB, AC, y ABC que forman parte del LPS **(cuadro 6-1),** y en dos biotipos (clásico y el Tor), esta clasificación se basa en la producción de hemólisis, pruebas bioquímicas (Vogues Proskauer), hemaglutinación y sensibilidad a polimixina B **(cuadro 6-2).** Las cepas de *vibrio* no O1 comprenden más de 72 serogrupos, algunas de ellas están involucradas en daños como infecciones de heridas, gastroenteritis, septicemia.

Cuadro 6-1. Serotipos de *Vibrio cholerae*

Subtipo	Determinación antigénica
Ogawa	AB
Inaba	AC
Hikojima	ABC

Cuadro 6-2. Clasificación de *Vibrio cholerae* en biovariedades

Hemólisis	Clásico	El Tor
Voges Proskauer	-	+
Hemaglutinación	-	+
Sensibilidad a polimixima B	-	+
	+	-

Relación hospedero-parásito

Patogénesis y bases moleculares de la virulencia

Vibrio cólera es el agente causal del cólera, produce una diarrea acuosa, es una diarrea grave que puede llevar al paciente a la muerte en pocas horas. El primer paso de la enfermedad, es la adherencia de la bacteria a través del *pili* Tcp y las proteínas Acf que son proteínas de membrana externa.

Un vez que coloniza el intestino, produce la toxina colérica (TC), que es una toxina del tipo A-B, los genes que codifican para la subunidad A y las subunidad B son *ctxA* y *ctxB*, respectivamente y forman parte de un operón. La subunidades A y B, son secretadas en el periplasma donde se ensamblan. La subunidad A no es enzimática activa, sino que debe ser rota para formar los fragmentos A1 y A2 los cuales están unidos por un enlace disulfuro. Una vez excretada la toxina, la subunidad B se une al gangliósido GM1 presente en la membrana de los enterocito. La subunidad A1 es separada de A2, por reducción del enlace disulfuro entre dichas subunidades. La subunidad A1 entra a la célula por un mecanismo de translocación y ribosila el ADP de la proteína de membrana G_s (**(**G_s pertenece a la familia de proteínas hidrolizantes de GTP, que regula varios aspectos de las funciones de la célula eucariota). Las proteínas G están compuestas de tres subunidades (Gα, Gβ y Gγ). La asociación y disociación de estas tres unidades junto con la hidrólisis de GTP, activa o desactiva a las proteínas G. Estas proteínas (G) regulan la actividad de la adenilato ciclasa y determina los niveles de AMP cíclico (AMPc) dentro de la célula hospedera. La forma activa de la proteína G_s (unida a GTP) aumenta la actividad de la adenilato ciclasa, mientras que la forma no activa (unida a GDP) inactiva a la adenilato ciclasa. La forma activa G_s-GTP se produce en respuesta a la estimulación hormonal y se convierte a la forma no activa G_s-GDP poco tiempo después. El incremento de AMPc en el citoplasma celular, trastorna la fisiología del enterocito causando la secreción de iones sodio, potasio, cloro, bicarbonato y con ello eliminación de grandes cantidades de agua hacia la luz intestinal.

Recientemente se ha descrito la producción de otras toxinas: toxina Zot, la cual es codificada por el gen *zot* que se localiza corriente arriba del operón *ctxAB*.

La toxina *zot* está relacionada con la rotura de las uniones estrechas entre las células de la mucosa. La toxina Ace (*accessory cholera toxin*) produce diarrea en animales; en humanos su función es desconocida.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

El cólera es una enfermedad epidémica y endémica, que a través de la historia ha sido causa de muerte de millones de personas, aún continua siendo un problema de salud pública sobre todo en áreas endémicas no libres de cólera. En Latinoamérica el cólera ha permanecido a partir de la sétima pandemia. En México se siguen informando casos esporádicos de cólera sin llegarse a producir epidemias.

El cólera se adquiere por ingerir alimentos o beber agua contaminada con el bacilo del cólera, éste sobrevive por largo tiempo en ambientes salinos. El ambiente natural de *V. cholerae* es acuático, de preferencia alcalino, se ha aislado de mariscos cosechados de estuarios, ríos y mares.

Las condiciones de higiene pobres con una baja infraestructura de sanidad, están directamente relacionadas con la propagación del cólera, así como con brotes epidémicos. A diferencia de las otras diarreas, el cólera afecta a todas las edades de la población, y es la única diarrea aguda de tipo acuoso, donde está indicado la inmediata administración de antimicrobianos.

En el año de 1991 ocurrió un brote de cólera en el Estado de México, hasta el mes de diciembre de ese año se informaron 2 831 casos y 36 muertes, afectando a 16 entidades. En 1992 se registraron 8 262 casos de cólera con 99 muertes. Durante el año 2000 en México se presentaron cinco casos de cólera. En el año 2010 la Dirección General de Epidemiología, México (DGE) informó un caso de cólera en el estado de Sinaloa.

Síndromes

Vibrio cholerae produce el **cólera**, una enfermedad intestinal aguda, el periodo de incubación es de uno a cinco días, se inicia con aumento del peristaltismo y evacuaciones líquidas de color marrón, después el color es claro y con moco, tomando el color característico de agua de arroz. El cuadro clínico se caracteriza por tener un comienzo repentino, con diarrea acuosa sin dolor, vómitos ocasionales, y en casos no tratados deshidratación rápida, acidosis metabólica, colapso circulatorio e insuficiencia renal que puede llevar a la muerte. Una persona afectada de cólera puede perder hasta 20 L de agua por día.

Como reservorios de esta bacteria se consideran agua, hombre y mariscos.

Diagnóstico

El cuadro clínico del cólera no necesita confirmación de laboratorio; sin embargo, se requiere para diferenciar casos esporádicos de otros tipos de diarrea y para informar a los servicios de salud pública.

El diagnóstico se realiza a través del **coprocultivo**, el cual consiste en tomar una muestra de heces, cultivar en agua peptonada y sembrar en agar de tiosulfato, citrato, sales biliares, sacarosa (TCBS). *V. cholerae*, fermenta la sacarosa contenida en el agar TCBS, virando el color del medio a color amarillo. Colonias sugestivas de *V. cholerae*, se prueban con la biotipificación y serotipificación.

Tratamiento

El tratamiento consiste en reemplazar los líquidos y electrólitos perdidos. Los datos a valorar son: presión arterial, intensidad del pulso, elasticidad e hidratación de piel, hidratación de mucosas y diuresis. Deben administrarse antibióticos. La norma oficial NOM-016-SSA2-1994 "Para la vigilancia, prevención, control, manejo y tratamiento del cólera" **(cuadro 6-3).**

Cuadro 6-3. En México está normado el uso de los siguientes antibacterianos para el tratamiento del cólera

Edad	Antibacteriano	Dosis
< 5 años	Eritromicina, suspensión	Dosis 30 mg/kg de peso/por día durante tres días
5 a 9 años	Doxiciclina cápsulas 100 mg	Una cápsula (dosis única)
10 a 14 años	Doxiciclina cápsulas 100 mg	Dos cápsulas (dosis única)
< de 15 años	Doxiciclina cápsulas 100 mg	Tres cápsulas (dosis única)

Prevención y control

Suministro de agua potable y saneamiento ambiental, eliminación sanitaria de excretas, clorinación o ebullición del agua de consumo. Desinfección de ropa contaminada, evitar su lavado en fuentes de agua utilizables para fines domésticos.

Medidas higiénicas como lavado de manos antes y después de defecar y antes de tomar alimentos, preparación y manipulación de alimentos en un ambiente higiénico y **educación para la salud**.

Vacunas: existen diferentes tipos de vacunas; sin embargo, la protección es pobre, no mayor de 50%.

Shigella

Características generales

El género *Shigella* comprende cuatro especies: *Shigella dysenteriae* (serogrupo A con 12 serotipos), *S. flexneri* (serogrupo B, con 14 serotipos), *S. boydii* (serogrupo C, 15 serotipos) y *S. sonnei* (serogrupo D, 1 serotipo, con múltiples tipos de colicina).

Shigella, es un bacilo gramnegativo, anaerobio facultativo, inmóvil, no produce gas, fermenta lactosa de forma tardía (más de 24 h). Es un parásito **invasivo**, puede o no tener cápsula y su clasificación serológica se hace a través del antígeno somático**.**

Relación hospedero parásito

Patogénesis y bases moleculares de la patogénesis

En la patogénesis de *Shigella***,** participan genes codificados tanto en plásmidos como en cromosoma. Dentro de los genes codificados en plásmidos están los genes *ipa* involucrados en la invasividad celular, que codifican para proteínas de membrana externa. Los genes que regulan la expresión de genes de virulencia se localizan en plásmidos y en cromosomas.

La patogénesis de *Shigella* comienza con la capacidad de la bacteria para cruzar la mucosa del colón vía las células M: la mayoría de los determinantes de virulencia responsables de la invasión a células epiteliales están codificados en un plásmido, llamado **plásmido de virulencia**. Este plásmido contiene genes que codifican para: a) **moléculas de invasividad** codificadas en el gen *ipa*; b) síntesis **de componentes de secreción tipo III**; c) la inducción de la captación endocítica de la bacteria y la rotura de la vacuola endocítica; d) diseminación intercelular y e) regulación de los genes de virulencia codificados en el plásmido.

Los genes necesarios para la entrada de S*higella* a la célula, están agrupados en la "región de entrada" del plásmido, el cual tiene un tamaño aproximado de 31 Kb y contiene: 1) genes *mxi* y *spa* que codifican para componentes del sistema de secreción tipo III (AS-III); 2) genes *ipaA***,** *B*, *C* y *D* y genes *ipgD* que codifican para proteínas secretadas por el AS-III; 3) genes *ipgA* e *ipgE* que codifican para chaperonas citoplasmáticas requeridas para la estabilidad de *IpaB*, *IpaC* e *IpaD* respectivamente; 4) genes *virB* que codifican para una proteína requerida para la transcripción de los genes *mxi*, *spa* e *ipa*; y 5) genes adicionales de función desconocida.

Se han identificado otros genes de virulencia en el plásmido, pero fuera de la región de entrada, ellos incluyen: 1) gen *icsA* (*virG*) codifica para una proteína de membrana, la cual es directamente responsable de la capacidad de la bacteria de moverse libremente en el citoplasma de la célula infectada; 2) gen *virF* codifica para un activador transcripcional que controla la expresión de *icsA* y *virB* y 3) gen *sepA* que codifica para una serina proteasa secretada que forma parte de la familia de autotransportadores.

El plásmido de virulencia contiene dos copias del gen *shet2,* el cual codifica para una enterotoxina y los genes *virA*, *ipaH4.5*, *ipaH7.8* e *ipaH 9.8* que codifican para varias proteínas de secreción, además de seis genes no caracterizados designados *ospB*, *ospC1*, *ospD1*, *ospE1*, *ospF* y *ospG*.

Entrada en la célula epitelial, sistema de secreción tipo III y daño a los tejidos. Para que *Shigella* entre a la célula M (CM) debe adherirse a la membrana de la CM. La entrada parece estar mediada por la interacción de la bacteria con la CM que forma parte del epitelio asociado a folículos (EAF). Hay por lo menos 25 proteínas secretadas a través del sistema de secreción Mxi-Spa. Las proteínas Ipa (IpaA-D), son esenciales para la entrada de *Shigella a la* CM, la secreción de estas proteínas es inducida por la célula epitelial y controlada por IpaB e IpaD, las cuales previenen la secreción de las proteínas antes de que la bacteria entre en contacto con la célula. El sistema de secreción tipo III,

permite la inserción de un poro en la membrana de la célula hospedera. Este poro contiene un complejo de proteínas IpaB e IpaC, que inducen una cascada de señales celulares con polimerización de actina como resultado de la internalización de la bacteria. *Shigella* se internaliza a la célula a través de la formación de prolongaciones de la membrana celular parecidos a dedos llamados **filópodos**, que engloban a la bacteria y forman una vacuola endocítica. Después de haber sido endocitada, *Shigella* se libera al citoplasma de la célula y a continuación ocurre una reorganización de los filamentos de actina a través de los cuales se disemina a células adyacentes, este tipo de movimiento ha sido llamado Ics (*intercellular spread*). Aquí, los filamentos de actina se polimerizan en un polo de la bacteria creando una estructura parecida a una cola, los cuales impulsan a la bacteria a través del citoplasma e invaden a las células adyacentes. Una proteína de membrana externa IcsA (VirG) se requiere para este tipo de movimiento. Cuando el patógeno alcanza la membrana plasmática de la célula que está infectando, forma proyecciones parecidas a dedos con la membrana de célula infectada que empujan la superficie de la membrana de la célula adyacente. La punta de la protrusión penetra la membrana lateral de la célula adyacente, con la subsecuente internalización de la bacteria. *Shigella* entonces rompe la doble membrana (formada por las membranas de la célula infectada y de la adyacente) por medio de la proteína IcsB (que es la responsable de lisar las membranas) y de nuevo se libera al citoplasma de la célula invadida, de esta manera comienza un nuevo ciclo de infección en una nueva célula hospedera. La bacteria también se transporta a la cara basolateral de la célula M y libera a lámina propia en un área poblada por células B, células T, macrófagos y células dendríticas. En esta área celular que forma parte de los nódulos linfoide se puede generar respuesta inmune dirigida contra la bacteria. *Shigella* también tiene la capacidad de inducir la muerte de los macrófagos por activar la muerte celular programada (apoptosis). La proteína IpaB es responsable de la apoptosis **(figura 6-4).**

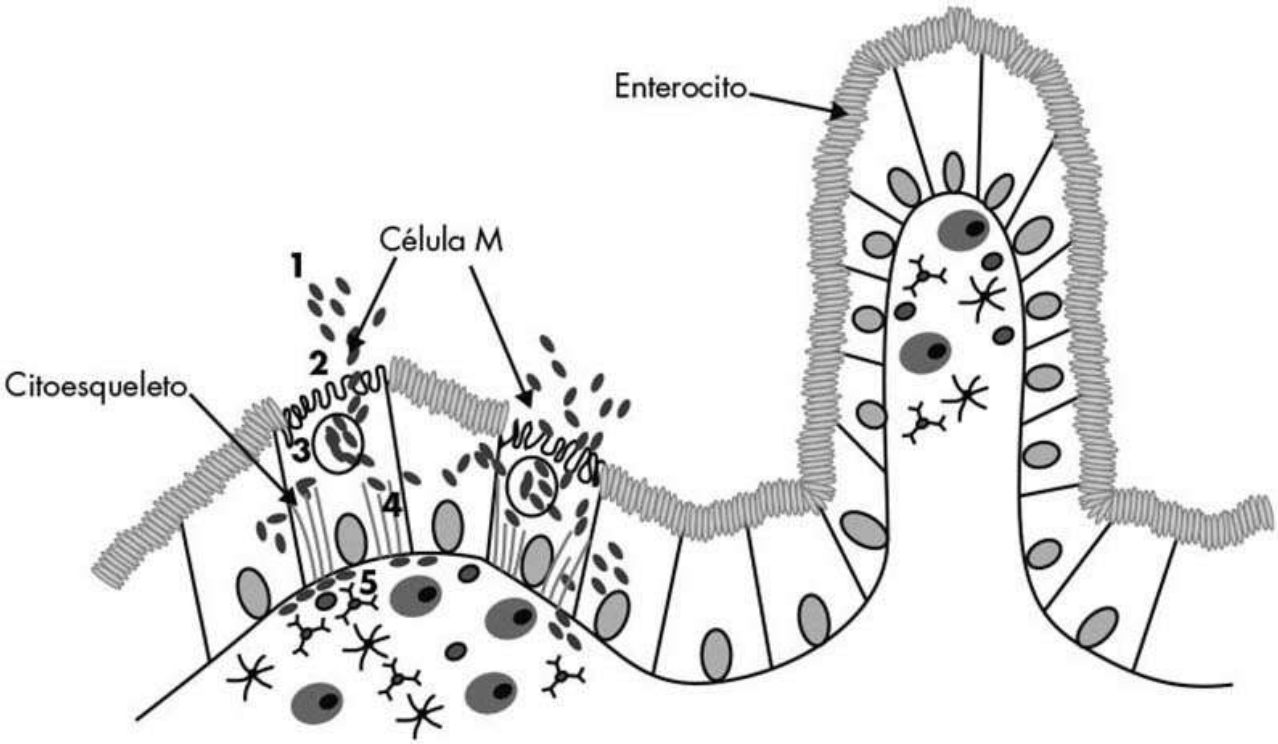


Figura 6-4. Infección por *Shigella*. 1. *Shigella* en luz intestinal, 2. *Shigella* adherida a membrana de células M, 3. Rompimiento de la vacuola endocítica, 4. Unión a citoesqueleto, e invasión a células adyacentes. 5. Invasión por la cara basolateral a las células adyacentes.

Una vez que la bacteria invade células intestinales produce la toxina *Shiga* (Stx) la cual posee efectos citotóxicos. La infección por *Shigella* muestra además efectos **enterotóxicos** y **neurotóxicos**. La *Stx* tiene un origen endocelular y es elaborada como una proenzima que requiere de modificaciones para alcanzar su actividad máxima. La *Stx* es una toxina A-B, formada por una subunidad A (dímero) y una B (pentámero). La toxina se une a un receptor glucolípido el globotriaosilceramida (Gb_3:Galα1-4-Galβ1-4-glucosilceramida) ubicado sobre la célula blanco, a través de la subunidad B. La subunidad A por proteólisis, genera dos péptido A_1 y A_2, el péptido A_1 **inhibe la síntesis de proteínas** en células de mamíferos por ruptura del enlace N-glucosídico en el residuo 4324 de adenina en el rRNA en la subunidad 60S de la célula hospedera.

Los bacilos del género *Shigella*, inicialmente colonizan intestino delgado (yeyuno e íleon), lo cual se relaciona con un inicio de diarrea acuosa, posteriormente la diarrea es de tipo inflamatorio. Las células infectadas liberan IL-8, molécula quimioatractante para neutrófilos, luego llegan al sitio de infección los fagocitos mononucleares además de otras células y moléculas, lo que da lugar al proceso inflamatorio. Esto sumado al daño de vasos sanguíneos explica las evacuaciones con sangre y moco.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

El género *Shigella*, afecta a todas las edades predominando en niños de uno a cuatro años de edad. El periodo de incubación es de dos a cuatro días, después de la ingestión de los bacilos.

Las cepas de *Shigella* son altamente infecciosas, con una DI_{50} para humanos de 100 a 200 bacterias, el daño es local, su vía de infección es fecal-oral.

Sídromes

Disentería bacilar. El inicio del cuadro clínico es inespecífico, las molestias pueden estar asociadas a fiebre continua y elevada de 39 a 40 ºC, además de síntomas digestivos acompañados de diarrea acuosa durante unos dos días y después diarrea con sangre y moco acompañadas de fiebre, vómito, tenesmo y cólicos abdominales. La infección suele autolimitarse, la fiebre dura tres días y el cuadro enteral entre 8 y 15 días.

Diagnóstico

El cuadro clínico acompañado de evacuaciones disenteriformes, con presencia de leucocitos, ayuda a elaborar el diagnóstico. Sin embargo, para corroborarlo se recomienda realizar un coprocultivo o una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se realiza con *E. coli* enteroinvasiva, *E. coli* enterohemorrágica, *Salmonella*, *Campylobacter jejuni* y *Yersinia entrocolítica.*

Tratamiento

El antimicrobiano de elección es trimetoprim con sulfametoxazol o bien ácido nalidíxico durante cinco días. Como antimicrobiano de segunda elección está la administración de fluoroquinolonas, aunque no se recomienda la administración de este medicamento en niños.

Salmonella

Clasificación

El género *Salmonella* pertenece a la familia *Enterobacteriaceae,* fue aislada e identificada en 1880 a partir de bazo y ganglios mesentéricos de un individuo muerto por esa afección. Schultz en 1921 hizo el primer intento de clasificarlas en varios serotipos. Sin embargo, esto fue posible hasta que apareció el trabajo de White en 1926, el cual fue confirmado por Kaufman, quien posteriormente lo modificó y amplió para dar lugar a la clasificación serológica de Kaufman y White, basada en los antígenos somático y flagelar. Ewing *et al.,* clasificaron al género *Salmonella* en tres especies: *Salmonella typhi, Salmonella choleraesuis y Salmonella enteritidis,* el resto de las especies reconocidas por Kaufman y White fueron consideradas como variedades de la especie. En la actualidad se acepta que el género *Salmonella* posee sólo una especie subdividida en siete subgrupos, esta clasificación está basada en el análisis de homología de DNA cromosómico.

Características generales

Las bacterias del género *Salmonella,* son bacterias gramnegativas, tienen forma de bastón, la longitud es variable según la especie. La mayor parte son móviles, poseen flagelos perítricos, excepto *Salmonella pollorum-gallinarum* **(figura 6-5).** Estos microorganismos crecen con facilidad, casi nunca fermentan lactosa o sacarosa, y suelen producir ácido sulfhídrico (H_2S). Son resistentes a ciertos productos químicos (verde brillante, tetrationato de sodio y desoxicolato de sodio) que inhiben a otras bacterias intestinales. Aunque las bacterias del género *Salmonella* se determinan por sus características bioquímicas, los grupos se identifican mediante análisis antigénico, para esto las salmonelas poseen **antígeno Vi** o **capsular**, **antígeno H** o **flagelar**, y **antígeno O** también denominado **somático**, que son detectados por anticuerpos dirigidos contra estos antígenos. A *Salmonella typhi* se le considera como un **parásito intracelular** debido a que se multiplica dentro de los macrófagos.

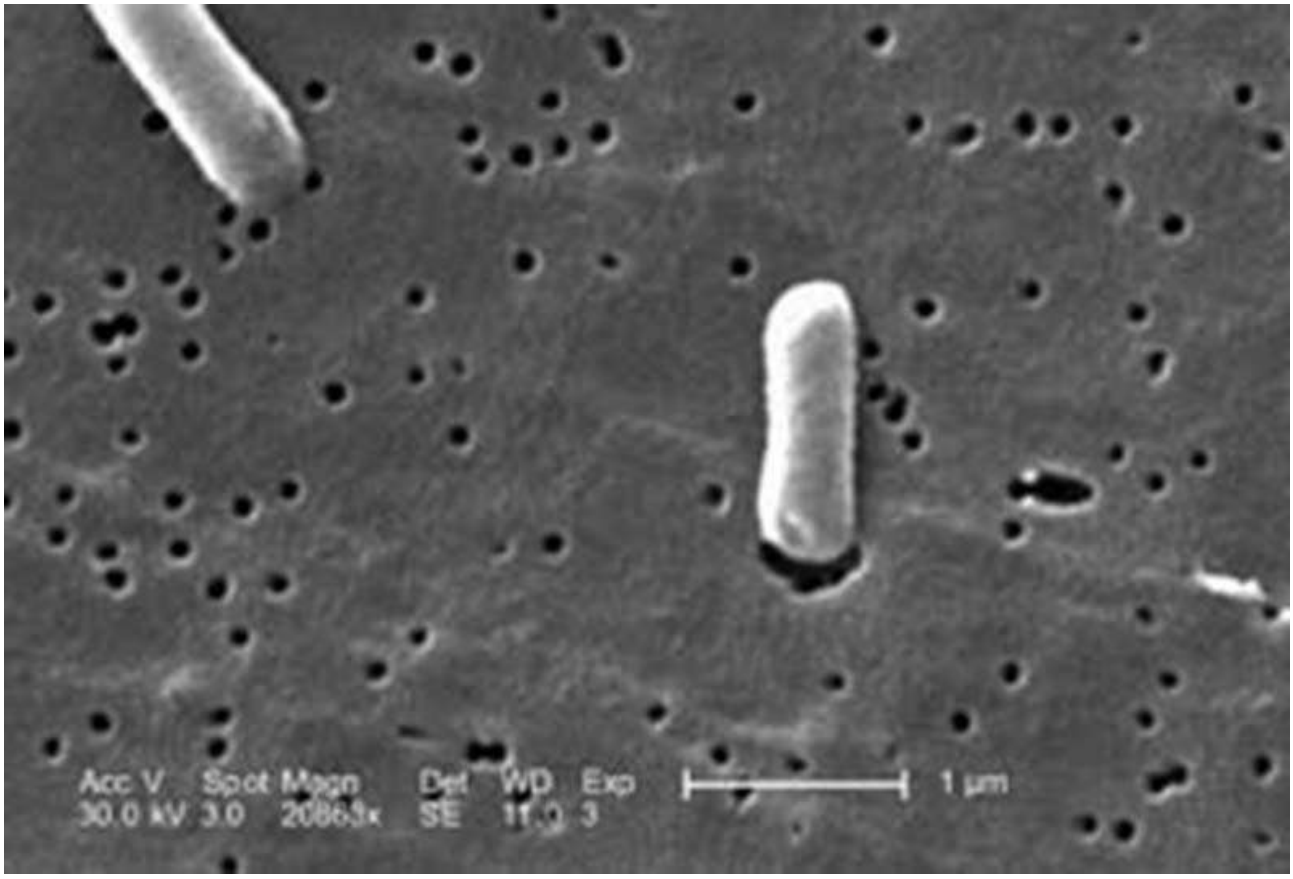


Figura 6-5. Micrografía de *Salmonella sp.* Amplificación de 20863X. Tomado de *Centers for Disease Control and Prevention*/Janice Haney Carr, 2008. http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=10569

Aspectos clínicos y epidemiológicos

Las infecciones por salmonela tienen distribución mundial, sólo varía la frecuencia con que se presentan en los diferentes países. Afectan a todos los grupos de edad; sin embargo, el daño es mayor en los extremos de la vida. Estas infecciones muestran una incidencia estacional y un aumento de infecciones a partir de mayo, alcanzan un máximo en julio y agosto y declinan a partir de septiembre. En México los serotipos más frecuente aislados en casos y en brotes son *S. typhimurium* y *S. enteritidis.*

La fuente más importante de contaminación son las heces de personas que tienen una enfermedad subclínica no sospechada, o de portadores, sobre todo si trabajan como manejadores de alimentos. Muchas especies de animales están infectadas de manera natural con alguna especie de salmonela, la cual puede estar en los tejidos (carne) o en huevos.

La fuente de infección son alimentos y bebidas contaminadas con salmonelas. En relación con otras bacterias gramnegativas, las salmonelas son relativamente resistentes a varios factores ambientales. Crecen a temperaturas que oscilan entre 8 y 45 °C. Son resistentes a la deshidratación por años, sobre todo en heces, polvo y en otros materiales secos como algunos alimentos para consumo humano y animal.

Síndromes

Enteritis. Es la forma más común de salmonelosis, dentro de los agentes causales de este síndrome están *Salmonella typhimurium,* diferentes serotipos de *Salmonella enteritidis* y *Salmonella gallinarum.* La vía de entrada es la oral, y a través del epitelio intestinal llegan a lámina propia, donde son ingeridos por neutrófilos y macrófagos; sin embargo, algunas bacterias pueden pasar a sangre en donde son destruidos por células fagocíticas. Estos microorganismos afectan intestino delgado y la primera porción de intestino grueso. Los síntomas aparecen en general de 6 a 48 h después del consumo de alimentos o agua contaminados, con un cuadro clínico caracterizado por náusea, vómito y diarrea acuosa, fiebre, espasmos intestinales, cefalea, mialgias y artralgias.

La diarrea causada por estas bacterias se considera que se debe a que las bacterias se multiplican en células de lámina propia en donde inducen la secreción de fluidos por un mecanismo aún desconocido.

Fiebre intestinal. *Salmonella typhi* produce una enfermedad febril denominada fiebre tifoidea, *S. paratyphi* A, *S. schottmuellei* (antes llamada *S. paratyphi* B), *S. hilrschfeldii* (antes llamada *S. paratyphi* C), son los agentes causantes de fiebre paratifoidea, que también es una enfermedad febril, pero el cuadro clínico es más leve que el ocasionado por *Salmonella typhi*.

En el caso de *S. typhi,* una de las vías de entrada al intestino delgado es a través de células M, para luego interaccionar con células de nódulos linfoides que se localizan inmediatamente por debajo del epitelio asociado al folículo. Las bacterias pasan a ganglios linfáticos mesentéricos, luego al conducto torácico, y de ahí a la sangre, dando lugar a la **primera bacteriemia**. A continuación las bacterias pasan a órganos del sistema

reticuloendotelial (médula, bazo, ganglios linfáticos), infectan a macrófagos, se multiplican dentro de estas células, y pasan de nuevo a la circulación dando lugar a la **segunda bacteriemia**, luego llegan a diferentes órganos incluyendo a la vesícula biliar y de nuevo al intestino. En portadores sanos *S. typhi*, se queda alojada en la vesícula biliar.

Tras un periodo de incubación de 10 a 14 días después de haber ingerido la bacteria, el paciente desarrolla fiebre de 39 a 40 °C acompañada de bradicardia, cefalea intensa, estreñimiento, dolor abdominal, náusea, vómito, anorexia, mialgias, tos, malestar general y en ocasiones diarrea. En este caso las evacuaciones suelen tener moco y sangre. En algunos casos se presentan manchas rosadas (roséola tifoídica) por lo general en el abdomen y tórax. Dentro de las principales complicaciones de la fiebre tifoidea están la perforación intestinal, hepatitis, necrosis hepática focal, inflamación de vesícula biliar, periostio, pulmones y otros órganos.

Septicemia. Todas las salmonelas pueden causar bacteriemia, aunque las infecciones por *S. typhi, S. paratyphi, S. choleraesuls, S. dublin* conducen con más frecuencia a una fase de septicemia. El riesgo de septicemia por salmonela está aumentado en niños, ancianos y pacientes con SIDA. La septicemia por salmonela puede evolucionar a infecciones supuradas locales como son osteomielitis, endocarditis y artritis, hasta en 10% de los pacientes.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza a través del hemocultivo y cultivo de médula ósea que suelen ser positivos en la primera semana de la enfermedad. El urocultivo y el coprocultivo, son positivos a la segunda o tercera semana. También se realizan pruebas serológicas como la de Widal, la cual es positiva cuando el título de anticuerpos dirigidos contra el antígeno "O" es ≥ 1:80. Por lo menos se requieren dos muestras de suero a los siete y diez días.

Tratamiento

En las gastroenteritis sin complicaciones, no es recomendable el uso de antimicrobianos, en este caso el tratamiento consiste en hidratar al paciente, y administrar sintomáticos. En el caso de fiebres entéricas y septicemia, en particular fiebre tifoidea:

Fármacos de primera línea

Ciprofloxacina. Niños: 15 a 20 mg/kg VO c/12 h durante 7 días.
Adultos: 200 mg VO c/12 h durante 7 días.
Cefixima. Niños 15 a 20 mg/kg VO c//12 h durante 14 días.
Adultos: 200 mg VO c/12 h durante 14 días.
Cloranfenicol. Niños 50 a 75 mg VO c/6 h durante 14 días.
Adultos: 500 mg VO c/6 h durante 14 días.

De no ser posible el tratamiento con los medicamentos de primera línea, los alternativos son:

Ampicilina. Niños: 50 a 100 mg/kg VO c/6 h durante 14 días.
Adultos: 1 gr VO c/6 h durante 14 días.
Trimetoprim-sulfametoxasol. Niños: 4 a 10 mg/kg VO c/12 h durante 14 días.
Adultos: 160 mg/kg VO c/12 h durante 14 días.

Prevención y control

Medidas sanitarias encaminadas a prevenir la contaminación del agua y de los alimentos por roedores y otros animales que excretan salmonelas. De igual manera se recomienda clorar el agua y cocinar de forma concienzuda las carnes provenientes de aves y de cerdo, así como los huevos infectados.

Vacunas

Una estrategia para prevenir la fiebre tifoidea es la vacunación de hospederos susceptibles. Bajo el auspicio de la Organización Mundial de la Salud en 1960 se elaboraron dos diferentes vacunas para prevenir la fiebre tifoidea. La vacuna K, elaborada a partir de *S. typhi* inactivada con acetona, y la vacuna L preparada con la bacteria inactivada con calor-fenol. Ambas fueron preparadas a partir de *S. typhi* Ty2. La vacuna K confirió protección en 79 a 93%, mientras que la vacuna L mostró una eficacia de 51 a 67%. Sin embargo, debido a los efectos colaterales que ocasionan estas vacunas (cefalea intensa, fiebre, mialgias, artralgias, infartación de ganglios) se descontinuó su uso, excepto en Tailandia.

Se han probado otros tipos de vacunas, unas preparadas a partir del antígeno capsular Vi, así como a partir de cepas atenuadas como la salmonela Ty21a. La vacuna oral Ty21a se obtuvo por mutación de una cepa silvestre de *S. typhi,* con nitrosoguanosina. La vacuna se probó en niños de Alejandría, Egipto y en Santiago de Chile, dando una protección de 96 y 69% respectivamente, con un mínimo de efectos colaterales.

Campylobacter

Características generales

El género *Campylobacter* pertenece a la familia *Campylobacteriacea*, está formada por 16 especies. *Campylobacter* es un bacilo gramnegativo, tiene forma de coma, posee un flagelo polar compuesto de flagelina glucosilada, crucial para la unión a células epiteliales **(figura 6-6).** Se desarrolla bajo condiciones de microaerofilia a una temperatura de 42 °C, es de crecimiento lento, para ello puede tomar hasta dos semanas. Sus características bioquímicas sobresalientes son la oxidasa y catalasa positivas. El antígeno principal de este género es el LPS de membrana externa, además del de cápsula y flagelo que se utilizan para la serotipificación.

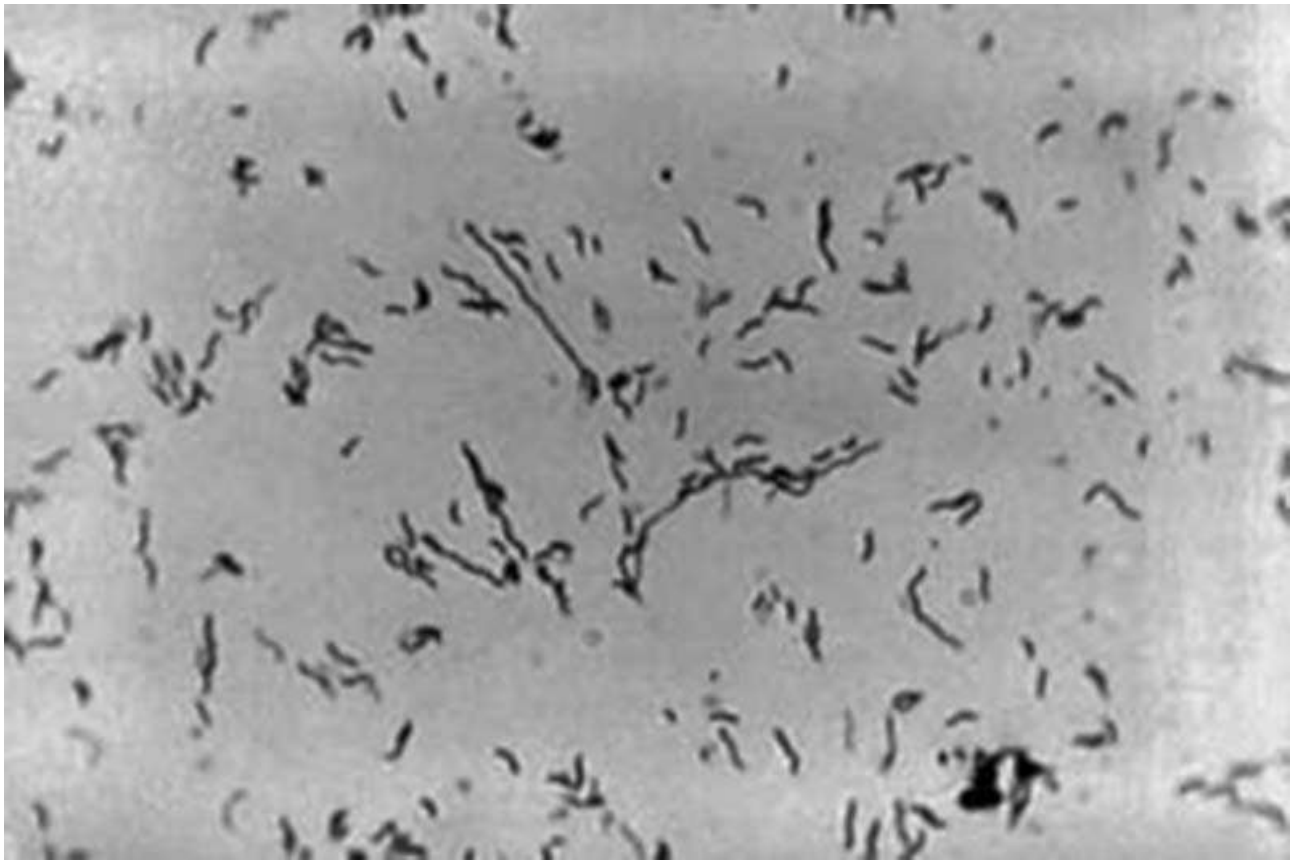


Figura 6-6. Fotomicrografía de *Campylobacter jejuni*, bacilos delgados en forma de coma o de S. Tomado de *Centers for Disease Control and Prevention*/Robert Weaver, Ph.D., 1980.
http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=6554

La secuencia completa del genoma de *C. jejuni* NCTC11168 (1.6 megabases), permitió entre otras cosas, identificar como factores de virulencia las toxinas "*cytolethal distending toxins*" (CDT). A pesar del conocimiento del genoma de *C. jejuni*, *se* desconoce en gran medida los factores de virulencia relacionados con el daño al hospedero.

Relación hospedero-parasito

Varios estudios han demostrado la importancia que tienen los factores de adherencia en el proceso de colonización, así como en la patogénesis de la bacteria. Estudios en líneas celulares de epitelio intestinal y de colon permitieron la identificación de algunos factores de adhesión de *C. jejuni* que incluyen: proteínas de membrana externa CadF, que que se unen a la fibronectina, una proteína autotransportadora CapA, proteína de unión periplasmática PEBI y la lipoproteína de superficie JIpA. La proteína CadF se expresa en todas las cepas de *C. jejuni* y de *C. coli* y se unen a la fibronectina de las células hospederas. Estudios *in vitro* muestran que *C. jejuni* se une e invade más eficientemente la línea de células epiteliales INT-407 que *C. coli*; al parecer el gen *cadF* difiere entre las dos especies de bacterias y podría estar involucrado en la invasividad.

Por otro lado, se ha demostrado la presencia de *C. jejuni* en biopsias de pacientes, así como en diversos modelos animales. De igual manera, numerosos estudios realizados en diferentes modelos animales llevan a la conclusión de que el daño de mucosa intestinal es el resultado de la invasión de *C. jejuni* a las células epiteliales de colon.

La función de las toxinas CDT (*cytolethal dystending toxin*) en la patogénesis de *C. jejuni* no ha sido bien establecido; sin embargo, éstas podrían desempeñar una función importante en la invasividad y modulación de la respuesta inmune. Se ha determinado que las CDT participan en el proceso inflamatorio de la lesión intestinal causada por esta bacteria, ya que inducen la producción de IL-8 en el humano, la cual participa en el reclutamiento de células dendríticas, neutrófilos y macrófagos en el sitio de infección.

La infección gastrointestinal por *C. jejuni* se caracteriza por la aparición de una lesión histológica en la mucosa del yeyuno, íleon y colon con datos característicos de una ulcera, acompañada de abscesos en las criptas de las glándulas epiteliales e infiltración de células inflamatorias en la mucosa.

Desde el punto de vista histológico, las lesiones muestran daño a células epiteliales, edema, infiltración de fagocitos mononucleares y neutrófilos en la lámina propia. En general los hallazgos de enteritis por *C. jejuni* son inespecíficos. Puede producir abscesos en las criptas, infiltración de la lámina propia con leucocitos PMN, linfocitos y células plasmáticas, así como granulomas.

Complicaciones

C. jejuni y *C. fetus*, se han asociado al síndrome de Guillain-Barré, una alteración inmunológica del sistema nervioso periférico.

Artritis reactiva. Este síndrome se considera como una complicación inmunológica y se caracteriza por inflamación dolorosa de las articulaciones.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

Más de 90% de las infecciones causadas a humanos por *Campylobacter,* son por las especies *C. jejuni* y *C. coli*; su localización es ubicua, se encuentran en el ambiente, en aves de corral, aves silvestres y en mamíferos. *C. jejuni* con frecuencia coloniza el intestino de pollos.

A *Campylobacter jejuni* se le considera en muchos países desarrollados, como el agente etiológico más frecuente de enfermedades emergentes cuya causa proviene de alimentos. La principal ruta de infección por *C. jejuni* es a través de la ingestión de carne de pollo mal cocida, leche no pasteurizada, agua contaminada con heces de aves o animales. Se ha informado la transmisión de persona-persona, pero es rara.

Síndromes

La enteritis por *C. jejuni*, se presenta al inicio como una diarrea acuosa que progresa a una diarrea inflamatoria, lo cual es consistente con el hecho de que las toxinas desempeñan una función importante en el desarrollo de la diarrea. Se han informado varias toxinas producidas por las diferentes especies de este género. Sin embargo, sólo las toxinas CDT han sido claramente identificadas.

La infección varía desde un cuadro por completo asintomático hasta una sepsis fulminante que evoluciona hasta la muerte del paciente. La enfermedad tiene un inicio abrupto con espasmos abdominales y diarrea. Algunos pacientes pueden presentar una fase prodrómica parecida a una gripe, con manifestaciones como fiebre, cefalea, mialgias y vértigos.

Prevención y control

Preparación correcta de los alimentos, el pollo se recomienda comerlo bien cocinado, consumo de leche pasteurizada y las precauciones para evitar la contaminación del suministro de agua.

Tratamiento

En el caso de las diarreas producidas por *Campylobacter spp*. El uso de antibióticos no se recomienda en la mayoría de los casos y sólo se administra en pacientes con diarrea inflamatoria.

El tratamiento es con un macrólido (eritromicina o agentes similares) o con quinolonas.

Clostridium difficile

Características generales

Es un bacilo grampositivo, móvil, **formador de esporas**, **anaerobio estricto (figura 6-7).** Se aloja en el intestino grueso del ser humano, donde permanece en un estado de latencia. También puede hallarse en fuentes ambientales y en particular en los hospitales. Puede recuperarse y cultivarse a partir de pisos, orinales, ropa de cama de las habitaciones de un paciente colonizado con el microorganismo, así como de las manos y de las batas del personal médico y de enfermeras.

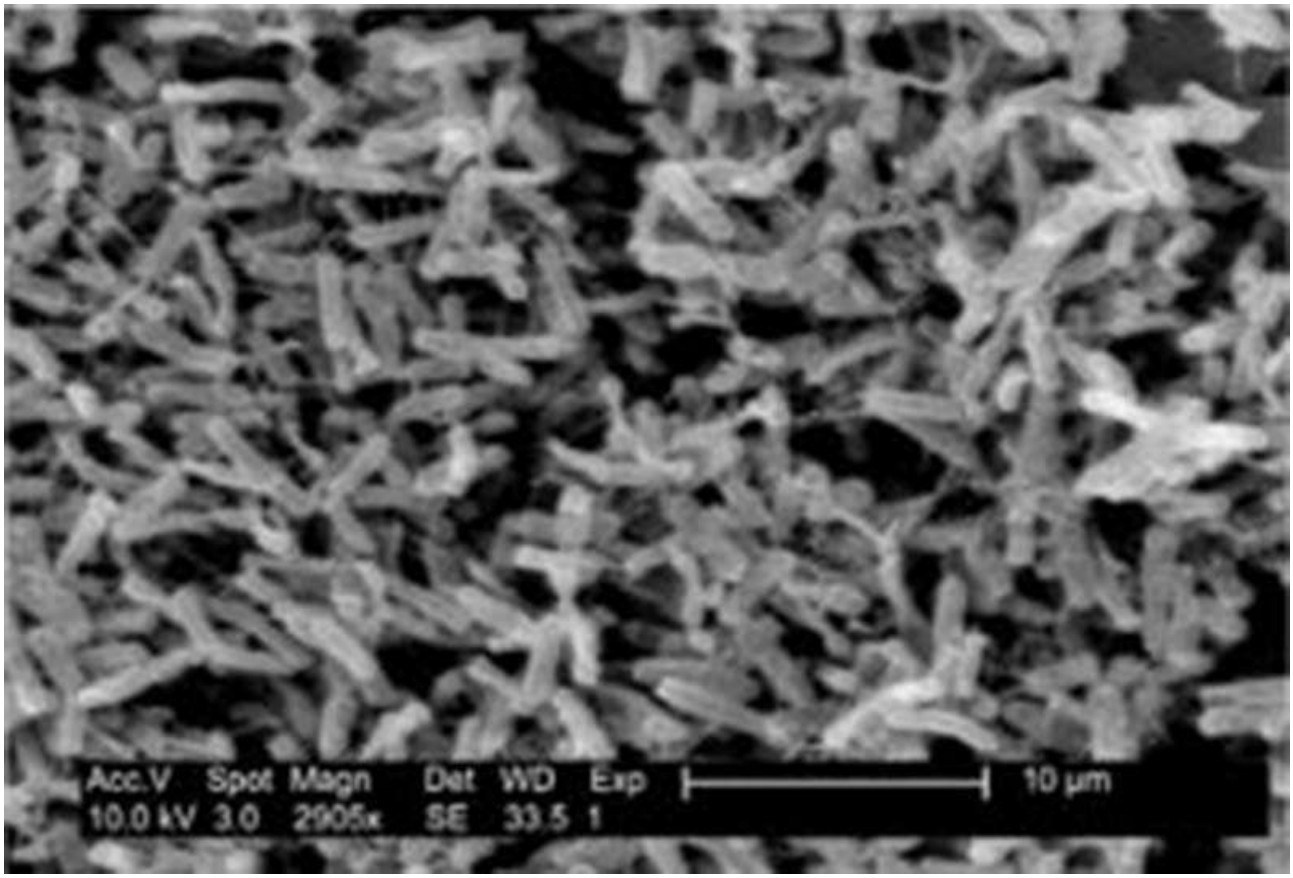


Figura 6-7. Micrografía de *Clostridium difficile,* bacteria aislada de una muestra de heces. Tomado de *Centers for Disease Control and Prevention*/Lois S. Wiggs, 2004.
http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=6259

Relación hospedero-parásito

La colitis seudomembranosa por *Clostridium difficile*, es una enfermedad mediada por toxinas de acción local; la bacteria en raras ocasiones se disemina a torrente circulatorio. Produce dos tipos diferentes de toxinas: la **toxina A** que es una enterotoxina y el factor patogénico de mayor importancia, mientras que la **toxina B** es una citotoxina cuyo efecto sólo se ha observado en cultivos celulares.

El primer paso en su patogénesis es la unión de la toxina A al receptor específico. La baja actividad de la toxina puede explicar la falta de respuesta inmune a la enfermedad en niños colonizados por *Clostridium difficile*.

Después de unirse con el receptor presente en el "borde en cepillo" del enterocito, la toxina A es internalizada, tras un periodo de 1 a 2 h ocurren alteraciones en la célula consistentes en la despolimerización de los filamentos de actina, separación de las uniones intercelulares y aumento en la permeabilidad epitelial. La acción principal de la toxina A en el intestino se debe a la inducción de una respuesta inflamatoria con activación de macrófagos, mastocitos y movilización de neutrófilos. Estos mecanismos que participan en la respuesta inflamatoria involucran la participación de varias células, de mediadores de la inflamación como son las citocinas, prostaglandina E_2, leucotrieno B_4 y C_2, factor de activación plaquetaria, IL-1 e IL-8 e histamina, lo que contribuye a la generación de la colitis seudomembranosa.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

Clostridium difficile se trasmite vía fecal-oral, produce una colitis seudomembranosa asociada a la administración prolongada de antimicrobianos como: clindamicina, ampicilina y cefalosporinas. Se acompaña de diarrea profusa, deshidratación, náusea, anorexia, distensión abdominal y malestar general. La administración prolongada de antibióticos (sobre todo de amplio espectro) en individuos portadores del bacilo, hace que se elimine parte de la biota normal del intestino, permitiendo el sobredesarrollo de *C. difficile.*

Síndromes

La toxina producida por *C. difficile* es la responsable de enfermedades gastrointestinales asociadas a antibióticos, que van desde una diarrea relativamente benigna y autolimitada, hasta una colitis seudomembranosa grave que pone en peligro la vida del paciente.

Diagnóstico

Coprocultivo, PCR.

Tratamiento

Tratar la deshidratación con terapia de hidratación oral y en caso necesario antibióticos: metronidazol 500 mg c/8 h durante 10 días y vancomicina 125 a 500 mg c/6 h durante 10 días.

La recidiva es frecuente, debido a que las esporas no se ven afectadas por los antibióticos; un segundo ciclo de antibióticos con el mismo agente suele tener éxito. Se debe limpiar a fondo la habitación del hospital después que el paciente se dé de alta. Un tratamiento basado en el trasplante de flora intestinal de donantes sanos se encuentra en investigación.

Infecciones de estómago

Helicobacter pylori

Caracteristicas generales

H. pylori es un bacilo gramnegativo pequeño mide 3 μm de largo por 0.5 de diámetro, curvo, con forma de espiral o pleomórfico, presenta flagelos unipolares **(figura 6-8),** crece en ambiente microaerofílico, sus características bioquímicas sobresalientes son las de producir ureasa, catalasa y oxidasa. Para su crecimiento requiere de medios especiales que contengan peptona, extracto de levadura, suero fetal bovino o sangre de carnero desfibrinada, entre otros. La mayoría de las cepas son de crecimiento lento.

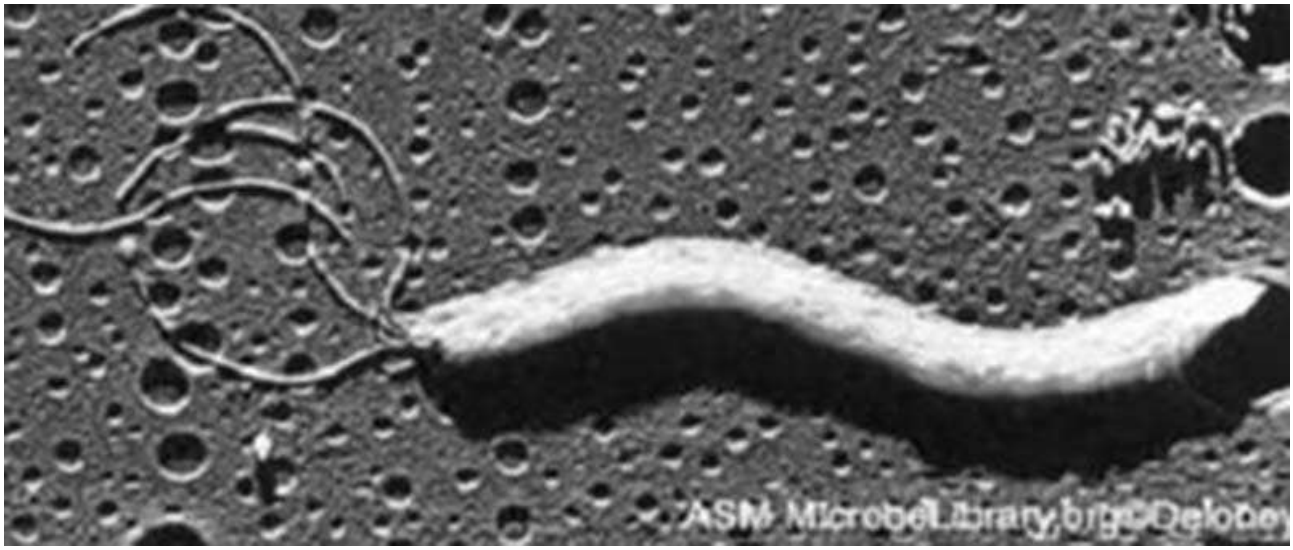


Figura 6-8. Micrografía de *Helicobacter pylori*. ASM.

Las especies de Helicobacter se pueden subdividir en dos grupos principales, los Helicobacter gástricos y los Helicobacter enterohepáticos. Ambos grupos demuestran un alto nivel de especificidad de órgano, de tal manera que *Helicobacter* gástricos en general son incapaces de colonizar el intestino o el hígado, y viceversa.

Relación hospedero-parásito

Para sobrevivir en el medio hostil, ácido, del estómago, la bacteria *H. pylori* secreta una enzima llamada **ureasa**, la cual convierte la urea en amoníaco, que modifica el pH de estómago. La producción de amoníaco por esta bacteria, neutraliza la acidez del estómago, ello crea un ambiente favorable para el desarrollo de la bacteria, además, la forma espiral de *H. pylori* permite que perfore la capa mucosa del estómago y penetre a capas subyacentes con menor acidez que la luz del estómago. La bacteria *H. pylori* puede unirse también a las células que revisten la superficie interna del estómago**.**

La actividad de la ureasa bacteriana se incrementa por la **proteína de choque térmico** HspB que se coexpresa con la **ureasa** en la superficie de la bacteria. Las células de *Helicobacter* dotadas de gran movilidad pueden atravesar la mucosa gástrica y adherirse a células subyacentes. El daño tisular está mediado por los residuos de **ureasa**, **mucinasa** y **fosfolipasas**, así como por la citotoxina formadora de vacuolas, la cual lesiona las células epiteliales y junto con la ureasa y el lipopolisacárido bacteriano, estimulan la respuesta inmune de MALT, lo que da lugar al proceso inflamatorio. *H. pylori*, se protege de la fagocitosis y de la muerte intracelular a través de la producción de **catalasa** y de la **superóxido dismutasa.** Esta bacteria también produce factores que estimulan la secreción de IL-8, síntesis del factor activador de plaquetas (que conduce a la hipersecreción de ácido gástrico), y a la muerte programada de las células gástricas.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

La infección por *H. pylori* es de distribución mundial, se presenta con más frecuencia en países en vías de desarrollo que en desarrollados. En México en 2010 se informaron 1 564 669 casos de gastritis, duodenitis y úlceras (úlceras pépticas por *H. pylori* y medicamentos), los estados con mayor número de casos fueron Estado de México, Distrito Federal, Jalisco, Veracruz y Guanajuato.

La infección por *H. pylori*, puede ser **sintomática** o **asintomática**. En el caso de infección asintomática no se debe dar tratamiento.

La infección sintomática puede evolucionar a varios síndromes:

Gastritis crónica atrófica tipo B

H. pylori, es el agente etiológico que produce de 70 a 80% de inflamación gástrica crónica denominada gastritis crónica atrófica tipo B, la bacteria daña la mucosa gástrica que forma parte del MALT, la inflamación se localiza en el antro y fondo de estómago. Los cambios en la mucosa van desde un proceso inflamatorio leve hasta el desarrollo de una gastritis grave que puede evolucionar a **úlcera**.

La ubicación de la bacteria en el estómago, podría determinar la evolución de la enfermedad. De tal manera que los individuos con gastritis preferentemente antral, tienden a incrementar la secreción de ácido gástrico y ello aumenta el riesgo de evolucionar hacia una **úlcera duodenal**. Los individuos que presentan una inflamación por esta bacteria del cuerpo del estómago, ésta puede evolucionar a una **gastritis atrófica** que a su vez tiende a evolucionar a **úlcera gástrica** o a **cáncer.**

La infección por *Helicobacter pylori* es la infección crónica más frecuente a nivel mundial, 50% de la población mundial está afectada, con una prevalencia mayor en los países en vías de desarrollo que en los desarrollados. En EUA se observa una incidencia anual de la infección de 0.5 a 1.0% en niños menores de 10 años, aumentando hasta 50 a 60% en los adultos con una edad promedio de 60 años. En México, un estudio seroepidemiológico reveló que 20% de los niños menores de un año de edad presentaban anticuerpos específicos contra *H. pylori,* aumentando la detección en 50% de los niños menores de 10 años y hasta 80% en jóvenes de 25 años de edad.

Complicaciones

Estenosis pilórica y perforación del órgano afectado**.**

Diagnóstico

- Detección de anticuerpos específicos en una muestra de sangre del paciente o de heces.
- Prueba del aliento con urea, en la cual el paciente ingiere urea marcada con ^{14}C o ^{13}C, produciéndose a continuación (debido al metabolismo de la bacteria) dióxido de carbono marcado, el cual se detecta en la respiración.
- Biopsia, se mide la ureasa activa en la muestra extraída (denominado "prueba rápida de la ureasa") por medio de una muestra histológica o de un cultivo celular.
- PCR, permite identificar genes asociados a virulencia (CagA y VacA), genes asociados a adhesión (BabA) y genes de resistencia a antibióticos (claritromicina).

Tratamiento

Una vez que *H. pylori* se detecta en pacientes con una úlcera péptica, el procedimiento normal es erradicar al microorganismo y permitir que sane la úlcera. La terapia tradicional de primera línea es una semana de terapia triple consistente en los antibióticos amoxicilina y claritromicina, así como un inhibidor de bomba de protones como omeprazol. Al paso de los años, se han desarrollado variaciones de la triple terapia, tales como el uso de diferentes inhibidores de la bomba de protones, como pantoprazol o rabeprazol, o cambiando la amoxicilina por metronidazol para las personas que son alérgicas a la penicilina. Tales terapias han revolucionado el tratamiento de las úlcera pépticas y han hecho posible la cura de la enfermedad.

Se ha encontrado que cada vez más individuos infectados tienen bacterias resistentes a los antibióticos. Esto resulta en el fallo del tratamiento inicial y requiere rondas adicionales de terapias con antibióticos o estrategias alternativas tales como una terapia cuádruple. Los compuestos de bismuto también son efectivos en combinación con el tratamiento tradicional.

Resistencia. Para el tratamiento de las cepas de *H. pylori* resistentes a la claritromicina, se utiliza levofloxacino como parte de la terapia.

Intoxicación alimentaria

La intoxicación alimentaria a diferencia de la infección gastrointestinal, se debe a la presencia de la toxina bacteriana en alimentos, éstos fueron previamente contaminados con alguna bacteria, como *Clostridium botulinum* o *Staphylococcus aureus.* En el año 2010 se registraron 40 903 casos de intoxicación alimentaria por toxinas de S. *aureus,* C. *botulinum, C. perfringens* y por bacterias no identificadas.

Clostridium botulinum

Características generales

Es un bacilo grampositivo, móvil, **formador de esporas**, **anaerobio estricto (figura 6-9),** productor de una potente neurotoxina. Sus esporas son resistentes al calor y pueden sobrevivir en alimentos inadecuadamente procesados. Se conocen siete tipos de botulismo (A, B, C, D, E, F y G), cuya clasificación está basada en la especificidad antigénica de la toxina producida por cada cepa. Los tipos A, B, E y F son los causantes del botulismo en los seres humanos. Los tipos C y D son los mayores causantes de botulismo en los animales. La toxina botulínica ha sido detectada en una considerable variedad de alimentos, tales como el maíz enlatado, ejotes, espárragos, hongos, en los jamones, salchichas, berenjenas rellenas, langosta, pescado ahumado y salado.

Figura 6-9. Fotomicrografía de *Clostridium botulinum,* teñido con la técnica de Gram. Tomado de *Centers for Disease Control and Prevention*/Dr. George Lombard. 1978.
http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=2131

Relación hospedero-parásito

Patogénesis y bases moleculares de la virulencia

El botulismo es causado por el consumo de alimentos que contienen la **neurotoxina** producida por el *C. botulinum,* una proteína formada por una **subunidad A** (cadena ligera) con actividad de endopeptidasa y una **subunidad B** (cadena pesada) que se une al receptor. La toxina botulínica forma complejos con proteínas no tóxicas que protegen a la neurotoxina durante su permanencia en tubo digestivo. La porción carboxilo terminal de la subunidad B se une a receptores específicos de la superficie de neuronas motoras y estimula la endocitosis de la molécula de la toxina. Ésta permanece en las zonas de unión neuromuscular, a diferencia de la toxina tetánica. La acidificación del endosoma estimula la liberación de la cadena ligera; a continuación, la endopeptidasa de la toxina, inactiva las proteínas que intervienen en la regulación de la liberación de la acetilcolina, inhibiendo la neurotransmisión en las sinapsis colinérgicas periféricas. Puesto que la excitación del músculo precisa de la presencia de acetilcolina, la manifestación clínica del botulismo es una **parálisis flácida**. Esta parálisis puede provocar la muerte por asfixia o debido a graves lesiones neurológicas por anoxia, al bloquear la función respiratoria.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

C. botulinum, se suele aislar a partir de suelo y muestras de agua en todo el mundo. Se han identificado cuatro formas de botulismo: 1) la forma clásica o trasmitida por alimentos, 2) botulismo del lactante, 3) botulismo de las heridas y 4) botulismo por inhalación. El botulismo infantil, afecta a los niños menores de 12 meses de edad, y es causado por la ingestión de las esporas del *C. botulinum* que colonizan y producen la toxina en el tracto gastrointestinal de los lactantes (botulismo intestinal o toxemia). El botulismo de las heridas como su nombre lo indica, se desarrolla como consecuencia de la producción de la toxina botulínica por contaminación de una herida con el bacilo.

Síndromes

El botulismo alimentario se manifiesta por lo general después de las 18 a 36 h de haber ingerido los alimentos contaminados en donde se ha producido la toxina botulínica, aunque en algunos casos, el tiempo de manifestación ha variado de cuatro horas a ocho días. El cuadro clínico se caracteriza por sequedad de boca, náusea, vómito, debilidad muscular, visión borrosa, pupilas dilatadas, dificultad para hablar y deglutir, parálisis muscular progresiva que puede llegar a causar la muerte por afectación respiratoria.

Dentro de las fuentes existentes se mencionan: el suelo, el agua estancada, el polvo y los alimentos, la miel es la principal reserva dietética de las esporas del *C. botulinum* relacionadas con el botulismo infantil.

Diagnóstico

El botulismo puede diagnosticarse sólo por sus síntomas clínicos, su diferenciación con respecto a otras enfermedades puede ser difícil. La forma más efectiva y directa de confirmar el diagnóstico clínico de esta enfermedad, es demostrando la presencia de la toxina en el suero, en las heces fecales de los pacientes, o en los alimentos consumidos por el enfermo. El botulismo infantil se diagnostica mediante la detección de las toxinas botulínicas, de la bacteria en las heces fecales de los niños o ambas.

Tratamiento y prevención

Se recomienda seguir las medidas terapéuticas mencionadas a continuación:

1) Tratamiento ventilatorio de soporte adecuado; 2) eliminación del microorganismo del aparato digestivo mediante lavados gástricos en caso necesario; 3) administración de la antitoxina botulínica trivalente frente a las toxinas A, B y E.

La enfermedad se previene mediante la destrucción de las esporas de los alimentos. Para evitar la germinación de las esporas, mantener los alimentos a un pH ácido o almacenados a una temperatura de 4 ^{0}C. Para la destrucción de la toxina preformada, ésta se inactiva calentando los alimentos a una temperatura entre 60 y 100 ^{0}C durante 10 min.

Staphylococcus aureus

Las enterotoxinas estafilocócicas constituyen un grupo heterogéneo de proteínas solubles en agua, presentan un peso molecular bajo que oscila entre 26 kDa y 30 kDa. Estas toxinas provienen de cepas específicas, las enterotoxinas asociadas a intoxicaciones alimentarias, son producidas por 30% de *S. aureus*. Las enterotoxinas estafilocócicas son **termorresistentes,** algunas pueden mantenerse estables incluso al calentar los alimentos a más de 100 °C durante 30 min; son resistentes a la hidrólisis por enzimas gástricas y pancreáticas. Se cree que su mecanismo de acción consiste en actuar como superantígenos, con la subsecuente liberación de citocinas responsables de los síntomas alimentarios. Se conocen siete serotipos enterotoxigénicos diferentes: A, B, C_1, C_2 C_3, D y E. La detección de enterotoxinas en las cepas de *S. aureus* es sencilla y se realiza mediante pruebas con antisueros.

Con mucha frecuencia se aísla *S. aureus* de productos lácteos.

El cuadro clínico se caracteriza por un inicio brusco, por lo general de 3 a 5 h posteriores a la ingestión de alimentos que contienen la toxina. Dentro de los síntomas de la enfermedad están náusea, vómito, cefalea, espasmos intestinales, en ocasiones diarrea acuosa y puede presentar febrícula.

Como tratamiento se recomienda hidratar al paciente y aplicar sintomáticos.

Preguntas de estímulo
1. ¿Como se clasifica la diarrea y en qué se basa dicha clasificación?
2. ¿Cuál es la diferencia entre infección gastrointestinal e intoxicación alimentaria?
3. ¿Cuál es el mecanismo de acción por el cual se genera la diarrea inflamatoria?
4. De dos ejemplos de bacterias que causan diarrea acuosa.
5. ¿Qué patotipo de *E. coli* tiene un mecanismo de acción semejante a *Shigella*?
6. Del género *Salmonella* ¿qué especies causan gastroenteritis?
7. ¿Qué patotipo de *E. coli* causa diarrea semejante a la ocasionada por *V. cholerae?*
8. ¿En qué se basa la clasificación de *V. cholerae* en serotipos?

9. ¿En qué se basa la clasificación de *V. cholerae* en biovariedades?
10. Explique el mecanismo de acción por el cual *Shigella* se considera una bacteria invasiva.
11. ¿Cuál es la fuente de infección más frecuente de *Campylobacter jejuni*?
12. ¿Cuál es la causa más frecuente de infección por *Clostridium difficile*?
13. ¿Cuál es la patología de una infección por *Clostridium difficile*?
14. ¿Qué patologias causa *Helicobacter pylori*?
15. ¿Cuál es el mecanismo de acción de la toxina botulínica?

Bibliografía

Borum ML: Peptic ulcer disease in the elderly. Clin Geriatr Med 1999;15:457-471.

Enfermedades infecciosas. En: *Harrison Medicina Interna*. Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson (Ed); EUA. 16ª ed. McGraw-Hill. 2005.

Dasti JI, Tarren MA, Lugert R, Zaunter E, Grob U:. *Campylobacter jejuni*: A brief overview on phatogenicity-associated factors and disease-mediating mechanisms. International Journal of Medical Microbiology 2010;300:205-2011.

Eslava C. Navarro F, Czeczullin JR, Henderson IR, Cravioto A, Nataro J: Pet, an autotransporte enterotoxina from enteroaggregative *Escherichia coli.* Infection and Immunity 1998;66:3155-3163.

Figueroa AG, Navarrete P, Caro M, Troncoso M Faundez G: Portación de *Staphylococcus aureus* enterotoxigénicos en manipuladores de alimentos. Rev Med Chile 130:859-894.

Fuchs TM: Molecular Mechanisms of Bacterial Pathogenesis. Naturwissenschaften 1998;85:99-108.

Goodwin CS, Worsley BW: Microbiology of *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Clin North Am 1993;22:5-19.

Goosney DL, Knoechel DG, Finlay BB: Enteropathogenic *E. coli*, *Salmonella* and *Shigella*: masters of host cell cytoskeletal Exploitation. Emerging Infectious Diseases 1999;5:216-223.

Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS *et al.:* Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis 2001;32:331-351.

Hale TL: Genetic Basis of Virulence in *Shigella* Species. Microbiol Rev 1991;55:206-224.

Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ: Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Clinical Microbiology Reviews 2006;19:449-490

Martín de AC, Boixeda D, Moreira V, García PA: Indicaciones y utilización de omeprazol en la patología gastroduodenal. Rev Clin Esp 1999;11:729-739.

Microbiología y Parasitología Médicas. En: Tay, Gutiérrez, Molina, López, Manjarrez (Ed) México 3ª ed. Méndez Editores 2003.

Nataro JP, Kaper JB: Diarrheagenic *Escherichia coli*. Clin Microbiol Rev 1998; 11:142-201.

Philpoott DJ, Edgeworth JD, Sansonetii PJ: The pathogenesis of *Shigella flexneri* infection: lessons from in vitro and in vivo studies. Philos Trans R Soc Lond Biol Sci 2000;355:575-586.

Rico MMG: Biología molecular en la patogénesis de *Shigella sp* y *Escherichia coli* enteroinvasiva. Rev Lat Microbiol 1995;37:367-385.

Sizemore DR, Roland KL, Ryan U: Enterotoxigenic *Escherichia coli* virulence factors and vaccine approaches. Expert Rev Vaccines 2004;3:585-595.

Torres AG: Current aspects of *Shigella* pathogenesis. Rev Lat Microbiol 2004;46:89-97.

Vidal JE, Canizález-Román A, Gutiérrez-Jiménez J, Navarro García F: Patogénesis molecular, epidemiología y diagnóstico de Escherichia coli enteropatógena. Salud Pública de México 2007;49:376-386.

Bibliografía en línea

Todar K: *Shigella* and Shigellosis. 2005 http://www.texbookofbacteriology.net/shigella.html
http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/ecoli_enterohemorragica.pdf

II. Para aprender a aprender

Problema 1

M.G.A., de 26 años de edad, del sexo femenino, originaria de México, Distrito Federal, ingresó al hospital con antecedentes de presentar cefalea intensa, náusea y fiebre desde hace cuatro días, la sintomatología se intensificó en las últimas 24 h; no presenta diarrea y refiere estreñimiento. A la exploración: temperatura 39.5 °C, bradicardia y abdomen doloroso a la palpación.

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Salud pública y epidemiología

- Frecuencia y distribución de la enfermedad
- Características epidemiológicas de la enfermedad
- Factores de riesgo asociados a la enfermedad
- Medidas de promoción y prevención de la salud

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Agente causal de esta patología
- Antígenos que permiten su clasificación serológica
- ¿Por qué a esta bacteria se le considera una bacteria intracelular?
- Factores de virulencia
- ¿Qué importancia tienen las células M en esta infección?
- ¿Cuándo se presenta la primera bacteriemia?
- ¿Cuándo se presenta la segunda bacteriemia?
- Explicar cómo se genera la fiebre
- ¿Por qué se le considera una infección sistémica?
- Cuadro clínico: signos característicos que orienten al diagnóstico etiológico
- ¿Qué muestras se toman para aislar al microorganismo? y ¿en qué estadio de la enfermedad?
- Diagnóstico diferencial
- Complicaciones

Farmacología

- Fármacos de primera elección y posología
- Fármacos de segunda elección y posología
- Resistencia a antimicrobianos
- Diagnóstico bacteriológico
- ¿Qué muestra se toma?
- ¿Qué medios de cultivo se utilizan para su aislamiento?
- ¿Qué tinción realiza?
- Características morfológicas y tintoriales del microorganismo

Problema 2

J.T.G.H., de 45 años de edad, ganadero, originario de San Luís Potosí. Ingresa al hospital por presentar, desde hace un mes, fiebre nocturna acompañada de diaforesis, además de cefalea, mialgias, artralgias y ataque al estado general. En los últimos días el cuadro clínico se intensificó.

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Salud pública y epidemiología

- Frecuencia y distribución de la enfermedad
- Características epidemiológicas de la enfermedad
- Factores de riesgo asociados a la enfermedad
- Medidas de promoción y prevención de la salud

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Agente causal de esta patología
- Tiempo de generación de este microorganismo
- Vías de entrada del microorganismo al hospedero
- Antígenos que permiten su clasificación serológica
- ¿Por qué se le considera una bacteria intracelular?
- ¿Qué factores favorecen su multiplicación dentro del macrófago?
- Mecanismo de diseminación de esta bacteria
- ¿Qué tipo de daño causa en el sistema reticuloendotelial?
- ¿Por qué se le considera una infección sistémica?
- Cuadro clínico: signos característicos que orienten al diagnóstico etiológico
- Diagnóstico diferencial

Farmacología

- Fármacos de primera elección y posología
- Fármacos de segunda elección y posología
- Resistencia a antimicrobianos

Diagnóstico bacteriológico

- ¿Qué muestra se toma?
- ¿Qué medios de cultivo se utilizan para su aislamiento, necesita características especiales de cultivo, cuáles?
- ¿Qué tinción se realiza?
- Características morfológicas y tintoriales de la bacteria

Problema 3

J.G.G., paciente del sexo femenino, de 31 años de edad, originaria de México, Distrito Federal. Ingresa al hospital por presentar disnea de grandes a moderados esfuerzos, sensación de palpitaciones rápidas, tos húmeda con expectoración espumosa y blanquecina con estrías sanguinolentas. Al interrogatorio refiere cuadros de faringoamigdalitis de repetición en la infancia; a los 20 años presentó fiebre continua con artralgias migratorias e incapacitantes, flogosis en rodillas y tobillos, movimientos involuntarios e incoordinación motriz.

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Salud pública y epidemiología

- Frecuencia y distribución de la enfermedad
- Características epidemiológicas de la enfermedad
- Factores de riesgo asociados a la enfermedad
- Medidas de promoción y prevención de la salud

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Agente causal de esta patología
- Antígenos que permiten su clasificación serológica
- Factores de virulencia: estructurales y metabólicos
- Factores de virulencia relacionados con la diseminación del microorganismo
- Estructura molecular de proteína M y su importancia en la patogénesis
- ¿Por qué a la fiebre reumática se le considera una enfermedad autoinmune?
- ¿Por qué se considera a esta infección una infección sistémica?
- Cuadro clínico: signos característicos que orienten al diagnóstico etiológico
- Diagnóstico diferencial
- Complicaciones

Farmacología

- Fármacos de primera elección y posología
- Fármacos de segunda elección y posología
- Resistencia a antimicrobianos

Diagnóstico bacteriológico

- ¿Qué muestra se toma?
- ¿Qué medios de cultivo se utilizan para su aislamiento?
- ¿Qué tinción se realiza?
- Características morfológicas y tintoriales del microorganismo
- ¿Qué pruebas serológicas se realizan?
- Otros métodos diagnósticos

Problema 4

J.I.G.M, paciente del sexo masculino, de 31 años de edad, originaria del estado de Coahuila, ingresa al hospital por presentar fiebre de 39 ^{0}C, malestar general y exantema en tórax. Al interrogatorio refiere vivir en un solo cuarto con ocho personas, cuatro adultos y cuatro menores, hábitos higiénicos deficientes, baño cada ocho días y carecen de agua potable. El cuadro clínico inició como gripal, acompañado de mialgias y artralgias, a continuación presentó fiebre no cuantificada y exantema en tórax que se extendió a extremidades, por lo cual acude al hospital.

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Salud pública y epidemiología

- Frecuencia y distribución de la enfermedad
- Características epidemiológicas de la enfermedad
- Factores de riesgo asociados a la enfermedad
- Medidas de promoción y prevención de la salud

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Agente causal de esta patología
- Antígenos que permiten su clasificación serológica
- ¿Por qué se le considera microorganismo intracelular obligado?
- ¿Por qué se considera a esta infección una infección sistémica?
- Cuadro clínico: signos característicos que orienten al diagnóstico etiológico
- Diagnóstico diferencial
- Complicaciones

Farmacología

- Fármacos y posología

Diagnóstico bacteriológico

- ¿Qué muestra se toma?
- ¿Cómo se cultiva esta bacteria?
- ¿Qué tinción se realiza?
- Características morfológicas y tintoriales del microorganismo
- ¿Qué pruebas serológicas se realizan?

7 Enfermedades bacterianas sistémicas

Ana María Castro

Enfermedades bacterianas sistémicas y agentes causales

La **infección sistémica** es un término genérico que se utiliza para nombrar a las infecciones causadas por microorganismos (virus, bacterias, hongos y parásitos), en donde el agente causal (microorganismo) se adentra en su hospedero y se disemina a órganos de diferentes aparatos o sistemas. A estas infecciones también se les denomina **infecciones diseminadas**. En el caso de los humanos, la diseminación parte sobre todo de piel o mucosas donde pasa a circulación y de ahí a órganos pertenecientes a los diferentes aparatos y sistemas. Algunos microorganismos entran directamente al sistema circulatorio, ya sea por sangre o agujas contaminadas, como en el caso del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), de hepatitis B y C; o a través de vectores como en la enfermedad de Lyme, dengue o tripanosomiasis.

El primer paso para que las bacterias interaccionen con el hospedero se realiza a través de ligandos denominados patrones moleculares asociados a patógenos (*pathogen-associated molecular patterns*, PAMPs) como son lipolisacárido, lipoproteínas, mananas, peptidoglucanos, entre otros; éstos son reconocidos por moléculas presentes en el suero y por receptores celulares denominados patrón de receptores de reconocimiento *(pattern recognition receptor,* PRRs). La interacción de PAMPs con PRRs, permite que los microorganismos ingresen y colonicen tejidos del hospedero.

Al inicio las bacterias ingresan al hospedero, interaccionan con receptores de células de

piel o de mucosas, luego pasan a través de **células M**, **células dendríticas** u otro tipo de células a las capas subyacentes, de ahí a circulación linfática, sanguínea o ambas; en caso de pasar a la circulación linfática ésta drena al conducto torácico y su contenido pasa a circulación sanguínea, de donde las bacterias se distribuyen por todo el organismo y dependiendo de su tropismo afectarán órganos de diferentes aparatos o sistemas.

Salmonella typhi

Los microorganismos del género *Salmonella* causan diferentes infecciones intestinales conocidas como **salmonelosis**. La salmonelosis humana puede clasificarse en tres síndromes: 1) **fiebre intestinal**, 2) **gastroenteritis** y 3) **septicemia.**

Relación hospedero-parásito

Patogénesis y bases moleculares de la virulencia

Toda infección por *Salmonella* se relaciona con la ingestión de los microorganismos presentes en agua o alimentos contaminados. *S. typhi*, es el agente causal de la fiebre tifoidea en humanos, quienes son los únicos hospederos de esta bacteria. Las salmonelas poseen cierta capacidad para resistir el pH ácido del estómago, una vez que las bacterias rebasan esta barrera, llegan al intestino delgado y se encuentran con otros mecanismos inespecíficos de defensa del hospedero como son sales biliares, lisozima, complemento, péptidos antimicrobianos catiónicos, entre otros. Las salmonelas sobrevivientes, se unen a células intestinales. Recién se demostró la presencia de *pili* tipo IVB codificado en la isla mayor de patogenicidad de *S. typhi,* éste facilita la entrada de la bacteria a células intestinales. Dentro de las células del epitelio intestinal están las células M. *S. typhi,* se une a las células *M* que forman parte del epitelio asociado al folículo (FAE), el cual se localiza en las zonas donde existe tejido linfoide, ya sean nódulos linfoides aislados (NL) o placas de Peyer (PP) ubicados de preferencia en la parte terminal del intestino delgado. Las células M transportan antígenos de la luz del intestino hasta su cara basolateral, en donde se encuentran tanto células presentadoras de antígenos (dendríticas, macrófagos) como linfocitos T (LT) y linfocitos B (LB) que forman parte de NL o de PP. Las bacterias ya sea libres o dentro de células fagocíticas, pasan a través de los vasos linfáticos aferentes a ganglios linfáticos mesentéricos, de ahí al conducto torácico, y a continuación a sangre periférica, dando lugar a la **primera bacteriemia.** Posteriormente las bacterias llegan a órganos del sistema reticuloendotelial (médula, bazo, ganglios linfáticos, hígado), infectan a macrófagos, **se multiplican dentro de estas célula**s, las destruyen y pasan de nuevo a la circulación dando lugar a la **segunda bacteriemia**, para luego ingresar a diferentes órganos incluyendo vesícula biliar y de nuevo a intestino.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

La mayoría de los pacientes adquieren la infección por consumo de agua o de alimentos contaminados. En los países desarrollados la fiebre entérica se ha convertido en una enfermedad rara, debido al buen manejo de los alimentos y al tratamiento del agua corriente y de aguas residuales. Por lo contrario, la fiebre entérica continúa siendo un problema sanitario mundial cuya incidencia se calcula entre 13 y 17 millones de casos en todo el mundo y causa de 600 000 muertes anuales. En México, en el año de 2012, la Dirección General de Epidemiología (DGE) informó 54 041 casos de fiebre tifoidea, los estados con mayor número de casos fueron Sinaloa, Tabasco, Zacatecas, Tamaulipas y Chiapas.

Síndromes

Fiebre intestinal y septicemia

Las manifestaciones inician tras un periodo de incubación de tres a 21 días después de haber ingerido la bacteria; esto quizá dependa del tamaño de inóculo y del estado inmunitario de hospedero. El síntoma más sobresaliente de esta infección es la fiebre prolongada entre 39 a 40.5 °C, se acompaña de bradicardia, cefalea intensa, estreñimiento, dolor abdominal, náusea, vómito, anorexia, mialgias, tos, malestar general y en ocasiones diarrea; hepatoesplenomegalia, exantema (roséola tifoídica) que se presenta por lo general en tórax y abdomen. Los datos clínicos antes mencionados corresponden a una infección sistémica, que de no controlarse evoluciona hacia una septicemia y muerte. Las bacterias que causan septicemia son *S. typhi, S. paratyphi, S. choleraesuis, S. dublin.*

Complicaciones

Dentro de las principales complicaciones de la fiebre tifoidea están la **septicemia**, perforación intestinal, hepatitis, necrosis hepática focal, inflamación de vesícula biliar, de periostio, de pulmones; menos frecuentes, abscesos hepáticos, pulmonares, esplénicos, pericarditis, orquitis, neumonía, artritis, osteomielitis, entre otras. Todas las salmonelas pueden causar bacteriemia, aunque las infecciones por *S. typhi, S. paratyphi, S. choleraesuis* y *S. dublin* conducen con más frecuencia a una fase de **septicemia**. El riesgo de septicemia por salmonela está aumentado en niños, ancianos y pacientes con SIDA. La septicemia por salmonela puede evolucionar a infecciones supuradas locales como osteomielitis, endocarditis y artritis, hasta en 10% de los pacientes.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza a través del hemocultivo y cultivo de médula ósea que suelen ser positivos en la primera semana de la enfermedad. El urocultivo y el coprocultivo, son positivos a la segunda o tercera semana. También se realizan pruebas serológicas como la de Widal (poca validez debida a una alta proporción de resultados falsos positivos y negativos), la cual es positiva cuando el título de anticuerpos dirigidos contra el antígeno "O" es > 1:80. Por lo menos se requieren dos muestras de suero a los 7 y 10 días. En la actualidad se está implementando un método diagnóstico por medio de la PCR.

Diagnóstico diferencial

Se realiza con otras bacterias que causan infecciones sistémicas y por consecuencia se acompañan de un cuadro febril, como en el caso de las infecciones causadas por brucelas, proteus, riquetsias, estafilococos, estreptococos, entre otros.

Tratamiento

En el caso de fiebres entéricas y septicemia, el cloranfenicol se administra a dosis de 50 mg/kg de peso/día, por vía oral, durante dos semanas; ampicilina a dosis de 100 mg/kg de peso/día o 1 g cada seis horas vía oral durante dos semanas. Ante la resistencia a estos antimicrobianos se puede utilizar trimetoprim-sulfametoxazol. En 1989 se detectó una resistencia a múltiples fármacos (MDR), por lo cual se recomienda realizar tratamiento con quinolonas o con cefalosporinas de segunda o tercera generación.

Ciprofloxacina. 500 mg vía oral, dos veces al día durante 10 días.

Ceftriaxona. 1 a 2 g intravenoso o intramuscular durante 10 a 14 días.

Azitromicina. 1 g vía oral/día, durante cinco días.

Resistencia

A partir de 1970, apareció la resistencia de *S. typhi* al cloranfenicol codificada en un plásmido. En 1989 surgió resistencia por parte de esta bacteria a múltiples fármacos (MDR): cloranfenicol, ampicilina, trimetoprim, sulfas y tetraciclinas. Al igual que cloranfenicol, la resistencia a ampicilina y trimetoprim, están codificadas en plásmidos.

Prevención y control

Medidas sanitarias encaminadas a prevenir la contaminación de agua y de alimentos. De igual manera se recomienda clorar el agua.

Brucella

Clasificación

Brucella pertenece a las α-proteobacterias, junto con microorganismos como *Rickettsia*, *Bartonella*, *Escherichia* y otros géneros.

El género *Brucella* está compuesto por siete especies las cuales se han diferenciado con base en sus características antigénicas y su hospedero intermediario: *B. melitensis* (caprinos), *B. abortus* (bovinos), *B. suis* (porcinos), *B.canis* (perros), *B. ovis* (ovinos), *B. maris* (mamíferos marinos) *B. neotomae* (ratas salvajes). Sólo las cuatro primeras se relacionan con brucelosis humana. Los estudios de hibridación de ácidos nucleicos indican que existe una especie de *Brucella* y que las demás son biovariedades de *B. melitensis*. Sin embargo, hasta que cambie la nomenclatura de este género se conservará la designación de la especie para los grupos individuales.

Características generales

Las brucelas son bacterias gramnegativas, inmóviles, no esporuladas, dispuestas en pares o en cadenas cortas, tienen forma de cocobacilos o bacilos cortos (0.6 a 1.5 μm por 0.5 a 0.8 μm), **(figura 7-1.)**, son catalasa positivas, pueden o no tener cápsula y necesitan un ambiente con un 5 a 10% de CO_2. El genoma consiste de dos cromosomas circulares (lo que las diferencia del resto de bacterias que sólo contienen una hebra de DNA). Son microorganismos de crecimiento lento. Son **parásitos intracelulares**. La envoltura celular de las brucelas presenta una estructura general característica de las bacterias gramnegativas: una membrana plasmática interna, una capa de peptidoglucano, un espacio periplásmico y la membrana externa que contiene dentro de otras moléculas al lipopolisacárido (LPS). Esta última, además de ser una barrera física y funcional entre la bacteria y su ambiente, es la estructura que entra en contacto al inicio con el sistema inmunológico del hospedero. Estas envolturas celulares bacterianas se distinguen de las de otras bacterias gramnegativas por ser más resistentes a la acción de los detergentes, etilendiaminotetraacetato (EDTA), acción de la polimixina B, proteólisis de enzimas, así como a la digestión con lisozima.

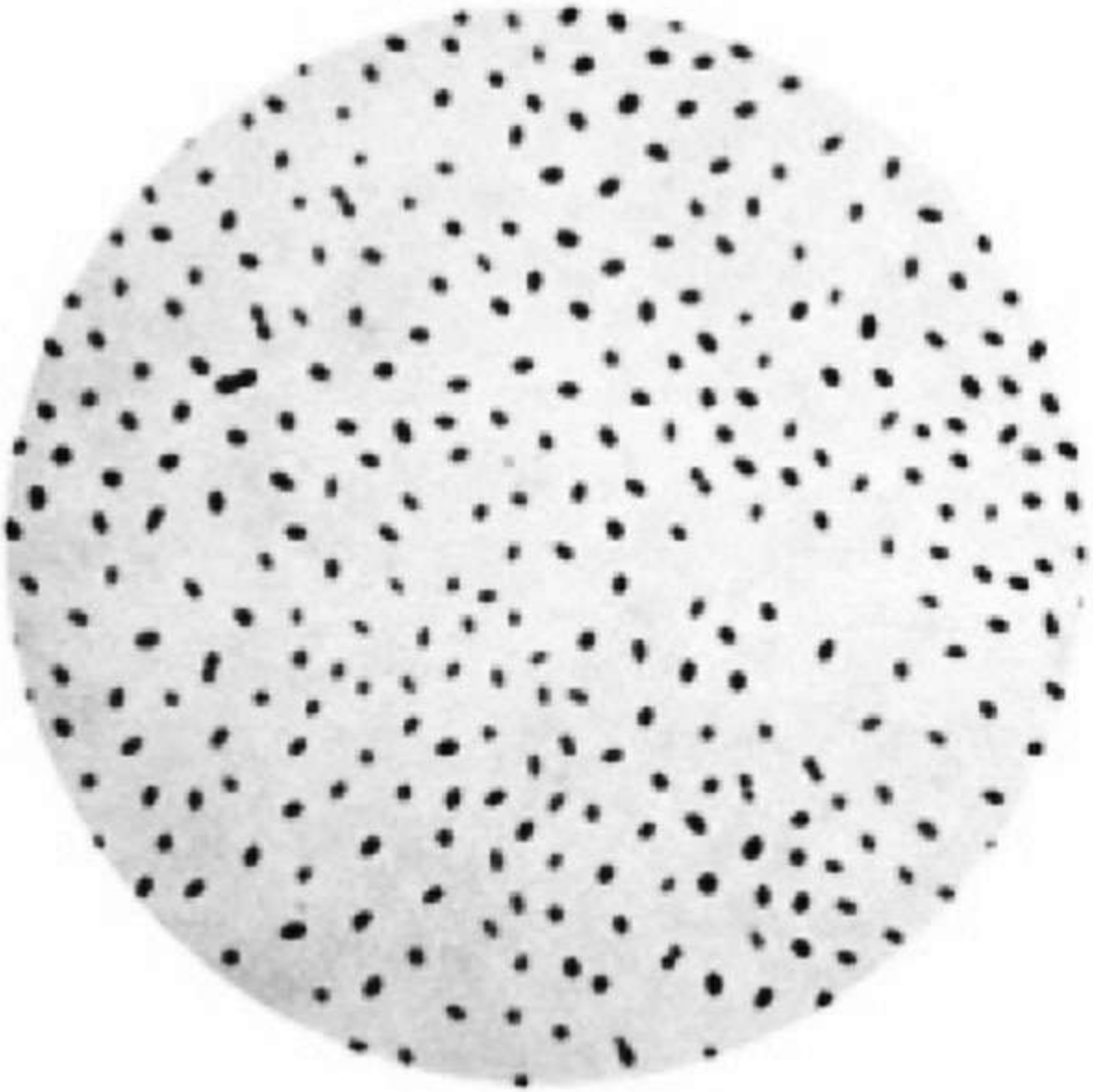


Figura 7-1. Fotomicrografía de *Brucella melitensis,* Tomado de *Centers for Disease Control and Prevention* 1979. http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=2116

Bases moleculares de la patogénesis

La infección por *Brucella* se adquiere por inhalación, ingestión o a través de discontinuidades de la piel como es el caso de manejadores de animales (rastros, granjas); esta bacteria no produce exotoxinas detectables. Estudios en modelos animales identificaron un sistema de secreción de tipo IV, encargado de la secreción de proteínas que regulan la supervivencia intracelular, los genes que codifican para estas proteínas son activados por el pH bajo del fagolisosoma, lo que permite que las brucelas sinteticen proteínas que son estables en medio ácido y esto facilita la supervivencia de la bacteria dentro del fagosoma, además de que aminoran el metabolismo oxidativo. Estas bacterias, también inducen inhibición de la apoptosis de macrófagos e inhibición de la unión

fagosoma-lisosoma, lo cual favorece la sobrevivencia de las bacterias. La conversión de las cepas lisas a la morfología rugosa se asocia a una notable reducción de la virulencia, por lo que la cadena "O" del LPS representa un importante marcador de virulencia.

Después de ingresar al hospedero (mucosas o piel), la bacteria se transporta libre o dentro de macrófagos a los ganglios linfáticos regionales, pasa a conducto torácico, a circulación sanguínea y de ahí se disemina a diferentes órganos del sistema reticuloendotelial además de otros órganos como glándula mamaria, sistema nervioso, aparato genitourinario, entre otros. *Brucella* es un **parásito intracelular** debido a que se multiplica dentro de los macrófagos, los genes de virulencia del operón virB se inducen por el ambiente ácido del fagolisosoma y regulan la multiplicación intracelular de la bacteria. Las bacterias secretan proteínas que generan la formación de granulomas en los órganos que infectan.

Dentro de las estructuras de *Brucella*, el LPS está compuesto de una cadena polisacárida o antígeno "O" específico, un polisacárido central y el lípido A. La molécula de LPS contiene los **antígenos A y M**, que se consideran como la característica diferencial entre las distintas cepas de *Brucella*. El **polisacárido B**, llamado poli B o PB, es un carbohidrato de bajo peso molecular, el análisis estructural se identifica como un polímero cíclico que contiene entre 17 y 24 residuos de glucosa. En apariencia forma parte de todas las especies de *Brucella,* y en forma pura no muestra ser antigénica. Dentro de las **proteínas de membrana externa** (PME) las mejor estudiadas son las **porinas** y la **lipoproteína**, esta última se encuentra anclada a través de un enlace covalente al peptidoglucano con la membrana externa. Se considera que las PME son inmunógenos ideales por su conservación evolutiva entre las cepas de brucela, así como por su capacidad para inducir respuesta inmune celular y humoral durante el curso natural de la infección.

En vacas, ovejas, cerdos y cabras el **eritritol** (alcohol de cuatro carbonos) que se encuentra en tejido coriónico, estimula de manera importante el crecimiento de estas bacterias y se considera que participa de manera importante en los abortos de dichas especies animales.

Respuesta del hospedero

Una vez que las bacterias penetran a través de mucosas o piel, pasan a vasos y ganglios linfáticos regionales, luego a conducto torácico para alcanzar el torrente circulatorio, aquí son captadas por células fagocíticas que las transportan a órganos del sistema reticuloendotelial, en donde son de nuevo fagocitadas por macrófagos, se multiplican dentro de estas células, pasan de nuevo a circulación sanguínea y otra vez se alojan en órganos del sistema reticuloendotelial. La evolución de la enfermedad dependerá de la respuesta inmune del hospedero, sobre todo de la respuesta inmune celular.

El origen de las manifestaciones clínicas ocasionadas por la brucelosis, aún no ha sido elucidado con claridad. Sin embargo, la multiplicación de *Brucella* en los macrófagos aumenta el número de bacterias circulantes, lo cual puede estar relacionado con los síntomas, además de que el LPS tiene una función pirogénica importante. Esta bacteria

resiste la muerte tanto por células mononucleares como por neutrófilos, esta característica permite que la infección se vuelva crónica. Estudios en modelos animales han mostrado que al inicio de la infección los anticuerpos participan en la eliminación de la bacteria y facilitan la fagocitosis por parte de los fagocitos polimorfonucleares. Las citocinas como la IL-12 inducen la producción de interferón gamma que a su vez activa la respuesta TH-1, ésta estimula la activación de fagocitos mononucleares y por consiguiente la eliminación de la bacteria, lo cual conlleva a la resolución de la infección. El factor de necrosis tumoral α (TNFα), se sintetiza al inicio de la infección, estimula a los linfocitos T citotóxicos (LTC) quienes participan en la eliminación de la bacteria; sin embargo, la capacidad de *Brucella* para suprimir la respuesta de TNFα pudiera explicar su escasa participación en la eliminación de la bacteria.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

La brucelosis es una **zoonosis** cuya aparición guarda una estrecha relación con su prevalencia en animales domésticos. La prevalencia global de la brucelosis en humanos no se conoce; incluso en países desarrollados, su verdadera incidencia pudiera ser de 10 a 20 veces mayor de la informada, esto por la imprecisión diagnóstica y por la inadecuada notificación y vigilancia de muchos países**.** En México la DGE en el año 2012, informó 3 089 casos de brucelosis, los estados con mayor número de casos fueron: Guanajuato, Sonora, Jalisco, Sinaloa y Nuevo León.

La brucelosis humana suele vincularse con la exposición ocupacional o doméstica a animales infectados o a sus productos. Los alimentos a los cuales se asocia esta enfermedad son productos lácteos.

Brucelosis

La brucelosis, fiebre ondulante o fiebre de Malta, es una enfermedad infectocontagiosa que afecta animales y al hombre, por lo que se le considera una **zoonosis**, está considerada como una de las principales zoonosis en el mundo y afecta a los adultos. La brucelosis casi siempre se acompaña de fiebre y sudación profusa por la noche. La fiebre se acompaña de signos y síntomas musculoesqueléticos en la mitad de los pacientes. El periodo de incubación dura de una a seis semanas. El inicio de las manifestaciones clínicas es insidioso, se caracteriza por fiebre, debilidad, artralgias, mialgias y diaforesis, quizá generadas por citocinas del tipo IL-1 y TNFα. Las manifestaciones clínicas dependen de la puerta de entrada del microorganismo. Si la vía de entrada es la respiratoria, la enfermedad inicial es una neumonía. Si la bacteria entra a través de la piel, las manifestaciones son las de la celulitis, seguida por una linfadenopatía regional. Los microorganismos pueden luego diseminarse a otros tejidos vía sanguínea.

La forma aguda de la brucelosis se caracteriza por fiebre que en la mayoría de los casos es alta e intermitente, presentándose por la tarde o noche acompañada de cefalea intensa frontooccipital y diaforesis. En bazo, hígado, ganglios linfáticos y médula ósea, aparecen nódulos granulomatosos que pueden evolucionar hasta convertirse en abscesos.

En la forma crónica las manifestaciones más comunes son:

Síndrome febril: de poca intensidad en la mayoría de los casos.

Osteoarticulares: poliartritis o monoartritis, sacroilitis, granulomas óseos, abscesos.

Psíquicas: síndrome depresivo, nerviosismo, irritabilidad.

Neurológicas: meningobrucelosis, polineuritis, mononeuritis, síndrome ciático, síndrome radicular.

Respiratorias: bronquitis, bronconeumonía, neumonía.

Genitourinarias: orquiepididimitis, cistitis, amenorrea.

Hematológicas: anemia hemolítica, anemia ferropriva.

Forma intermitente: cansancio crónico, con crisis de escalofríos, fiebre y sudación, predominando las artralgias.

Forma variable: signos de depresión, ansiedad y fatiga crónica.

Forma continua: fiebre en forma constante, nocturna y acompañada de diaforesis, puede haber exacerbación del cansancio y acompañarse de estrés.

Diagnóstico

El cuadro clínico de la brucelosis no es patognomónico y por ello el diagnóstico debe basarse en los antecedentes de una posible exposición al microorganismo, un cuadro clínico inicial compatible con la brucelosis y la confirmación por el laboratorio.

Realizar varias muestras de sangre, de preferencia durante las crisis febriles para lograr aislar la bacteria a través del hemocultivo; éste se cultiva por lo menos durante dos semanas para considerarlo negativo. También son útiles los cultivos de médula ósea, líquido cefalorraquídeo, sinovial o biopsia de los órganos afectados, así como pruebas serológicas. Una de las pruebas serológicas de mayor utilidad que se realizan en México es la prueba "rosa de bengala".

Diagnóstico diferencial

Se realiza con otras bacterias que causan infecciones sistémicas y por consecuencia se acompañan de un cuadro febril, como en el caso de las infecciones causadas por salmonelas, proteus, riquetsias, estafilococos, estreptococos, entre otros.

Tratamiento

La tetraciclina en general es efectiva contra la mayoría de las cepas de *Brucella;* sin embargo, dado que este fármaco es bacteriostático, resultan frecuentes las recidivas después del tratamiento inicial. La combinación de tetraciclina con estreptomicina o gentamicina, ha mostrado ser más eficaz dado que con estas combinaciones se han presentado menos recidivas. Las terapias a largo plazo con dosis altas de trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), es una buena alternativa, y la adición de rifampicina tiene utilidad en casos de enfermedad del sistema nervioso central. En niños y mujeres embarazadas que no pueden tomar tetraciclinas se recomienda TMP-SMX.

Adultos: estreptomicina 750 mg a 1 g diarios durante 14 a 21 días, más doxiciclina 100 mg dos veces al día durante seis semanas.

Esquema alternativo recomendado por la OMS:

Rifampicina 600 a 900 mg/día, más doxiciclina 100 mg dos veces al día durante seis semanas.

Prevención y control

El control de la brucelosis humana se basa en el control de la enfermedad en el ganado, esto exige la identificación sistémica y eliminación de los rebaños infectados, así como vacunación de los animales susceptibles.

Dentro de los medios para prevenir la brucelosis se incluye el uso de prendas protectoras por los trabajadores que están en contacto con animales, evitar el consumo de productos lácteos no pasteurizados, así como la vacunación de individuos con alto riesgo de infectarse. Este método se utiliza sólo en algunos países con resultados aparentemente favorables.

Vacunas

Desde la obtención de la vacuna B-19 en el decenio de 1940-49 y hasta la obtención de la licencia para el uso de la RB-51, han pasado más de 60 años sin disponer de ningún avance que permita mejorar la lucha contra la brucelosis. En la actualidad existe la vacuna RB-5l, es una vacuna viva liofilizada contra la brucelosis del ganado vacuno. La cepa RB-51 de *Brucella abortus* es una cepa atenuada, estable, en fase rugosa, que no revierte a formas lisas y que carece de cadenas - 0 - laterales, capaz de inducir protección frente a la infección y abortos causados por la brucelosis bovina. Es hoy en día la cepa recomendada por la Oficina Internacional de Epizootias (OIE) en los programas de control y erradicación de la enfermedad. A la fecha aún no existen vacunas para humanos que induzcan una buena protección.

Streptococcus pyogenes: fiebre reumática

Características generales

Streptococcus pyogenes es un microorganismo anaerobio facultativo, en forma de coco, grampositivo que tiende a agruparse en forma de cadenas cortas o largas, estas últimas cuando crecen en medio líquido. El género estreptococo se clasifica con base en: 1) grado de hemólisis (alfa, beta y gama) que producen, 2) tipo del carbohidrato C (clasificación serológica de Lancefield) que presenta en la pared, 3) pruebas bioquímicas y sensibilidad a antimicrobianos y 4) pruebas moleculares. Desde el punto de vista serológico *S. pyogenes* se clasifica en grupos y tipos. El serogrupo se determina por la reacción de anticuerpos dirigidos contra el carbohidrato de pared del estreptococo y el serotipo por anticuerpos dirigidos contra la proteína M**.**

Relación hospedero-parásito

Patogénesis y bases moleculares de la virulencia

Uno de los primeros pasos en la relación hospedero-parásito es el establecimiento del microorganismo (colonización) en el tejido blanco, asegurando su permanencia y multiplicación.

Para establecerse en faringe, *S. pyogenes* presenta varias estructuras de superficie que participan en la adherencia a receptores presentes en el epitelio faríngeo, como **proteínas M** y **F** (F1 y Sfb1), **proteínas M-*like*** y **ácido lipoteicoico** (LTA).

La proteína F y el ácido lipoteicoico se unen a la fibronectina, una matriz proteica de células eucariotas. El ácido hialurónico capsular se une al receptor CD44, una proteína de unión presente en las células epiteliales faríngeas de humanos.

Una vez establecida la colonización de *S. pyogenes* en el epitelio faríngeo, el microorganismo asegura su permanencia. El éxito de este evento lo consigue evadiendo la respuesta inmune a través de la proteína M, la cápsula, las proteínas M-*like* y la producción de una C5a peptidasa.

Mecanismos moleculares del hospedero en respuesta a la infección

La fiebre reumática (FR) es una enfermedad sistémica que se manifiesta como una complicación no supurativa de la enfermedad asociada a *S. pyogenes*. La FR es una de las complicaciones más serias causadas por EGA, se le considera como una enfermedad autoinmune donde la respuesta inmune del hospedero contra estructuras del estreptococo, en particular contra la proteína M, reacciona contra tejidos propios. Los pacientes con faringitis estreptocócica que desarrollan FR, tienen concentraciones elevadas de anticuerpos y linfocitos T autorreactivos. Anticuerpos dirigidos contra la proteína M, dan reacción cruzada con la miosina de corazón. De igual manera se ha detectado células T citotóxicas contra la proteína M en válvulas cardiacas y en circulación sanguínea en pacientes que cursan con fiebre reumática. En el corazón de estos pacientes se ha encontrado un patrón de acción celular en la que los linfocitos y macrófagos se distribuyen alrededor de depósitos fibrinoides. Esta lesión denominada **cuerpos de Aschoff**, se considera característica de carditis reumática.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

La epidemiología de la fiebre reumática aguda es igual a la de las infecciones de vías respiratorias altas causadas por EGA. De tal modo que la FR aguda, afecta más a los niños; la frecuencia máxima en relación con la edad es entre 5 y 15 años. La mayor parte de los ataques iniciales en los adultos ocurren al final del segundo y al principio del tercer decenio de vida. En raras ocasiones los ataques se presentan en el cuarto decenio y se han documentado ataques recurrentes aun en el cuarto decenio. La DGE en el año 2012 informó 751 casos de fiebre reumática aguda con una incidencia de 0.96/100 000 habitantes mayores de cuatro años de edad y menores de 45 años, los estados con mayor incidencia fueron Sonora, Chihuahua, Sinaloa, Baja California Sur, Jalisco.

Dentro de los factores de riesgo se encuentran las condiciones de vida precarias, en especial el hacinamiento, así como faringoamigdalitis no tratadas. Los estudios epidemiológicos han mostrado que alrededor de 3% de los individuos con faringitis por EGA no tratada desarrollarán fiebre reumática.

Fiebre reumática

A la fiebre reumática se le considera como una complicación de las infecciones faríngeas por EGA. Así también como una enfermedad autoinmune, secundaria a una faringoamigdalitis ocasionada por EGA. La sintomatología es variada y depende de la gravedad de la enfermedad. El periodo de latencia entre la faringitis estreptocócica y la FR, varía entre una y cinco semanas. La FR, es causada por lo común por los serotipos de estreptococo M18, M3 y en menor grado por M5.

En 1944, **T.D. Jones** propuso un conjunto de signos clínicos conocidos como **criterios de Jones**, como una guía para el diagnóstico de la FR y de la carditis, dividiendo estas características clínicas en manifestaciones **mayores** y **menores**. Estos criterios han sido modificados de forma continua, lo que permite contar con criterios más adecuados para el diagnóstico de la fiebre reumática. La modificación más reciente fue hecha por la OMS (1988-2003).

El inicio de la fiebre reumática se presenta con fiebre y ataque al estado general, de manera convencional se describen cinco manifestaciones cardinales del padecimiento: carditis, poliartritis, corea, eritema marginado y nódulos subcutáneos: criterios de Jones **(cuadro 7-1).**

Cuadro 7-1. Criterios de la OMS para el diagnóstico de la fiebre reumática y enfermedades reumáticas del corazón 2002-2003 (basados en los criterios revisados de Jones)

Manifestaciones mayores	**Manifestaciones menores**
• Carditidis • Poliartritis • Corea • Eritema marginado • Nódulos subcutáneos	Clínicos: • Fiebre • Artralgia Laboratorio: • Elevación de reactantes de fase aguda (tasa de eritrosedimentación, cuenta de leucocitos y

	proteína C reactiva)
Evidencia complementaria de infección estreptocócica reciente 45 días • Electrocardiograma : Intervalo PR prolongado • Aumento de las Antiestreptolisina "O" u otros anticuerpos estreptocócicos, o • Cultivo de garganta positivo para Estreptococo del grupo A • Prueba rápida de antiguenos para EGA • Fiebre escarlatina reciente	
Categorías de diagnóstico	**Criterios**
Episodio primario de FR	Dos manifestaciones mayores o una mayor o dos menores, más evidencia de infección previa de EGA
Ataque recurrente de FR en pacientes ERC establecida	Dos manifestaciones mayores o una mayor o dos menores, más evidencia de infección previa de EGA
Corea reumático	No se requiere otra manifestación mayor o evidencia de infección por EGA
Comienzo insidioso de carditis reumática	No requiere ningún criterio para diagnosticarse ERC
Lesiones crónicas de válvulas ERC (pacientes de primera vez con estenosis mitral pura o estenosis de válvula mitral combinada, enfermedad de válvula aórtica o ambas	

Carditis: todas las estructuras del corazón se ven afectadas.

Pericarditis: en la cual se manifiesta dolor, opresión precordial y se detecta un frote a la auscultación.

Miocarditis: en casos graves se manifiesta insuficiencia cardiaca, taquicardia persistente y ritmo de galope.

Endocarditis: se afecta a varias válvulas y con el tiempo se presenta daño de las mismas.

Poliartritis migratoria: afecta a varias articulaciones con manifestaciones de dolor intenso y de inflamación.

Corea de Sydenham: es un trastorno neurológico que consiste en movimientos involuntarios, debilidad muscular y trastornos emocionales.

Eritema marginado: manchas evanescentes localizadas en especial en tórax .

Nódulos subcutáneos: son concreciones redondas (0.5 cm), firmes e indoloras que se localizan en las prominencias óseas de la columna vertebral o en superficies de extensión de las articulaciones.

Complicaciones

Insuficiencia cardiaca, respiratoria y renal aguda, entre otras.

Diagnóstico

Debido a que no existe una prueba diagnóstica específica para identificar a los pacientes que padecen fiebre reumática, el diagnóstico se hace con base en los datos clínicos y de laboratorio (criterios de Jones).

En la actualidad se dispone de una gran variedad de equipos comerciales para identificar en el consultorio el antígeno del grupo A, a partir de exudados faríngeos obtenidos con hisopo. Estos métodos son rápidos y específicos, pero la mayoría sólo tienen sensibilidad de 90 a 95% en comparación con los cultivos. Dada la importancia de identificar estreptococos del grupo A para prevenir FR, en caso de que el método de identificación directa resulte negativo, se recomienda indicar un exudado faríngeo.

Por otro lado se han desarrollado varias pruebas serológicas para el diagnóstico de las secuelas posestreptocócicas, las cuales manifiestan que hubo una infección previa. Dentro de estos estudios se cuenta con la prueba de antiestreptolisinas (AEO). Suelen encontrarse títulos elevados de AEO en sueros de pacientes con fiebre reumática, una elevación en los títulos de AEO de 160 unidades Todd, se considera como evidencia de infección por EGA. En pacientes con FR, el estreptococo difícilmente se aísla de faringe; sin embargo, < 80% de los pacientes presentan títulos de AEO superiores a 200 unidades Todd. Una elevación en los títulos de anticuerpos antiestreptolisina (AEO) de *S. pyogenes* igual o mayor a 160 unidades Tood, se considera como una evidencia de infección por EGA.

Tipificación de EGA

La tipificación de cepas de EGA, se basa en la identificación del **serogrupo** que se realiza por medio de anticuerpos dirigidos contra el carbohidrato C y el **serotipo** por anticuerpos que identifican la proteína M. Dada la importancia de la proteína M en la patogénesis de la FR y la complejidad que representa la serotipificación, esto ha favorecido el desarrollo de ensayos moleculares basados en el análisis de secuencias de nucleótidos que codifican para la proteína M. Esta tecnología permite ampliar el número de tipos de EGA a 200.

Tratamiento

Hay dos métodos terapéuticos necesarios en los pacientes con fiebre reumática aguda: antibioticoterapia antiestreptocócica y tratamiento clínico de la enfermedad. Al momento del diagnóstico, a todos los pacientes con fiebre reumática aguda se les tratará como si tuviesen una infección por EGA, con cultivo positivo o negativo para EGA. El tratamiento consiste en un esquema de 10 días en adultos con penicilina V oral (500 mg dos veces al día) y en pacientes alérgicos a la penicilina, eritromicina (250 mg cuatro veces al día). Después del tratamiento antiestreptocócico inicial se continúa con la profilaxis secundaria para evitar infecciones subsiguientes por EGA. Las recomendaciones de la *American Heart Association* y de la Organización Mundial de la Salud son: 1.2 millones de unidades de penicilina G benzatínica cada cuatro semanas intramuscular o penicilina V oral (250 mg dos veces al día) o sulfadiazina oral (1g al día). Estudios recientes han demostrado que en individuos con un alto riesgo de recurrencia de FR, la penicilina G benzatínica administrada cada tres semanas es más eficaz para reducir el riesgo de recurrencia. Puesto que se sabe que este riesgo es más alto durante los primeros cinco años siguientes al ataque, se administra una profilaxis secundaria durante este periodo. Otros grupos consideran que los pacientes con recurrencia documentada o con valvulopatía reumática o con ambas, debiera recibir profilaxis de por vida. El tratamiento clínico consiste en tratar la inflamación con antiinflamatorios (salicilatos, corticosteroides) y en caso de insuficiencia cardiaca con digitálicos y diuréticos.

Resistencia de estreptococo a antimicrobianos. Hasta el momento actual no se han informado cepas de *S. pyogenes* resistentes a penicilina.

Prevención y control

El control de la enfermedad con hábitos higiénicos básicos y en el caso de presentar faringoamigdalitis, tratarla con antibióticos indicados. En pacientes con faringoamigdalitis de repetición efectuar exudados faríngeos a toda la familia y en caso necesario dar tratamiento.

Para la prevención de FR se recomienda la aplicación de penicilina de acción prolongada durante las edades de 5 a 15 años. Los pacientes con antecedentes de FR o cardiopatía reumática confirmada, deben recibir profilaxis antimicrobiana cuando se someten a procedimientos que se sabe producen bacteriemia transitoria, como en una extracción dental. Se están desarrollando vacunas que contienen epítopos de proteína M, los cuales podrían ofrecer protección contra la infección aguda sin estimular la producción de autoanticuerpos.

Glomerulonefritis posestreptocócica (GNAPS)

Glomerulonefritis (GN) es el término que por lo común se utiliza para nombrar una variedad de enfermedades renales que se caracterizan por inflamación del glomérulo. La glomerulonefritis se clasifica en aguda y crónica; la glomerulonefritis aguda (GNA) es otra de las complicaciones no supurativas de la enfermedad estreptocócica. La mayor parte de las GN se han presentado después de una infección viral como coxsackievirus B, echovirus tipo 9, virus de la influenza, virus de la parotiditis o bacterias como estafilococos o neumococo; sin embargo, la GNA más reconocida es la que sucede a una infección por EGA y se le denomina glomerulonefritis aguda posestreptocócica (GNAPS). La gran mayoría de las GNA están mediadas por un proceso inmunológico. En el caso de la GNAPS las evidencias sugieren que **complejos inmunes** formados por anticuerpos originalmente dirigidos contra antígenos de estreptococo, se depositan en el glomérulo y activan el sistema del complemento, o que antígenos estreptocócicos se adhieren al glomérulo, los anticuerpos reconocen estas estructuras e interaccionan con ellas y de esta forma se activa el complemento, dando lugar en ambos casos a un proceso inflamatorio. La activación de la cascada del complemento genera sustancias quimiotácticas para neutrófilos; y la activación de otras estirpes celulares, liberan citocinas, sustancias vasoactivas y otros factores celulares que participan de manera importante en el proceso inflamatorio, dando lugar a edema del glomérulo, ello conlleva a un trastorno en la función glomerular.

Escarlatina

La escarlatina es una infección estreptocócica, a menudo secundaria a una faringitis por ***S. pyogenes*** **lisogénico,** es decir que contiene un fago, el cual codifica para toxinas denominadas exotoxinas pirogénicas estreptocócicas A, B y C que hace tiempo se llamaban toxinas eritrogénicas o de la escarlatina.

La enfermedad se inicia de forma abrupta con una faringitis, fiebre de 38 a 40 ºC, náusea, vómito, cefalea, malestar general, dolor abdominal difuso y escalofríos; uno o dos días posteriores a la infección, aparece exantema en la parte superior del tronco y se extiende hasta las extremidades. El exantema es seco y está formado por pápulas minúsculas que al tacto dan una sensación de "papel lija". El cuadro clínico se acompaña de palidez peribucal, "lengua en frambuesa" por aumento de tamaño de las papilas y cubierta por un exudado blanco-amarillento (por el que sobresalen las papilas) y acentuación del exantema en pliegues cutáneos (líneas de Pastia). El exantema remite en seis a nueve días y posteriormente las plantas y palmas se descaman. El diagnóstico diferencial se hace con las infecciones exantemáticas virales, síndrome de choque tóxico y con reacciones alérgicas en general. La DGE informó 5 021 casos en el año de 2012 con una incidencia de 4.30/100 000 habitantes, los estados que informaron mayor número de casos fueron Zacatecas, Distrito Federal, Chihuahua, Tlaxcala, Estado de México.

Complicaciones

Se pueden presentar abscesos faríngeos, otitis, endocarditis, fiebre reumática aguda, glomerulonefritis aguda. Esta última se caracteriza por daño al glomérulo, lo que se manifiesta como presencia de sangre en orina.

Rickettsia prowazekii

Características generales

El género *Rickettsia* que pertenece a la familia *Rickettsiaceae* además de los géneros *Orientia* y *Wolbachia*; está constituido por bacilos, gramnegativos pleomórficos, aerobios pequeños que miden 0.3 x 1 a 2 μm, son **parásitos intracelulares obligados,** transmitidos por piojos y es el agente causal de la enfermedad denominada **tifus**. El periodo de incubación es de 10 a 14 días. Debido a su tamaño al principio se consideró que se trataba de un virus; sin embargo, a diferencia de los virus éstas poseen las características típicas de las bacterias, las especies patógenas se mantienen en reservorios animales, así como en artrópodos y se trasmiten a través de vectores artrópodos (piojos, pulgas, ácaros, garrapatas). El humano constituye un hospedero accidental.

Las rickettsias son microorganismos pleomórficos con formas bacilares o cocoides, poseen una capa de peptidoglucano delgada por lo que se tiñen débilmente con la tinción de Gram. Por ello se recomienda teñirlas con métodos de Giemsa o de Machiavelo. Estas bacterias son muy sensibles al calor, a la desecación y agentes químicos, sobreviven con dificultad fuera del hospedero. Se han detectado dos clases de antígenos: 1) antígenos específicos de grupo solubles en éter que representan un desprendimiento del material capsular y 2) antígeno de tipo asociado con la pared bacteriana. El periodo de incubaciones es de una a dos semanas, con un promedio de 12 días.

Las rickettsias son causantes de enfermedades infecciosas transmitidas por aerosoles, mordeduras, picaduras, rasguños, aguas y alimentos contaminados.

Relación hospedero-parásito

La infección se adquiere cuando un individuo con tifus contagia a otro, por ejemplo, los piojos infectados eliminan en las heces a *Rickettsia prowazekii*, éstos al alimentase, defecan y provocan prurito, el rascado favorece la introducción de la bacteria en el hospedero. La bacteria dentro de los vasos sanguíneos infectan células endoteliales, al proliferar ocasiona inflamación del endotelio de pequeños vasos (venas, arterias y capilares), ello favorece un aumento en la permeabilidad vascular que se manifiesta por hemorragias petequiales, formación de microtrombos, acumulación de células fagocíticas y en ocasiones microinfartos. Las lesiones vasculares afectan en especial piel, pulmón, hígado, riñón, miocardio, músculo, meninges y encéfalo, aunque pude afectar a todos los órganos.

Se considera que *Rickettsia* al ser fagocitada por macrófagos, degrada la membrana fagolisosomal mediante la producción de fosfolipasa A y se libera al citoplasma en donde se multiplica, esto favorece la producción de diferentes citocinas que participan en el proceso inflamatorio.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

El tifus se considera como una zoonosis, *Rickettsia prowazekii* se trasmite por piojos (cuerpo y cabeza), es el agente causal del **tifus epidémico**, llamado también **tifus trasmitido por piojos,** el principal vector es el piojo del cuerpo humano, *Pediculus humanus.* A diferencia de lo que ocurre con la mayor parte de otras riquetsiosis, el humano constituye el mayor reservorio para *Rickettsia prowazekii*. El tifus epidémico afecta a individuos que subsisten en condiciones de hacinamiento, así como en condiciones sanitarias precarias como en caso de guerra, hambrunas, catástrofes naturales. Los piojos mueren al cabo de dos o tres semanas. El humano, ardillas voladoras y piojo son portadores de *Rickettsia prowazekii*. El tifus también se puede adquirir por inhalación de heces de piojos pulverizadas en forma de aerosoles.

En el año 2012, se registraron 29 casos y tres muertes; de los cuales 27 se presentaron en el municipio de Saltillo, Coahuila.

Síndromes

Tifus epidémico: se caracteriza por un comienzo súbito con escalofríos, fiebre, cefalea, datos clínicos parecidos a un cuadro gripal. Cinco a nueve días posteriores a esta sintomatología, se presenta un exantema maculopapular en tórax que se extiende hacia la periferia. Acompañando al exantema se puede presentar una meningoencefalitis, colapso vascular y muerte.

Tifus endémico*:* el agente etiológico del **tifus endémico** es *Rickettsia typhi*, el cuadro clínico es semejante al del tifo epidémico, sólo que menos grave. El reservorio es la rata y otros roedores, el vector principal es la pulga.

Diagnóstico

La confirmación diagnóstica de riquetsiosis se hace a través de pruebas serológicas: prueba de Weil Felix (basada en la capacidad del suero de pacientes infectados por riquetsias para aglutinar ciertas cepas de *Proteus vulgaris*) aunque es poco sensible y poco específica; fijación de complemento, inmunofluorescencia, entre otras.

Tratamiento

Tetraciclinas, cloranfenicol, quinolonas o doxiciclina. El tratamiento con doxiciclina durante cinco a siete días y de dos a cuatro días después de la desaparición de la fiebre, para evitar recaídas.

Prevención y control

Si la infestación por piojos se encuentra presente, la ropa debe retirarse, lavarse y utilizar insecticidas para eliminar al huevo de piojo y al piojo; en caso necesario aplicar insecticidas en el cuerpo y el cabello del paciente con tifus.

Borrelia burgdorferi

La borreliosis o enfermedad de Lyme, es una enfermedad infecciosa cuyo agente etiológico es la espiroqueta *Borrelia burgdorferi,* transmitida por diferentes especies de garrapatas **(figuras 7-2 y 7-3),** cuyo reservorio lo constituyen ciervos, venados, animales domésticos y roedores. El agente causal se descubrió hasta el decenio de 1980-89, a raíz de de una epidemia de artritis juvenil en la comunidad de Lyme en el estado de Connecticut en EUA. Se aisló de garrapatas y a la enfermedad también se le denomina **eritema crónico migratorio,** enfermedad de Lyme, síndrome de Bannwarth o *Erythema migrans* (EM) **(figura 7-4).**

Figura 7-2. Con el abdomen abultado por la ingestión de sangre, esta es una imagen tomada en forma lateral de una garrapata femenina, pata negra, Ixodes scapularis, transmisora de la bacteria Borrelia burgdorferi. Tomado de

Centers for Disease Control and Prevention/Dr. Gary Alpert —Plagas Urbanas, Manejo integrado de plagas. (IPM), 2013.
http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=15993

Figura 7-3. Garrapata de ciervo *Ixodes scapularis* en busca de alimento, Tomado de *Centers for Disease Control and Prevention.* http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=14473

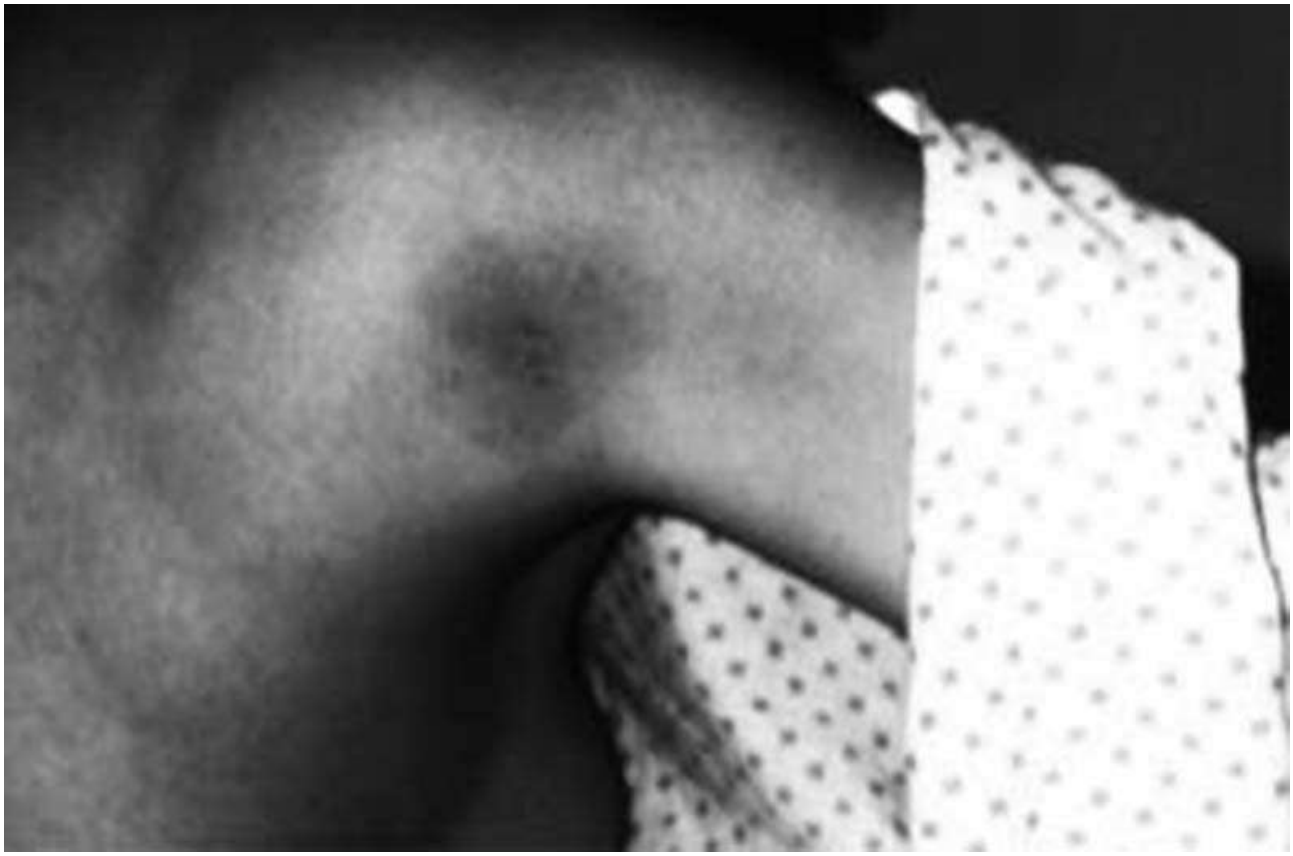


Figura 7-4. Lesión denominada eritema *migrans* (EM) exantema característico de la enfermedad de Lyme, causado por la bacteria *Borrelia burgdorferi.* Tomado de *Centers for Disease Control and Prevention.* http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=14474

Características generales

En el género borrelia existen poco más de 20 especies. Son bacilos gramnegativos, microaerofílicos, miden de 0.2 a 0.5 micras de ancho y de 3 a 30 micras de largo, se tiñen con colorantes como Giemsa o Wright, poseen flagelos peritricos, su tiempo de generación es de 18 h, requieren para su crecimiento de medios complejos.

Relación hospedero-parásito

Esta bacteria al igual que las espiroquetas y leptospiras, presentan un daño al hospedero semejante, así como una puerta de entrada cutánea. Tienen tropismo por endotelio vascular y sistema nervioso.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

La enfermedad de Lyme puede ser subclínica o clínica, con afección a diferentes órganos. Si ésta se diagnostica y tratada en su etapa inicial con antibióticos, es casi siempre curable, de lo contrario el progreso de cura dependerá de la manera en que cada hospedero reaccione al tratamiento. Esto varía de un individuo a otro. Por ejemplo, hay pacientes que quizás tengan síntomas que se prolonguen por meses y hasta años una vez iniciado el tratamiento, mientras en otros, los síntomas puede ser que desaparezcan antes de finalizar el tratamiento. En algunos casos deja daños permanentes. La sintomatología es muy variable y de acuerdo a la etapa de evolución ésta se clasifica en:

Síntomas de etapa temprana, aparecen entre tercer día o un mes después de la picadura de la garrapata. La sintomatología es semejante a un cuadro gripal por virus, con la aparición de una la erupción roja y circular en la piel característica de la picadura, llamada EM.

De no ser tratada con antibióticos la enfermedad evoluciona a **síntomas de etapa avanzada,** que se caracterizan por **afección neurológica** con cefalea, parálisis de músculos faciales, falta de concentración, pérdida de la memoria; **artritis** (inflamación de preferencia de articulaciones mayores); daño cardiaco (palpitaciones, bloqueos).

En México esta bacteria se ha detectado en los estados de Nuevo León, Tamaulipas, Veracruz, Jalisco y Chiapas.

Diagnóstico

El eritema se presenta en 90% de los casos lo cual ayuda al diagnóstico.

No existe un estudio de laboratorio preciso, pero se utiliza el inmunoensayo (ELISA) y el Western blot.

Tratamiento

Antibióticos: un tratamiento temprano es importante y casi siempre es curable en su totalidad. Si éste se inicia después de las tres primeras semanas, la enfermedad podría curarse, pero mientras más tarde se inicie, menos probabilidad de curación.

Prevención y control

Evitar en lo posible, las zonas conocidas por la presencia de garrapatas. Usar camisa de mangas largas y pantalones largos (metidos dentro de los calcetines) cuando camine por bosques y campos. Usar ropa de colores claros para ayudar a detectar las garrapatas. Aplicarse repelentes de garrapatas. Ducharse frotándose con una toallita para hacer caer las garrapatas que no están adheridas.

Preguntas de estímulo
1. ¿Por qué a la fiebre reumática se le considera una enfermedad autoinmune?
2. ¿Qué relación tiene la proteína M de EGA con los diferentes síndromes relacionados con la fiebre reumática?
3. Explicar cómo llega *S. typhi* a órganos del sistema reticuloendotelial.
4. En portadores sanos ¿dónde se alhoja *S. typhi*?
5. Mencionar cuadro clínico de fiebre tifoidea y posible explicación de signos y síntomas.
6. Mencionar cuadro clínico de brucelosis y posible explicación de signos y síntomas.
7. ¿Cómo se adquiere la brucelosis?
8. ¿Cómo se hace el diagnóstico de brucelosis?
9. ¿Qué enfermedad causa *Rickettsia prowazekii*?
10. ¿Qué es la enfermedad de Lyme? y ¿cuál el agente etiológico?

Bibliografía

Cofré F, Rodríguez J: Faringoamigdalitis aguda. Rev Ped Elec. [en línea]. 2005; 2(3):24-28.

Kasper DL, Braunwald L, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL: (Ed): *Harrison´s Principles of Internal Medicina*. 16th ed. EUA. McGraw-Hill, 2005.

Ko J, Splitter GA: Molecular host-pathogen interaction in brucellosis: current understanding and future approaches to vaccine development for mice and humans. Clin Microbiol Rev 2003;16(1):65-78.

Hong YW, Xiao LZ, Qin P, Jianguo W: Functional selection of a type IV pili-binding peptide that specifically inhibits *Salmonella Typh*i. En línea abril de 2005.

Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA: Microbiología Médica, 5ª ed. Elsevier Mosby, 2006.

Tierrez A, García del Portillo F: New concepts in Salmonella virulence: the importance of reducing the intracellular growth rate in the host. Cellular Microbiology 2005;7:901-909.

Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA, Brooks GF, Butel JS, Ornston LN: *Microbiología Médica*. 18ª ed. Editorial El Manual Moderno; México, 2005.

Kenneth J. Ryan, C. George Ray Sherris. Microbiología Médica 4ª. ed. Editorial McGraw-Hill Interamericana, 2004.

Bibliografía en línea

Madeleine W: Cunninghem. T cell mimicry in inflammatory heart disease. www.sciencedirect.com 2004.
Montiel IAE, Mejía PLM: Fiebre reumática en Periódico del Departamento de Salud Pública. www.facmed.unam.mx 2005
http://www.e_mas.co.cl/categorías/biología/aparato_circulatorio.htm
http://www.dgepi.salud.gob.mx
http://textbookofbacteriology.net/salmonella.html
http://www.microbiologia.org.mx/microbiosenlinea/CAPITULO_07/Capitulo07.pdf
www.elsevier.com/locate/issn/08968411
http://infection.thelancet.com
http://www.czveterinaria.com/rb51es.html
http://www.facmed.unam.mx/deptos/salud/vigilanciaepidem/aviso_rickettsiosis_151112.pdf

II. Para aprender a aprender

Problema 1

Mujer embarazada de 28 años de edad, acude al servicio de urgencias del Hospital de la Mujer, México, DF con dolor al orinar, aumento en la frecuencia de micciones, mal olor, hematuria y dolor en la zona lumbar. El análisis de la muestra de orina presenta más de 50 leucocitos por campo, de 3 a 10 eritrocitos y más de tres a seis bacterias por campo. El urocultivo informó positivo para el desarrollo de colonias hemolíticas en agar sangre y colonias rosadas en agar McConkey.

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Salud pública y epidemiología

- Epidemiología de esta enfermedad
- Factores que predisponen a esta enfermedad
- Edades y género que afecta sobre todo este microorganismo

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Vías de entrada del microorganismo
- Agente causal
- Factores de virulencia y su mecanismo de daño
- Factores de virulencia asociados a la adherencia
- Factores que predisponen a infecciones recurrentes del aparato urinario (IAU)
- Explicar signos y síntomas
- Importancia en diferenciar una cistitis de una pielonefritis

Farmacología

- Tratamiento indicado
- Fármacos de primera elección y posología
- Resistencia a antimicrobianos
- Medidas preventivas

Diagnóstico bacteriológico

- Muestra biológica utilizada para el aislamiento de bacterias causantes de IAU
- Indicaciones precisas para la toma de muestra
- Importancia del análisis físico-químico de la muestra
- Medios de cultivo a utilizar para el aislamiento de bacterias
- Bacilos gramnegativos fermentadores de lactosa y productores de hemolisinas
- ¿Por qué debe cuantificarse el número de microorganismos presentes en el cultivo y cómo debe interpretarse?

8 Enfermedades bacterianas del aparato urinario

Alma Edna Inzunza Montiel

Anatomía y función de aparato urinario

El aparato urinario del humano está formado por dos riñones, dos uréteros, una vejiga y la uretra. Los riñones están situados a los lados de la columna vertebral, a la altura de las dos últimas vértebras torácicas y de las dos primeras lumbares en la pared posterior del abdomen, detrás del peritoneo y por delante de las costillas el cuadrado lumbar. Los riñones tienen una longitud de 12 cm, un ancho de 7 a 8 cm y un espesor de 4 cm, pesan alrededor de 140 g, son de color marrón-rojizo y tienen consistencia firme. Están constituídos por una envoltura delgada fibrosa, la cápsula renal y un parénquima formado por un tejido propio, así como un estroma conjuntivo que contiene el glomérulo primario en el cual se lleva a cabo la difusión de fluidos y solutos de la sangre dentro de los túbulos del riñón. Los uréteros son tubos membranosos extendidos de la pelvicilla a la vejiga, miden cerca de 28 cm y tienen un diámetro de 5 mm.

La vejiga cuando está llena tiene forma esférica y de tetraedro cuando está vacía, la capacidad fisiológica es de 200 ml su conformación exterior es de una cara anterior, dos caras laterales, una base y un vértice, la cara anterior está en relación con el pubis y con el abdomen, la cara posterior está en relación con el recto en el hombre y con el útero en la mujer. Su constitución anatómica es una capa serosa, muscular y mucosa.

La irrigación e inervación están a cargo de la arteria umbilical, arteria genitovesical o arteria pudenda. Las venas recubren el espacio prevesical y cara posteroinferior. Los

linfáticos drenan en los ganglios perivesicales y de ahí a los iliacos externos e internos. La inervación procede del plexo hipogástrico y del plexo presacro.

La uretra es el conducto por el que se transporta la orina desde la vejiga hasta el exterior del cuerpo durante la micción. La micción es un proceso complejo por el que la vejiga urinaria se vacía.

Cada riñón vacía fluidos que son removidos de la sangre hacia uréteros y de ahí hacia la vejiga. La uretra que se origina en la vejiga, sirve como conducto para transportar la orina hacia el exterior del cuerpo. Este flujo de orina desaloja muchos de los microorganismos que están en la uretra.

La función del aparato urinario es mantener la homeostasis del equilibrio ácido-base, así como el balance hidrosalino al eliminar de la sangre productos de desecho del metabolismo celular mediante la excreción de agua. Un cierto número de sustancias se conservan en el organismo por su reabsorción en el riñón. Otras se excretan y el producto final, la orina, se libera hacia el sistema colector correspondiente **(figura 8-1).**

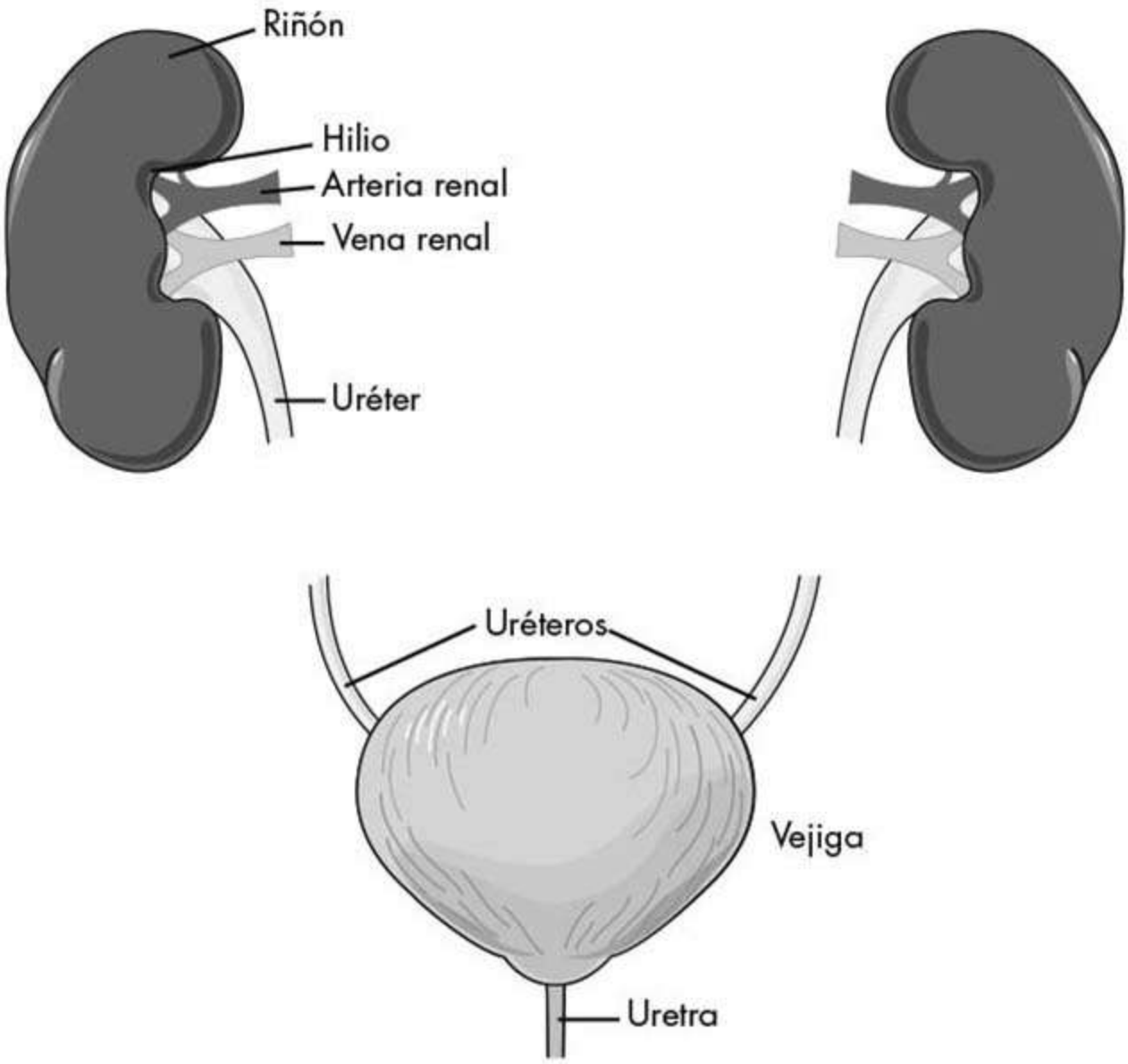


Figura 8-1. Aparato urinario cuya estructura y fisiología normal mantiene el sistema estéril (René Gilberto Bermúdez Inzunza, estudiante de medicina Universidad La Salle).

Enfermedades del aparato urinario

El aparato urinario debe estar libre de microorganismos, por lo que se considera un sistema estéril, a excepción de la uretra anterior que se localiza cerca del orificio externo que está colonizada por diversas bacterias como estafilococos, difteroides, estreptococos no hemolíticos y en el caso de las mujeres puede observarse presencia de lactobacilos.

Las infecciones del aparato urinario (**IAU**) son muy comunes en el humano, pueden causar desde una infección asintomática hasta un daño grave de riñones que da como resultado un choque y hasta la muerte. Los síntomas varían en función del agente causal y el sitio anatómico invadido. La presencia de bacterias en la orina (**bacteriuria**) es un indicador de posible infección. Dentro de los síntomas comunes está la inflamación de la

vejiga (**cistitis**), dolor para orinar (**disuria**), frecuencia en orinar (**polaquiuria**), sangre en la orina (**hematuria**), dolor en la zona lumbar y fiebre. Cuando la bacteria infecta la vejiga, puede llegar a colonizar el riñón causando enfermedad (**pielonefritis**). En la inflamación de la glándula prostática (**prostatitis**), los microorganismos infectantes por lo común provienen del aparato urinario inferior, causando infecciones en el aparato urinario o infecciones de transmisión sexual (ITS), con síntomas como dolor perineal o lumbar, asociado a disuria y fiebre. El término prostatitis comprende un amplio espectro de síntomas inespecíficos del aparato genitourinario inferior, es la enfermedad urológica más frecuente en hombres menores de 50 años de edad y la tercera en mayores de esta edad.

Epidemiología

La infección del aparato urinario (IAU) se define como la presencia de microorganismos patógenos en el aparato urinario con o sin presencia de síntomas.

Las IAU son causadas por bacterias (80 a 90%), son muy comunes en la población general y constituyen un importante problema de salud que afecta a millones de personas cada año. Ocurren sobre todo en mujeres sanas y sin anomalías funcionales o estructurales del aparato urinario, por lo que en la mayoría de los casos se consideran IAU no complicadas. La IAU complicada ocurre en el paciente que tiene anomalías funcionales o anatómicas del aparato urinario, trastornos metabólicos o en su respuesta inmunológica, la relacionada con instrumentación o causada por microorganismos resistentes.

La prevalencia de las infecciones de aparato urinario en el humano varía dependiendo de la edad y sexo. Durante la infancia, los hombres son dos veces más susceptibles que las mujeres, pero esto cambia ya que en las mujeres se incrementa el riesgo con la edad, por ejemplo, durante la juventud son 10 veces más susceptibles que los hombres y 50 veces más en la edad adulta. Mientras que en los adultos mayores hombres y mujeres son igual de susceptibles, quizás esto se deba a una disminución de la Respuesta Inmune y a cambios hormonales.

Las infecciones del aparato urinario ocupan un lugar importante en la consulta clínica, cerca de 80% de los pacientes son mujeres entre 15 y 40 años de edad, con una incidencia anual de 12%. Dentro de los factores que predisponen a adquirir una IAU en las mujeres están: tener una uretra corta y su proximidad al ano, hábitos de limpieza al defecar, practicas sexuales sin protección e incontinencia.

Entre las mujeres jóvenes que presentan cistitis, 25% manifiestan recurrencia dentro de los primeros seis meses de haber adquirido la primera infección, el riesgo de recurrencias futuras aumenta. Por otro lado, alrededor de 5 a 10% de las mujeres embarazadas son susceptibles a padecer infección de vías urinarias. Una posible explicación son los cambios hormonales que se presentan en las mujeres embarazadas y además de que a mayor tamaño del producto se genera una obstrucción de la uretra, reduciendo así el flujo de orina hacía el exterior, por lo tanto la orina que queda en la vejiga se vuelve un cultivo apropiado para el crecimiento de bacterias.

Las pielonefritis son menos frecuentes que las cistitis, se estima una relación de 1:28 con un pico de incidencia anual de 25 casos por 10 000 mujeres entre 15 y 40 años de edad. Se presentan eventos de cistitis aguda y pielonefritis en mujeres sanas en el ciclo premenstrual, sin historial clínico que sugiera anomalía en el aparato urinario, éstas se clasifican en infecciones no complicadas y las demás como infecciones complicadas.

Signos y síntomas de infección de aparato urinario

Se determina como una infección de vías urinarias a la presencia de un número significativo de bacterias en aparato urinario, la bacteria puede diseminarse y generar una bacteriuria, considerándose significativa cuando la concentración de bacterias es igual o mayor a 100 000 unidades formadoras de colonias por mililitro de orina (UFC/ml). En algunas personas (6%), la presencia de bacterias en la orina, no manifiestan síntomas ni enfermedad y por lo general no requieren de tratamiento. Mientras que otras manifiestan síntomas y presentan una concentración baja de bacterias en orina (100 UFC/ml) se considera como una IAU.

Infecciones de aparato urinario en mujeres sanas

Los síntomas de una infección de vías urinarias en mujeres sanas es un evento complejo. Se inicia cuando un microorganismo potencialmente patógeno del intestino o de la vagina (por una inoculación directa durante la actividad sexual), coloniza la mucosa periuretral y asciende a través de la uretra (**uretritis**) hacia la vejiga, en esta condición se manifiesta ardor al orinar, si la concentración de bacterias es muy alta, la orina se vuelve turbia y en algunos casos continúa por uréteros hasta riñón, causando pielonefritis con dolor de espalda y fiebre. En una pielonefritis la enfermedad se vuelve más grave que una cistitis, ya que hay una mayor invasión de tejido y como consecuencia más inflamación. Más de 95% de las infecciones del aparato urinario son el resultado de una **infección ascendente** (uretra→vejiga→uréteres→riñón) **(figura 8-2).** Siendo el riñón un órgano muy vascularizado, hay el riesgo de que la bacteria se filtre al torrente sanguíneo y cause bacteriemia. Otra vía de infección del aparato urinario poco común, es la **infección descendente,** a través del torrente sanguíneo, como es el caso de pacientes inmunocomprometidos con neumonía, donde la bacteria puede entrar al torrente sanguíneo y de ahí llegar a riñones y vejiga causando **infección hematógena de aparato urinario.** En las infecciones hematógenas se ha observado una mayor frecuencia de bacterias grampositivas como agente causal, a diferencia de las infecciones ascendentes que por lo común son ocasionadas por bacterias gramnegativas.

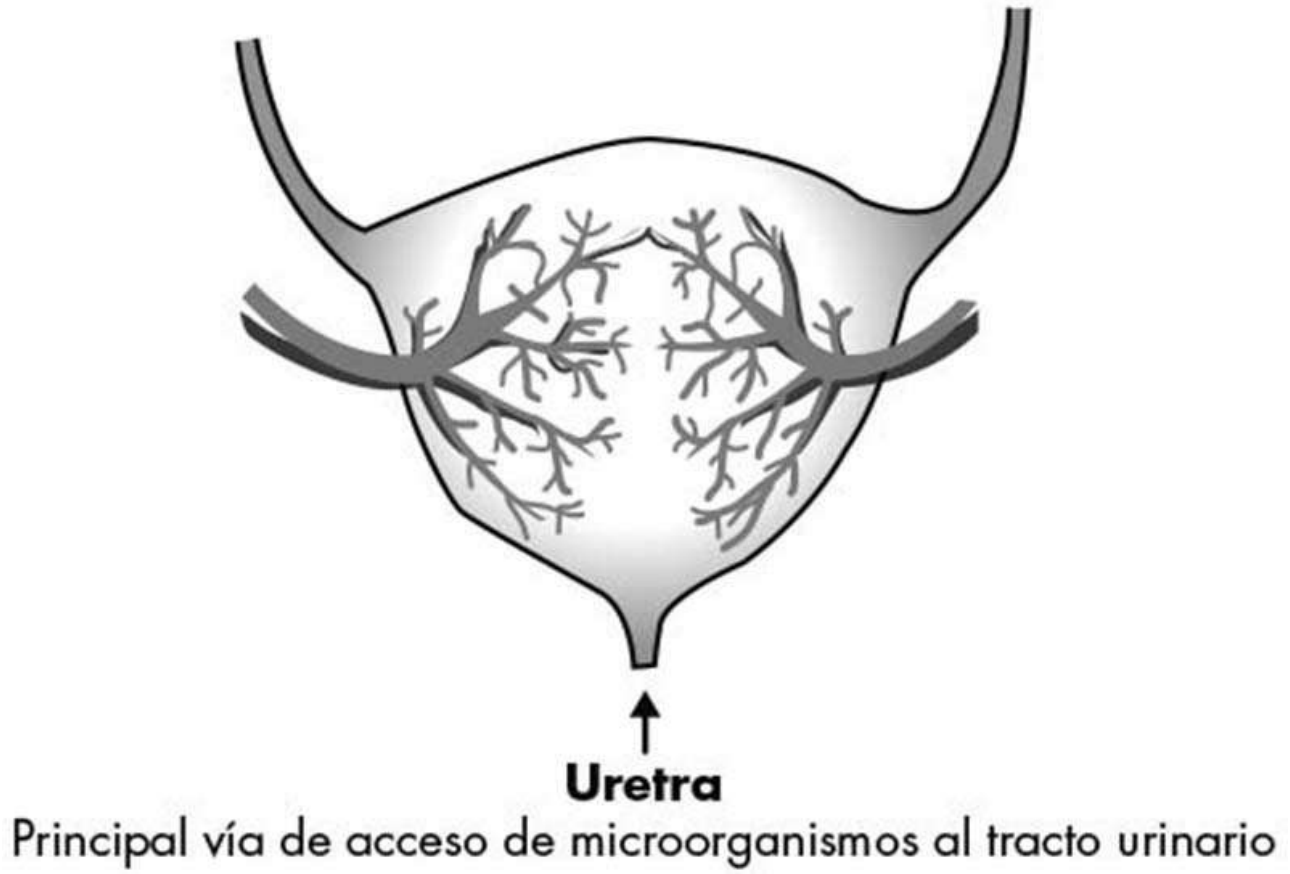


Figura 8-2. Más de 95% de las infecciones del aparato urinario es por la uretra vía ascendente, principal vía de acceso de microorganismos (René Gilberto Bermúdez Inzunza, estudiante de medicina Universidad La Salle).

Infecciones del aparato urinario adquiridas en hospitales y asilos

Las infecciones de aparato urinario adquiridas en hospital o en asilos de ancianos, se asocian al uso de sondas urinarias. Cerca de 50% de los pacientes que las utilizan por más de cinco días, experimentan colonización bacteriana de la vejiga y en la mayoría de los casos, al remover la sonda, se eliminan las bacterias, gracias a la restauración normal del flujo urinario, evitando así el desarrollo de síntomas. Otros factores de riesgo son anomalías fisiológicas del aparato urinario e incontinencia fecal. Las infecciones en pacientes hospitalizados o en ancianos son peligrosas, ya que en muchas ocasiones se detectan en etapas tardías cuando la bacteria infectó el riñón o entró al torrente sanguíneo, ya sea en individuos en coma, seniles o en aquellos que reciben analgésicos. Una vez que la bacteria alcanzó el torrente sanguíneo, cualquier órgano puede infectarse, presentándose desde una neumonía hasta una meningitis. En pacientes inmunocomprometidos, es muy fácil que una infección de vías urinarias no complicada progrese a una infección sistémica.

Las bacterias entéricas gram negativas, sobre todo *Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter aerogenes,* que aunque representan una minoría de las bacterias en las heces, son las responsables de más de 80% de las infecciones del aparato urinario **(figura 8-3).**

Figura 8-3. Cultivo de agar McConkey inóculo de tres bacterias diferentes de la familia *Enterobacteriaceae, Escherichia sp., Proteus sp.,* y *Shigella sp.* Algunas veces estas bacterias pueden diseminarse fuera del intestino y causar infecciones graves como infección del aparato urinario, neumonías y bacteriemias. Tomado de *Centers for Disease Control and Prevention.*
http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=15092

Los episodios de cistitis recurrente en mujeres sanas, más de dos terceras partes de las recurrencias está involucrada la misma especie bacteriana que causó la infección inicial, considerándose una reinfección. Cepas uropatógenas pueden persistir en la flora fecal por años después de haber sido eliminadas del aparato urinario, por lo que pueden causar infecciones recurrentes. Estudios de laboratorio en modelos animales de ratón, demostraron que al inocular *E. coli*, ésta invade el epitelio, manteniéndose resistente al aclaramiento con agentes antimicrobianos, quedando como un reservorio silencioso a

nivel epitelial, y como resultado una bacteriuria recurrente. Evidencias de este fenómeno parecen presentarse en humanos, donde se ha observado la formación de biopelículas (colección de bacterias) sobre células exfoliadas en la orina de mujeres con cistitis.

E. coli uropatógena es la bacteria más frecuente en las infecciones no complicadas, es una subclase específica de patógeno extraintestinal que tiene un gran potencial de virulencia.

Características generales

Escherichia coli

Escherichia coli pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*, son bacilos gramnegativos miden de 2 a 4 µm de largo por 0.4 a 0.6 µm de ancho, con fimbrias y flagelos peritricos, no esporulados. Crecen con facilidad en medios simples, con una única fuente de carbono como glicerol o glucosa, crece rápido tanto en condiciones anaerobias como aerobias en un promedio de 12 a 18 h de incubación. En medio de agar crecen colonias de 2 a 5 mm de diámetro, lisas y con bordes completos, en caldo de cultivo se observa una turbidez difusa. Todas las enterobacterias son fermentadoras de glucosa, reducen los nitratos a nitritos y son oxidasa negativos **(figura 8-4).**

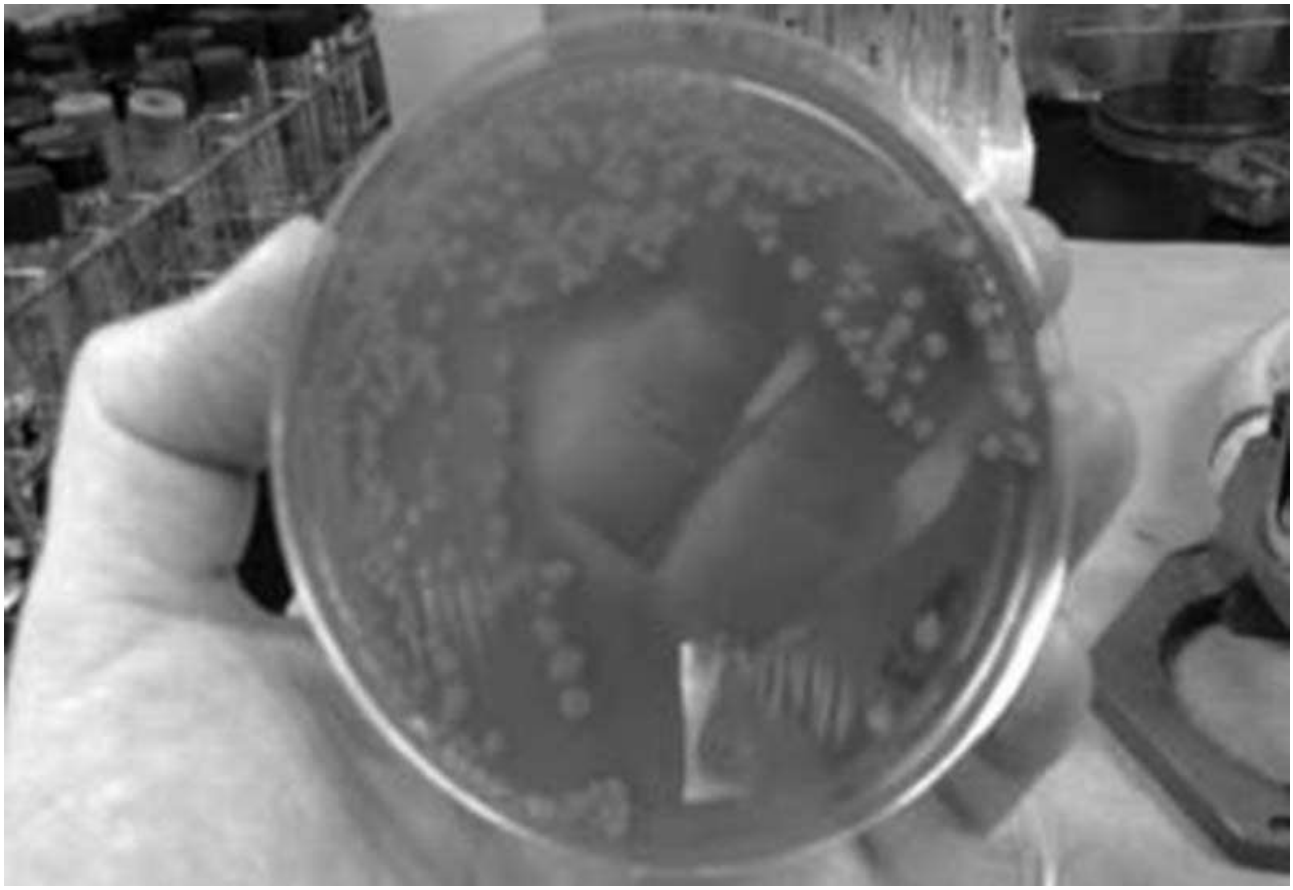


Figura 8-4. Cultivo de 24 h agar McConkey, colonias de *Escherichia coli.* Laboratorio de Biología Molecular. Facultad de Medicina, UNAM. Dr. Luis Miguel Perea Mejía.

Relación hospedero-parárasito

Escherichia coli por lo general es una bacteria benigna y es parte de la biota gastrointestinal en el humano. Sin embargo, algunas cepas de *E. coli* han adquirido la capacidad de causar infecciones tanto a nivel intestinal (diarrea y disentería) como extraintestinal tales como infecciones de aparato urinario, meningitis y septicemia. Las cepas que causan enfermedades extraintestinales se denominan **ExPEC** con base en la terminología utilizada para las cepas causantes de diarrea. Las cepas de *E.coli* causantes de infección en aparato urinario se les denomina uropatógenas (**UPEC).** La mayoría de las infecciones adquiridas en la comunidad se presentan más en el sexo femenino, en niñas menores de 10 años y en mujeres entre 15 y 40 años de edad. Las cepas uropatógenas por lo común se localizan a nivel del colon de donde pueden migrar hacia la entrada de la uretra y llegar a vejiga. Además la entrada de la uretra anatomicamente está muy cerca a la vagina, la cual es colonizada con facilidad por bacterias. En el hombre, la longitud de la uretra es mayor que en la mujer, así como la distancia entre el ano y la entrada a la uretra, lo que dificulta más el acceso de bacterias a la vejiga.

Patogenia y bases moleculares de la virulencia

La capacidad de UPEC de colonizar el colon no se considera como factor de virulencia, ya que muchas otras especies no patógenas también lo hacen, pero esta colonización es el primer paso importante para causar infección de aparato urinario. Uno de los principales mecanismos de defensa del hospedero, a nivel de vías urinarias es la acción del flujo de la orina, si la bacteria no se adhiere se elimina al exterior. En el caso de las cepas uropatógenas se observa que tienen la capacidad de adherirse de manera íntima a células de la mucosa de la vejiga, lo cual provoca una respuesta inflamatoria o invade a las células epiteliales.

Una de las adhesinas de UPEC mejor estudiadas son las fimbrias: ***Pili* tipo 1**, ésta se adhiere a residuos de manosa sobre glucoproteínas de la vejiga, seguido por la invasión de las células epiteliales de la vejiga (uroepitelio) formado por una capa de células multinucleadas y poco diferenciadas conocidas como células en sombrilla. Ante la invasión bacteriana se activan señales de transducción que provocan modificación del citoesqueleto, siendo reconocido por las células infectadas como una señal para generar un recambio rápido de células y así eliminarlas en la orina, pero una pequeña proporción de las bacterias invasoras quedan en un estado de latencia, permaneciendo dentro de las células uroepiteliales como un reservorio para futuras reinfecciones.

Fimbria **tipo P** se asocia sobre todo con las cepas UPEC causantes de infecciones de riñón (pielonefritis), los genes *pap* (*pili* asociado de pielonefritis) codifican para las proteínas involucradas en la síntesis y ensamble de la fimbria tipo P, existen diferentes tipos antigénicos de la fimbria P, pero todos reconocen el mismo receptor ά-D-Gal-(1,4)-ά-D-Gal (globobiosido) glucolípido localizado en células de riñón y eritrocitos (antígeno P) de humanos.

Otras adhesinas de tipo no fimbriado, (no cuentan con estructuras fibrilares) son **AFAI,**

AFAIII y adhesinas **Dr.** Los receptores para adhesinas Dr son los antígenos de grupo sanguíneo Dr.

***Pili* tipo S** se asocia a cepas que causan meningitis neonatal, más que a infecciones del aparato urinario.

Otros factores de virulencia

La **toxina** α, con actividad citolítica secretada por la mayoría de las cepas de *E coli* hemolíticas, esta toxina lisa eritrocitos de mamíferos y utiliza calcio para hacer competentes agregados de hemolisina, los cuales se insertan en las membranas lipídicas, generándose poros y canales en las células, contribuyendo a la inflamación y daño al tejido. Otra citotoxina es la **CNF-1** de 115 kDa que produce cambio en el citoesqueleto de células epiteliales, tal como el rearreglo de actina y formación de fibras de estrés que alteran la morfología de la membrana citoplasmática. Y la toxina **Sat**, es una citotoxina vacuolizante que produce daño al epitelio del riñón en una pielonefritis.

Sistema de captación de hierro

Las cepas UPEC tienen múltiples sistemas de captación de hierro-s**ideróforo** en comparación con otras cepas comensales, lo cual muestra una adaptación a un ambiente limitado en hierro como el aparato urinario. *E coli* produce dos tipos de sideróforos, la enterobactina (fenolatos) y la aerobactina (hidroxamatos), estas sustancias se liberan al medio y forman complejos con el Fe^{3+} y los transportan a las mismas bacterias a través de la membrana citoplasmática.

Otros factores de virulencia como la presencia de cápsula, antígenos específicos de superficie y proteínas de membrana externa, desempeñan una función importante en la evasión de la respuesta inmune del hospedero **(cuadro 8-1).**

Cuadro 8-1. Factores de virulencia de *Escherichia coli* uropatógena (UPEC)

Factores de virulencia estructurales	**Función**
Fimbria tipo I	Adherencia a epitelio y a matriz tisular, invasión de células uroepiteliales (sombrilla) y formación de biopelícula
Fimbria P	Adherencia a epitelio y a matriz tisular e inducción de citocinas
Fimbria S	Adherencia a células de la mucosa, células endoteliales y a matriz tisular
Flagelos	Movilidad
Cápsula	Antifagocítica, anticomplemento, resistencia sérica
LPS	Endotoxina, variación antigénica somático "O", inducción de citocinas, resistencia sérica
Proteínas de membrana externa	Formación de poros a través de los cuales se transportan proteínas, posible ensamble de fimbrias
Factores de virulencia	**Función**

exportados	Función
Alfa-hemolisinas	Citotoxicidad, hemólisis
LPS-lípido A	Respuesta inflamatoria
Factor de necrosis citotóxico-1 (CNF-1)	Citotoxicidad, interferencia en la fagocitosis y apoptosis
Citolisina A	Citotoxicidad
Enterobactina	Captación de hierro
Aerobactina	Captación de hierro

Invasión de células uroepiteliales

Las UPEC tienen la capacidad de invadir células epiteliales de la vejiga (uroepitelio), son células multinucleadas pobremente diferenciadas llamadas **células de sombrilla**. Las células epiteliales se arreglan sobre la base de una membrana, las células del estrato superior tienen la característica particular de secretar unas proteínas llamadas uroplaquinas las cuales forman partículas hexagonales que cubren a lo largo de la capa superior el uroepitelio. Así que el *pili* tipo 1 de las cepas UPEC se enlaza a residuos de manosa que están pegados a las uroplaquinas causando que las células epiteliales envuelvan a las células de *E. coli*. Esta unión entre las células epiteliales y los *pili* parece ser el evento inicial más importante para que las células epiteliales puedan internalizar a las bacterias, cuando las células en sombrilla están llenas de bacterias (invasión), se dispara la apoptosis y desprendimiento celular (exfoliación) continuo, eliminándose en la orina. Esta invasión de las bacterias a las células epiteliales, activa señales de transducción que causa arreglos en el citoesqueleto y es reconocido por las células epiteliales como una señal de exfoliación. Mientras que un pequeño número de bacterias invasivas no causan este efecto, y quedan dentro de las células epiteliales en un estado de latencia, protegidas del flujo urinario, sin ser reconocidas y eliminadas por el sistema inmune del hospedero, y se mantienen como un reservorio para futuras infecciones.

Se ha visto que los antibióticos β-lactámicos usados para el tratamiento de infecciones del aparato urinario no entran a las células eucariotas, por lo que no pueden alcanzar a las bacterias internalizadas en las células epiteliales, sumado a ello las bacterias al estar en estado de latencia (metabolismo inactivo) no son susceptibles a la acción de los β-lactámicos, es decir el tratamiento no tiene ningún efecto sobre las bacterias, las cuales permanecen en el sitio y pueden reactivarse de nuevo. El descubrimiento de esta fase de latencia que pueden presentar las cepas UPEC, sugiere una respuesta al porque algunas mujeres presentan infecciones repetidas causadas por la misma cepa.

Complicaciones

Las infecciones del aparato urinario (**IAU**) son muy comunes en el humano, pueden ir desde una infección asintomática hasta un daño grave de riñones, y como consecuencia un choque séptico y la muerte. Los síntomas pueden variar en función del agente causal y el sitio anatómico invadido. Siendo el riñón un órgano altamente vascularizado, existe el riesgo de que la bacteria se filtre al torrente sanguíneo y cause una bacteriemia.

Diagnóstico

El diagnóstico microbiológico de la IAU se basa en el estudio en fresco de los componentes en la orina como son la presencia de leucocitos polimorfonucleares, células del epitelio escamoso, bacterias abundantes y prueba de nitritos positiva. Para confirmar el diagnóstico de una infección del aparato urinario se realiza un cultivo de orina (**urocultivo**) que se basa en el aislamiento de un gran número de colonias de bacteria causante de la infección.Se define como una infección clara cuando hay 100 000 o más bacterias por mililitro de orina en cultivo puro. Se ha llegado a informar infecciones mixtas, pero más de 90% de las IAU son causadas por un solo tipo de bacteria, es muy importante hacer hincapié en que la toma de la muestra de orina sea en condiciones óptimas de asepsia, se recomienda la primera orina de la mañana, ya que hay mayor concentración de bacterias, recolectar en un frasco estéril el chorro medio de la orina después de haber lavado con agua-jabón el perineo o el glande del pene. Debe llevarse de inmediato la muestra al laboratorio para su procesamiento, realizar el cultivo y antibiograma debido al incremento en la prevalencia de cepas uropatógenas resistentes a diversos antimicrobianos.

Los signos y síntomas específicos son indicadores importantes para el diagnóstico de IAU, sobre todo cuando en el cultivo de orina se cuantifican de 1 000 a 30 000 bacterias por mililitro de orina que puede significar una bacteriuria importante e indicativa de IAU.

Tratamiento

En la práctica médica, el cultivo de orina con frecuencia no se realiza, ya que la bacteria causante y los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana son por lo común predecibles, además que los resultados del laboratorio se tienen después de iniciada la terapia antimicrobiana. No obstante, se recomienda realizar el cultivo y antibiograma debido al marcado incremento en la prevalencia de uropatógenos resistentes a los antimicrobianos causantes de IAU. Dentro de los antibióticos más usados están amoxicilina, cefalosporinas, nitrofurantoína, trimetoprim-sulfametoxazol, cefalexinas y ciprofloxacina, aunque cada vez más se informa mayor resistencia de las bacterias a los mismos. En general para las IAU no complicadas se recomienda que los tratamientos con antimicrobianos no sean tan largos, se ha observado que una sola dosis o una terapia por tres días resultan igual de eficaces que un tratamiento largo. A diferencia de los casos de infecciones recurrentes o crónicas. En los casos delicados como pielonefritis y prostatitis agudas, se recomienda tratamientos largos de siete días a dos semanas.

Prevención y control

Prácticas seguras de higiene al defecar, hábitos sexuales que eviten que la uretra se contamine con microorganismos. Consumo constante de agua que incrementa el número de micciones, limpiando así el aparato urinario de microorganismos. En el caso de mujeres con IAU recurrentes se utiliza profilaxis con antibióticos por tiempos prolongados.

Otros microorganismos causantes de IAU

Proteus mirabilis, es una bacteria gramnegativa de colonias redondeadas que tiene la habilidad de producir grandes concentraciones de ureasa que hidroliza urea a amoniaco (NH3) eso hace a la orina más alcalina, genera la formación de cristales de carbonato de calcio, de estruvita y apatita que da lugar a la formación de cálculos; estos cuerpos extraños obstruyen el flujo normal de la orina. Las bacterias pueden encontrarse en cálculos, quedan ocultas, para así reiniciar una infección postratamiento con antibióticos. Al desarrollarse los cálculos, después de un tiempo pueden seguir creciendo y causar obstrucción ocasionando insuficiencia renal. Otros factores de virulencia importantes en la patogenicidad de *P. mirabilis* son las fimbrias, flagelos, hemolisinas proteínas de membrana externa y LPS.

Klebsiella son bacilos gramnegativos poseen una cápsula densa mucoide que le confiere virulencia en procesos infecciosos en heridas, tejidos blandos y aparato urinario **(figura 8-5).**

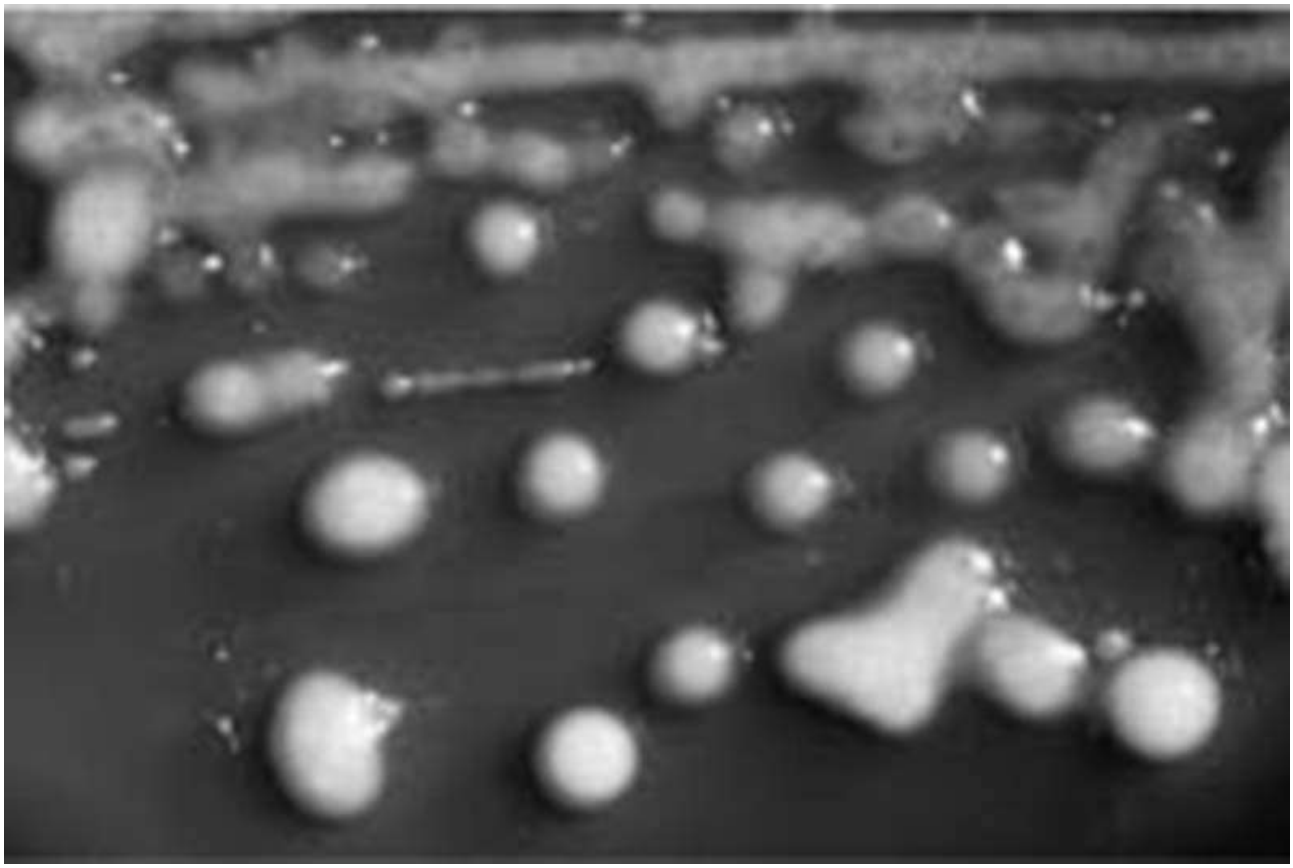


Figura 8-5. Cultivo de agar McConkey de Klebsiella pneumoniae (colonias mucoides) se adquieren con frecuencia a nivel intrahospitalario, causan infecciones del aparato urinario y respiratorio. Tomado de *Centers for Disease Control and Prevention.*
http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=6689

Enterococcus son cocos grampositivos aislados, en pares o en cadenas, anaerobios facultativos, catalasa negativos, causal de IAU que a pesar de no tener factores de virulencia clásicos, sí presenta un alto nivel de resistencia a múltiples antibióticos, sobreviviendo y multiplicándose en pacientes que reciben tratamiento antimicrobiano **(figura 8-6).**

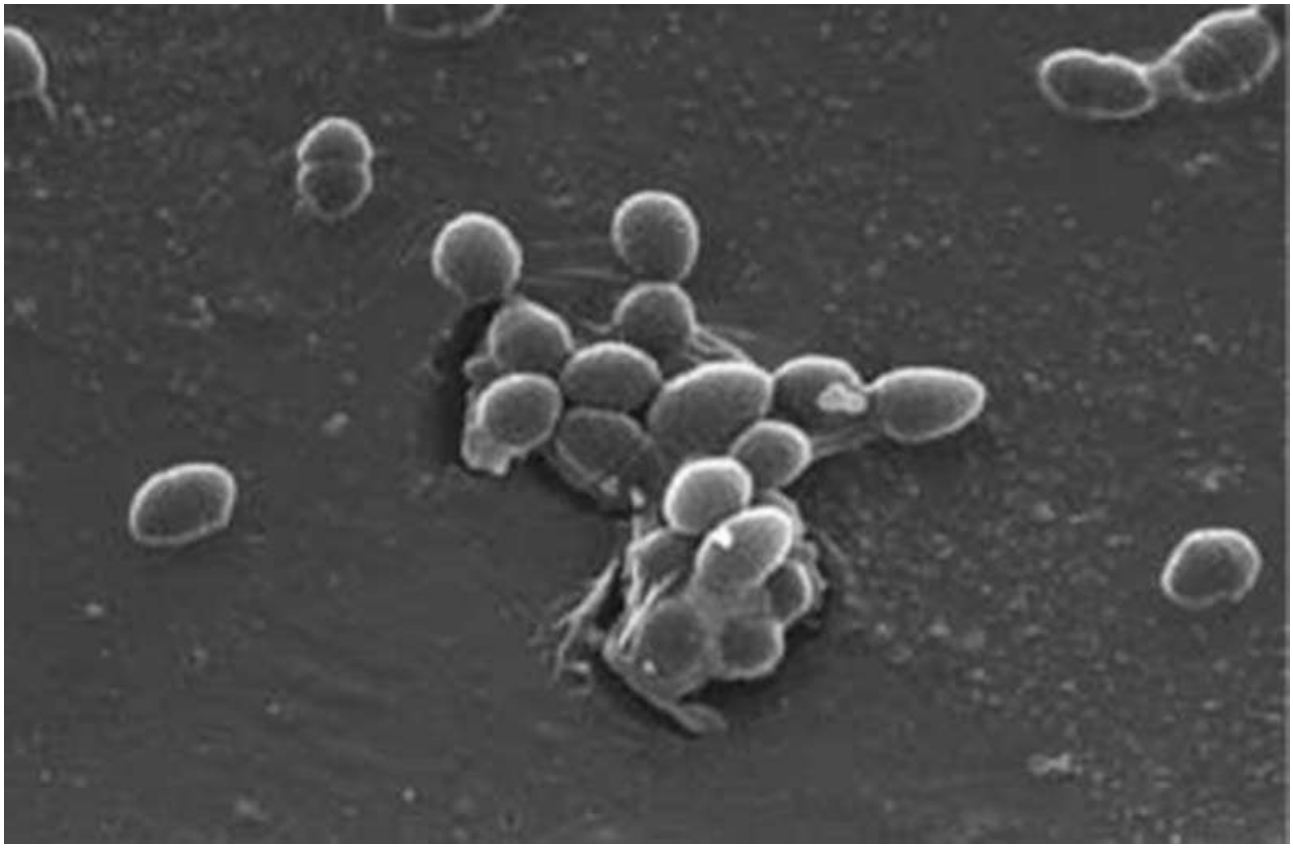


Figura 8-6. Microscopia electrónica de *Enterococcus faecalis* causal de bacteriemias, infección de heridas y del aparato urinario a nivel intrahospitalario presentando un incremento en la resistencia a diversos antibióticos. Tomado de *Centers for Disease Control and Prevention.* http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=12803

Staphylococcus coagulasa-negativos son cocos grampositivos de la biota normal de la piel y de mucosas, desempeñan una función de oportunistas en pacientes inmunocomprometidos.

Todos estos microorganismos son causa importante de IAU en hospitales o asilos de ancianos por el uso de dispositivos como sondas o instrumentación en pacientes inmunocomprometidos. La prevalencia de IAU a nivel intrahospitalario, se incrementa cada vez más por la creciente multirresistencia a antibióticos.

Preguntas de estímulo
1. Factores del hospedero que predisponen a adquirir IAU.
2. Principal fuente de microorganismos causantes de IAU.
3. Vías de entrada de microorganismos causantes de IAU.
4. Describir signos y síntomas en una IAU.
5. Principal agente microbiano causante de IAU no complicadas.
6. Factores de virulencia que participan en la patogenicidad de *E. coli* en IAU.

7. Factores que predisponen a padecer IAU recurrentes en un individuo.
8. ¿Qué indicaciones daría al paciente para la toma correcta de orina al realizar urocultivo?
9. Criterios utilizados para diagnóstico microbiológico en el urocultivo que sugiere IAU.
10. Importancia de practicar antibiograma al microorganismo aislado en un urocultivo.
11. Principales microorganismos causantes de IAU complicadas.

Bibliografía

Drake R, Vogl W, Mitchell A: Gray Anatomía para estudiantes. Elsevier Churchill Livingston. 1º ed. Elsevier 2007.

Gilligan H, Smiley L, Shapiro S: Cases in Medical Microbiology and Infectious Diseases. American Society for Microbiology. 3er ed. ASM Press, Washington, DC. 2003.

Hooton MT: Uncomplicated Urinary Tract Infection. N Engl J Med 2012; 366(11):1028-1037.

Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson: (Eds): *Harrison´s Principles of Internal Medicina*. USA 16th ed. McGraw-Hill 2005.

Salyers AA, Whitt DD: (Eds). Bacterial Pathogenesis : A Molecular Approach. USA. American Society for Microbiology. 2nd ed. ASM Press, Washington, DC. 2002.

Schaechter M, Engleberg C, Eisenstein I, Medoff G: Mechanisms of Microbial Disease. Lippincott Williams & Wilkins. 5º ed. 2013.

II. Para aprender a aprender

Problema 1

Un hombre de 39 años de edad, acude al médico porque presenta dolor al orinar. El examen físico muestra descarga uretral purulenta, el paciente revela que ha tenido diferentes parejas sexuales mientras él se separaba de su esposa y niega haber tenido relaciones sexuales con su esposa en los pasados dos meses. En el examen físico la descarga uretral es colectada y enviada al laboratorio, los signos clínicos se encuentran dentro del rango normal. En el laboratorio el frotis con tinción de Gram, muestra abundantes polimorfonucleares y diplococos gramnegativos.

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Salud pública y epidemiología

- Frecuencia y distribución de la enfermedad
- Características epidemiológicas de la enfermedad
- Factores de riesgo asociados a la enfermedad
- Medidas de promoción y prevención de la salud

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Agente causal de esta patología
- Estructuras bacterianas que permiten su clasificación
- Factores de virulencia: estructurales y metabólicos
- Cuadro clínico: signos característicos que orienten al diagnóstico etiológico de la enfermedad
- Diagnóstico diferencial
- Complicaciones

Farmacología

- Fármacos de primera elección y posología
- Fármacos de segunda elección y posología
- Resistencia a antimicrobianos

Diagnóstico bacteriológico

- ¿Qué muestra se toma?
- ¿Qué medio de cultivo se utiliza para su aislamiento?
- ¿Qué tinción se realiza?
- Características morfológicas y tintoriales del microorganismo

Problema 2

Hombre de 35 años de edad, conductor de tráiler, presenta una lesión dolorosa en el pene (glande). El paciente admite haber tenido múltiples relaciones sexuales a largo de su viaje, hace dos semanas. El examen físico revela linfadenopatía inguinal bilateral. A la palpación de la lesión es dolorosa, no indurada. El frotis con tinción de Gram revela abundantes bacilos polimórficos gramnegativos y fagocitos polimorfonucleares.

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Salud pública y epidemiología

- Frecuencia y distribución de la enfermedad
- Características epidemiológicas de la enfermedad
- Factores de riesgo asociados a la enfermedad
- Medidas de promoción y prevención de la salud

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Agente causal de esta patología
- Estructuras bacterianas que permiten su clasificación
- Factores de virulencia: estructurales y metabólicos
- Cuadro clínico: signos característicos que orienten al diagnóstico etiológico de la enfermedad
- Diagnóstico diferencial
- Complicaciones

Farmacología

- Fármacos de primera elección y posología
- Fármacos de segunda elección y posología
- Resistencia a antimicrobianos

Diagnóstico bacteriológico

- ¿Qué muestra se toma?
- ¿Qué medio de cultivo se utiliza para su aislamiento?
- ¿Qué tinción se realiza?
- Características morfológicas y tintoriales del microorganismo

Problema 3

Un hombre de 50 años de edad visita al médico porque tiene una lesión ulcerosa en el tallo del pene. La lesión es indolora, dura, superficie limpia y con bordes bien limitados. La microscopia de campo obscuro revela al agente infeccioso tomado de la lesión.

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Salud pública y epidemiología

- Frecuencia y distribución de la enfermedad
- Características epidemiológicas de la enfermedad
- Factores de riesgo asociados a la enfermedad
- Medidas de promoción y prevención de la salud

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Agente causal de esta patología
- Factores de virulencia
- Cuadro clínico: signos característicos que orienten al diagnóstico etiológico de la enfermedad
- Diagnóstico diferencial
- Complicaciones

Farmacología

- Fármacos de primera elección y posología
- Fármacos de segunda elección y posología
- Resistencia a antimicrobianos

Diagnóstico bacteriológico

- ¿Cómo se hace el diagnóstico?
- Características morfológicas y tintoriales del microorganismo

9 Enfermedades bacterianas de transmisión sexual

Patricia Arzate Barbosa

Enfermedades bacterianas de transmisión sexual

Las infecciones de transmisión sexual, son las que se propagan principalmente a través del contacto sexual de persona a persona. En el siglo XV, el término "*venereal*" era relativo a la enfermedad de transmisión sexual, la raíz viene del latín *venereus* o *venus* que significa "amor sexual o deseo". La atención ahora es no sólo conocer a los agentes etiológicos, sino también los síndromes clínicos que se asocian a estas enfermedades:

- Descarga uretral
- Úlcera genital
- Inflamación inguinal (bubón)
- Inflamación escrotal
- Descarga vaginal
- Dolor abdominal bajo
- Conjuntivitis en el recién nacido

Más de 30 microorganismos pueden causar infecciones de transmisión sexual entre bacterias, virus y parásitos. Algunas de las bacterias se nombran a continuación:

- *Neisseria gonorrhoeae,* causa gonorrea o infección gonocócica.

- *Chlamydia trachomatis,* causa infección clamidial (uretritis no gonocócica y linfogranuloma venéreo).
- *Treponema pallidum,* produce sífilis.
- *Haemophilus ducreyi,* causa chancroide (chancro blando).
- *Klebsiella granulomatis,* previamente conocida como *Calymmatobacterium granulomatis* causa granuloma inguinal o donovanosis

Las infecciones de transmisión sexual (ITS), de dividen en tradicionales o de primera generación (sífilis, gonorrea y chancroide) y de segunda generación (infecciones por *Chlamydia* e infecciones por virus) (Temmerman 1992). Aunque diferentes patógenos causan ITS, algunos signos y síntomas son parecidos. Por ejemplo, la descarga de uretra de un hombre puede ser causada por *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis,* o por ambas. Un problema serio, es lo que concierne a la resistencia antimicrobiana; por ejemplo, cepas de gonococos que producen penicilinasa, lo cual representa una barrera para el cuidado de la salud del paciente.

Significado de ITS

La verdadera incidencia de ITS no se conoce bien, debido a inadecuados informes que hay alrededor de estas enfermedades. Las ITS de segunda generación tienden a reemplazar a las de primera generación (ITS clásicas, sífilis, gonorrea y chancroide). En muchas ciudades industrializadas, la incidencia de infección genital por *Chlamydia trachomatis* excede a la infección por gonococos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en 2011, que en 2005 existían 448 millones de nuevos casos curables de ITS (sífilis, gonorrea, clamidia y tricomoniasis) y éstos ocurren al año alrededor del mundo en adultos de 15 a 49 años de edad. Estos no incluyen virus de inmunodeficiencia humana (VIH) u otras ITS, las cuales afectan la vida de los individuos y las comunidades en el mundo. En países en desarrollo las ITS y sus complicaciones, están clasificadas entre las cinco más importantes en adultos para atención a la salud. Algunas ITS son asintomáticas, hasta 70% en mujeres y una pequeña proporción en hombres no experimentan ninguna sintomatología en infecciones por gonococos, clamidia o ambas lo cual favorece al desarrollo de serias complicaciones.

Para el diagnóstico y manejo de las ITS en pacientes con signos y síntomas reconocidos, se usan diagramas de flujo para síndromes similares (OMS, 2011) para guiar al diagnóstico y tratamiento y son más exactas que el diagnóstico basado sólo en pruebas clínicas.

Úlceras genitales en ITS causadas por bacterias: sífilis causada por *Treponema pallidum.* Chancroide (chancro blando) causado por *Haemophilus ducreyi*. Linfogranuloma venéreo (LGV) causado por *C. trachomatis.* Donovanosis causado por *Klebsiella granulomatis* (*Calymmatobacterium granulomatis*).

Uretritis en ITS causadas por bacterias: uretritis gonocócica causada por *Neisseria gonorrhoeae.* Uretritis no gonocócica causada por *Chlamydia trachomatis* (es el agente más común en 15 a 40% de los casos), *Mycoplasma sp* y *Ureaplasma urealyticum.*

Uretritis es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente, síndrome reconocido

en hombres y se observa con frecuencia en mujeres coincidiendo con cervicitis. Los casos pueden ser de dos tipos, uretritis gonocócica y uretritis no gonocócica (NGU), basados en la presencia o ausencia de *Neisseria gonorrhoeae,* estas dos formas no son exclusivas. La coinfección con *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis* o *Ureaplasma urealyticum* ocurre en 15 y 25% en hombres heterosexuales con uretritis. Otros agentes que pueden causar NGU son *Trichomonas vaginalis*, Herpes simple virus, *Mycoplasma genitalium* y *Candida sp*.

El Centro para Control y Prevención de Enfermedades Infecciosas (CDC) EUA, estima que la NGU es 2.5 veces más prevalente que la uretritis gonocócica en EUA y en los países desarrollados. Sin embargo, la uretritis gonocócica en países subdesarrollados en algunas regiones del mundo alcanza hasta 80% de los casos de uretritis aguda.

Treponema pallidum

Treponema pallidum **subespecie** ***pallidum*** es el agente causal de la sífilis. La sífilis ha sido llamada "la gran imitadora", porque sus signos y síntomas se parecen mucho a otras enfermedades. La dosis infecciosa (DL_{50}) de *T. pallidum* se estima en alrededor de 57 microorganismos, puede transmitirse de persona a persona por contacto sexual, vía transplacentaria, contacto con lesiones sifilíticas no genitales (boca y piel) y transfusiones. Esta enfermedad progresa a diferentes etapas, primaria, secundaria, de latencia y terciaria.

Características principales

- Son espiroquetas delgadas en forma de espiral (0.1 a 0.2 X 6 a 20 μm) con eje axial y un mechón de flagelos.
- No se pueden ver con la tinción de Gram o Giemsa.
- Se pueden observar de muestras frescas con microscopio de campo obscuro o con microscopio de fluorescencia (con anticuerpos fluorescentes).
- El tiempo de duplicación es alrededor de 30 h.
- No pueden crecer *in vitro.*
- Se pueden cultivar en testículo de cobayo.
- Cepa saprófita "Reiter" se cultiva en medio de cultivo que contenga aminoácidos, vitaminas, sales minerales y seroalbúmina.

Factores de virulencia

- Las proteínas de membrana externa facilitan la adherencia a las células huésped.
- La hialuronidasa facilita la infiltración perivascular.
- La capa de fibronectina se enlaza con fuerza a las células endoteliales y lo protege frente a los fagocitos.
- La destrucción tisular resulta fundamental para la respuesta inmune del hospedero ante la infección.
- Tiene una capa externa formada por dos sustancias: glucosa-aminoglucano y ácido siálico, las cuales interfieren con la función del complemento en la vía clásica y la vía alterna.
- Algunos investigadores informan que *T. pallidum* secreta prostaglandinas E_2 (PGE_2), una sustancia química inmunosupresora que interfiere con la producción, migración y activación de granulocitos.

Síndromes

a) Sífilis primaria: ocurre pocos días (10 días) a meses (120 días) después del contacto. Las espiroquetas entran por una membrana mucosa o una abrasión y se multiplican con rapidez en el sitio de la lesión, después se diseminan a través de la circulación linfática y sanguínea, luego (alrededor de tres semanas) aparece una respuesta inflamatoria en el sitio de entrada. Los endotelios capilares del área se inflaman y la región se infiltra de células plasmáticas, monocitos y linfocitos, resultando en una lesión sifilítica llamada "chancro", la cual es una úlcera poco profunda, dura e indolora que suele formarse en genitales externos, pero puede producirse en la boca, ano o el sitio de abrasión. Los ganglios linfáticos que drenan el área del chancro se inflaman y en ocasiones se denominan gomas satélites, esta linfadenitis no es dolorosa. El chancro sana de forma espontánea de tres a seis semanas.

b) Sífilis secundaria: las manifestaciones aparecen después de seis a ocho semanas del chancro inicial, las principales manifestaciones son lesiones en piel y membranas mucosas, también se presentan manifestaciones sistémicas que incluyen, malestar general, anorexia, cefalea, dolor de garganta, artralgias, fiebre de bajo grado, linfadenopatía generalizada y alopecia. Las lesiones en piel ocurren en todo el cuerpo, por lo general son maculares, pero también papulares, pustulares o nodulares, estas lesiones se encuentran en palmas y plantas. Lesiones en la piel húmeda o plegada alrededor del ano, genitales, boca o lengua se conocen como condiloma lata. Las lesiones secundarias están llenas de treponemas y son muy contagiosas. Algunos pacientes presentan enfermedad renal o artritis por complejos Ag-Ac que se depositan en los riñones o articulaciones; 15 a 40% de la sífilis secundaria muestra alteraciones en LCR. El estadio de la sífilis secundaria dura de dos a seis semanas, luego entra a la etapa de sífilis latente.

c) Sífilis latente: es asintomática y se diagnostica por pruebas serológicas positivas y la historia clínica del paciente. En esta etapa los treponemas se multiplican en sitios ectópicos (bazo e hígado) y el sistema inmunitario intenta eliminarlos, esto ocasiona una vasculitis crónica que no produce síntomas, sino hasta muchos años después, cuando ya no se detectan treponemas y el daño es considerable. Durante esta etapa las mujeres embarazadas pueden transmitir treponemas a través de la placenta a sus descendientes. Aunque la sífilis latente puede ser indefinida, algunos pacientes desarrollan sífilis terciaria.

d) Sífilis terciaria: la tercera parte de los individuos no tratados experimenta sífilis terciaria destructiva. Las personas no son infecciosas en esta etapa y en algunos casos las pruebas serológicas son negativas, en las lesiones es poco probable encontrar treponemas, pero la respuesta inmunitaria en el tejido infectado continúa, hay tres formas principales de sífilis terciaria: sífilis benigna tardía, sífilis cardiovascular y neurosífilis.

- **Sífilis benigna tardía o gomas:** ocurre en 15% de los pacientes no tratados. las gomas son lesiones granulomatosas en piel, cartílagos, huesos o tejido. las gomas

aparecen después de 1 a 10 años de la sífilis primaria.

- **Sífilis cardiovascular:** sucede en 10% de pacientes no tratados. La característica patológica distintiva es la aortitis (el tejido elástico se reemplaza por tejido fibroso), la segunda afección más frecuente es el aneurisma de la aorta y algunos pacientes presentan además obstrucción del orificio coronario. Las lesiones aparecen después de 1 a10 años de la sífilis primaria.
- **Neurosífilis:** se presenta en 8% de los pacientes no tratados y puede aparecer después de 5 a 35 años de la etapa primaria. la neurosífilis se debe a que el sistema nervioso central está dañado por la respuesta inmunitaria crónica ante los treponemas. El signo más común es **tabes dorsal** (desmielinización de medula espinal posterior), se caracteriza por esclerosis crónica progresiva de las raíces espinales posteriores, ganglios dorsales y raíces dorsales. El individuo puede experimentar, pérdida de sensación al dolor, a la posición y al sentido; no coordina los movimientos, tiene dolores residuales, los músculos se atrofian a veces produce ceguera. Otros individuos experimentan **paresia generalizada,** se caracteriza por ser progresiva y continuar con meningoencefalitis crónica, el daño múltiple del cerebro incluye: debilidad muscular y demencia progresiva, parálisis y perturbación del habla, algunas personas experimentan "locura sifilítica" (delirios de grandeza). Una tercera forma de la enfermedad que afecta el sistema nervioso central es la **sífilis meningovascular**, en la cual los daños a la vasculatura meníngea incluyen, convulsiones y ataques**.**

e) Sífilis congénita: el riesgo de infección congénita es de 75 a 95% en mujeres con sífilis temprana y no tratada, el riesgo baja a 35% cuando la sífilis materna ya tiene más de dos años de duración. Cuando *T. pallidum* se transmite a través de placenta, los treponemas invaden de forma masiva el feto, algunos fetos mueren y son abortados en forma espontánea, en tanto que otros mueren como neonatos con numerosas lesiones destructivas en todo el cuerpo. No obstante, muchos sobreviven el periodo neonatal, los lactantes a veces nacen sin evidencia y en poco tiempo empiezan a presentar rinitis (la nariz suele estar obstruida por exudado mucoide, sanguinolento lleno de treponemas, "catarro sifilítico", las secreciones son muy infecciosas), la rinitis es seguida por un exantema maculopapular, descamación, osteocondritis, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y glomerulonefritis inducida por complejos inmunes**.** Alrededor de 25% de los pacientes con sífilis congénita que no tiene un tratamiento adecuado mueren en el primer año de vida. La **sífilis tardía congénita**, ocurre después de los dos años de edad, los niños pueden quedar ciegos, sordos o retrasados mentales, otras manifestaciones incluyen malformaciones óseas y dentales, articulaciones de Clutton (hidrartrosis simétrica indolora de rodillas), dientes de Hutchinson (incisivos con muescas), algunos padecerán sífilis cardiovascular y neurosífilis.

Diagnóstico de laboratorio

T. pallidum no se puede cultivar *in vitro*, pero su presencia se demuestra a través de muestras frescas de lesiones por microscopia y en sangre utilizando pruebas serológicas.

Microscopia

El diagnóstico de sífilis primaria, secundaria y congénita se puede hacer con rapidez mediante microscopia de campo obscuro de los exudados de las lesiones cutáneas. Sin embargo, esta prueba sólo es fiable cuando el material clínico con espiroquetas que se mueven se examina de manera inmediata por un especialista con experiencia. Una prueba de mayor utilidad en la detección de *T. pallidum* es la de microscopia con anticuerpos fluorescentes directos. Se utilizan anticuerpos marcados con fluoresceína, la prueba es específica para treponemas patógenos, por lo que se pueden usar para muestras bucales, rectales y exudados de lesiones cutáneas.

Serología

La sífilis se diagnostica en la mayor parte de los pacientes mediante pruebas serológicas. Se utilizan dos tipos diferentes de pruebas: no treponémicas (inespecíficas) y treponémicas (específicas).

Las pruebas no treponémicas detectan una mezcla de anticuerpos IgG, IgM e IgA llamados reaginas, son anticuerpos frente a lípidos que se liberan de las células dañadas durante la fase precoz de la enfermedad y están presentes en la superficie de los treponemas. El antígeno que se usa en estas pruebas es la cardiolipina, la cual se obtiene del corazón de las vacas. Las dos pruebas que se usan con mayor frecuencia son: VDRL (*venereal diseases research laboratory*) y RPR (reagina plasmática rápida). Ambas pruebas miden la floculación del antígeno cardiolipina con el suero del paciente, para LCR (líquido cefalorraquídeo) se puede utilizar la prueba de VDRL en pacientes con sospecha de neurosífilis.

Las **pruebas treponémicas** se basan en la detección de anticuerpos específicos y se usan para confirmar las reacciones positivas de las pruebas VDRL y RPR. Las pruebas que se usan con mayor frecuencia son las de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS), es una prueba de anticuerpos fluorescentes indirecta y la de aglutinación de partículas de *Treponema pallidum* (TP-PA), también se usan las de análisis inmunoenzimáticos (ELISA), que tienen sensibilidades y especificidades semejantes a FTA-ABS y TP-PA. Otra prueba que se llega a utilizar es la microhemaglutinación para anticuerpos de *Treponema pallidum* (MHA-TP). La prueba de inmovilización del *Treponema pallidum* (TPI) fue reemplazada por la de FTA-ABS **(cuadro 9-1).**

Cuadro 9-1. Pruebas diagnósticas de sífilis	

Tipo de prueba	Prueba (método)
No treponémicas	VDRL venereal disease research laboratorios (Ag= cardiolipina, Ac= suero del paciente)
No treponémicas	RPR reacción plasmática rápida (Ag= cardiolipina, Ac= suero del paciente)
Treponémicas	TPI inmovilización de *Treponema pallidum* (Ac= suero del paciente)
Treponémicas	TP-PA aglutinación de partículas con Ag treponémicos (Ac= suero del paciente)
Treponémicas	FTA-ABS y FTA-ABS IgM inmunofluorescencia indirecta (Ac= suero del paciente)
Treponémicas	MHA-TP microhemaglutinación para *T. pallidum* (Ac= suero del paciente)
Treponémicas	ELISA inmunoensayo enzimático (Ac= suero del paciente)
Ac= anticuerpos. Ag= antígeno.	

Tratamiento, prevención y control

La penicilina es el fármaco de elección para tratar las infecciones por *T. pallidum*. El antimicrobiano, penicilina benzatina de acción prolongada se usa durante las fases iniciales de la sífilis, mientras que la penicilina G se recomienda en la sífilis congénita y la sífilis tardía. En los pacientes alérgicos a la penicilina se pueden administrar como alternativas tetraciclina y doxiciclina. La penicilina constituye el único tratamiento de la neurosífilis, por lo tanto se debe desensibilizar a los pacientes alérgicos a este antibiótico. Lo mismo se aplica a mujeres gestantes, las cuales no deben tratarse con tetraciclinas.

No existe ninguna vacuna protectora, la sífilis sólo se puede controlar mediante hábitos sexuales seguros, así como el tratamiento correcto de las parejas sexuales de los pacientes que tienen infecciones demostradas. El control de la sífilis y de otras enfermedades venéreas se ha complicado como consecuencia del aumento de la práctica de la prostitución entre los drogadictos.

Neisseria gonorrhoeae

Fue descrita por Neisser en 1879 y se cultivó por primera vez en 1882 por Leistikow y Loeffler. Al mismo tiempo, algunos miembros del genero *Neisseria* fueron clasificados dentro de la familia *Neisseriaceae* junto con otros géneros *Kingella*, *Eikenella*, *Simonsiella* y *Alysiella.* Esta familia es ahora clasificada en el β-subgrupo del *phylum* proteobacteria (Janda, Gaydos: *Manual of Clinical Microbiology*, 2007).

Neisseria gonorrhoeae es un diplococo gramnegativo también llamado gonococo, es el agente causal de gonorrea y afecta sólo al ser humano, la transmisión es por contacto sexual, es la segunda causa de enfermedades de transmisión sexual en EUA (la primera causa es *Chlamydia trachomatis*). Sin embargo, es la primera causa de ITS en poblaciones de homosexuales. La incidencia máxima de enfermedad se registra entre jóvenes de 15 a 24 años de edad, la incidencia de casos se redujo de 1978 a 1997; sin embargo, de 1998 a 2006 se mantuvo constante. Alrededor de 300 000 a 500 000 casos de gonorrea se informan cada año en EUA; no obstante, esta cifra es baja, la verdadera incidencia de la enfermedad no se conoce bien, debido a que el diagnóstico y la forma de comunicar las infecciones gonocócicas son incompletos. El riesgo de contraer gonorrea de un compañero heterosexual es para mujeres de 50% y para hombres de 20% de una sola exposición.

Características principales

- Diplococos gramnegativos, cocos unidos por sus lados planos adyacentes, (tienen forma de riñón).
- Pruebas de oxidasa +, catalasa + (H_2O_2 al 30%), nitritos –.
- Desarrollo: 35 a 37 °C, 5 a 10% de CO_2, 70 a 80% de humedad.
- Requieren de Fe^{++} y cisteína.
- Medios de cultivo: Thayer Martin, Martin Lewis, New York City.
- Oxidación de: glucosa + maltosa, –, lactosa –, sacarosa –, fructosa –, en agar cisteína tripticaseína (CTA) con carbohidrato al 1%.

Factores de virulencia

- *Pilis*: intervienen en la adherencia inicial a las células humanas no ciliadas (p. ej., células epiteliales de uretra, cervix, trompas de Falopio, recto, faringe y conjuntiva); interfiere en la muerte producida por los neutrófilos.
- Proteína Por (proteína I, también conocida como PorB, da lugar a dos antígenos P1A y P1B): esta proteína es una porina que facilita la supervivencia intracelular al evitar la fusión de los fagolisosomas en los neutrófilos.
- Proteína Opa (proteína II): proteína de opacidad, adherencia intercelular (hospedero).
- Proteína Rmp (proteína III): proteína de reducción modificable, protege a los Ag de superficie (proteína Por, lipooligosacárido [LOS]) de los anticuerpos bactericidas.
- Proteínas de enlace al hierro: proteínas que se unen a transferrina, lactoferrina y hemoglobina en la adquisición de hierro para el metabolismo bacteriano.
- Lipooligosacarido (LOS) que tiene actividad de endotoxina.
- Proteasa IgA1, destruye la inmunoglobulina A1.
- β-lactamasa, hidroliza el anillo, β-lactámico de la penicilina.

Estructura

Los *pilis* se extienden desde la membrana plasmática hacia la membrana externa. Los *pilis* intervienen en diversas funciones, como la unión a las células huésped, la transferencia de material genético, estos *pilis* están compuestos por pilina. La expresión de los *pilis* se asocia a la virulencia, en parte porque los *pilis* intervienen en la adhesión a las células epiteliales no ciliadas, a la vez que proporcionan un mecanismo de resistencia ante la destrucción mediada por los neutrófilos. Las proteínas pilinas tienen una región conservada en el extremo aminoterminal y una región hipervariable en el extremo carboxiterminal expuesto. La porción carboxilo terminal de la proteína pilina se puede fosforilar y glucosilar y se asocia a una segunda proteína, llamada *pili* C que contribuye a su diversidad antigénica. La ausencia de inmunidad ante la reinfección por *N. gonorrhoeae* es el resultado en parte a la variación antigénica entre las pilinas, y en parte de la variación de fase en la expresión de las pilinas: ambos factores complican los intentos de desarrollar una vacuna eficaz frente a la gonorrea.

La membrana externa de neiserias patógenas contiene una variante de lipopolisacárido (LPS), en el cual la cadena del LPS es más corta y le faltan unidades repetidas del polisacárido como en la mayoría de las bacterias gramnegativas. Esta cadena corta es llamada lipooligosacárido (LOS) y carece de Ag O. El LOS se libera por los gonococos y es tóxico para células epiteliales ciliadas, de tal manera que los cilios dejan de moverse y enseguida las células ciliadas se desprenden del epitelio, de este modo el LOS protege a los gonococos de ser eliminados de la mucosa mediante la actividad ciliar. Por otro lado, los gonococos incorporan ácido siálico a los LOS creando su propia "capsula" y bloquean la adherencia de C3b como sucede con las bacterias encapsuladas. El lípido A, el core y el oligosacárido son desde el punto de vista estructural y funcional similares al LPS de las bacterias gramnegativas. Las proteínas de membrana externa (OMP) son: porinas (proteínas I) conocidas como proteínas Por, proteínas de adherencia (proteínas II) conocidas como Opa por el aspecto opaco que confieren a las colonias y proteínas Rmp (proteína III), éstas protegen a los Ag de superficie (proteína porina, y LOS) de los anticuerpos bactericidas.

Los *pilis*, las OMP y LOS son antigénicos y se utilizan en esquemas de tipificación.

Patogénesis

Cuando los gonococos se introducen por contacto sexual de una persona infectada a una superficie mucosa, los ligandos de adherencia como *pilis* y proteínas Opa permiten la unión inicial de las bacterias a los receptores (CD46, CD66) situados sobre las células epiteliales no ciliadas, estos ligandos intervienen en la unión y penetración en las células huésped. El LOS gonocócico estimula la respuesta inflamatoria y la liberación del factor de necrosis tumoral α (TNF-α), que es el responsable de la mayoría de los síntomas que se asocian a la enfermedad gonocócica.

Después de su unión los gonococos invaden células epiteliales de las trompas de Falopio, las cuales pueden ser ciliadas y no ciliadas, los gonococos se unen a las microvellosidades de células no ciliadas, las microvellocidades rodean a estas bacterias y parecen tirar de ellas hacia el interior de la célula huésped, este proceso se conoce como "endocitosis dirigida por el parásito", porque parece dirigirse por factores bacterianos, las proteínas PorB (1A) y Opa parecen facilitar el proceso. Una vez dentro, estas bacterias atraviesan la célula y salen por la membrana basal para ingresar en la submucosa, donde se produce la infección.

A finales del decenio 1960-69, Douglas Kellogg descubrió que los gonococos experimentan variación de fase durante un subcultivo, Después Fred Sparling demostró que los gonococos de colonias pequeñas inicialmente tenían *pilis* y eran virulentos, pero que los gonococos de colonias grandes subcultivados no tenían *pilis* y eran avirulentos. Les dio el nombre de gonococos T1 y T2 a los tipos de colonias pequeñas, y a los tipos colonias grandes las llamó T3, T4 y T5. En la actualidad se sabe que la variación de fase gonocócica ocurre como resultado de un reordenamiento cromosómico.

Las estructuras antigénicas de mayor interés son los *pilis*, proteínas Opa y LOS, por presentar variación de fase, la hipervariabilidad de los antígenos y la especificidad de la respuesta inmune hacen posible la reinfección por gonococos.

Síndromes

Infección primaria (gonorrea genital)

Gonorrea es una enfermedad de transmisión sexual, el agente causal es *N. gonorrhoeae,* la infección abarca las células epiteliales de la mucosas del cuello uterino (mujeres) y la uretra (hombres).

Los síntomas se pueden presentar después de dos a siete días después de contraer la infección.

- Uretritis es una infección caracterizada por descarga uretral de material purulento o mucopurulento con disuria, prurito uretral o ambos. Alrededor de 95% de los hombres infectados presentan síntomas agudos; 1% de los hombres sin tratamiento puede tener complicaciones graves y dar por resultado epididimitis o prostatitis y bloqueo de la uretra por tejido cicatricial.
- Cervicitis es una infección que se distingue por incremento de la secreción vaginal, exudado purulento o mucopurulento del endocérvix, micción frecuente, disuria, dolor abdominal. Muchas mujeres infectadas son asintomáticas y por lo tanto no saben que padecen gonorrea. Otras se quejan de anomalías menstruales (sangrados intermenstruales). El hallazgo de leucorrea (> 10 leucocitos por campo en microscopio con aumento de alto poder en el estudio de fluido vaginal) ha sido asociado con infección en el cuello uterino de una infección por *N. gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis* o ambas. Las mujeres que no tienen síntomas y no solicitan tratamiento, pueden tener complicaciones y llegar a padecer enfermedad inflamatoria pélvica.
- Otras infecciones locales pueden ser la gonorrea rectal, puede producir tenesmo, exudado y hemorragia rectal; la gonorrea faríngea se transmite por contacto sexual bucogenital y suele ser asintomática. En la infección primaria también se pueden infectar las glándulas de Bartholin y dar por resultado la formación de abscesos.

La infección por gonococos en la conjuntiva produce conjuntivitis purulenta, pero la forma más grave es la oftalmía neonatal gonocócica, enfermedad adquirida por el recién nacido al pasar por el canal del parto. Esta enfermedad era causa de ceguera, hoy en día se puede prevenir con el empleo de pomadas oftálmicas tópicas profilácticas (de nitrato de plata, eritromicina o tetraciclina) al nacer el niño.

Complicaciones

- Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP). El síndrome de EIP se desarrolla en 10 a 20% de las mujeres que experimentan gonorrea. Ocurre cuando los gonococos se diseminan del endocérvix a las trompas de Falopio y ocasionan salpingitis, las trompas de Falopio se obstruyen por tejido cicatricial y atrapan el material de exudado, en ocasiones los tejidos pélvicos circundantes se afectan y el exudado se derrama al peritoneo, de tal manera que algunas pacientes presentan perihepatitis gonocócica (síndrome de Fitz-

Hugh-Curtis) o peritonitis, abscesos pélvicos o ambos. La EIP se sospecha por primera vez cuando la paciente tiene un periodo menstrual abundante y prolongado, otros datos consisten en fiebre, dolor, sensibilidad en la parte baja del abdomen y leucocitosis con signos de infección local o sin ellos. Las complicaciones de EIP pueden ser graves y causar esterilidad y embarazo ectópico secundario a retracción cicatricial de las trompas de Falopio.

- Gonococemia (infección gonocócica diseminada), cualquiera de las infecciones anteriores puede evolucionar a bacteriemia. Las infecciones diseminadas con septicemia e infecciones de la piel y de las articulaciones se observan en 1 a 3% de las mujeres infectadas y en un porcentaje mucho menor en los hombres infectados. En la fase primaria de la bacteriemia el paciente puede experimentar fiebre, poliartralgias migratorias y erupción petequial maculopapular o pustular. Algunos de estos aspectos pueden estar mediados de manera inmunológica. La bacteriemia puede dar como resultado infecciones metastásicas como endocarditis o meningitis, pero la más frecuente es la artritis purulenta. La artritis se produce de manera característica después de la bacteriemia y abarca articulaciones grandes como codos y rodillas, muñecas y tobillos, dando un exantema pustular sobre la base eritematosa, los gonococos se pueden cultivar a partir del material purulento.

Diagnóstico de laboratorio

Microscopia

La presencia de *N. gonorrhoeae* a partir de secreciones se puede detectar mediante un frotis con la tinción de Gram, buscando diplococos gramnegativos dentro de neutrófilos que es una característica de gonorrea, cuando la muestra proviene de un sitio genital. La tinción de Gram tiene una sensibilidad y especificidad arriba de 95% para detectar las infecciones gonocócicas en hombres con uretritis purulenta (sintomáticos). Sin embargo, su sensibilidad para detectar la infección en los hombres asintomáticos es igual o menor a 60%. Esta prueba es también relativamente insensible en la detección de la cervicitis gonocócica tanto en mujeres sintomáticas (50 a 70% de sensibilidad) como asintomáticas, su especificidad se ve obstruida por la presencia de otras bacterias de la microbiota genital que pueden tener morfología similar.

Cultivo

El cultivo de muestras de secreciones de pacientes con gonorrea para *N. gonorrhoeae* se puede realizar usando los medios de Thayer-Martin modificado o Martin Lewis o New York City se deben procesar de manera cuidadosa debido a que otros microorganismos comensales colonizan las superficies mucosas, todas las muestras genitales, rectales y faríngeas se deben inocular tanto en medios selectivos (p. ej., medio de Thayer-Martin modificado) como en medios no selectivos (p. ej., agar chocolate). Los medios de cultivo ya inoculados se deben incubar de 35 a 37 °C con 5 a 10% de CO_2 y 70 a 80% de humedad. A las colonias sospechosas se les realiza frotis con tinción de Gram y se pueden identificar con las siguientes pruebas bioquímicas:

- Oxidasa + y catalasa + (H_2O_2 al 30%).
- Nitritos –.
- Oxidación de: glucosa +, maltosa –, lactosa –, sacarosa –, fructosa –, en agar cisteína tripticaseína (CTA) con carbohidratos al 1%.

No se cuenta con pruebas serológicas en la actualidad. Sin embargo, para la detección directa se pueden usar pruebas de biología molecular. El análisis con sonda por quimioluminiscencia (PACE) detecta rRNA gonocócico y tiene una sensibilidad de 90% y especificidad de 99.4% para *N. gonorrhoeae*. Los resultados se obtienen en dos horas para muestras provenientes de lesiones genitales, tiene la desventaja que no se puede usar para muestras extragenitales. Otro sistema empleado para identificar cultivos es Accuprobe que también emplea hibridación con sonda de rRNA, este es un método muy confiable para identificar gonococos de medios selectivos.

Tratamiento y prevención

Al inicio el tratamiento adecuado para gonorrea era la penicilina, pero debido al incremento de resistencia ya no se usa este antibiótico. El CDC de EUA recomienda ceftriaxona o cefixima, en infecciones mixtas con *Chlamydia* una dosis única de azitromicina o una semana de doxiciclina.

Aunque se han desarrollado vacunas contra *N. gonorrhoeae* no han sido eficaces debido a la región variable de los *pilis*, la quimioprofilaxis tampoco es efectiva excepto en el caso de los recién nacidos con infecciones oculares, en las que se utilizan nitrato de plata al 1%, tetraciclina al 1% o ungüentos oculares de eritromicina al 0.5%.

Los mayores esfuerzos para frenar epidemias de gonorrea se centran en la educación, detección precoz y control, así como seguimiento de los contactos sexuales.

Chlamydia trachomatis

Chlamydia trachomatis es la causa más frecuente de infecciones de transmisión sexual informadas en EUA. El tracoma ocular es más frecuente en el norte de África y África subsahariana, en Oriente Medio, en el sur de Asia y en América del Sur. El linfogranuloma venéreo (LGV) es prevalente en África, Asia y Sudamérica. La familia *Chlamydiaceae* incluye dos géneros con importancia clínica, *Chlamydia* y *Chlamydophila,* con tres especies responsables de enfermedad en el ser humano: *Chlamydia trachomatis, Chlamydophila psittacii* y *Chlamydophila pneumoniae,* la clasificación original de Wang y Grayston (Wang y Grayston, 1970) define 15 serovares de *C. trachomatis* basadas en diferencias antigénicas designadas A-K y L1-L3, las cuales difieren por su antigenicidad de sus principales proteínas de membrana externa (MOMP) codificadas por el gen *omp1*.

Características principales

- Microorganismos intracelulares obligados.
- Cuerpos redondos, no móviles, no ciliados.
- Poseen membrana interna y externa y un LPS similar a gram negativos, pero no tienen una capa de peptidoglicano.
- Contienen DNA y RNA, ribosomas procariotas.
- Tienen DNA plasmídico.
- Tienen Ag específicos de especie (+ de 15 serotipos).
- Sintetizan sus propias proteínas, ácidos nucleicos y lípidos.
- No pueden sintetizar ATP (lo toman del hospedero).
- Son sensibles a numerosos antibióticos antibacterianos.
- Forman inclusiones de glucógeno.

Estructura

Las clamidias presentan un ciclo vital peculiar, ya que pasan por formas infecciosas llamados **cuerpos elementales** (CE) y por formas no infecciosas con actividad metabólica llamados **cuerpos reticulares** (CR). De un modo parecido a una espora, los cuerpos elementales son resistentes a muchos factores ambientales estresantes. Las clamidias se replican gracias a un ciclo de crecimiento único que se produce dentro de las células huésped. Este ciclo se inicia cuando los cuerpos elementales infecciosos pequeños (300 a 400 nm) se unen a las microvellosidades de las células susceptibles, tras lo cual se produce una penetración activa en la célula huésped. Después de ser internalizadas, las bacterias permanecen dentro de fagosomas citoplasmáticos, en los que tiene lugar el ciclo de replicación. Si la membrana externa del cuerpo elemental está intacta, se inhibirá la fusión de los lisosomas celulares con los fagosomas que contienen los CE, lo que evitará la destrucción intracelular. Si la membrana externa se lesiona o se inactivan las bacterias mediante calor o recubrimiento por anticuerpos, se produce la fusión del fagolisosoma con la consiguiente destrucción de las bacterias. Entre las seis y ocho horas de entrar en la célula, los cuerpos elementales se reorganizan en cuerpos reticulares más grandes (800 a 1 000 nm) y con actividad metabólica. Los cuerpos reticulares se replican mediante fisión binaria, y por medio de tinciones histológicas se puede detectar con facilidad el fagosoma con los cuerpos reticulares acumulados, el fagosoma se llama **cuerpo de inclusión.** Unas 18 a 24 h después de la infección, los cuerpos reticulares se empiezan a reorganizar en cuerpos elementales de menor tamaño y entre 48 y 72 h, después la célula se rompe y libera las bacterias infecciosas. Las clamidias son **parásitos de energía** porque emplean la adenosina trifosfato (ATP) de la célula anfitriona para satisfacer sus necesidades energéticas. El LPS sólo tiene una actividad débil como endotoxina. La proteína principal de la membrana externa (MOMP) es un componente estructural importante de la membrana externa y es única de cada especie. C. *trachomatis* tiene regiones variables en el gen que codifica esta proteína y son responsables de las 18 variantes serológicas (**serovares**). Las especies responsables de enfermedad humana se subdividen en dos **biovariantes (biovar): tracoma** y **linfogranuloma venéreo (LGV).** Estas biovares se dividen a su vez en **serovares (los serovares A, B, Ba y C infectan principalmente la conjuntiva y son asociados con tracoma endémico;los serovares D-K, son aislados de tracto urogenital y se se asocian a enfermedades de transmisión sexual)** según las diferencias antigénicas en la proteína principal de la membrana externa (MOMP). Los serovares específicos se asocian a enfermedades específicas **(cuadro 9-2).**

Cuadro 9-2. Relación entre biovares, serovares y enfermedades causadas por *Chlamydia trachomatis*

Biovar	Serovar	Enfermedad
Tracoma	A, B, Ba, C	Tracoma

Tracoma	D, E, F, G, H, I, J, K, Da, Ia,	NGU, conjuntivitis de inclusión y neumonitis neonatal
LGV	L1, L2, L2a, L3	LGV
NGU = uretritis no gonocócica LGV = linfogranuloma venéreo.		

Enfermedades clínicas

C. trachomatis causa diversas enfermedades, incluyendo la conjuntiva y el aparato genital. En EUA cerca de 4 000 000 de nuevos casos se informan cada año, los humanos son los únicos reservorios. La conjuntivitis de inclusión se encuentra entre los grupos de población en los cuales las cepas de *C. trachomatis* son causa común de infección genital. *C. trachomatis* también causa la forma más común de conjuntivitis neonatal en EUA. La infección resulta del contacto directo de la secreción cervical infectada de la madre.

- **Uretritis no gonocócica** (NGU) es una STD. En EUA arriba de 50% de casos son NGU. *C. trachomatis* es la causa principal de NGU, los serotipos D-K. La prevalencia de NGU difiere por grupo de edad con pacientes entre 15 a 30 años de edad con múltiples parejas sexuales, son los que tienen el riesgo más alto. El paciente por lo general puede presentar disuria y prurito en la región del meato y la uretra. La descarga uretral de un paciente con NGU puede ser diferente al de un individuo con uretritis gonocócica, ya que un enfermo con NGU puede tener una descarga serosa (parecida al suero) y clara. Las complicaciones de NGU entre los pacientes infectados con *C. trachomatis* incluyen epididimitis y síndrome de Reiter (artritis, uretritis y conjuntivitis). Las infecciones asintomáticas son comunes tanto en hombres como en mujeres. Las infecciones sintomáticas en mujeres son raras; sin embargo, si la infección presenta síntomas y la cervicitis mucopurulenta no se trata se pueden presentar secuelas graves, esto sucede tanto en infecciones sintomáticas como asintomáticas por *C. trachomatis* en mujeres, el resultado es enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), embarazo ectópico e infertilidad.
- **Linfogranuloma venéreo (LGV**) comprende tres fases:
  1. La primera fase ocurre después de una a cuatro semanas del contacto sexual con una persona infectada con *C. trachomatis* serovares L_1, L_2, L_{2a} o L_3, de 10 a 40% de los pacientes desarrollan una úlcera indolora en el lugar de la infección que desaparece de manera espontánea, puede haber signos de fiebre, cefalea y mialgias. La forma anogenitorrectal del LGV es más frecuente en mujeres, se caracteriza por exudado rectal mucopurulento y sanguinolento que puede acompañarse de tenesmo, dolor abdominal, diarrea y perforación del recto.
  2. En la segunda fase, se presenta una inflamación y tumefacción de ganglios linfáticos inguinales que se tornan en bubones dolorosos que aumentan de tamaño hasta romperse, se forman fístulas de drenaje (las manifestaciones sistémicas son: fiebre, escalofríos, anorexia, cefalea, meningismo, mialgias y artralgias), puede haber proctitis por diseminación linfática.
  3. En la tercera fase, cuando el LGV no se trata, la enfermedad progresa a fase crónica ulcerativa, hay úlceras genitales, fístulas, estenosis o elefantiasis genital.
- **Tracoma** es una enfermedad crónica endémica, que afecta principalmente la conjuntiva y se asocia a los serovares A, B, Ba y C. Al principio, los pacientes tienen una **conjuntivitis folicular** con inflamación difusa que afecta toda la conjuntiva, córneas o

ambas (queratitis con exudado). La conjuntiva presenta cicatrices conforme progresa la enfermedad, haciendo que el párpado del paciente se retraiga. Las pestañas que crecen hacia dentro producen excoriaciones en la córnea y por último ocasionan una ulceración corneal, formación del tejido cicatricial en la conjuntiva, crecimiento de nuevos vasos hacia la córnea "*pannus"* (invasión de los vasos de la córnea) y pérdida de visión. Es frecuente que el tracoma recurra después de una supuesta curación, quizá debido a las infecciones subclínicas, que se han documentado en los niños de las zonas endémicas y en los inmigrantes en EUA que adquirieron el tracoma en sus países de origen durante la infancia.

- **Conjuntivitis de inclusión** se debe a los serovares D-K, los lactantes que se infectan en el canal del parto presentan un exudado mucopurulento de 2 a 25 días después del parto, sus conjuntivas están inflamadas y edematosas, la enfermedad en los adultos es similar, pero las córneas también están inflamadas (queratitis) y se observa fotofobia. En la mayoría de los lactantes la conjuntivitis desaparece en forma espontánea en varios meses y no deja secuelas. En los adultos remite en un lapso de dos meses a dos años. En los adultos la infección genital precede tal vez a la afectación ocular. Se cree que las vías de transmisión son la autoinoculación y el contacto oral-genital.
- **Neumonía neonatal.** Los lactantes que nacen de madres con infecciones genitales por *C. trachomatis* presentan una forma de neumonía afebril leve que les ocasiona tos y respiración sibilante. La neumonía se inicia de 4 a 16 semanas después del parto y en general la precede una conjuntivitis de inclusión.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de NGU requiere la demostración de la presencia de leucocitos polimorfonucleares en la descarga uretral u orina y la exclusión de *N. gonorrhoeae.* Inflamación uretral puede ser diagnóstica por los siguientes hechos: descarga uretral visible, anormal, clara, serosa, la prueba de leucocito estearasa positiva en la orina de hombres menores de 60 años o evidencia microscópica (p. ej., ≥ 5 polimorfonucleares por campo leído con objetivo de inmersión) en una tinción de Gram de una muestra uretra. La no evidencia de *N. gonorrhoeae* demostrada por cultivo, tinción de Gram de la descarga uretral o la detección de ácidos nucleicos **(cuadro 9-3).**

Cuadro 9-3. Sensibilidad y especificidad de las pruebas de diagnóstico para la detección de *Chlamydia trachomatis*

Método diagnóstico	Sensibilidad %	Especificidad %
Cultivo de tejidos	70 a 85	100
Análisis de fluorescencia directa	80 a 85	> 99
ELISA	53 a 76	95
Hibridación (PACE 2)	65 a 83	99
Reacción de cadena de la ligasa Cervical Orina femenina Orina masculina	 94.4 a 96.4 93 a 98 96.4	 99.5 a 100 99 a 100 94 a 100
Reacción de la cadena de polimerasa (COBAS) Cervical Orina femenina Orina masculina	 89.7 89.2 90.3	 99.4 99.0 98.4
Amplificación por desplazamiento de hebra Cervical Orina femenina Orina masculina	 92.8 80.5 93.1	 98.1 98.4 93.8
Transcripcional mediada Amplificación Cervical Orina femenina Orina masculina Exudado uretral	 94.2 94.7 97 95.2	 97.6 98.9 99.1 98.2

Cultivo, anteriormente *Chlamydia* crecía en huevos de pollo, el crecimiento y la detección ahora se acompaña con la tinción de inclusiones de *Chlamydia* crecidas en cultivos celulares. Las líneas celulares más usadas son células McCoy, también se utilizan líneas celulares de riñón de mono, HeLa y HEp-2. Estudios han demostrado que la

sensibilidad de un cultivo comparado con técnicas moleculares tiene un rango de 50 a 100% y una especificidad de 100% (Van Der Pol *et al.,* 2001).

Serología. La prueba de microinmunofluorescencia (MIF) ha sido el estándar de oro para la detección de anticuerpos para *Chlamydia* (Wang *et al.,* 1985). Esta prueba se ha usado para el estudio de poblaciones, pero no es útil para el diagnóstico de de enfermedades activas de *C. trachomatis* oculares o urogenitales.

Tratamiento. Las cepas de *C trachomatis* son sensitivas a tetraciclinas, macrólidos y compuestos relacionados y algunas fluoroquinolonas. Azitromicina es la terapia de primera elección, porque sólo se administra una sola dosis para infecciones por *C. trachomatis* que no son LGV. Eritromicina se usa para mujeres embarazadas y niños. Doxiciclina es una alternativa para *C. trachomatis* y es el fármaco de elección para el tratamiento de LGV.

Haemophilus ducreyi

Haemophilus ducreyi es el agente causal de chancro blando o chancroide. Desde1987, se informaron casos de chancroide y declinó hasta 2001. En 2010 un total de 24 casos fueron reportados en los EUA (CDC STD *surveillance* 2010). Cerca de 20 casos de chancro blando son informados cada año. Estos datos pueden interpretarse con cuidado, ya que *Haemophilus ducreyi* es difícil de cultivar, dando como resultado que no sea bien diagnosticado. Chancroide o chancro blando es una enfermedad poco frecuente y se presenta en áreas urbanas con alta incidencia en personas que se dedican a la prostitución.

El chancro blando se muestra como una infección aguda de transmisión sexual**,** causada por *H. ducreyi,* el cual es similar a *H. influenzae,* ninguno de los dos puede crecer en agar sangre, pero sí en agar chocolate suplementado con factores V y X (hemina y nicotinamida adenina dinucleótido).

Síndromes

Tras un periodo de incubación de 1 a 14 días después de la exposición a *H. ducreyi*, el chancro blando empieza como una pequeña pápula inflamada en el sitio de entrada y eventualmente *H. ducreyi* se desarrolla dentro del chancro. En contraste con el chancro de la sífilis primaria, los chancros blandos son dolorosos y les falta la induración. Al principio, la lesión es un chancro solitario, pero se pueden desarrollar múltiples lesiones en la piel que no había sido infectada. El chancro se acompaña por un aguda linfadenopatía inguinal dolorosa que desarrollan la mitad de los pacientes.

Patogénesis

Haemophilus ducreyi entra al cuerpo a través de abrasiones y produce una pápula o vesícula que se ulcera y evoluciona a la forma suave del chancro, en donde hay un denso exudado inflamatorio con leucocitos polimorfonucleares. Este chancro puede ser de forma rápida y espontánea o persistir dejando cicatrices profundas. Linfadenopatía inguinal grave puede ser causada por las bacterias que son transportadas por circulación linfática desde el sitio de la infección inicial.

Diagnóstico

El diagnóstico incluye la evaluación de las lesiones dolorosas al tacto e induradas. El diagnóstico especifico requiere el cultivo de *H. ducreyi* en placas de agar chocolate suplementado con hemina y nicotinamida adenina dinucleótido (NAD).

Tratamiento y prevención

El chancro blando se trata con azitromicina, ceftriaxona, ciprofloxacina o eritromicina. Si el tratamiento tiene éxito, el chancro mejora en siete días. La resolución clínica de la linfadenopatía regional es más baja que la de los chancros duros y puede requerir una aspiración con jeringa o incisión y drenaje. Los datos y el tratamiento de las parejas sexuales de los pacientes infectados pueden prevenir futuras diseminaciones de enfermedades del aparato genitourinario.

Preguntas de estímulo
1. ¿Cuál es la bacteria que para su observación requiere de microscopia de campo obscuro y sólo se puede observar en muestras de lesiones húmedas?
2. ¿Cuáles son las pruebas serológicas para el diagnóstico de sífilis usando el antígeno de cardiolipina?
3. ¿Qué tipo de cultivo utilizaría para *Treponema pallidum*?
4. ¿Cuáles son las características de la sífilis primaria?
5. ¿Cuáles son los signos y síntomas de la sífilis secundaria?
6. ¿Cómo se transmite la sífilis congénita?
7. ¿Qué tipo de lesión produce *H. ducreyi*?
8. ¿Cómo haría el diagnóstico de laboratorio para la búsqueda de *N. gonorrhoeae* en un paciente con blenorragia?
9. ¿Cuales son factores de virulencia de *N. gonorrhoeae*?
10. ¿Cuáles son los signos y síntomas en un hombre con uretritis gonocócica?
11. ¿Cómo haría el diagnóstico diferencial entre una uretritis gonocócica y una no gonocócica?
12. ¿Cuáles son las complicaciones de la diseminación sistémica de *N. gonorrhoeae*?
13. ¿Qué tipo de infecciones puede provocar *Chlamydia trachomatis*?
14. ¿Cuáles son los serotipos de *C. trachomatis* que se asocian a linfogranuloma venéreo?
15. ¿Qué tipo de lesión produce *C. trachomatis* en la primera fase del linfogranuloma venéreo?
16. ¿Cuáles son los serotipos de *C. trachomatis* que se asocian a uretritis no gonocócica?
17. ¿Qué esperaría observar en una tinción de Gram en una muestra de uretritis no gonocócica por *C. trachomatis*?
18. Diga ¿qué pruebas de laboratorio utilizaría para el diagnóstico de *C. trachomatis*?

Bibliografía

Chamberlain, N. R:. 2009. The Big Picture Medical Microbiology. Department of Microbiology and Immunology. A. T. Still University of Health Sciences 2009. McGraw-Hill Companies, Inc. Kirksville, Missouri.

Engleberg, N. C., DiRita, V.J., Dermody, T.S. 2013. *Schaechter* Mecanismos de las Enfermedades Microbianas. Quinta edición. Editorial Wolters Kluwer, Lippincott Williams and wilkins. España.

Gillespie, S. H., Bamford, K. B:. 2012. Medical Microbiology and Infection at a Glance 4th edEdition. Wiley-Blackwell. London, UK.

Malla, N:. 2012. Sexually Transmitted Infections. Intech. Rijeka, Croatia.

Mares, M:. 2012. Chlamydia. Intech. Rijeka, Croatia

Murray, P. R., *et al.:* 2007 *Manual of Clinical Microbiology*, 9th. ed., American Society for Microbiology, Washington, D. C.

Murray, P. R., Rosenthal, K. S., Pfaller, M. A. 2009. Microbiología Médica. Sexta 6ª edEdición. Elsevier Mosby. Madrid, España.

Ryan, K. J., Ray, C.G:. 2010 Sherris Medical Microbiology. Fifth 5th edEdition. McGraw-Hill Companies USA.

Winn (h.), W. C., Allen, S. D., Janda, W. M *et al.:*., Koneman, E. W., Procop, G. W., Schreckenberger, P. D., Woods, G. L. 2008. Diagnóstico Microbiológico. Sexta 6ª edición. Editorial Médica Panamericana. México D. F.

II. Para aprender a aprender

Problema 1

Paciente femenina de 15 años de edad, residente de una zona marginada de la periferia de la Ciudad de México. Sin antecedentes patológicos personales y con esquemas de vacunación incompletos. Los antecedentes familiares señalan que el padre murió de una enfermedad pulmonar crónica. Ingresa al hospital con cefalea, vómitos tres a cuatro veces al día, sin náuseas posteriores y presenta fiebre vespertina con tres semanas de evolución. El examen físico no presenta trastornos evidentes. A la exploración física muestra rigidez de la nuca. Se canaliza a internamiento para diversos estudios, se concluye la presencia de signos evidentes de meningitis, con la presencia de lesiones que ponen en riesgo la vida. Antes de iniciar la terapia antibiótica empírica, se conoce que la paciente es PPD positivo. El cultivo de Lowestein Jensen muestra mínima presencia de microorganismos ácido-alcohol resistentes, otras tinciones correspondientes no fueron empleadas en el laboratorio. Se requiere iniciar terapia de inmediato.

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Agente causal de ésta infección
- Respuesta inmune que se desarrolla
- Cuadro clínico: signos característicos que orienten al diagnóstico
- Diagnóstico clínico diferencial, que usted propone
- Complicaciones de la enfermedad

Salud pública y epidemiología

- Vía de transmisión del patógeno
- Factores de riesgo asociados a la enfermedad
- Medidas de control y prevención de la infección

Farmacología

- Fármacos de primera elección
- Medidas de sostén en el tratamiento
- Resistencia a antimicrobianos

Diagnóstico bacteriológico

- ¿Qué muestra clínica se toma para el diagnóstico de laboratorio?
- ¿Qué medios de cultivo se utilizan para el aislamiento e identificación?
- ¿Qué tipo de tinciones se utilizarían para observar a la bacteria?
- ¿Cuánto tiempo es necesario para obtener el desarrollo de la bacteria en el medio de cultivo?

Problema 2

Paciente femenino de 30 años de edad, ingresa a hospitalización con un cuadro de asma bronquial como único antecedente patológico. Después de 24 h de internamiento presenta fiebre, cefalea, con vómitos en proyectil y a continuación un deterioro evidente de la conciencia. La paciente se mantiene en la unidad de cuidados intensivos. Los resultados de microbiología muestran desarrollo bacteriano en agar chocolate y al microscopio la presencia de diplococos grampositivos. Se inicia tratamiento antimicrobiano con penicilina G benzatínica 24 millones de UI al día, administrado por vía intramuscular y dexametasona. Al finalizar el tratamiento la paciente tuvo una recuperación exitosa.

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Agente causal de esta infección
- Respuesta inmune que se desarrolla en esta infección
- Cuadro clínico: signos característicos que orienten al diagnóstico
- Complicaciones de la enfermedad
- ¿Cuál es el medio de cultivo recomendable para un adecuado aislamiento del microorganismo?
- ¿Existen pruebas serológicas para caracterizar al microorganismo?
- ¿Recomendaciones para un diagnóstico diferencial?
- Principales eventos de la fisiopatología

Salud pública y epidemiología

- Vías de transmisión
- Existen vacunas para su prevención
- Farmacología
- ¿Es correcta la terapia antimicrobiana presentada en el caso?

Problema 3

P.A.R. de 49 años de edad, sexo masculino, ingresa al servicio de urgencias. Refiere caída desde el techo de un establo ubicado en el Estado de México en donde trabaja como peón. Presenta una laceración en la pierna derecha y muestra fractura expuesta en la pierna izquierda. Se realiza el manejo habitual de la fractura y se envía a su casa para recuperación con previa administración de vancomicina y meropenem. Durante su estancia en el servicio de urgencias desarrolla estado grave, presenta cuadro febril, taquicardia, sopor y trismo marcado con opistótonos generalizados recurrentes. Se traslada al paciente a la unidad de cuidados intensivos (UCI), el paciente muere al siguiente día por paro cardiorrespiratorio.

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Agente causal de esta infección
- Cuadro clínico y signos característicos que orienten al diagnóstico correcto
- ¿Existe información para un diagnóstico clínico diferencial?
- ¿Cuáles fueron los elementos de diagnóstico de laboratorio no realizados?
- Fármacos adicionales sugeridos.
- La terapia de antibióticos, ¿por qué no fue efectiva?
- Falto algún tratamiento complementario durante la estancia hospitalaria

Salud pública y epidemiología

- Vías de transmisión
- Factores de riesgo asociados
- Medidas de control y prevención de la infección

10 Enfermedades bacterianas del sistema nervioso central

Enrique Meléndez Herrada

Anatomía y función del sistema nervioso central

El sistema nervioso central (SNC) realiza grandes funciones en el control del cuerpo humano. De manera continua elabora, recibe y procesa gran cantidad de información enviada por los órganos sensoriales, todo ello representado por una compleja red de neuronas que conducen toda la variedad de estímulos nerviosos mediante la sinapsis, es decir la conexión que existe entre las neuronas. Para entender su anatomía de una manera simple y representativa está compuesto de dos partes: como primer componente, el SNC, que a su vez se divide en encéfalo y médula espinal; el segundo componente es el sistema nervioso periférico (SNP), ambos están interconectados en sus funciones. A continuación se describe al SNC.

Encéfalo: el cerebro es con frecuencia el órgano de referencia y tiene la primicia en la regulación de los procesos generados en el cuerpo, como las funciones de coordinación, movimientos, temperatura, tacto, oído, vista y otras. El encéfalo desde el punto de vista anatómico se divide en cerebro, tronco cerebral o tallo cerebral y cerebelo que controla el equilibrio, así como la coordinación.

Médula espinal: contiene 31 pares de nervios y está formada en especial por sustancia gris y blanca. La médula espinal nace en el encéfalo con terminación en la región coxígea, sus dos funciones principales son transmitir impulsos y colaborar en la actividad refleja.

Función de las meninges

El SNC está protegido por las meninges (comprende tres capas llamadas duramadre, piamadre y aracnoides). La duramadre, es la meninge exterior y es dura, fibrosa contenida en un cilindro hueco, su función es la protección del SNC. En cambio la aracnoides o meninge intermedia comprende una membrana delgada, es un recubrimiento de la médula espinal. La piamadre es la meninge interna, se encuentra adherida al cerebro y a la médula espinal. Como una prolongación de la aracnoides se halla el espacio subaracnoideo, en donde circula el líquido cefalorraquídeo (LCR) que tiene como características su esterilidad, (ausencia de microorganismos), transparencia e incoloro, denso, este líquido se produce en el plexo coroideo. Las funciones más importantes de las meninges son amortiguar los golpes que sufra el encéfalo, es decir proporciona una protección mecánica, es también un transportador de nutrientes, así como un compensador de los cambios de presión intracraneal que mantiene en equilibrio los flujos entre el cráneo y la médula espinal.

Infecciones del Sistema Nervioso Central

Las principales infecciones que sufre el SNC son: meningitis, encefalitis, abscesos cerebrales, epidurales, y flebitis intracraneales, todas ellas representan serias complicaciones a la salud del humano; sin embargo, el SNC está protegido contra la infección microbiana por la barrera hematoencefálica, la cubierta externa de leptomeninges y la cubierta ósea. Para que un agente patógeno cause una infección en el SNC deberá ser capaz de vencer estas barreras. El término meningitis se define como una inflamación intensa de las leptomeninges (piamadre y aracnoides) con cambios importantes en el aspecto físico del líquido cefalorraquídeo (LCR). Muy pocos agentes infecciosos bacterianos son capaces de alcanzar las meninges mediante mecanismos de infección, en este capítulo se presentan a las bacterias más importantes que causan meningitis.

Meningitis bacterianas

Por lo general se derivan de una infección de las vías respiratorias superiores y se denomina meningitis bacteriana aguda, es un proceso supurativo o séptico. Por otra parte si la meningitis es causada por virus, agentes químicos o medicamentos se denomina meningitis aséptica. Los síntomas más frecuentes en pacientes adultos son fiebre, rigidez del cuello y trastornos del estado mental, se conoce como "tríada". Otros signos y síntomas son cefalea, vómito, náusea, convulsiones y fotofobia. En neonatos, lactantes y niños menores, están ausentes o pueden ser inespecíficos como el exceso de llanto. Las meningitis bacterianas se encuentran con frecuencia dentro de las infecciones causantes de alta mortalidad y morbilidad en niños y adultos. Las secuelas neurológicas en los sobrevivientes, son alteración de la agudeza auditiva y retraso mental, por lo que el futuro médico deberá tener en consideración esta información para la práctica.

Figura 10-1. Autopsia en cráneo abierto que presenta la inflamación purulenta en leptomeninges de una persona alcohólica que padeció meningitis pneumocóccica. Tomado de *Centers for Disease Control and Prevention*/Dr. Edwin P. Ewing, Jr. http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=33

Streptococcus pneumoniae

Características generales

Es llamado neumococo e identificado al microscopio como diplococos o cocos grampositivos, forma cadenas y es anaerobio facultativo, en general es capsulado, se puede agrupar en parejas, por eso se menciona también como diplococo. El único reservorio de esta bacteria patógena es el humano. La cápsula de esta bacteria contiene un polisacárido complejo responsable de la clasificación serológica que participa en la virulencia y patogénesis. El neumococo en su cápsula es capaz de expresar más de 90 serotipos, aunque solo de 15 a 20 están involucrados en enfermedades del humano. Su cultivo en el laboratorio se realiza en placas de agar-chocolate y agar-sangre. Después de su cultivo aparecen pequeñas colonias, grisáceas y mucoides (claras como agua), rodeadas de una zona verdosa de alfa hemólisis (α-hemólisis). La identificación de esta bacteria se complementa con la prueba de susceptibilidad de optoquina y la prueba de solubilidad en bilis, en ambas el neumococo es susceptible **(figura 10-2).**

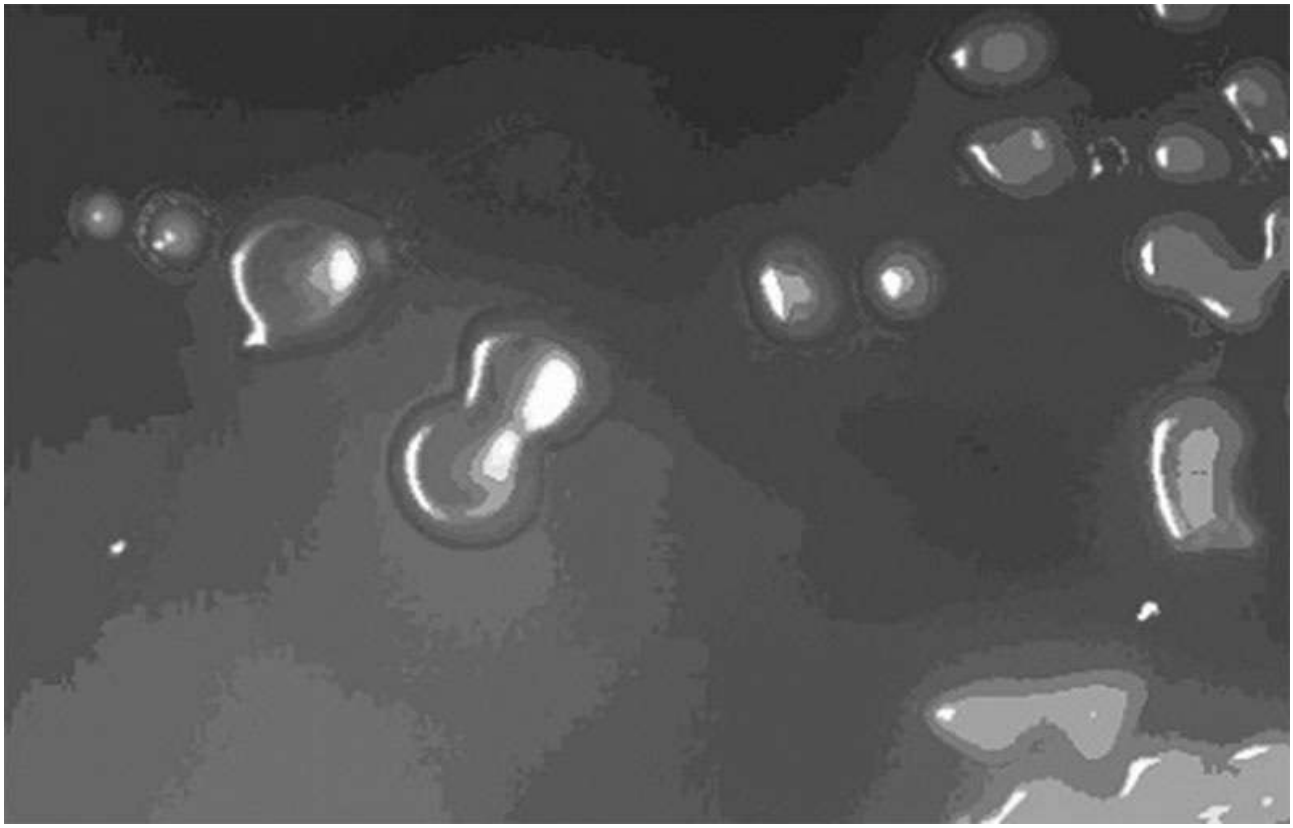


Figura 10-2. Fotografía al microscopio con amplificación de 10X mostrando las características coloniales de *Streptococcus pneumoniae* en un aislamiento primario cultivado en agar soya tripticasa y 5% de sangre de oveja con 5mg/mL de gentamicina. Tomado de *Centers for Disease Control and Prevention*/Dr. Richard Facklam. http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=10864

Relación hospedero-parásito

Patogénesis y bases moleculares de la virulencia

Esta bacteria produce una variedad de factores de virulencia, incluye la cápsula que es el factor más importante, proteínas, enzimas y la toxina neumolisina. Su participación en la patogénesis ha sido elucidada de forma parcial. Se describe en el capítulo de enfermedades bacterianas del aparato respiratorio superior.

Los principales eventos que ocurren en la meningitis causada por *S. pneumoniae,* se describen en las siguientes etapas:

1. Colonización de la mucosa faríngea.
2. Diseminación de la bacteria en el espacio intravascular, bacteriemia.
3. Traspaso a la barrera hematoencefálica.
4. Activación de la repuesta inmune inflamatoria.
5. Lesión neuronal grave.
6. La muerte del paciente por atención médica incorrecta o falta de atención urgente.

Los mecanismos de virulencia asociados a la meningitis que se han estudiado, se deben a la cápsula por inhibición de fagocitosis y a la neumolisina, esta última causa daño a la barrera hematoencefálica, daño coclear o lesión en el oído interno. Otros componentes de la bacteria como el peptidoglucano y ácido teicoico disparan la inflamación de las meninges como se ha demostrado de manera experimental. Recién se informó de la proteína de superficie PspA que aparte de inhibir a factores del complemento como C1q y C3b, interactúa con las microglías en la infección temprana.

Mecanismos moleculares del hospedero en respuesta a la infección

La presencia de neumococo o sus componentes celulares en las meninges, traen como consecuencia el desarrollo de inflamación, así como la presencia de citocinas y quimiocinas. De esta forma citocinas como TNF-α, IL-1β e IL-6, son liberadas de forma temprana al líquido cefalorraquídeo (LCR). Desde el punto de vista funcional, las citocinas se clasifican por su actividad proinflamatoria (estimulante tipo Th1) o antinflamatoria (inhibitoria Th2) las que se mencionan corresponden a Th1. Además existe la migración rápida de neutrófilos, monocitos y células T en el sitio de infección.

Respecto a las quimiocinas CXCL1 (GRO-α), CXCL5 (ENA-78), CXCL8 (IL-8), CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1α), y CCL4 (MIP-1β) están presentes en esta infección. En las meningitis bacterianas la fuente de citocinas no es clara, ya que algunos tipos de células del SNC son capaces de producirlas como son los astrocitos, células microgliales y células endoteliales; por ejemplo, los astrocitos cultivados en laboratorio pueden producir CXCL8 (IL-8), IL-6, el factor estimulante de colonias de granulocitos, y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, también estarán presentes especies reactivas del oxígeno como el superóxido e intermediarios reactivos del

nitrógeno como el óxido nítrico.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

Esta meningitis bacteriana reviste gran importancia clínica y epidemiológica de acuerdo a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) *S. pneumoniae* es un agente infecciosos causante de gran morbilidad-mortalidad en el mundo con cifras de mortalidad de 1.6 millones al año (esto incluye a 0.7 a 1.0 millón de niños menores de cinco años de edad).

Tratamiento

Las penicilinas son lo adecuado para este caso por su efecto bactericida en el LCR, la penicilina G y la ampicilina son eficaces en cepas no resistentes.

La resistencia a los antibióticos en los aislamientos de *S. pneumoniae* deberá considerarse por el médico y se realizarán estudios adicionales de laboratorio. La cefalosporina de amplio espectro resulta adecuada para estos casos, como cefotaxima o ceftriaxona.

Diagnóstico

El diagnóstico inicial de la meningitis por neumococo puede establecerse a partir de la exploración física, seguida de una punción lumbar que muestra un LCR purulento. A veces se puede observar la bacteria en el estudio microscópico por tinción de Gram del LCR. El diagnóstico se respalda o confirma en el laboratorio buscando el cultivo positivo con los medios correspondientes de muestras de sangre o del LCR.

Prevención y control

Como medida de prevención y la más recomendable es la vacunación, otra medida complementaria es evitar el contacto con fluidos corporales como la saliva y el moco.

Vacunas

La vacuna conjugada de neumococo 7-valente ha demostrado ser efectiva en la prevención de la enfermedad neumocócica invasora y su composición: incluye 2 µg de cada uno de los antígenos capsulares de los serotipos 4, 9V, 14, 18C, 19F, 23F y 4 µg del serotipo 6B, están conjugados de forma individual con la proteína diftérica CRM197. En diversos países del mundo y en México se utiliza una vacuna conjugada, formulada contra siete serotipos. Recién se tiene la aprobación para comercializar las vacunas contra 13 y 23 serotipos.

Neisseria meningitidis

Características generales

N. meningitidis (meningococo) es un diplococo gramnegativo, se han identificado 13 serogrupos con base en su antígeno capsular, seis de ellos A, B, C, W135, Y y Z son los más importantes en la epidemiología, aunque los serogrupos B, C predominan en Latinoamérica. *N. meningitidis* sólo infecta al ser humano; no hay reservorios animales. Existen personas que son portadoras faríngeas de la bacteria, que a veces, por razones no del todo esclarecidas, puede superar las defensas del organismo y propagarse al cerebro a través del torrente sanguíneo. Se trata de un organismo que requiere de sales minerales, lactato, aminoácidos y ácido glutámico como fuente de carbono; 10% de las cepas requiere de cistina (dímero de cisteína) o sales de amonio como fuente de nitrógeno. El medio de cultivo para su aislamiento es agar-sangre o agar-chocolate con base de agar Muller-Hinton. Las condiciones óptimas para el crecimiento es una temperatura de 35 a 37 °C con 5% de atmósfera de CO_2 y 50% de humedad **(figura 10-3).**

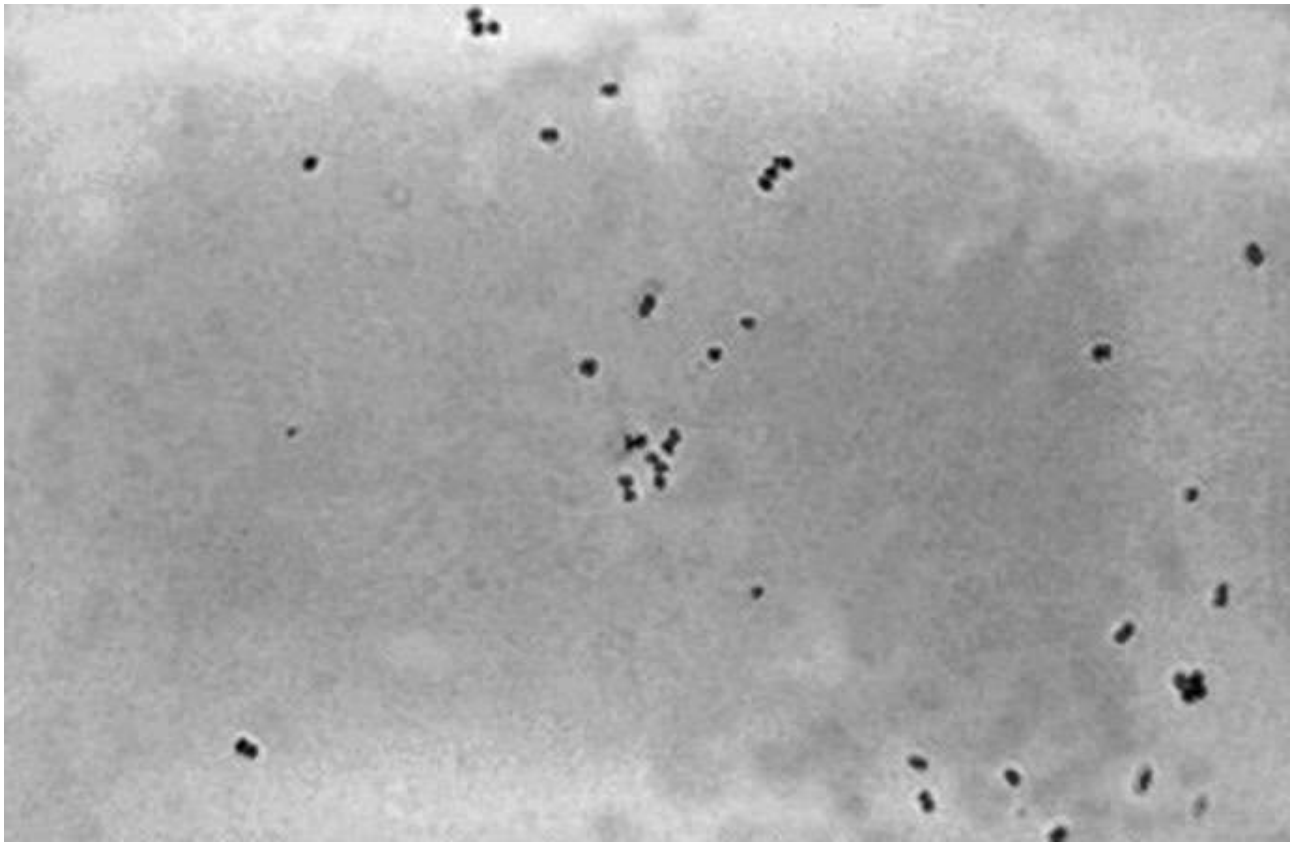


Figura 10-3. Imagen al microscopio de la bacteria *Neisseria meningitidis.* Un gramnegativo aerobio. Tomado de *Centers for Disease Control and Prevention*/Dr. Brosky.
http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=6423

Relación hospedero-parásito

Patogénesis y bases moleculares de la virulencia

En la patogénesis esta bacteria ha desarrollado la capacidad de traslocar (traspasar) las barreras de la membrana de nasofaringe, la pared de vasos capilares y meninges, de esta forma ubicarse y multiplicarse en el LCR causando una grave inflamación. *N. meningitidis,* para su permanencia y daño en las meninges poseen los factores de virulencia. En este sentido la cápsula evita la fagocitosis y lisis mediada por complemento, se considera como un factor de virulencia muy importante para la bacteria, la cápsula contiene entre otros al lipooligosacárido (LOS) considerado como una endotoxina**.** El *pili* tipo IV (una adhesina retráctil) se utiliza por esta bacteria para la adhesión a las meninges del hospedero a través de las células endoteliales, también intervienen las proteínas Opa y Opc que actúan como adhesina-invasina. Un factor de virulencia recientemente descrito es el factor H, es una lipoproteína de superficie de 28 kDa, que inhibe la ruta alternativa del complemento. Todos ellos contribuirán a la infección menigococcica o infección de las meninges del hospedero.

Mecanismos moleculares del hospedero en respuesta a la infección

Seguido el traspaso de la barrera hematoencefálica por *N. meningitidis,* se ha informado la presencia en alta concentración en LCR de citocinas proinflamatorias como el TNF-α, interleucina 1-β e IL-6 y las quimiocinas CXCL1, MCP-1α, MIP-1β. Se ha propuesto que estas quimiocinas contribuyen a la rápida presencia de neutrófilos, monocitos y células T, de manera similar a lo que ocurre en otras meningitis bacterianas. Esta concentración alta de citocinas en el LCR sugieren su origen local, provienen de células como las de la microglia, astrocitos activados, neuronas, células endoteliales, células epiteliales del plexo coroideo y células meningoteliales.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

Desde el punto de vista clínico, se presenta el meningococo como una infección en el torrente sanguíneo o meningococcemia. Se clasifica en 13 serogrupos de acuerdo a su reactividad inmunológica al polisacárido capsular. Tres grupos A, B, C se presentan en un 90% de las infecciones meníngeas por este agente patógeno, y tienen el potencial de desencadenar grandes epidemias. Las regiones de África subsahariana incluyendo Etiopía en el este, hasta Gambia que abarca a 15 países con alrededor de 260 millones de habitantes, y se conoce como el cinturón de la meningitis, ahí se han presentado grandes epidemias por el serogrupo A, un poco menos por el C.

Tratamiento

El tratamiento antimicrobiano recomendado es utilizar antibióticos como penicilina, ampicilina, cloranfenicol, ceftriaxona. Los dos últimos se emplean en dosis única, sobre todo en países de zonas geográficas pobres y con escasa infraestructura sanitaria, como África.

Diagnóstico

El diagnóstico inicial de la meningitis meningocócica puede establecerse a partir de la exploración física, seguida de una punción lumbar que muestra un LCR purulento. A veces se puede observar la bacteria en el estudio microscópico por tinción de Gram (en honor al bacteriologo Danés, Christian Gram) del LCR. El diagnóstico se respalda o confirma por el cultivo positivo de la sangre o del LCR. Para la identificación de laboratorio, se inocula una pequeña muestra de sangre o LCR del paciente en placas de agar-sangre, agar-chocolate o ambos con base de Muller-Hinton, las condiciones óptimas para el crecimiento son la temperatura estable de 37 °C en presencia de 5% de CO_2 y 50% de humedad. El crecimiento mostrará el desarrollo de colonias grisáceas, no hemolíticas, redondas, convexas, lisas, húmedas, con bordes definidos.

Prevención y control

La meningitis meningocócica se presenta en todo el mundo. Siendo más importante en el continente Africano. Por lo tanto la vacunación es la estrategia de salud aconsejable para la prevención y control. Además la identificación de los serogrupos y la susceptibilidad al antibiótico del patógeno en el laboratorio son importantes para definir las medidas de control sanitarias.

Vacunas

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, OMS existen tres tipos de vacunas.

1. Las vacunas a base de polisacáridos de la bacteria, disponibles desde hace más de 30 años. Dichas vacunas son formuladas como bivalentes (grupo A y C), trivalentes (grupos A, C, W) o tetravalentes (grupo A, C, Y y W135).
2. No se pueden desarrollar vacunas contra el grupo B con base en polisacáridos por el mimetismo antigénico de éstos con polisacáridos del tejido nervioso humano. Por consiguiente las vacunas contra el meningococo del grupo B desarrolladas en Cuba, Noruega y los Países Bajos son de proteínas de la membrana externa.
3. Desde el año de 1999, se dispone de vacunas conjugadas contra el meningococo del grupo C que han sido muy utilizadas. En 2005 se autorizó en EUA, Canadá y Europa una vacuna conjugada tetravalente (con grupos A, C, Y y W135) para niños y adultos.

Haemophilus influenzae

Características generales

Haemophilus influenzae (Hi) es un cocobacilo gramnegativo, inmóvil, aerobio, aunque puede ser anaerobio facultativo Es un hospedero del árbol respiratorio únicamente del ser humano. Hay varios tipos definidos por el tipo capsular (a, b, c d, e y f) y cepas no tipificables ni encapsuladas. El tipo "b" es el más virulento y responsable de las enfermedades invasivas: cuando la cantidad de la bacteria circula en sangre es capaz de penetrar en las meninges y las articulaciones. El género *Haemophilus* está constituido por bacilos o cocobacilos por lo general menores de 1 μm de ancho y de longitud variable; a veces forman filamentos largos con marcado pleomorfismo, desarrollan su crecimiento a una temperatura óptima de 35 a 37 ºC en atmósfera de 5% de dióxido de carbono.

Son organismos quimiorganotróficos (utilizan compuestos orgánicos como fuente de energía) exigentes: requieren del factor X (hemina) pigmento que contiene hierro y suministra los compuestos tetrapirrólicos necesarios para la síntesis de citocromos y enzimas y del factor V (NAD) que es una coenzima que participa en las reacciones de óxido reducción del metabolismo. *H. influenzae* posee una cápsula que desempeña una función importante en la patogénesis y la inmunogenicidad. Pittman en 1931 clasificó a *H. influenzae* de acuerdo con sus antígenos capsulares en seis grupos o serotipos. Estos antígenos son de naturaleza polisacárida y serológicamente específicos; algunos aislamientos no poseen cápsulas, por lo que no pueden serotipificarse y se les denomina no tipificables (NT) **(figura 10-4).**

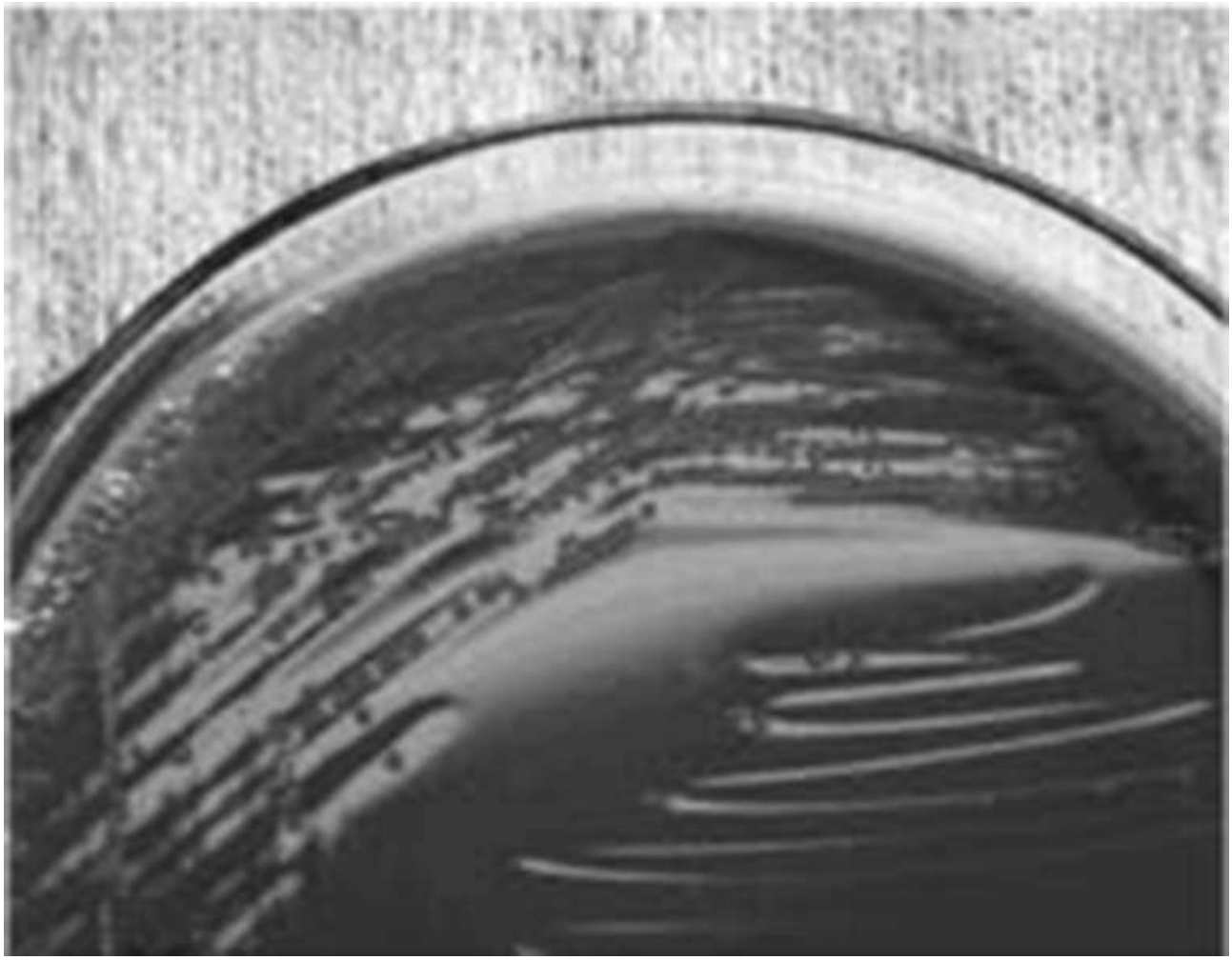


Figura 10-4. Morfología colonial de *Haemophilus influenzae* en cultivo de agar chocolate, por un periodo de 24h a temperatura de 37ºC. Tomado de *Centers for Disease Control and Prevention*/Amanda Moore, Tood Parker, PhD, Audra Marsh.
http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=12449

La cápsula de *H. influenzae* serotipo b está constituida por el polisacárido polirribosil-ribitol-fosfato (PRP) importante en la virulencia de esta bacteria. Se desarrolla en agar-chocolate suplementado, el cual al prepararse con sangre de cordero hemolizada por calentamiento a 80 °C, libera el factor X (hemina) y el suplemento nutritivo provee al medio el factor V (NAD), las vitaminas, coenzimas y aminoácidos necesarios para el crecimiento de este microorganismo.

Relación hospedero-parásito

Patogénesis y bases moleculares de la virulencia

H. influenzae no es productor de exotoxinas, todas las cepas virulentas producen neuroaminidasa e IgA proteasas que intervienen en la infección sistémica, por otra parte la fimbria favorece la adherencia de la bacteria en células del tejido meníngeo. Sin embargo, la cápsula es el principal factor de virulencia por sus propiedades antifagocíticas, de esta forma la bacteria tiene muchas posibilidades de invadir al LCR. La variación de fase es un importante mecanismo de evasión inmunitaria durante la infección, en donde la superficie externa de la bacteria se modifica, para adaptarse a cambios debidos al ambiente y de proteínas en la superficie que se modifican como sucede con las adhesinas de proteínas asociadas a opacidad OapA las proteínas HMW1 y HMW2.

Mecanismos moleculares del hospedero en respuesta a la infección

Los mecanismos de respuesta del hospedero en la infección meníngea por *H. influenzae,* se presentan de manera muy semejante a la descrita en la anteriores infecciones bacterianas. En este caso la presencia de LPS y las porinas promueven la respuesta inflamatoria. Por ejemplo, TNF-α y la interleucina-1 (IL-1) tienen una función importante en la respuesta del hospedero hacia la bacteria y sus productos. Los astrocitos y células microgliales producen estas citocinas dentro del SNC. Se ha caracterizado en esta infección meníngea a la proteína inflamatoria de macrófagos 2 (MIP-2). En el laboratorio se determina que MIP-2 se secreta por macrófagos estimulados por una endotoxina de *H. influenzae;* análisis de secuenciación indican que MIP-2 es un miembro de la familia del factor 4 de plaquetas, este mediador es un agente quimiotáctico muy potente para los neutrófilos humanos.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

El porcentaje de portadores de *H. influenzae* no serotipificables, en adultos es bajo, pero en los adultos jóvenes y en los niños en edad preescolar esta frecuencia se incrementa y es mucho más alta en aquellos que asisten a guarderías. *H. influenzae* serotipo b, se encuentra como biota normal del aparato respiratorio, se considera que de 1 a 5% de la población es portador de este microorganismo este estado de portador puede durar meses. A pesar de que la transmisión ocurre de persona a persona, los factores que influyen para el desarrollo de la enfermedad no son claros. El periodo de incubación se desconoce y sólo algunos de los portadores desarrollan la enfermedad. Por lo tanto la patogénesis de la enfermedad invasora no es clara.

H. influenzae serotipo b, es una de las causas más comunes de meningitis bacteriana aguda, se estima que antes de que la vacuna fuera establecida, en EUA, causaba por lo menos 20 000 casos cada año, más o menos 50% de todas las meningitis, con una mortalidad de 5 a 10% o con la presencia de secuelas neurológicas graves en los sobrevivientes.

Diagnóstico

Los signos y síntomas más frecuentes que se manifiestan en niños son fiebre y escalofríos, cambios en la conducta, náusea y vómito. También pueden estar presentes, fotofobia, cefalea, rigidez de nuca y fontanelas abultadas en el cráneo del recién nacido. En el laboratorio se recomienda para el diagnóstico, tinción de Gram y cultivo en agar-chocolate de muestras de LCR obtenidas de la punción lumbar.

Tratamiento

El tratamiento recomendado para esta meningitis en cepas no productoras de β-lactamasa es la ampicilina, también se aplican cefalosporinas de tercera generación como cefotaxima o cloranfenicol.

Prevención y control

La inmunización es la medida más adecuada en la prevención y control de la enfermedad.

Vacunas

H. influenzae es susceptible a la lisis por efecto de los anticuerpos y el complemento. Por ello el uso de vacunas contra las infecciones por *H. influenzae* están formuladas con el componente de la cápsula de la bacteria serotipo b el polirribosil-ribitol-fosfato (PRP) y recientemente la elaborada PRP-conjugada a una proteína, la vacuna conjugada induce mejor memoria inmunológica y producción de anticuerpos en niños. En México se dispone de diversas vacunas comerciales con base en polisacáridos de la cápsula de *H. influenzae* b conjugadas a la proteína CMR197 de la difteria **(cuadro 10-1).**

Cuadro 10-1. Factores de virulencia en las principales bacterias causantes de meningitis

Neisseria meningitidis	*Haemophilus influenzae*	*Streptococcus pneumoniae*	**Factor de virulencia**
P	P	P	Cápsula
P	P	P	IgA proteasa
P	P	A	Pili
P	P	A	Endotoxina
P	P	A	Proteína de membrana externa
A	A	P	Toxina pneumolisina

P. presente en la bacteria. A. ausente en la bacteria.

Otras bacterias causantes de meningitis

Escherichia coli K1

Otros patógenos causantes de meningitis por bacterias gramnegativas son*; Escherichia coli* (*E. coli*) K1, *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*) o *Streptococci* grupo B, con frecuencia están presentes en las meningitis de neonatos. En la meningitis por *Escherichia coli* K1 no es posible diferenciarla desde el punto de vista clínico de otros bacilos gramnegativos, los primeros signos en el hospedero pueden ser sutiles y similares a la de otros agentes infecciosos. Los factores de virulencia que se han caracterizado es el antígeno de la capsula K1, y la fimbria adhesina S, que promueven la adherencia de la bacteria a las células endoteliales que forman el plexo coroideo, así como al endotelio vascular del cerebro. Se ha encontrado en investigaciones recientes que la bacteria se une a la proteína gp96 de los neutrófilos y así sobrevive dentro de estas células, inhibiendo su capacidad de producir especies reactivas de oxígeno antibactericidas, y produciendo la respuesta inflamatoria. Esta cepa de *E. coli* es responsable de un número importante de los casos de septicemia y de casos de meningitis en neonatos. En general la infección se adquiere de la madre al pasar durante el nacimiento. El diagnóstico de laboratorio se establece por el cultivo de *E. coli* a partir de la muestra clínica del LCR. Por lo general la meningitis se trata con ampicilina susceptible a este antibiótico o una cefalosporina de amplio espectro en combinación con un aminoglucósido, además de la vacuna disponible en la actualidad **(cuadro 10-2).**

Cuadro 10-2. Factores de virulencia de importancia en la cápsula

Bacteria Gram negativa	**Cápsula**	**Tipos**	***Vácuna disponible***
Neisseria meningitidis	Lipopolisacárido (LOS) y pili IV	A, B, C, Y, W135	Tetravalente A, C, Y, W135
Haemophilus influenzae	Polisacárido PRP	b	Conjugada anti-PRP
Bacteria Gram positiva			
Streptococcus pneumoniae	Polisacárido	15-20 tipos más comunes	Conjugada heptavalente
Escherichia coli	Polisacárido rico en ácido siálico y fimbrina adhesina S	K1	En desarrollo

Meningitis por el bacilo de la tuberculosis

Características generales

El bacilo de la tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis, M. tuberculosis)* al inicio, infecta pulmones y se considera un patógeno intracelular, es decir tiene la capacidad de vivir y multiplicarse dentro de macrófagos que residen en los pulmones. También puede infectar a otros tejidos del cuerpo humano, desarrollando las llamadas formas extrapulmonares de la tuberculosis, como la ganglionar y meníngea. *M. tuberculosis* (Mtb) o bacilo de Koch es el agente causal de la tuberculosis, es un bacilo aerobio obligado con dimensiones de 2 a 4 µm de largo y 0.2 a 0.5 de ancho su tiempo de duplicación es de 15 a 20 h. Se caracteriza por tener una pared celular muy compleja, como los peptidoglucanos, arabinomananos y lípidos complejos en su estructura, entre ellos el factor cordón y los ácidos micólicos, que son muy representativos de este bacilo. Para su cultivo en el laboratorio dos medios sólidos se utilizan, Middlebrook y Lowenstein-Jensen. Aunque se le considera un grampositivo, es común que para su tinción se aplique el método de ácido-alcohol resistencia (es la capacidad de retener colorantes en micobacterias como el carbol fucsina, que se adiciona en condiciones de calentamiento en portaobjetos y ácido mineral diluido y alcohol para decolorar, después usar azul de metileno como contraste) esta tinción permite observar al microscopio en este bacilo una coloración roja, se conoce como tinción de Ziehl-Neelsen, es el más empleado en el laboratorio, pero no el único (el método de auramina- rodamina es otra opción) **(figura 10-5).**

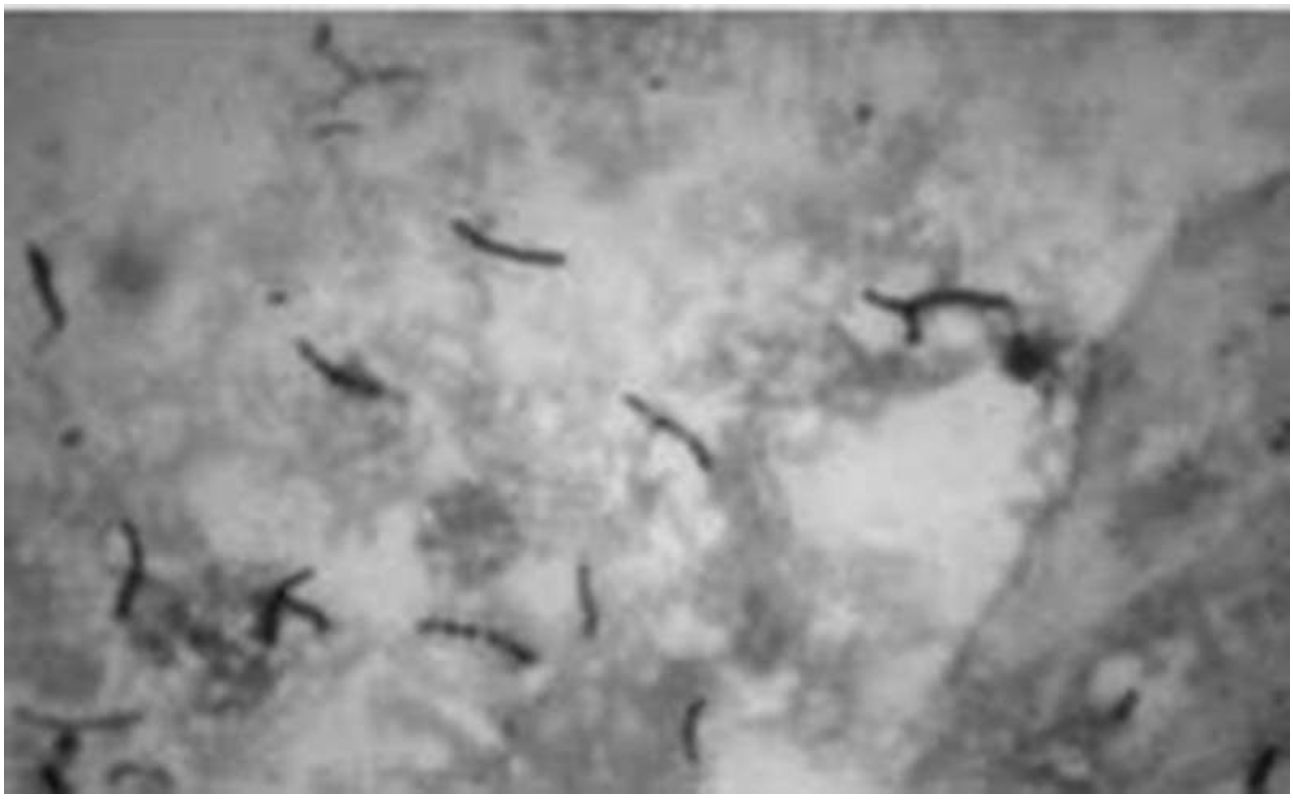


Figura 10-5. Identificación de *Mycobacterium tuberculosis* por tinción de Ziehl-Neelsen. Tomado de *Centers for Disease Control and Prevention*/DR. George P. Kubica.
http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=16895

Relación hospedero-parásito

Patogénesis y bases moleculares de la virulencia

En caso de que el individuo mantenga la infección tuberculosa en aparato respiratorio, el bacilo en ocasiones se disemina por la vía linfohematógena hacia el SNC. Rich y Mc Cordock postularon que la meningitis por tuberculosis se desarrolla en dos etapas:

1. Diseminación a partir del pulmón con formación de pequeños tubérculos conteniendo a la micobacteria en la superficie de la corteza (p. ej., la región subapical). Aunque no es claro cómo *M. tuberculosis* atraviesa la barrera hematoencefálica, como un organismo extracelular, o por la vía fagocitos infectados.
2. Ruptura subsiguiente de los tubérculos (los focos de Rich liberan antígenos y bacilos de la tuberculosis al LCR desarrollando la meningitis tuberculosa en el subaracnoideo).

En esta patología se desencadena una respuesta inflamatoria dependiente de células T.

Esta forma extrapulmonar de tuberculosis puede afectar al cerebro, médula espinal, nervios craneales y espinales, así como a la columna vertebral. Sin embargo, la principal manifestación de la tuberculosis en el SNC es la meningitis. La meningitis tuberculosa es una enfermedad devastadora para el paciente pediátrico y adulto, porque las secuelas neurológicas después de la infección son bastante graves. Es común esta infección en la edad infantil.

La encefalitis se desarrolla por la proliferación del bacilo de la tuberculosis en el parénquima cerebral, la vasculitis produce lesiones isquémicas en el tallo cerebral o el cerebro produciendo áreas de infarto o necrosis que pueden confundirse con un tumor, para su diagnóstico se aplican estudios de neuroimagen.

Mecanismos moleculares del hospedero en respuesta a la infección

Los mecanismos que interactúan en la defensa del hospedero en la meningitis tuberculosa se han estudiado en modelos animales como el ratón y el conejo. Es un evento muy localizado que ocurre en una parte del SNC, las meninges. Estudios inmunológicos sobre este tema han identificado a células del SNC que expresan receptores de tipo Toll (TLR) en especial los astrocitos y la microglia, que funcionan como presentadores de antígenos y en la fagocitosis con los macrófagos residentes del cerebro para reclutar y activar células inmunes periféricas, tales como monocitos y linfocitos T. Una vez reconocido el patógeno por los TLR (TLR9, TLR8, TLR4, TLR2) se activa la cascada de señales para la producción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas como el TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, por células de la microglia. Este conjunto de señales van a permitir la activación y migración de más células y ocasionar inflamación y lisis del patógeno invasor, pero también será la causa de toxicidad y daño neuronal grave. TNF-α, es crucial en la patogénesis como se ha demostrado en modelo animal y en humanos enfermos.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

La meningitis tuberculosa presenta síntomas no específicos, como debilidad, malestar generalizado, fatiga, mialgias, anorexia y cefalea. Para el paciente pediátrico los síntomas más comunes son irritabilidad en el carácter, somnolencia, dificultad para alimentarse y dolor abdominal; estas manifestaciones se llevan a cabo en periodos que comprende de algunos días a semanas. En adultos la cefalea, estado de confusión y rigidez de la nuca se presenta en alrededor de 25% de los casos. La meningitis tuberculosa puede ser causa de incapacidad y muerte, un diagnóstico rápido y una terapia oportuna son altamente requeridos.

Esta meningitis se presenta en todo el mundo, aunque su frecuencia es mayor en los países en vías de desarrollo. Esta forma de tuberculosis representa alrededor de 10 a 14% de todas las formas de tuberculosis que se notifican. A pesar de la efectividad de la terapia antituberculosa la mortalidad es de 30% y las secuelas neurológicas se presentan en 20 a 25% de los enfermos. En México la notificación de este tipo de tuberculosis debe ser inmediata, es decir realizarse en las primeras 24 h de la detección del caso probable o confirmado según lo que establece el proyecto de Norma Oficial Mexicana (NOM) PROY-NOM-017-SSA2-2012. En el país durante el decenio 2000-09 se notificaron 2 398 casos de esta forma de tuberculosis.

Tratamiento

En niños y adultos es la administración de medicamentos antifímicos o antituberculosos y esteroides, estos últimos se recomiendan para la disminución de la inflamación, como ayuda para prevenir secuelas neurológicas. Entre los fármacos de elección importantes están isoniazida. El aminoglucósido, estreptomicina a veces se recomienda porque alcanza concentraciones importantes en LCR. Como alternativas están rifampicina y etambutol que también atraviesan la barrera hematoencefálica y realizan su efecto antimicrobiano. Pirazinamida es otro agente recomendado que alcanza niveles altos en suero y LCR.

Diagnóstico

Está basado en tres elementos muy importantes: las manifestaciones clínicas en el paciente, los hallazgos exploratorios y el análisis del LCR que es lo más recomendado para un buen diagnóstico. En México, la Secretaria de Salud recomienda la extracción de 1 a 3 mL del LCR sin agregar anticoagulante. Después de una centrifugación, una porción del sedimento se siembra de manera directa y el resto se mantiene en refrigeración por 48 h. En cada caso se debe realizar la baciloscopia o tinción del sedimento. La tinción de Ziehl-Neelsen para bacilos ácido-alcohol resistentes (BARR), fluorescencia por auramina-rodamina o ambas, permiten detectar a los bacilos de la tuberculosis por microscopia. El método clásico de laboratorio para identificar *M. tuberculosis,* en cultivo, es el medio Lowenstein-Jensen. Requiere de dos a seis semanas para su desarrollo, lo cual resulta demasiado tiempo para un diagnóstico que exige rapidez. Por último, el derivado del purificado de proteínas (PPD) aplicado como intradermorreacción se emplea como auxiliar indicativo de meningitis tuberculosa, pero no siempre el resultado es positivo.

Diagnóstico diferencial: permite descartar otro tipo de etiologías por lo que el análisis del LCR se vuelve importante. Bacterias como *L. monocitogenes, N. meningitidis*, virus del herpes, retrovirus, hongos del tipo de la histoplasmosis, nocardiasis, entre otras. Parásitos como toxoplasmosis, cisticercosis y meningitis no infectivas como las causadas por agentes químicos.

Prevención y control

La Secretaria de Salud de México aplica estrategias de control para la tuberculosis en todas sus formas, incluye la meníngea por el estudio de los contactos o convivientes, siempre que exista un diagnóstico positivo de tuberculosis pulmonar en un adulto, será necesario revisar a los niños que estuvieron en contacto. De igual forma cuando se diagnóstica la tuberculosis en un niño, es muy importante investigar la situación de los convivientes en el seno familiar detectando a los bacilíferos adultos.

La vacuna BCG o vacuna antituberculosa administrada en los primeros días de vida ha resultado efectiva en la prevención de la meningitis tuberculosa en población infantil.

Vacunas

La vacuna BCG, es derivada del bacilo de Calmette y Guérin, es una vacuna viva con la virulencia atenuada. Es parte del programa de inmunización infantil de la mayor parte de los países del mundo y se administra en neonatos y lactantes. En México su aplicación es parte del esquema de vacunación para menores de ocho años de edad.

Infecciones del SNC por clostridios

Es un género formado por bacterias anaerobias estrictas y productoras de toxinas causantes de serias infecciones al humano, incluyendo tétanos y botulismo, ambas relacionadas con infecciones del sistema nervioso central.

Clostridium tetani

Características generales

Clostridium tetani, (*C. tetani*) es un microorganismo anaerobio estricto formador de esporas, es un productor de dos toxinas tetanoespasmina y la tetanolisina, esta última con una función desconocida en la patogénesis. Es una bacteria grampositiva en cultivos recientes y en su forma esporulada se presenta como gramnegativo. Se cultiva en un medio de agar en cámara de anaerobiosis, con una atmósfera de 85% de nitrógeno, 10% de hidrógeno, y 5% de dióxido de carbono que proporciona el ambiente adecuado para el desarrollo del microorganismo. En cultivo de agar-sangre produce zonas de β hemólisis. El bacilo largo y fino tiene dimensiones de 0.4 a 1.7 μm por 2.0 a 18.1 μm, con frecuencia presenta esporas terminales. Es móvil debido a su flagelo, el crecimiento óptimo se logra a 37 ˚C. Muchas de las pruebas bioquímicas clásicas son negativas para este microorganismo, no hay fermentación de azúcares, leche u otras proteínas complejas que no son procesadas por esta bacteria. Produce sulfuro de hidrógeno e indol. La forma esporulada de *C. tetani* (al microscopio se observa como palillo de tambor) se puede encontrar en el polvo y la tierra, también en aguas estancadas o fangosas, hojas y puntas de metales oxidados, como es el caso de algunos instrumentos de trabajo del campo, en heces humanas y de animales herbívoros (ganado equino y bovino) las esporas pueden mantenerse viables en el suelo por varios decenios, por lo cual los terrenos con actividad agropecuaria, forestal y minera, deberán considerarse como un gran riesgo, así como los servicios sanitarios y de veterinaria **(figura 10-6).**

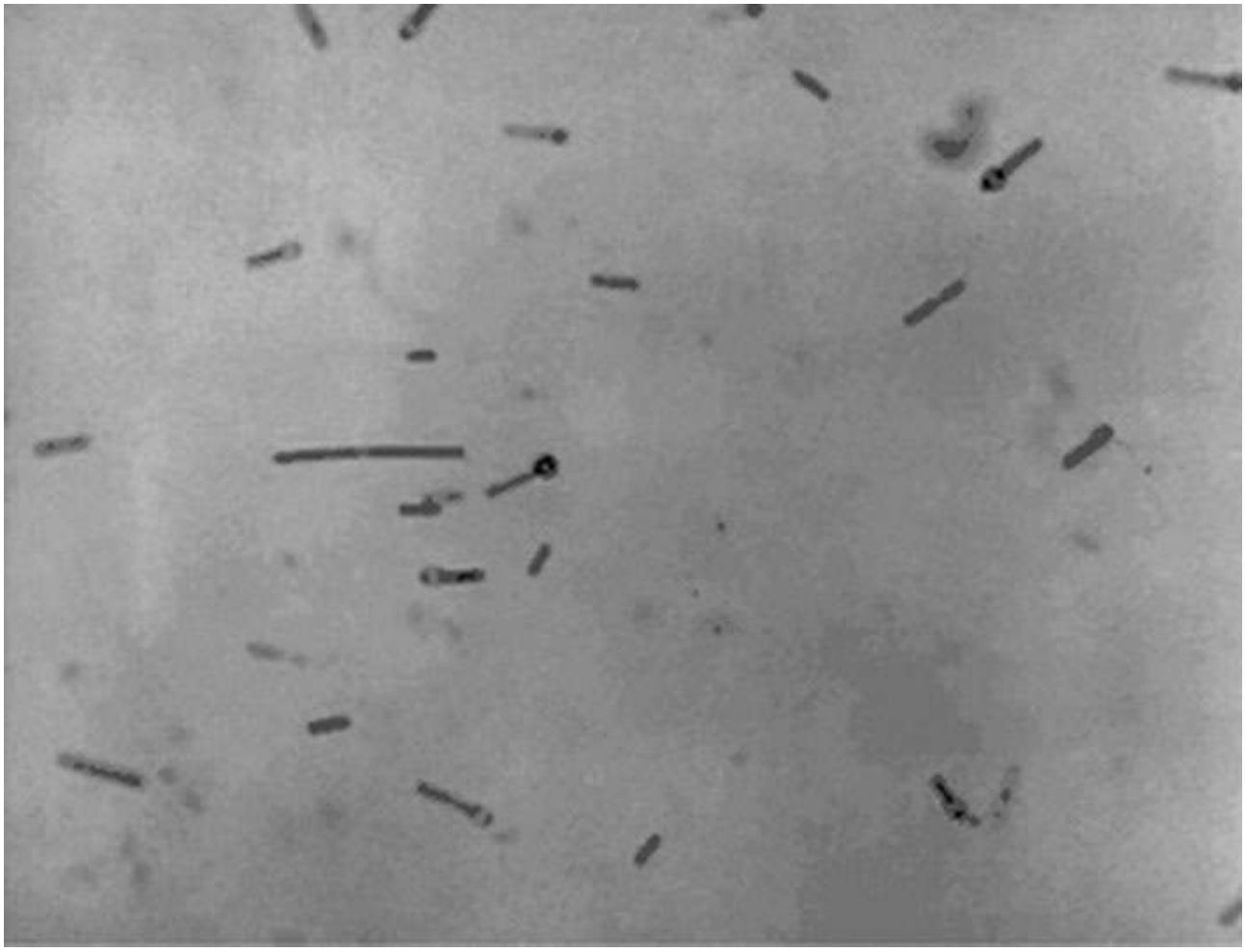


Figura 10-6. Tinción de Gram de *Clostridium tetani* cultivando en agar sangre por un periodo de 48h. Tomado de *Centers for Disease Control and Prevention*/Dr. Holdeman.
http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=12056

Relación hospedero-parásito

Patogénesis y bases moleculares de la virulencia

La transmisión inicia por la penetración de las esporas en el tejido humano debido a lesiones como heridas, abrasiones, cortadas, entre otras. El periodo de incubación tiene una duración de una a dos semanas, las esporas ya instaladas en el cuerpo se convierten a la fase vegetativa (metabólicamente activa), quien produce y libera la toxina tetanoespasmina o toxina tetánica, lo cual evoluciona a un proceso neurológico grave que se manifiesta por contracciones musculares violentas que afectan al SNC. Se han identificado 11 cepas de *C. tetani* con la capacidad de producir toxinas idénticas en sus propiedades inmunológicas en todas las cepas. El gen que la codifica está localizado en un plásmido, la toxina está constituida por una cadena polipeptídica única formada por dos dominios. El *A* es el responsable de la neurotoxicidad y el dominio *B* con la capacidad de unirse a la neurona.

La aparición de los síntomas depende del lugar de la lesión, entre más cercana a la cabeza el cuadro clínico aparece en forma más temprana.

La tetanoespasmina inhibe la liberación en el espacio intersináptico de neurotransmisores como el ácido γ-aminobutírico (GABA) y la glicina en las sinapsis inhibitoria, con lo que produce actividad sináptica excitatoria no regulada y se genere una parálisis espástica. Como consecuencia de esto, aparece una hiperactividad en los músculos, sensibles al más mínimo estímulo. Como resultado surgen contracciones generalizadas de músculos agonistas y antagonistas, produciéndose espasmos conocidos como espasmos tetánicos. Éstos pueden ocurrir de una forma distintiva llamada opistótono y ser lo bastante grave como para producir fracturas de huesos largos.

La sintomatología se limita a los músculos afectados (tétanos local), se presenta como una rigidez muscular y espasmo en el área cercana al sitio de la herida que progresa a la forma generalizada. El tétanos generalizado afecta a los músculos faciales y paraespinales, provocando trismo (contractura dolorosa de la mandíbula), risa sardónica (contracción de músculos de la cara, típico del tétanos), acompañada de dificultad para tragar, irritabilidad así como opistótonos (una postura anormal del cuerpo, la espalda se mantiene hiperextendida en forma de arco) **(figura 10-7).**

Figura 10-7. Postura de opistótonos (en forma de arco) característica de la persona infectada por el *Clostridium tetani.* Tomado de *Centers for Disease Control and Prevention.* http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=6373

Aspectos clínicos y epidemiológicos

El tétanos incluyendo el neonatal que tiene una distribución mundial, las medidas de inmunización han ayudado a la disminución de casos; sin embargo, su presencia es más acentuada en los países en vías de desarrollo. La OMS en sus informes de incidencia de casos de tétanos para el año 2012 reportó las cifras de cada país como ejemplo, Angola (543), Bangladesh (614), Brasil (314), Chad, África central (225), República Democrática del Congo (1 296), India (2 404), Uganda (1 019), México (28), entre las más importantes. Las cifras muestran una mayor incidencia de tétanos en países de África y Asia

Tétanos neonatal

Se desarrolla por la infección en la región umbilical del recién nacido debido a la aplicación de prácticas antihigiénicas durante el alumbramiento que exponen el cordón umbilical a la espora del tétanos presente en el entorno. Es causa de mortalidad infantil importante, en países en vías de desarrollo donde los servicios básicos de salud son deficientes.

Tratamiento

Cuando la infección ya se estableció, el tratamiento estará dirigido a controlar los espasmos musculares y controlar la producción de la toxina. El tratamiento deberá incluir la administración de la inmunoglobulina antitetánica (inmunización pasiva) para neutralizar la toxina del cuerpo. Respecto a la terapia ésta incluye la aplicación de dosis importantes de metronidazol y penicilina G, aunque en pacientes alérgicos se puede sustituir por clindamicina. Además se debe administrar el toxoide tetánico que induce una inmunidad activa.

Diagnóstico

El tétanos puede confirmarse desde el punto de vista bacteriológico en el laboratorio por el aislamiento de *C. tetani* de las heridas infectadas, en forma oportuna, aunque esto no es lo usual.

Vacunas

La administración de la vacuna triple DPT a los cuatro años de edad, puede aplicarse también a personal que por su trabajo se encuentra expuesto a esta infección. El tétanos neonatal es prevenible mediante la inmunización con tres dosis de la vacuna del toxoide tetánico a las mujeres en edad de procrear y a sus lactantes.

Preguntas de estímulo
1. ¿Cuál es la función de las meninges en el sistema nervioso central?
2. ¿Por qué es importante conocer la microbiología de las bacterias causantes de meningitis?
3. En el paciente pediátrico ¿cuáles son las bacterias causantes de meningitis más comunes?
4. ¿Qué es una meningitis séptica?
5. Mencione ¿cuáles son los medios de cultivo empleados en el laboratorio para *Streptococcus pneumoniae?*
6. ¿Cómo define a una bacteria intracelular?
7. Mencione a los serogrupos de *Neisseria meningitidis* más frecuentes en nuestro continente.
8. ¿Por qué se considera de importancia la obtención de muestra del líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico de las meningitis bacterianas?
9. ¿Qué pruebas de laboratorio de microbiología realizaría para el diagnóstico de la meningitis tuberculosa?
10. *Clostridium tetani* el agente causal del tétanos tiene como características microbiológicas el ser un anaerobio estricto y formador de esporas, ¿qué definición daría usted a estas dos características?

Bibliografía

Coria L JJ, Oliva E MM, Barreto GD: Meningitis bacteriana: Conceptos prácticos para su abordaje. Revista Mexicana de Pediatría 2000:67;133-141.

Tunkel RA, Scheld MW: Pathophysiology of bacterial meningitis. Clinical Microbiology Reviews 1993;6:118-136.

Hospital Infantil de México Federico Gómez. Guía para el tratamiento de la meningitis bacteriana aguda. Revisión 2011. http://www.himfg.edu.mx/interior/guias.html

Szelenyi J: Cytokines and the central nervous system. Brain Research Bulletin.2001;54:329-338.

Kirsten M, Flemming T, Tavs Q, Sahl Ch: Cerebral Output of Cytokines in Patients with Pneumococcal Meningitis. Critical Care Medicine 2005;33:979-983.

PAHO/WHO. 2011. Diagnóstico de laboratorio de las meningitis bacterianas causadas por *Neisseria meningitidis.* http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=3609&Itemid=3953

Almeida González L, Franco Paredes, Pérez LF, Santos Preciado JI: Enfermedad por meningococo, *Neisseria meningitidis*: perspectiva epidemiológica, clínica y preventiva. Salud Pública de México. 2004;46:438-450.

Mitlal R, Prasadarao NV: gp96 expression in neutrophils for the onset of *Escherichia coli* K1 (R5218) meningitis. Nature communications.2011. DOI: 101038/ncomms1554.

Rock RB, Olin M, Baker AC *et al.*: Central nervous system tuberculosis: Pathogenesis and clinical aspects. Clinical Microbiology Reviews. 2008;21:243-261.

Gijs Th J, Van Well: Innate e Immune Responses in (Myco) Bacterial Meningitis. Thesis 2012. ISBN: 978-94-6169-264-1. http://dare.ubvu.vu.nl/bitstream/handle/1871/35538/dissertation.pdf;jsessionid=4E389B3A1B65530136C853AE3sequence=11

Cook MT, Protheroe TR, Andel MJ: Tetanus a review of the literature. Brithish Journal of Anesthesia.2001;87:477-487.

Carol L. Wells, Tracey D: Wilkins. Medical Microbiology 4th ed. 1996. Chapter 18: Spore forming anaerobic bacteria. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8219/

II. Para aprender a aprender

Problema 1

Durante su estancia de servicio social, el médico J. M., observó que algunos adultos jóvenes se quejaban de mala vista. Al examinar a estos jóvenes, descubrió que presentaban párpados superiores inflamados, acompañados de irritación conjuntival. Con la sospecha de que se tratara de tracoma, tomó frotis de la conjuntiva, la envió para su estudio e inició el tratamiento de los adultos con tetraciclina. El estudio de los raspados de conjuntiva fue positivo a la presencia de cuerpos de inclusión.

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Salud pública y epidemiología

- Frecuencia y distribución de la enfermedad
- Características epidemiológicas de la enfermedad
- Factores de riesgo asociados a la enfermedad
- Medidas de promoción y prevención de la salud

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Agente causal de esta patología
- ¿Por qué se considera a este microorganismo intracelular obligado?
- Vías de entrada del microorganismo al hospedero
- ¿Qué tipo de daños causa esta bacteria?
- ¿Qué son los cuerpos reticulares?
- ¿Qué son los cuerpos de inclusión?
- Cuadro clínico: signos característicos que orienten al diagnóstico etiológico
- Diagnóstico diferencial

Farmacología

- Fármacos de primera elección y posología
- Fármacos de segunda elección y posología
- Resistencia a antimicrobianos

Diagnóstico bacteriológico

- ¿Qué muestra se toma?
- ¿El microorganismo necesita características especiales de cultivo?
- ¿Qué tinción realiza?
- Características morfológicas y de tinción del microorganismo

Problema 2

E. H., una niña de tres años de edad, enfermó de igual manera que su hermano quien sufría de un resfriado con tres días de evolución. Dejó de tomar el biberón, se volvió irritable y presentó una temperatura de 39.8 °C. E.H. siguió alimentándose mal, presentando además hipertermia e irritabilidad, por lo cual su madre acudió al médico, quien dijo que la niña tenía una infección del oído y le prescribió amoxicilina.

Pistas.

Hipótesis.

Áreas a integrar

Salud pública y epidemiología

- Frecuencia y distribución de la enfermedad
- Características epidemiológicas de la enfermedad
- Factores de riesgo asociados a la enfermedad
- Medidas de promoción y prevención de la salud

Bacteriología, inmunología y biología molecular

- Agente causal de esta patología
- Vías de entrada del microorganismo al hospedero
- Órganos que daña
- Cuadro clínico: signos característicos que orienten al diagnóstico etiológico
- Diagnóstico diferencial

Farmacología

- Fármacos de primera elección y posología
- Fármacos de segunda elección y posología
- Resistencia a antimicrobianos

Diagnóstico bacteriológico

- ¿Qué muestra se toma?
- ¿Qué medio de cultivo se utiliza para su aislamiento, necesita características especiales de cultivo?
- ¿Qué tinción realiza?
- Características morfológicas y de tinción del microorganismo

11 Enfermedades bacterianas de ojos y anexos

Ana María Castro

Anatomía y función del ojo

La órbita es una cavidad ósea que contiene el globo ocular. El ojo está constituido por tres capas: **esclerótica** (o **esclera**), **coroides** y **retina**.

El ojo tiene una envoltura externa blanca, relativamente resistente, denominada **esclerótica** o **esclera**, está cubierta por una delgada membrana denominada conjuntiva, que bordea la córnea y también cubre los párpados por la parte interna. La luz entra por la córnea, una cúpula transparente que se encuentra sobre la superficie frontal del ojo, la cual actúa como una capa protectora de la parte frontal del ojo. El iris, a través de la pupila controla la cantidad de luz que entra en el ojo abriéndose y cerrándose como la abertura de la lente de una cámara; permitiendo que entre más luz en el ojo cuando el ambiente está oscuro y dejando que entre menos cuando en el entorno hay mucha luz.

Detrás del iris se encuentra el cristalino, el cual es una estructura transparente. Al cambiar de forma, el cristalino concentra la luz en la retina. Para que el ojo enfoque los objetos cercanos, el cuerpo ciliar se contrae, haciendo que el cristalino aumente de grosor. Para que el ojo enfoque objetos distantes, el cuerpo ciliar se relaja, disminuyendo el espesor del cristalino.

La **retina** contiene los nervios que perciben la luz y los vasos sanguíneos que los nutren. La parte más sensible de la retina es un área pequeña llamada mácula, que tiene cientos de terminaciones nerviosas muy cercanas entre sí. La retina convierte la imagen

en impulsos eléctricos, que son transmitidos al cerebro por el nervio óptico.

El globo ocular está dividido en dos segmentos, cada uno de los cuales contiene líquido. El espacio entre la córnea y el cristalino está lleno de un líquido llamado **humor acuoso**; el espacio entre el cristalino y la retina está lleno de una sustancia gelatinosa llamada **humor vítreo**. Ambos fluidos permiten que el globo ocular conserve su forma.

Las estructuras que rodean al ojo lo protegen, al tiempo que le permiten moverse con libertad en todas direcciones. La superficie interna del párpado es una delgada membrana denominada conjuntiva, la cual se curva hacia atrás para cubrir la superficie del ojo. Las pestañas son pelos cortos que crecen en el borde del párpado y ayudan a proteger al ojo actuando como una barrera. Pequeñas glándulas situadas en el extremo del párpado secretan una sustancia aceitosa que mejora la película lagrimal y evita que las lágrimas se evaporen. Las glándulas lagrimales, situadas en el extremo superior externo de cada ojo, producen la parte acuosa de las lágrimas. Éstas circulan desde los ojos hasta la nariz a través de los dos conductos nasolagrimales; cada uno de ellos tiene aberturas en el extremo de los párpados superiores e inferiores, y están próximos a la nariz. Las lágrimas mantienen la superficie del ojo húmeda y sana, para esto, contienen células inmunocompetentes (fagocitos, linfocitos B, linfocitos T), todos los isotipos de anticuerpos, en especial el isotipo IgA, citocinas, enzimas como lisozima y lactoferrina, entre otros factores. Todas estas estructuras protegen al ojo, que constantemente está expuesto al polvo, viento, bacterias, virus, hongos y otras sustancias nocivas y, al mismo tiempo, le permiten permanecer lo suficiente abierto para recibir los rayos del sol.

Anatomía y función de oído

El oído está formado por el **oído externo**, **medio** e **interno**. Éstos funcionan en conjunto para convertir las ondas sonoras en impulsos nerviosos que viajan hasta el cerebro, en donde son percibidos como sonidos. El oído interno también ayuda a mantener el equilibrio**.**

El **oído externo** está formado por el pabellón auricular u oreja y por el conducto auditivo o meato auditivo externo. El pabellón auricular consiste en cartílago cubierto de piel y está conformado para capturar las ondas sonoras y llevarlas por el conducto auditivo hasta el tímpano (membrana delgada que separa el oído externo del oído medio).

El **oído medio** está constituido por el tímpano y una pequeña cámara llena de aire, que contiene una cadena de tres diminutos huesos, que conectan el tímpano con el oído interno. El **martillo** es el hueso que está adherido al tímpano; el **yunque** es el hueso central entre el martillo y el **estribo**, este último está unido a la ventana oval, que es una membrana localizada en la entrada del oído interno. Además, en este sitio hay dos músculos, un músculo tensor del tímpano que está atado al martillo, el cual ayuda a la armonía y a la protección del oído. Y un músculo estapedial el cual está unido al estribo y a la ventana oval, éste se contrae en respuesta a un ruido intenso, dando más rigidez a los huesos para disminuir la transmisión del ruido. La trompa de Eustaquio es un pequeño tubo que conecta el oído medio con la parte posterior de la nariz, permite que el aire del exterior entre en el oído medio, ayudando a mantener una misma presión de aire en ambos lados del tímpano, esto evita que se acumule líquido en el oído medio.

El **oído interno** es una estructura que consta de la cóclea, que es el órgano de la audición y el sistema vestibular, que consiste en sáculo y utrículo (que determinan el sentido de la posición) y los conductos semicirculares que ayudan a mantener el equilibrio. La cóclea es un tubo hueco en espiral con forma de caracol, dentro de la cóclea está el órgano de Corti, que son células ciliadas, las cuales en respuesta a las distintas frecuencias del sonido producen vibraciones que se convierten en impulsos nerviosos. Los conductos semicirculares son tres tubos llenos de líquido. El movimiento de la cabeza hace que se mueva el líquido en los conductos. Los conductos tienen células ciliadas que responden a este movimiento del líquido y advierten al cerebro en qué dirección se está moviendo la cabeza, ello permite que se mantenga el equilibrio.

Infecciones oculares

Las infecciones oculares se pueden dividir en aquellas que afectan a los párpados, conjuntiva, esclerótica y córnea, y las que afectan sitios internos. Las lágrimas y la conjuntiva desempeñan una función importante en la protección de los ojos contra la infección por microorganismos. La porción interna del ojo se protege de la invasión externa a través de la esclerótica y la córnea; sin embargo, puede haber infección interna del ojo por lesiones penetrantes o ulceración, así como por vía hematógena y causar coriorretinitis, uveítis o ambas, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos.

Agentes etiológicos

Staphylococcus aureus es el principal agente etiológico de las infecciones bacterianas en párpados y córnea. *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* son causa frecuente de conjuntivitis bacteriana aguda. *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis* son causa de infecciones en lactantes menores, que la contraen al pasar por el canal del parto y requieren de un tratamiento inmediato. *Chlamydia trachomatis* también se asocia al desarrollo de conjuntivitis crónica o queratoconjuntivitis. La coriorretinitis ocurre como una manifestación de una enfermedad sistémica (tuberculosis) e infecciones congénitas. Por otro lado, *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae* son agentes etiológicos importantes en la infección de tejidos blandos que rodean al ojo, causando celulitis periorbitaria u orbitaria, las cuales pueden afectar las funciones oculares.

Infecciones óticas

Las infecciones óticas se pueden dividir en aquellas que afectan al oído externo, medio e interno. Los trastornos en oído externo incluyen las obstrucciones, otitis externa, pericondritis y tumores. Los trastornos del oído medio e interno tienen muchos síntomas en común, una alteración del oído medio puede afectar al oído interno y viceversa. En México, la Dirección General de Epidemiología (DGE) en el año 2012 informó 646 379 casos de otitis media aguda (supurativa y no supurativa), los estados de la República Mexicana con mayor número de casos fueron Colima, Nayarit, Nuevo León, Baja California Sur y Aguascalientes.

Agentes etiológicos

En otitis externa es frecuente recuperar *Pseudomonas aeruginosa,* enterobacterias y *Staphylococcus aureus. Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* y enterobacterias son los agentes etiológicos en la otitis media aguda, en pacientes menores de tres meses de edad. En mayores de tres meses, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenza* son las causas más frecuentes, seguidos de *Streptococcus pyogenes, Moraxella catarrhalis* y *Staphylococcus aureus.* En otitis media crónica se han aislado con frecuencia *Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenza, Staphylococcus aureus,* enterobacterias, *Moraxella catarrhalis* y bacterias anaerobias gramnegativas y grampositivas.

Infecciones de senos paranasales

La infección de los senos paranasales es consecuencia de la obstrucción del drenaje normal de los senos paranasales, originando inflamación de la mucosa. Las infecciones del aparato respiratorio superior, producen edema de tejidos centrales lo que favorece una desviación del tabique nasal, así como crecimiento de adenoides, estos son factores que predisponen a desarrollar una infección de senos paranasales o sinusitis. En ocasiones una infección dental maxilar puede originar una sinusitis maxilar. La sinusitis casi siempre se produce en conjunto con la inflamación de la mucosa de los conductos nasales (rinitis). Puede ser de corta duración o aguda, así como de larga duración o crónica. La DGE en el año 2012 informó 26 707 461 casos de **sinusitis**, con una incidencia de 22 846.07/100 000 habitantes; las entidades con mayor número de casos fueron Aguascalientes, Zacatecas, Campeche, Colima y Durango.

Agentes etiológicos

Streptococcus pneumoniae y *Haemophilus influenzae* son la causa más frecuente de sinusitis aguda, seguidos de *Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus* y *Moraxella catarrhalis*. En la sinusitis crónica, los agentes etiológicos son los mismos que en la sinusitis aguda, además de las enterobacterias, las bacterias anaerobias gramnegativas y grampositivas.

Staphylococcus aureus

Características generales

S. aureus es un coco grampositivo, catalasa positivos, inmóvil, no esporulado**.** En muestras clínicas aparecen como célula aislada, en pares, tétradas o en cadenas cortas, pero de manera predominante forman racimos de uvas. Es aerobio, anaerobio facultativo. Crece en agar-sangre de carnero, produce una β hemólisis, es coagulasa positivo, utiliza el manitol y es DNAasa positivo.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

S. aureus es por mucho el más importante patógeno en humanos entre los estafilococos. Se encuentra en el ambiente externo y en el interior de las narinas en 20 al 40% de los adultos. Puede colonizar piel, axilas y mucosa vaginal. A pesar de que este microorganismo se detecta con frecuencia como parte de la biota normal en humanos, causa infecciones oportunistas con gran frecuencia bajo las condiciones apropiadas.

Síndromes

S. aureus se asocia a infección del saco lagrimal producida por obstrucción del conducto de drenaje nasolagrimal, provocando inflamación (**dacriocistitis)**, dolor y eritema en el área. Si una infección continúa un tiempo, la mayoría de los síntomas suelen desaparecer y persiste una ligera hinchazón de la zona acompañada de secreción mucosa o purulenta. En algunos casos puede formarse un absceso y éste drenar al exterior a nivel del surco entre la nariz y la mejilla. Por otro lado, la acumulación de una secreción mucosa y proteínas en el margen palpebral **(blefaritis**) proporciona las condiciones óptimas para el crecimiento de *S. aureus,* y con la participación de la lipasa estafilocócica se tiende a agravar el proceso patológico. Hay inflamación o descamación de los párpados, así como prurito en los ojos u ojos muy acuosos y pérdida de las pestañas.

Relación hospedero-parásito

Patogénesis y bases moleculares de la virulencia

Polisacáridos capsulares. Algunas cepas de *S. aureus* producen un polisacárido extracelular que previene la ingestión del microorganismo por los fagocitos. Este polisacárido puede promover la adherencia de *S. aureus* a las células del hospedero y a prótesis. Los aislados clínicos de *S. aureus* se clasifican en 11 serotipos capsulares, 70 a80% de la infecciones se asocian a los serotipos cinco y ocho. La cápsula en *S. aureus* contribuye a la patogenicidad y virulencia del microorganismo, protege a las bacterias al inhibir la fagocitosis. El serotipo capsular cinco, se asocia al desarrollo de bacteriemia y artritis, los anticuerpos producidos por la inmunización con este serotipo protegen contra la infección de este tipo capsular. Los dos serotipos capsulares (en especial el ocho), se relaciona con la presencia de otros factores de virulencia, como la producción de la toxina del síndrome de choque tóxico. Además, se ha encontrado un creciente número de cepas que expresan el serotipo capsular cinco y que son resistentes a la oxacilina, penicilina en estafilococo, la más usada.

Peptidoglucano y ácidos teicoicos. La pared celular de *S. aureus* contiene peptidoglucano (polímero entrecruzado de N-acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico), el cual es similar a los encontrados en otras bacterias grampositivas. Los ácidos teicoicos son polímeros de ribitol-fosfato. Los ácidos teicoicos median la adherencia del microorganismo a las superficies mucosas. El peptidoglucano y los ácidos teicoicos tienen varias actividades biológicas que contribuyen a la virulencia. Estas propiedades incluyen la activación de complemento, incrementan la quimiotaxis de los fagocitos polimorfonucleares (PMN), inducen la producción de interleucina 1 por parte de los fagocitos mononucleares, así como la estimulación de una respuesta humoral específica.

La pared celular de *S. aureus* también contiene una proteína llamada **proteína A.** Esta proteína tiene la capacidad de unir la región Fc de todas las subclases de IgG humana, excepto IgG_3. La proteína A funciona como un factor de virulencia por interferir con la opsonización e ingestión del microorganismo por las células polimorfonucleares, activa la cascada del complemento e induce una respuesta de hipersensibilidad inmediata y retardada. La proteína A es inmunogénica y anticuerpos contra ésta se encuentran presentes en sujetos con infecciones graves por *S. aureus*.

S. aureus produce varias **enzimas que contribuyen a su virulencia**. La producción de la **catalasa** por parte de este microorganismo participa en la inactivación de radicales libres de oxígeno y peróxido de hidrógeno, formados por el sistema de la mieloperoxidasa dentro de los macrófagos después de la ingestión del microorganismo. El **factor de agregación**, de origen proteico, permite la unión a fibrinógeno y es responsable de la unión de *S. aureus* a la fibrina y fibrinógeno. La **coagulasa**, la cual puede existir en forma libre o unida a la célula bacteriana; cataliza la conversión de fibrinógeno a fibrina. Esta actividad enzimática permite al microorganismo cubrirse con fibrina, haciéndolo resistente a la opsonización y fagocitosis. La **fibrinolisina** rompe los coágulos de fibrina

y facilita la diseminación del microorganismo a tejido adyacente. La **hialuronidasa** hidroliza los ácidos hialurónicos, los mucopolisacáridos ácidos de matriz extracelular, lo que permite su diseminación a tejidos adyacentes. Las cepas de *S. aureus* que causan furunculosis crónica son productoras de una potente **lipasa** que permite al microorganismo diseminarse en tejido cutáneo y subcutáneo.

Las **hemolisinas** de *S. aureus* tienen varias actividades biológicas. La α **hemolisina** tiene efectos letales en una amplia variedad de células; lisa los eritrocitos de varias especies animales, incluso PMN humanos. La α hemolisina se agrega en la membrana de la célula hospedera y forma poros, ocasionando una rápida salida de K^+ y otras pequeñas moléculas y entrada de Na^+ y Ca^{2+}, induciendo un incremento en el volumen osmótico y posterior lisis de la célula. La **toxina delta** es un polipéptido que está presente en casi todas las cepas de *S. aureus*, tiene actividad citolítica y afecta a muchos tipos de células de los mamíferos. La **toxina** γ y la **leucocidina de Panto-Valentine** están presentes en casi todas las cepas de estafilococos. Estas toxinas lisan a neutrófilos y macrófagos. Las **toxinas exfoliativas** producen una dermatitis exfoliativa, también denominada síndrome de la piel escaldada estafilocócica. Se han identificado ocho tipos de **enterotoxinas** (A a E; G a I) que se asocian a la intoxicación alimentaria. La **toxina del síndrome de choque tóxico** pertenece a la familia de los superantígenos que estimulan la producción de citocinas, extravasación de células endoteliales y provoca daños sistémicos.

Diagnóstico

La infección por *S. aureus* se establece por la recuperación del microorganismo a través de cultivos microbiológicos, el éxito depende del tipo de infección y de la calidad de las muestras clínicas. Crece en medios mínimos, sin embargo, su cultivo en medios ricos, induce un rápido crecimiento (agar sangre). La identificación se establece mediante el uso de pruebas bioquímicas como, coagulasa, DNAasa, utilización del manitol, crecimiento en telurito de potasio, entre otras.

Tratamiento

En el tratamiento de la dacriocistitis asociada a *S. aureus* se emplea cefaclor o cefalexina y como tratamiento alternativo eritromicina. En la endoftalmitis por *S. aureus* se requiere de tratamiento oportuno, se debe aplicar antibióticos intravítreo (vancomicina más amikacina) y repetir pocos días después.

Haemophilus influenzae

Características generales

H. influenzae es un bacilo gramnegativo pequeño, pleomorfo**.** Es descrito generalmente como cocobacilos pleomórficos. *H. influenzae* es aerobio, anaerobio facultativo y requiere de dos factores de crecimiento: hemina (factor X) y el nucleótido de nicotinamida y adenina (factor V). Estos requerimientos nutricionales se emplean en el laboratorio de microbiología clínica para la identificación del microorganismo. La estructura de la membrana externa posee un lipopolisacárido con actividad de endotoxina además de presentar proteínas específicas de cepa y de especie denominadas porinas. La superficie de las cepas de *H. influenzae* está cubierta por una cápsula de polisacárido, se han identificado seis serotipos antigénicos; designados de la **a** a la **f**, las cepas que pierden el polisacárido capsular son referidas como cepas no tipificables. Las cepas de *H. influenzae* tipo b (Hib*)* y las no tipificables son las cepas con mayor relevancia clínica; sin embargo, las cepas con otro tipo capsular también pueden causar enfermedad. El polisacárido capsular Hib está compuesto por un polímero de ribosil-ribitol fosfato. *H. influenzae* además de su diferenciación serológica, se puede dividir en ocho biotipos, de acuerdo a la producción de indol, actividad de ureasa y de ornitina descarboxilasa. Las cepas de Hib causan enfermedad primaria en niños menores de seis años. Las cepas no tipificables son patógenos en mucosas y en ocasiones causan enfermedad invasiva.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

H. influenzae es un patógeno exclusivo del humano. El microorganismo se disemina por gotas aéreas o por contacto directo con secreciones o fómites. Afecta preferentemente a niños menores de seis años. Las cepas no tipificables colonizan el aparato respiratorio superior, es un proceso dinámico, nuevas cepas son adquiridas y otras cepas son reemplazadas periódicamente. El uso de la vacuna contra el serotipo Hib, ha resultado en una disminución en la tasa de colonización en nasofaringe y en la incidencia de infección. Sin embargo, la enfermedad invasiva causada por otros serotipos encapsulados o cepas no capsuladas ha incrementado su frecuencia.

Síndromes

La más seria manifestación de la infección por Hib es la meningitis y la epiglotitis; también causa neumonía en infantes, osteomielitis, artritis, pericarditis, celulitis orbital, endoftalmitis, infección en vías urinarias, abscesos y bacteriemia.

H. influenzae no tipificable es una de las tres causas más comunes de otitis media en niños. Los infantes cursan febriles e irritables, niños mayores refieren dolor de oído. La otitis media es precedida por una infección viral del aparato respiratorio superior. *H. influenzae* no tipificable también causa sinusitis en adultos y niños.

Relación hospedero-parásito

Patogénesis y bases moleculares de la virulencia

Las cepas no capsuladas de *H. influenzae* colonizan el aparato respiratorio superior en casi todos los individuos durante los primeros meses de vida. Estos microorganismos se pueden diseminar localmente y producir enfermedad en los oídos -causando otitis media-, en los senos paranasales -causando sinusitis- y en el aparato respiratorio inferior -bronquitis y neumonía. Es infrecuente la enfermedad diseminada. Por el contrario, Hib causa enfermedad sistémica por invasión o diseminación hematógena a sitios distantes, tales como meninges, huesos y articulaciones.

El **polisacárido tipo b** es un importante factor de virulencia, que le confiere al microorganismo la capacidad de evadir la fagocitosis y causar la enfermedad sistémica. Los *pilis* y las adhesinas participan en la colonización de la orofaringe. El **lipopolisacárido y los glucopéptidos** de bajo peso molecular alteran la función ciliar y causan daño en el epitelio respiratorio. A continuación, los microorganismos por translocación a través de las células epiteliales, pueden ingresar al torrente circulatorio. La gravedad de la enfermedad sistémica se relaciona de forma inversa con la tasa de remoción del torrente circulatorio.

Diagnóstico

La infección por *H. influenzae* se establece por la recuperación del microorganismo por medio de cultivos, a partir de muestras clínicas. La identificación se establece mediante el uso de los factores V y X, o por la prueba de satelitismo, además de pruebas bioquímicas.

Tratamiento

El tratamiento de las infecciones causadas por *H. influenzae* no tipificable, tales como: otitis media, sinusitis y la exacerbación de enfermedad obstructiva crónica (EPOC), es de tipo empírico y se emplean agentes antimicrobianos orales, amoxicilina o trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) y de manera alternativa se puede emplear, claritromicina o azitromicina Alrededor de 30 a 40% de las cepas no tipificables son productoras de β-lactamasas son resistentes a la penicilina (ampicilina). Las infecciones causadas por las cepas ampicilina resistentes pueden tratarse con trimetoprim-sulfametoxazol, amoxicilina/ ácido clavulánico, azitromicina, claritromicina. Las fluoroquinolonas son muy activas contra *H. influenzae;* sin embargo, no se recomiendan para el tratamiento de niños y mujeres embarazadas, por su posible efecto en cartílago.

Chlamydia trachomatis

Características generales

Chlamydia trachomatis en un principio fue considerada virus, debido a su tamaño, ya que es un parásito intracelular obligado; sin embargo, posee una membrana interna y otra externa, semejante a las bacterias gramnegativas, contiene ácido desoxirribonucleico y ácido ribonucleico, posee ribosomas procariotas, sintetiza sus propias proteínas, ácidos nucleicos y lípidos, y es sensible a varios antimicrobianos. Esta bacteria presenta dos formas, una **forma infecciosa**, pequeña y adaptada para la persistencia extracelular, denominada **cuerpo elemental** (CE); y una **forma replicativa intracelular**, frágil y de mayor tamaño, denominada **cuerpo reticulado** (CR)**.** El CE es una forma inerte, desde el punto de vista metabólico. El ciclo inicia cuando el CE se fija a receptores no identificados en las superficies epiteliales. *C. trachomatis* ingresa a la célula dentro de una vacuola endocítica e inicia el proceso de conversión en CR replicativo. Los endosomas en donde se encuentran los CE se fusionan entre sí, pero no con los lisosomas. Conforme aumenta el número de CR, la membrana endosómica se fusiona y forma un cuerpo de inclusión, posterior a las 24 a 72 h, los CR se reorganizan y condensan para producir CE. La membrana endosómica se lisa o se fusiona con la membrana de la célula hospedera y descarga los CE para que infecten células adyacentes.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

C. trachomatis produce enfermedad en diferentes sitios anatómicos: conjuntivitis, enfermedad oculogenital, neumonía y linfogranuloma venéreo. Se disemina por secreciones y es una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes. El **tracoma** (queratoconjuntivitis crónica) es una enfermedad endémica en Oriente Medio, Norte de África e India. Esta infección afecta en especial a niños y constituye un reservorio importante de *C. trachomatis* en esas zonas endémicas. Las cepas de *C. trachomatis* asociadas a tracoma son los serotipos A, B, Ba y C. Es una enfermedad progresiva que lleva a la ceguera. La conjuntivitis de inclusión en adultos se presenta en sujetos de 18 y 30 años de edad, y es quizá precedida por una infección genital.

Síndromes

El **tracoma** y la **conjuntivitis de inclusión** son dos enfermedades del ojo, con sobreposición en sus manifestaciones clínicas. El tracoma es una infección crónica de los párpados, hay aumento de la vascularización de la conjuntiva corneal, retracción cicatricial grave de la córnea y deformación conjuntival. Puede haber pérdida de la vista 15 a 20 años después de iniciado el proceso infeccioso y como consecuencia de la retracción cicatricial recurrente de la córnea. La conjuntivitis de inclusión se presenta en el neonato como un exudado ocular mucopurulento abundante, entre los cinco y 25 días después del nacimiento. En los adultos la enfermedad es similar desde el punto de vista clínico, pero menos frecuente y puede acompañarse de una infección concomitante del aparato genital.

Relación hospedero-parásito

Bases moleculares de la patogénesis

Las clamidias tienen tropismo por las células del epitelio cilíndrico no ciliado, cuboidal y de transición que se encuentra en las mucosas de uretra, endocérvix, endometrio, trompas de Falopio, ano, recto, aparto respiratorio y conjuntiva. Una vez establecida la infección ocurre la liberación de citocinas proinflamatorias por las células epiteliales infectadas. El lipopolisacárido de clamidia quizá tiene una participación importante en la iniciación del proceso inflamatorio. Como consecuencia de esto se presenta la infiltración tisular temprana por leucocitos polimorfonucleares, seguida más tarde de linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y eosinófilos; si la infección progresa debido a falta de tratamiento o por falla del control inmunitario, entonces se forman agregados de linfocitos y macrófagos en la submucosa, que progresan a necrosis seguida de fibrosis y retracción cicatricial. Las secuelas crónicas del proceso inflamatorio progresivo con cicatrización observadas en el tracoma, son debidas a infecciones persistentes y recurrentes.

Diagnóstico

Se requiere la recolección de células epiteliales del sitio de infección, mediante un raspado conjuntival. Si bien se puede cultivar al microorganismo en células de McCoy, éste no es de uso sistemático. Se han desarrollado diversos métodos, que permiten realizar la determinación directa del microorganismo a partir de la muestra clínica, tales como la inmunofluorescencia directa o indirecta, amplificación del DNA por la reacción en cadena de la polimerasa y ensayos de hibridación, con sondas de RNA.

Tratamiento

Para el tratamiento del tracoma se recomienda el empleo de azitromicina y como tratamiento alterno el uso de doxiciclina o tetraciclina por tres semanas. En el caso de conjuntivitis de inclusión se recomienda doxiciclina, el tratamiento alternativo es eritromicina.

Pseudomonas aeruginosa

Características generales

Las especies del género *Pseudomonas* son bacterias filogenéticamente relacionadas, son ubicuas, de vida libre y son patógenos oportunistas. *Pseudomonas aeruginosa* es la especie patógena más frecuente en humanos. *P. aeruginosa* es un bacilo gramnegativo pequeño, no esporulado, aerobio, es móvil por la presencia de un flagelo polar**.** Más de 50% de los aislados clínicos producen piocianina, un pigmento azul verdoso que es útil para la identificación del microorganismo, *P. aeruginosa* es no fermentador y utiliza los hidratos de carbono a través del metabolismo respiratorio en el que el oxígeno actúa como aceptor de electrones. La detección de la citocromo oxidasa es útil para distinguirla de las enterobacterias.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

P. aeruginosa está ampliamente distribuida en la naturaleza, se encuentra en tierra, agua, plantas y animales incluyendo al humano. *P. aeruginosa* en ocasiones coloniza la piel, oído externo, aparato respiratorio superior e intestino delgado en sujetos sanos. La tasa de portador es baja, excepto en pacientes inmunocomprometidos, quienes han recibido terapia antimicrobiana, han estado expuestos al ambiente hospitalario o ambos. La colonización con *P. aeruginosa* con frecuencia conlleva el desarrollo de infección. La mayor parte de las infecciones por *P. aeruginosa* se adquieren a nivel nosocomial; se ha asociado a neumonía, infecciones urinarias y bacteriemias. Se han identificado diversas fuentes de infección a nivel nosocomial tales como: equipo respiratorio, soluciones de limpieza, desinfectantes, macetas, flores, vegetales, endoscopios y piscinas de fisioterapia.

Síndromes

Infecciones de oídos. *P. aeruginosa* siempre se encuentra en el canal auditivo externo, sobre todo en condiciones húmedas y en presencia de inflamación o maceración (oído del nadador). *P. aeruginosa* es el agente patógeno asociado con **otitis externa**, un proceso inflamatorio benigno que afecta el canal auditivo externo. Puede haber dolor o sólo presentar prurito, hay descarga purulenta, el dolor puede exaltarse por un tirón del pabellón de la oreja. El canal externo aparece edematoso y está lleno de detritos que no permiten la visualización de la membrana timpánica. *P. aeruginosa* en ocasiones penetra el epitelio del canal auditivo externo, en las uniones entre el hueso y el cartílago e invade tejido blando, este proceso es lento, pero destructivo. La **otitis externa maligna** es una enfermedad que se observa en los diabéticos y en ancianos, casi todos los casos de otitis externa maligna son causados por *P. aeruginosa*. Esta bacteria, puede invadir los tejidos subyacentes, producir daño en los pares craneales y en los huesos, así como poner en riesgo la vida del paciente.

Infecciones oculares. *P. aeruginosa* causa **queratitis bacteriana** o **úlcera en la córnea** y **endoftalmitis** en el ojo humano. La queratitis debida a *P. aeruginosa* puede ser el resultado de un traumatismo previo de la córnea, tal como abrasión por lentes de contacto, arañazo de la superficie ocular. La endoftalmitis por *P. aeruginosa* es una condición rápidamente progresiva y que pone en riesgo la pérdida de la visión, la cual requiere de un tratamiento inmediato.

P. aeruginosa puede ocasionar otros cuadros clínicos como infecciones del aparato respiratorio, bacteriemia, endocarditis, infecciones del sistema nervioso central, infecciones en huesos y articulaciones, infecciones de las vías urinarias e infecciones de la piel y tejidos blandos.

Relación hospedero-parásito

Bases moleculares de la patogénesis

La patogénesis de las enfermedad por *P. aeruginosa* es compleja, rara vez causa enfermedad en sujetos sanos, pero es altamente virulenta en personas con rotura de la barrera cutánea y de la mucosa (quemaduras, dermatitis, fibrosis quística, traumatismos penetrantes, cirugía), en pacientes con inmunosupresión (neutropenia, hipogammaglobulinemia, diabetes mellitus, cáncer, cateterizados, entre otros) y por trastorno de la biota bacteriana normal (terapia antimicrobiana de amplio espectro). *P. aeruginosa* tiene muchos factores de virulencia, entre los cuales se encuentran componentes estructurales, toxinas y enzimas.

P. aeruginosa se adhiere a las células del organismo hospedero mediante unas estructuras llamadas ***pili*** y por adhesinas no estructurales diferentes a los ***pili***. Los *pili* desempeñan una importante función en la adherencia a las células epiteliales, éstos tienen una estructura semejante a los de *Neisseria gonorrhoeae*.

La **neuraminidasa** permite la unión de los *pilis* a las células epiteliales, ya que elimina los residuos de ácido siálico.

La **cápsula** de polisacáridos o exopolisacárido mucoide, o cubierta de alginato o glucocálix permite la unión de la bacteria a las células epiteliales y a la mucina traqueobronquial, así como también le confiere protección contra la fagocitosis y a la acción de los aminoglucósidos.

La **elastasa**, la serina proteasa y la metaloproteasa de zinc actúan de forma sinérgica para degradar la elastina, ocasionando daño a los tejidos que contienen elastina, así como lesiones hemorrágicas que se asocian a las infecciones diseminadas por *P. aeruginosa*. En las infecciones agudas estas enzimas provocan daño tisular y diseminación del microorganismo, degradan componentes del complemento, inhiben la quimiotaxis y altera la función de los neutrófilos.

La **proteasa alcalina** participa en la destrucción tisular y en la diseminación del microorganismo.

La **fosfolipasa C** es una hemolisina termolábil que degrada lípidos y lecitina, lo que lleva a daño tisular.

El **lipopolisacárido** es un componente estructural del microorganismo y al igual que otros bacilos gramnegativos, el lípido A participa en varios de los efectos biológicos de la septicemia.

La **piocianina** cataliza la producción de superóxido y de peróxido de hidrógeno que ocasionan daño tisular, este pigmento estimula la liberación de interleucina 8 que incrementa la quimiotaxis de los neutrófilos.

La **exotoxina A** altera la síntesis de proteínas al inhibir la elongación de la cadena peptídica en las células epiteliales, de forma similar a la toxina diftérica de *Corynebacterium diphtheriae*. Ambas toxinas son desde el punto de vista estructural e inmunológico diferentes. Ésta participa en la dermatonecrosis presente en las quemaduras, en el daño corneal y en las infecciones oculares.

Las **exoenzimas S y T** poseen una actividad de ribosil-transferasa de difosfatos de adenosina (ADP), cuya función no es clara. Sin embargo, inducen daño en las células epiteliales, facilitando la diseminación del microorganismo, la invasión tisular y la necrosis.

Diagnóstico

El microorganismo es capaz de crecer en cualquier medio de cultivo, ya que no es desde el punto de vista nutricional un microorganismo exigente, puede crecer en agar-sangre y en agar-MacConkey. La identificación se realiza con base en su morfología colonial (pigmentación, olor) y prueba de citocromo oxidasa positiva. El cultivo microbiológico de muestras del canal auditivo externo o de muestras quirúrgicas son siempre positivos para *P. aeruginosa*.

Tratamiento

El tratamiento contra *P. aeruginosa* es complicado, debido a la presencia de resistencia intrínseca y adquirida. En la otitis externa maligna se recomienda el uso de imipenem, meropenem o ciprofloxacina, se requiere debridación quirúrgica. El tratamiento para la queratitis es tobramicina más piperacilina o ticarcilina, como tratamiento alterno se puede usar gotas de ciprofloxacina u ofloxacina. Para el tratamiento de endoftalmitis se emplea tobramicina más piperacilina o ticarcilina más antibiótico intravítreo, como tratamiento alterno se puede usar gotas de ciprofloxacina u ofloxacina más antibiótico intravítreo, se recomienda vitrectomía temprana.

P. aeruginosa posee una resistencia inherente a la gran mayoría de los antibióticos. Se han identificado numerosos mecanismos de resistencia, sin embargo, la mutación de las porinas constituye el principal mecanismo de resistencia. *P. aeruginosa* produce diferentes β-lactamasas que inactivan diversos antibióticos β-lactámicos.

Moraxella catarrhalis

Características generales

Moraxella catarrhalis es un diplococo gramnegativo en forma de riñón o grano de café, oxidasa positivo, aerobio estricto, es parte de la biota normal del aparato respiratorio superior, se reconoce como un agente causal de otitis media, sinusitis, bronquitis y bronconeumonía**.** Antes, el microorganismo se designó como *Micrococcus catarrhalis, Neisseria catarrhalis* y *Branhamella catarrhalis*. *M. catarrhalis* crece bien en agar sangre de carnero o agar chocolate, sus colonias se parecen a *Neisseria spp*., éstas pueden diferenciarse por pruebas bioquímicas, tales como: utilización de glucosa (negativa para *M. catarrhalis* y prueba de la DNAasa (positiva para *M. catarrhalis*).

Se han detectado anticuerpos contra las proteínas de membrana externa de *M. catarrhalis* en sueros de niños > 4 años; sin embargo, los aislados clínicos pueden sobrevivir en suero a pesar de la presencia de anticuerpos contra ésta y del complemento. La producción de anticuerpos bactericidas se observa después de una infección natural y reconocen una o más proteínas de membrana externa. Los anticuerpos contra el lipooligosacárido de *M. catarrhalis* confieren algún grado de protección. Estos constituyentes bacterianos y otros más se están estudiando para el desarrollo de vacunas.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

M. catarrhalis se aísla del aparato respiratorio superior o de saliva en 50% de los niños sanos a nivel escolar y en 7% de los adultos sanos. Por cultivo microbiológico convencional *M. catarrhalis* se aísla de muestras de esputo en 10% de pacientes con bronquitis crónica y en 25% de pacientes que tienen bronquiectasia en ausencia de infección aguda. Se informa variación estacional en el aislamiento del microorganismo a partir de muestras clínicas, con un pico a finales del invierno, inicio de la primavera y un pico pequeño a finales de verano, inicio de otoño. No se ha demostrado que el contacto directo contribuya a la adquisición de una infección adquirida en la comunidad; sin embargo, la diseminación a nivel nosocomial se documenta en ocasiones.

Síndromes

Otitis media y sinusitis. Se ha demostrado que *M. catarrhalis* ocupa el tercer lugar en aislamiento a partir de muestras de oído medio en niños con otitis media, siendo superada por S*treptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* no tipificable. Estudios recientes muestran que este microorganismo puede aislarse de senos paranasales en pacientes con sinusitis crónica.

Traqueobronquitis purulenta y neumonía. *M. catarrhalis* causa exacerbación aguda de la bronquitis crónica, traqueobronquitis y neumonía. La mayoría de las personas infectadas son mayores de 50 años de edad, tienen historial de tabaquismo y presentan enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); así como pacientes con cáncer pulmonar. En un estudio se encontró que 76% de los individuos con traqueobronquitis tenían EPOC (grave en muchos casos) y en la tercera parte de éstos con EPOC, tenían cáncer pulmonar; muchos con evidencia clínica de desnutrición.

Diagnóstico

M. catarrhalis crece bien en agar sangre de carnero. El diagnóstico se establece a partir del aislamiento del microorganismo en cultivo microbiológico, tinción de Gram, prueba de citocromo oxidasa, prueba de la DNAasa y no utilización de glucosa.

Tratamiento

El tratamiento antimicrobiano de la otitis media por *M. catarrhalis* se basa en el uso de amoxicilina/clavulanato; cefuroxima; TMP-SMX. La resistencia a penicilina apareció en aislados a mediados del decenio 1970-79 y en la actualidad en cerca de 94% de los aislados clínicos. La resistencia es mediada por dos β-lactamasas cercanamente relacionadas, denominadas BRO-1 y BRO-2, las cuales están presentes en 90 y 10% de los aislamientos con resistencia, respectivamente. Estas enzimas son activas contra la penicilina, ampicilina y la amoxicilina y poco activas contra las cefalosporinas, en especial de tercera generación; además se unen de manera ávida al ácido clavulánico y al sulbactam.

Neisseria gonorrhoeae

Características generales

Neisseria gonorrhoeae es un diplococo gramnegativo en forma de riñón o granos de café, citocromo oxidasa positivo, aerobio estricto, no móvil, no esporulado**,** utiliza glucosa pero no maltosa, sacarosa o lactosa, es DNAasa negativo**.** Es un microorganismo nutricionalmente exigente, lo que hace difícil su recuperación a partir de muestras clínicas.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

N. gonorrhoeae es el agente causal de la gonorrea en el humano, es la segunda causa de enfermedad de transmisión sexual, después de las infecciones por *Chlamydia trachomatis*. La incidencia máxima de la enfermedad se registra en el grupo de edad de 15 y 24 años. Se transmite sobre todo por contacto sexual, siendo las mujeres las que tienen una mayor probabilidad de adquirir la infección, después de un único contacto (50% *vs* 20% para los hombres). El principal reservorio de *N. gonorrhoeae* son los sujetos asintomáticos, siendo más frecuente en la mujer que en el hombre.

Síndromes

La **gonorrea ocular** en adultos es resultado de una autoinoculación a partir del aparato genital infectado. La inoculación de la conjuntiva produce **conjuntivitis purulenta aguda grave**. Esta infección puede producirse a cualquier edad. La infección resulta en un marcado edema, eritema y abundante descarga de secreción purulenta. La forma más grave es la **oftalmía neonatal gonocócica**, una enfermedad adquirida por el recién nacido al pasar por el canal del parto infectado por su madre. Esta enfermedad causa ceguera, hoy en día se previene con el empleo de gotas oftálmicas profilácticas al nacer el niño (nitrato de plata, eritromicina o tetraciclinas).

Relación hospedero-parásito

Bases moleculares de la patogénesis

N. gonorrhoeae posee un ***pili*** que se extiende desde la membrana plasmática hacia la membrana externa, el cual presenta variación de fase. La presencia de los *pilis* hace que el microorganismo se adhiera mejor a las células epiteliales no ciliadas, a la vez que le proporciona un mecanismo de resistencia ante la destrucción mediada por los neutrófilos, y son más virulentas que las cepas que no presentan *pili*. Los *pili* también son esenciales para la competencia genética y la transformación de *N. gonorrhoeae*, lo que le permite la transferencia horizontal de material genético.

Las **proteínas asociadas a la opacidad** (Opa) participan de manera importante en la adherencia a las células epiteliales, incluyendo células fagocíticas. Ciertas variantes de Opa promueven la invasión a células epiteliales, este efecto se ha asociado con la habilidad de unirse a fibronectina. Cada cepa de *N. gonorrhoeae* posee alrededor de 11 genes diferentes de Opa, pero sólo tres son expresados a la vez. *N. gonorrhoeae* suprime la activación y proliferación de los linfocitos T CD4+, por su unión a CEACAM 1.

En la membrana externa se localizan otras familias importantes de proteínas. Las **porinas**, un grupo de proteínas integrales en la membrana, que forman poros o canales que permiten el paso de nutrimentos al interior de la célula y la salida de productos de desecho. Las porinas son un blanco inmunológico para la producción de anticuerpos bactericidas y para la opsonización del microorganismo.

El **lipooligosacárido** de *N. gonorrhoeae* consiste de un lípido A y una región central de oligosacáridos; éste pierde la cadena lateral del polisacárido O. El lipooligosacárido posee una marcada actividad endotóxica y puede presentar variación antigénica.

Diagnóstico

Un rápido diagnóstico de la infección gonocócica ocular se realiza con tinción de Gram, en donde la detección de diplococos gramnegativos intracelulares en neutrófilos indica la presencia de *N. gonorrhoeae*. El cultivo microbiológico en agar-chocolate y la prueba de citocromo oxidasa positiva, la utilización de glucosa, no así maltosa, sacarosa y lactosa.

Tratamiento

Para el tratamiento de una conjuntivitis gonocócica en el adulto se recomienda el empleo de ceftriaxona, más lavado del ojo infectado con solución salina estéril. En el caso de infección neonatal gonocócica, se recomienda el uso de ceftriaxona. La penicilina se emplea para el tratamiento de gonorrea; sin embargo, en 1965, 42% de los aislados clínicos presentaron una baja resistencia a penicilina G, la concentración de la penicilina se empezó a elevar de manera gradual, y después la aparición de una β-lactamasa o por modificación de las proteínas de unión a penicilina, ésta dejo de emplearse. La resistencia a penicilina codificada en el cromosoma bacteriano también se relaciona con la resistencia a la tetraciclina, eritromicina y los aminoglucósidos. La resistencia a las fluoroquinolonas también se ha incrementado en Asia.

Preguntas de estímulo
1. ¿Cuáles son los agentes etiológicos más frecuentes de tejidos blandos que rodean a ojos?
2. ¿Cuáles son los factores de virulencia y mecanismo de acción de *S. aureus?*
3. ¿Cuáles son las infecciones oftálmicas causadas por *H. influenzae?*
4. ¿Cuál es el diagnóstico microbiológico de *H. influenzae?*
5. Ciclo de multiplicación de *C. trachomatis*.
6. Forma infectante de *C. trachomatis*.
7. ¿Cuál es la infección que *C. trachomatis* causa en ojos, y cuál su mecanismo de transmisión?
8. Características morfológicas de *P. aeruginosa.*
9. ¿Cuáles son las patologías causadas por *P. aeruginosa?*
10. Características morfológicas de *M. catarrhalis*.
11. Síndromes causados por *M. catarrhalis*.
12. Síndromes oculares causados por *N. gonorrhoeae.*

Bibliografía

Vogl DRW, Gray AM: *Anatomía para estudiantes*. Elsevier Churchill Livingstone. 1º ed. Elsevier 2007.

Fauci, Braunwald, Kasper, Hause, Longo, Jameson, Loscalzo: *Harrison, Principios de Medicina Interna*. 16ª ed. McGraw-Hill 2005.

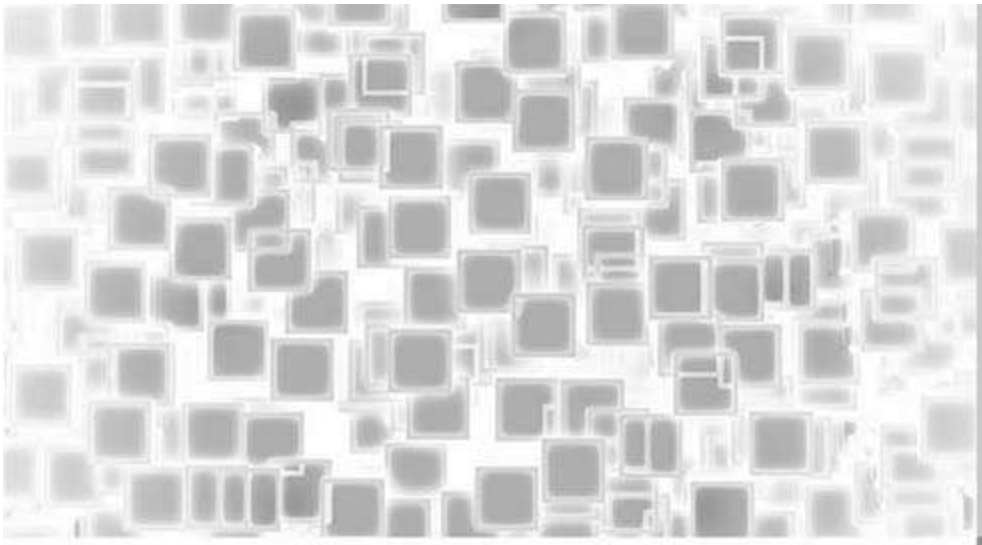
Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA: *Microbiología Médica* 2006. 5ª ed. Elsevier Mosby.

Gilligan H, Smiley L, Shapiro S: *Cases in Medical Microbiology and Infectious Diseases*. American Society for Microbiology. 3er ed. ASM Press, Washington, DC. 2003.

Janaway C, Travers P, Walport M, Shlomchik M: *Immunobiology*. 6th ed. New York, 2005.

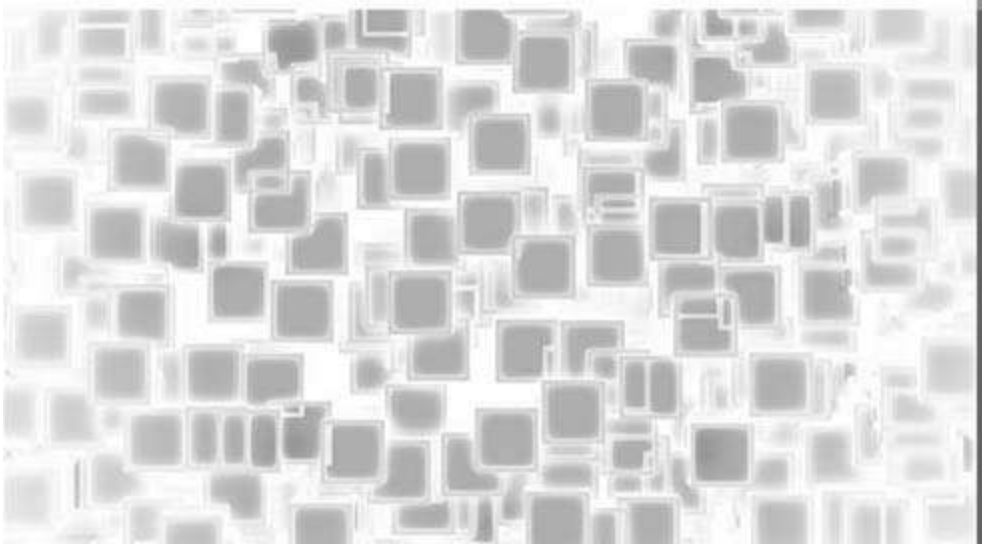
Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson: (Eds) *Harrison´s Principles of Internal Medicina.* USA 16th ed. McGraw-Hill 2005.

Salyers AA, Whitt DD: (Eds*): Bacterial Pathogenesis: A Molecular Approach*. USA. American Society for Microbiology. 2nd ed. ASM Press, Washington, DC. 2002.



Sección IV

Para integrarse



Capítulo 12 Biología celular y molecular de la patogenicidad bacteriana y su relación con el hospedero

Capítulo 13 Inmunología

Capítulo 14 Epidemiología y salud pública

Capítulo 15 Clínica

Capítulo 16 Medidas hospitalarias para el control de enfermedades infecciosas

Capítulo 17 Diagnóstico microbiológico de las enfermedades infecciosas

12 Biología celular y molecular de la patogenicidad bacteriana y su relación con el hospedero

Carmen Leticia Cruz Revilla

La aplicación de las técnicas de ingeniería genética al estudio de la patogenicidad bacteriana ha abierto un nuevo campo en el análisis de la virulencia a nivel molecular.

El conocimiento de las secuencias completas del genoma de importantes patógenos bacterianos y el desarrollo de técnicas de biología celular y molecular que permiten estudiar las interacciones entre los microorganismos y las células del hospedero han llevado a identificar nuevas funciones relacionadas con la patogenicidad o con la transmisión de enfermedades infecciosas.

Este conocimiento es de incalculable valor para el desarrollo de nuevos medicamentos, vacunas o métodos de diagnóstico necesarios para el control de las enfermedades.

Factores de virulencia bacterianos y sus mecanismos de acción

En términos microbiológicos, la patogenicidad es la capacidad que tiene un microorganismo para producir enfermedad, mientras que el término virulencia se suele usar para hacer referencia al grado de daño, mortalidad, o ambos, provocado por el patógeno. La virulencia evoluciona con base en los mecanismos de variación genética y selección natural, pero se acepta en forma general que la evolución del microorganismo patógeno se dirige de manera fundamental por la interacción con el hospedero y la producción de enfermedad.

Las bacterias de una misma especie pueden, según la cepa de que se trate, ser un componente de la flora normal o, por el contrario, producir distintas patologías. Esto se debe a la existencia de diversos factores de virulencia, que pueden expresarse, o no, según cada caso. Por otra parte, bacterias de diferente especie, a veces dan lugar a síndromes similares, debido a que los factores de virulencia pueden estar codificados desde el punto de vista genético tanto en cromosomas, fagos o en plásmidos y pueden ser transmitidos entre bacterias, tanto de la misma como de diferente especie.

Entre los factores de virulencia bacteriana controlados por los mecanismos antes mencionados están: producción de toxinas, capacidad de invasión y rasgos de adherencia-agregación bacteriana sobre el epitelio.

Uno de los microorganismos bacterianos más versátiles en los cuales se ha estudiado, caracterizado y descrito la relación entre los factores de virulencia y la patogenicidad es *Escherichia coli*. Esta bacteria forma parte de la microflora anaerobia facultativa del aparato intestinal tanto de hombres como de otros mamíferos. Por lo general *E. coli* y su hospedero viven en un mutualismo benéfico, el cual puede existir durante decenios a menos que ocurra un rompimiento de las barreras gastrointestinales naturales pudiéndose causar una peritonitis, por ejemplo. Sin embargo, existen numerosas clonas de *E. coli* altamente adaptadas que han adquirido la capacidad de generar virulencia en el hospedero. Esta virulencia está codificada a menudo en elementos genéticos móviles los cuales al movilizarse pueden afectar a otras cepas generando nuevas combinaciones de factores de virulencia. Sólo la combinación exitosa de factores de virulencia será capaz de generar un virotipo de *E. coli* que a su vez sea el causante de enfermedad en individuos sanos. La patogenicidad de *E. coli* en general, es tanto más virulenta cuantos más factores de virulencia distintos concurren en ella.

Esta bacteria puede ser un componente de la flora normal intestinal y urinaria, un virotipo enterotoxigénico (ETEC) al expresar alguna de las toxinas termoestable (STa o STb), termolábil (LT) o ambas, un virotipo enterohemorrágico por la expresión de unas toxinas similares a las que produce *Shigella* (EHEC) Stx1 y Stx2, un virotipo enteroinvasivo (EIEC) debido a la presencia de un locus asociado a invasividad *ial*, un virotipo enteropatogénico (EPEC) al expresar el gen *eae* intimina de adherencia y eliminación (A/E), un virotipo enteroagregativo (EAEC) y un virotipo de adherencia difusa (DAEC) por la capacidad que tienen estas últimas dos de unirse a células HEp-2

in vitro.

Dentro de los principales factores de virulencia de *E. coli* destacan en especial: la presencia de adhesinas que permiten su adhesión al epitelio intestinal y la producción y liberación de toxinas. Sin embargo, existen otros factores implicados en la invasividad y la virulencia como son: capacidad de estructurarse en biopelículas, presencia de flagelos, invasinas u otros como las islas de patogenicidad o PAI (grupos de genes agrupados en fragmentos de DNA en los cuales se codifican factores de virulencia).

Adhesinas y patogenicidad bacteriana

Como se mencionó antes, para que un microorganismo patógeno logre producir enfermedad en un individuo, además de las características del hospedero que pueden o no favorecer la instalación del cuadro infeccioso, la bacteria debe poseer una serie de factores de virulencia que sean capaces de vencer las defensas del hospedero.

La unión de los microorganismos al tejido del hospedero representa un paso crucial en la mayoría de las infecciones bacterianas e involucra de forma directa la interacción entre la superficie de la bacteria mediante sus adhesinas y su receptor localizado en el hospedero. Las adhesinas abarcan un amplio abanico de estructuras superficiales, de modo que no se limitan a fijar a la bacteria a un tejido y a favorecer su ingreso en las células de los lugares apropiados, sino que también desencadenan una serie de reacciones en el hospedero que son esenciales para el proceso patógeno. Si bien la unión de las bacterias a las células epiteliales es benéfica para la colonización bacteriana, la adhesión puede convertirse en un alto costo para la misma, ya que la unión al epitelio puede también estimular la activación del sistema inmune, lo cual facilitaría la eliminación bacteriana mediante la fagocitosis, por ejemplo.

Entre las adhesinas bacterianas más estudiadas se encuentran los *pili* o adhesinas fimbriales en los organismos gramnegativos. Sin embargo, un gran número de proteínas de adhesión de unión a monómeros han sido identificadas también en los microorganismos grampositivos.

Las adhesinas son, por lo general, glucoproteínas y lipoproteínas que tienen afinidad por azúcares como la manosa, las cuales funcionan como receptores. En general, los *pili* son apéndices de las bacterias que tienen entre 1 a 3 μm de largo y diámetros que fluctúan entre 2 y 8 nm.

Los *pili* se pueden clasificar con base en sus propiedades físicas, determinantes antigénicos, características de adhesión, características de las principales subunidades de proteínas que los conforman o por sus vías de ensamblaje.

Las bacterias gramnegativas poseen tres clases principales de *pili*, a) *pili* chaperona de usher (*pili* CU); b) *pilis* de aguja de secreción tipo III; c) *pilis* tipo IV. Todos ellos están formados por asociaciones no covalentes de subunidades de pilina dentro de estructuras poliméricas regulares. Una característica común de estos *pilis* es la capacidad que tienen de unirse a células eucariontes, las bacterias utilizan estas adhesinas para formar una asociación inicial con la célula hospedera, seguido de la cual ocurre una unión más íntima que le permite a la bacteria acercarse a la superficie de la célula hospedera. Se sabe que los pilis se unen a componentes de la matriz extracelular, al igual que a uniones de carbohidratos presentes en los receptores glucoproteicos. La especificidad en la unión a los receptores es muy importante, ya que esto determinará el tropismo y especificidad de una bacteria con su célula hospedera.

La vía de las chaperonas de usher es una de las vías más utilizadas por las bacterias gramnegativas para exponer los *pilis* en la superficie de la membrana externa. La biogénesis de este *pili* involucra a una proteína chaperona periplásmica y a una proteína

de membrana externa denominada usher, de aquí el nombre de *pili* CU. La chaperona periplásmica ayuda en el despliegue de las subunidades de los *pilis* en el periplasma y mantiene a las subunidades en un estado de ensamblaje polimérico formando complejos. La proteína usher recluta a estos complejos a la membrana externa, facilitando una polimerización ordenada mediante la adición de subunidades de pilina y también ayuda a la translocación de *pilus* a la superficie externa. Uno de los *pilis* tipo CU son los pilis asociados a la pielonefritis (*pilis* tipo P), estas adhesinas se expresan en cepas de *E. coli* uropatogénicas (UPEC) y gracias a estas adhesinas pueden colonizar el aparato urinario e infectar riñones. Estas propiedades adhesivas se encuentran codificadas por dos operones distintos, *fim* y *pap,* el operón *fim* codifica para un *pili* tipo 1 que expresa manosa y *pap* codifica para un *pili* tipo P. Si bien el operón *fim* está presente en todos los aislados de *E. coli*, el operón *pap* es parte de una isla de patogenicidad, la cual codifica a su vez para otros factores de virulencia tales como la hemolisina. Ambos tipos de *pilis* son estructuras heteropoliméricas compuestas por una subunidad mayor localizada en la base y varias subunidades proteicas menores en la parte distal. Cada adhesina está conformada por dos dominios, un dominio de pilina que le permite la co-polimerización y un segundo dominio formado por carbohidratos de unión a lectinas. Los factores de colonización expresados por las ETEC son ensamblados también mediante la vía chaperona de usher.

Al contrario de lo que ocurre con los *pilis* CU, los *pili* tipo IV se expresan en patógenos gramnegativos tales como *Neisseria spp., y Pseudomonas aeruginosa*, al igual que en grampositivos como *Clostridium perfringens* y *Streptococcus sanguis*. Las proteínas de pilina tipo IV son co-traduccionalmente translocadas a través de la membrana interna como prepilinas, después de lo cual en el interior de la membrana, la peptidasa prepilina reconoce y rompe una secuencia N-terminal conservada de la secuencia líder, con lo cual se libera un péptido maduro de pilina. Posterior a la liberación de estos monómeros de pilina, la fibra pilosa se ensambla en el periplasma mediante el requerimiento de ATPasa y otras cuatro proteínas adicionales de función desconocida, por último por medio de un poro de secreción localizado en la membrana externa ocurre la translocación del *pilus* a la superficie celular.

Las cepas EPEC poseen la habilidad de formar lesiones de adherencia y esfacelamiento en el epitelio intestinal. La habilidad de producir este tipo de lesiones se encuentra codificada en genes localizados en una isla de patogenicidad denominada locus de adherencia y esfacelamiento (LEE). Este locus codifica para una proteína de membrana externa de 94 kDa denominada intimina, cuya función es mediar la unión íntima de las cepas EPEC a las células epiteliales. Además existen otros factores de virulencia que se encuentran codificados en otros plásmidos, fuera del locus LEE. Las cepas EPEC poseen un plásmido de 70-100kb denominado EAF (plásmido de adherencia EPEC). Este plásmido codifica para un *pili* tipo IV denominado BFP, el cual media la adherencia entre bacterias y quizá la adherencia a células epiteliales. Existen dos tipos de cepas EPEC, un patotipo típico de EPEC (tEPEC) cuando las bacterias poseen el plásmido EAF y los genes *eae* para intimina; y un patotipo atípico de EPEC (aEPEC), cuando sólo se tiene el

locus LEE que media la producción de intimina.

En contraste con lo que ocurre en los *pilis* de las bacterias gramnegativas, los *pilis* de las bacterias grampositivas están compuestos por subunidades unidas covalentemente. Posterior a la secreción de unidades de pilina, mediante unas transpeptidasas denominadas sortasas, se unen los monómeros de pilina y transfieren los *pilis* a la pared celular de peptidoglucanos.

Algunos patógenos extracelulares como *Staphylococcus epidermidis*, expuestos al flujo sanguíneo, requieren una fuerte unión para iniciar la colonización. Esta unión específica ocurre mediante una proteína de fijación denominada SdrG presente en la superficie de *S. epidermidis*. SdrG es una apoproteína de la familia de proteínas de superficie bacteriana que median la interacción con la matriz extracelular del hospedero, llamadas MSCRAMMS (componentes de la superficie microbiana que reconocen moléculas adhesivas de matriz). Esta familia de adhesinas se encuentra implicada en la virulencia bacteriana. En *Staphylococcus aureus* se ha descrito también un mecanismo similar y hasta la fecha hay más de 20 tipos diferentes de MSCRAMMS, por lo que pudiera ser un modelo general de unión de adhesinas en bacterias del género *Staphylococcus*.

Función de las biopelículas en la infección

Muchas bacterias coexisten como agregados o como verdaderas comunidades relacionadas con una superficie determinada, a este tipo de agregaciones se les conoce como biopelículas en sus hábitats naturales. Una paso clave en la formación de éstas son las sustancias extracelulares poliméricas o exopolisacáridos. La matriz de biopelículas es capaz de embeber por completo a la célula bacteriana confiriéndole protección frente a la fagocitosis, previniéndola del reconocimiento por parte del sistema inmunológico o del efecto de diversos agentes antimicrobianos. Los exopolisacáridos bacterianos son moléculas muy sencillas, dos azúcares unidos y ramificados que no tienen capacidad de inducir una respuesta inmune. La producción de una capa de exopolisacáridos que envuelve a la superficie bacteriana, hace que el hospedero no lo reconozca con facilidad como algo extraño frente a lo que debería producir una respuesta inmune, por lo que la bacteria no es atacada, o al menos no lo es de forma eficiente. Por mucho tiempo se pensó que las biopelículas sólo estaban compuestas en su mayoría de polisacáridos; sin embargo, recientemente se demostró que se pueden encontrar cantidades significativas de proteínas, ácidos nucleicos y lípidos. Por ejemplo, las proteínas amiloides tales como fimbrias tipo curli en *Escherichia coli* y TASA en *Bacillus subtilis* se ha demostrado que son importantes componentes de las matrices de formación de biopelículas de estas bacterias. Si bien, las proteínas son a veces incluso más abundantes que los polisacáridos en los agregados celulares naturales, se desconoce mucho acerca de la función que desempeñan.

Pseudomonas aeruginosa se ha convertido en un organismo modelo para estudiar la formación de biopelículas bacterianas. Esta bacteria es un patógeno humano oportunista que causa infecciones mortales en pacientes inmunocomprometidos. *P. aeruginosa* produce al menos tres exopolisacáridos, alginato, Psl y Pel, todos ellos están involucrados en el desarrollo de biopelículas. Mientras que el alginato es el exopolisacárido importante en cepas mucoides, los exopolisacáridos Psl y Pel son fundamentales para la formación de las biopelículas en superficies tanto bióticas como abióticas. El análisis de carbohidratos indicó que Psl es un polisacárido rico en manosa y galactosa, mientras que Pel es rico en glucosa. Recientemente se demostró que Psl forma una estructura helicoidal en la superficie de *P. aeruginosa*. Se cree que estos exopolisacáridos funcionan como una estructura de andamio y protegen a las células bacterianas de las sustancias antimicrobianas.

Las biopelículas son la causa de infecciones recurrentes del aparato urinario por parte de cepas uropatogénicas de *E. coli*, infecciones de oído medio en niños causadas por *Haemophilus influenzae*, formación de placa bacteriana, gingivitis y periodontitis causada por biopelículas formadas por *Streptococcus eusobacterium* y de la infección pulmonar en pacientes con fibrosis quística causada por *Pseudomonas aeruginosa,* entre otras.

Flagelos y su función en la adherencia e invasión

Los flagelos son apéndices proteicos de locomoción. Están constituidos por tres partes: cuerpo basal, gancho y filamento. El cuerpo basal contiene una especie de motor reversible rotatorio y un aparato exportador proteico que es capaz de translocar los componentes flagelares y algunas proteínas virulentas bacterianas, mientras que el gancho y el filamento funcionan como uniones de tipo universal y hélice, respectivamente. Los flagelos filamentosos están hechos de una sola clase de subunidad proteica denominada flagelina y la agregación de cuatro de estos dominios proteicos forma una estructura cilíndrica hueca. Los primeros dos dominios forman el "core" del filamento y los otros dos forman dominios de región hipervariable. Dependiendo de la especie bacteriana la flagelina tiene una masa molecular variable y se requieren más de 50 genes para la formación y función del flagelo. Debido a que la síntesis y funcionamiento flagelar requiere de energía, la expresión de los genes flagelares se encuentra altamente regulada por las condiciones ambientales.

Los flagelos son estructuras esenciales en cuanto a la patogenicidad bacteriana, ya que no sólo las proveen de motilidad sino que: a) promueve la adhesión al actuar como adhesinas bacterianas, proporcionando la fuerza generadora de la motilidad, b) promueve la formación de biopelículas bacterianas ayudando a la supervivencia de la misma *in vivo*, c) transloca proteínas virulentas dentro de la célula hospedero por medio del sistemas de secreción tipo III y d) induce la respuesta proinflamatoria en el hospedero activando la respuesta inmune innata a través del receptor Toll tipo 5 (TLR-5).

Los flagelos pueden influir en la virulencia de muchas bacterias patogénicas, incrementando su adherencia, la colonización e invasión. Por ejemplo, en las EPEC se tiene bien caracterizado que los flagelos H2 y H6 purificados a partir de éstas son capaces de unirse a células HeLa. Las regiones altamente conservadas de flagelina en las ETEC pueden interactuar con la proteína A de secreción (EtpA) para mediar la adherencia y la colonización en el intestino. Además los anticuerpos en contra de la flagelina H48 o de la región conservada N-terminal inhiben de forma significativa la adherencia de cepas ETEC H1:O407 a células Caco-2. La importancia de los flagelos en la invasión de células epiteliales también se ha documentado en *Listeria monocytogenes*, ya que cepas no flageladas de esta bacteria disminuyen casi en cuatro veces su capacidad de invasión en células Caco-2.

Debido a las múltiples funciones que desempeñan los flagelos en la patogenicidad bacteriana y en la inmunogenicidad que generan, la flagelina se considera un buen candidato para utilizarse en vacunas y en el diagnóstico.

Toxinas y su relación con la patogenicidad

El aparato digestivo es uno de los ecosistemas que alberga el mayor número y la mayor variedad de bacterias. Entre ellos, ciertas bacterias han desarrollado varias estrategias, incluyendo la síntesis de factores de virulencia tales como toxinas, para interactuar con la mucosa intestinal, y son responsables de diversas patologías. Una gran variedad de toxinas bacterianas de diferentes tamaños, estructuras y modos de acción son capaces de interactuar con la mucosa gastrointestinal. Algunas toxinas, llamadas enterotoxinas, estimulan de forma directa la secreción de fluidos en los enterocitos o causan su muerte, mientras que otras toxinas pasan a través de la barrera intestinal y se difunden por la circulación general a los órganos o tejidos a distancia en los que operan.

Las toxinas pueden dividirse en dos grupos:

I. Endotoxinas. Las endotoxinas son lipopolisacáridos (LPS) que se encuentran en la membrana externa de la mayoría de las bacterias gramnegativas y cianobacterias. Los LPS son moléculas anfifílicas que comprenden tres regiones: el lípido A, la región del núcleo y una porción de polisacárido. La acción tóxica se adjudica a la porción lipídica Las endotoxinas son sustancias de diversa naturaleza ligadas a las bacterias, las cuales se liberan durante la multiplicación bacteriana o cuando ocurre lisis celular. Son menos estables al calor que las exotoxinas y por lo general no forman toxoides. Un ejemplo de esta son los lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias gramnegativas.

La presencia de endotoxinas en la sangre puede provocar fiebre alta, choque séptico e incluso la muerte como resultado de la alteración de funcionamiento orgánico o debido a una respuesta inflamatoria sistémica.

II. Exotoxinas. Son proteínas solubles y termolábiles que las bacterias liberan durante su desarrollo. Las exotoxinas, a su vez pueden dividirse en dos grupos:

1) Las citotoxinas bacterianas, son aquellas que lesionan las membranas de los eritrocitos y células blancas, produciendo hemólisis, necrosis y destrucción celular. Un ejemplo de este efecto son los que presentan los géneros *Clostridium, Staphylococcus* y *Streptococcus*.
2) Las toxinas proteicas de dos componentes, en la cuales uno de ellos está asociado con la adsorción a la superficie de una célula susceptible (específica) y sirve de fuente o canal para que el otro componente sea transferido a la membrana celular (mediante la formación de un túnel con canales hidrofílicos). Un ejemplo de esto es la toxina producida por el agente del cólera, en el cual componente B se une a los gangliósidos de la superficie celular para que la porción o componente A atraviese la membrana celular, produciéndose la diarrea profusa. También es una cualidad de las cepas de *E. coli* las cuales producen enterotoxinas.

Las *E. coli* EPEC/EHEC colonizan la mucosa tanto del intestino delgado como del grueso y causan las lesiones características de adherencia y esfacelamiento en el intestino. De manera experimental ha podido demostrarse que *E. coli* H7:O157 coloniza

el íleon terminal, ciego y colon, produciéndose lesiones que son determinantes para la producción de diarrea. En la patogénesis de la lesión principal que termina con necrosis del epitelio, rotura de los vasos sanguíneos y salida de sangre a la luz intestinal, participan de forma directa las toxinas STx.

Las toxinas se refieren como STx (*shiga-like-toxins*) o verotoxinas (VT, por su acción sobre las células vero *in vitro*) son de dos clases: STx1 y STx2. La STx1 se parece en su secuencia de aminoácidos, estructura y actividad a la toxina *Shiga* de *Shigella dysenteriae* tipo 1; del mismo modo la secuencia nucleotídica del gen que codifica para ella es prácticamente idéntica a la del gen que codifica para la toxina de *Shiga*. En el caso de la STx2 y sus variantes (STx2a, STx2b, STx2c y STx2e), aunque están de forma estructural, genética y funcional relacionadas con la STx1, sólo presentan una homología de secuencias en sus genes de 55 a 60%. Aunque éstas se consideran "*shiga-like toxins*", sus actividades biológicas no se neutralizan con un antisuero policlonal contra la toxina *Shiga*.

Aunque los dos tipos de toxinas son desde el punto de vista antigénico distintas, mantienen varias características comunes importantes: ambas son holotoxinas y están constituidas por una subunidad enzimática A (son toxinas de tipo A-B), unida en forma no covalente con un pentámero (cinco o seis subunidades) B, que se encargan de fijar la toxina a los receptores celulares compuestos de glucolípidos (globotriosilceramida, Gb3 que constituye el antígeno Pk, o Gb4). Ambas toxinas actúan como N-glucosidasas, altamente específicas, capaces de inhibir la síntesis proteica en los ribosomas eucariotas, al inactivar catalíticamente la subunidad ribosomal 60S y liberar un residuo específico de adenina en el rRNA 28S.

La actividad biológica de STx1 y STx2, así como de las diferentes variantes de esta última, resulta muy similar a la actividad de la toxina *Shiga*.

Como se mencionó, existe un vasto número de toxinas bacterianas que tienen sus blancos citosólicos en las células de los mamíferos, causando muerte deliberada de las células. En los últimos decenios se han identificado los blancos precisos de muchas toxinas y los modos de acción a nivel celular están mejor estudiados, en específico las que tienen como blanco a las proteínas de unión a GTP, como las GTPasas de bajo peso molecular de la subfamilia de las proteínas Rho. Recientemente se ha observado que las GTPasas Rho son reguladores celulares cruciales. Estas proteínas Rho tienen como función ser los "*switches* moleculares" en muchas vías de transducción de señales y, lo más importante, controlan el citoesqueleto de actina, siendo así los blancos comunes preferidos de las citotoxinas. Muchas citotoxinas son enzimas (ADP-ribosiltransferasas, glucosiltransferasas, proteasas, entre otras), que modifican los blancos eucarióticos de una manera catalítica, siendo así responsables de su gran potencia.

Estas toxinas tienen que cruzar las barreras lipídicas de las membranas para ejercer sus efectos. Existen distintos métodos de tráfico de toxinas, y el conocimiento preciso de ellos es de suma importancia para el desarrollo de agentes farmacológicos. La capacidad de formar poros en la membrana, crea un pasaje a través de la membrana por donde ejercer los efectos directos de las toxinas. Existen muchos ejemplos de proteínas

bacterianas que pueden penetrar por sí mismas la membrana formando poros, como la adenilato ciclasa de *Bordetella pertussis* y la enterotoxina α de *Staphylococcus*, mientras que otras toxinas como las de la difteria y carbunco, se unen a las membranas formando endosomas para su posterior entrada por endocitosis o como las proteínas tóxicas de *Shiga*, o la Pseudomonas exotoxina A, que parasitan la célula utilizando su propia maquinaria celular, uniéndose a receptores en la superficie celular y utilizando la vía de tráfico intracelular.

Por otro lado, los superantígenos bacterianos constituyen una larga familia de toxinas que comparten la capacidad de inducir una activación masiva del sistema inmunológico humano. Una de sus características es su capacidad de activar células T, éstas se unen de forma directa a MHC de clase II, sin necesidad de procesamiento.

Vías de secreción bacterianas

Las bacterias gramnegativas utilizan cinco vías de secreción distintas para transportar proteínas a través de su membrana; además de tres rutas de transporte a través de la membrana interna.

Una amplia variedad de patógenos entéricos, incluyendo miembros de géneros como *Shigella, Salmonella, Escherichia* o *Yersinia*, poseen genes que codifican para numerosas proteínas implicadas en un mecanismo de secreción de tipo III, en el que participan hasta 20 proteínas, citoplasmáticas o de la membrana interna o externa. Estas maquinarias complejas no sólo secretan sus proteínas a través de la envoltura bacteriana al medio, sino que este sistema especializado de secreción de proteínas es utilizado por algunas bacterias gramnegativas para secretar factores de virulencia de forma directa en las células del hospedero mamífero, utilizando al sistema de construcción del flagelo de las bacterias. Una vez dentro del citoplasma, estas moléculas efectoras bacterianas sirven para diferentes funciones, dependiendo de la estrategia utilizada por el respectivo patógeno. Las bacterias secretan un gran número de proteínas al medio extracelular entre las que se incluyen toxinas, adhesinas y diversas enzimas hidrolíticas que se requieren en diferentes aspectos del ciclo de vida bacteriano, como por ejemplo, en la biogénesis de organelos, la adquisición de nutrimentos y la expresión de factores de virulencia. A pesar del número, la diversidad y la amplia variedad de funciones que desempeñan las proteínas secretadas (proteólisis, hemólisis, citotoxicidad, reacciones de fosforilación, entre otras), éstas son translocadas utilizando un número limitado de mecanismos.

Las vías de secreción en las bacterias gramnegativas han sido clasificadas en cinco grupos principales: vías de secreción tipo I, II, III, IV (SST I, II, III, IV) y los autotransportadores. Dicha clasificación se basa en la naturaleza molecular de las maquinarias de transporte y las reacciones que éstas catalizan. Sin embargo, estos grupos se pueden aún subdividir en dos grandes clases dependiendo del mecanismo que se utilice para el transporte a través de la membrana plasmática: las vías Sec-dependientes, que utilizan el sistema de secreción denominado Sec, en el que las proteínas a secretarse presentan una secuencia señal o péptido líder o señal en el extremo amino terminal; y las Sec-independientes en las que los sustratos se pueden translocar de forma directa desde el citosol hasta el exterior celular sin que exista un intermediario periplásmico, ni una secuencia señal en el amino terminal.

Tanto el flagelo, como el translocón de secreción de moléculas efectoras, son sistemas complejos que requieren de más de 20 proteínas que se ensamblan en largas estructuras macromoleculares que atraviesan ambas membranas bacterianas; y en los sistemas de virulencia, también la membrana plasmática eucarionte. Es a través de dichos complejos macromoleculares que ocurre el proceso de secreción.

Los complejos secretores de los factores de virulencia han sido aislados y observados por microscopia electrónica en *Salmonella enterica*, *Shigella flexneri* y recientemente en *E. coli* enteropatógena. La similitud entre los componentes estructurales de estas maquinarias con el cuerpo basal del flagelo es notable, lo cual sugiere la existencia de un

mecanismo común de reconocimiento de sustrato y de exportación. Se ha propuesto que el aparato de exportación flagelar es el precursor evolutivo del sistema de secreción de virulencia.

Muchas bacterias gramnegativas patogénicas utilizan el sistema tipo II de secreción para secretar proteínas efectoras de forma directa en las células del hospedero y aunque sus funciones varían, siempre implica controlar las funciones de la célula hospedero de alguna manera, como parte de su estrategia de virulencia.

Las bacterias grampositivas también exportan proteínas cruciales para su supervivencia y proliferación en el caso de *Streptococcus pyogenes*, microorganismo grampositivo, éste secreta más de 40 proteínas como parte de su estrategia patogénica, mediante la vía de secreción general Sec.

Organización y regulación de los genes que codifican factores de virulencia: islas de patogenicidad

Un punto de vista fundamental en este tema es el que aportó el descubrimiento de las denominadas islas genómicas (GI), estas islas genómicas cuando portan genes implicados en la virulencia se denominan islas de patogenicidad (PAI). Las GI son elementos genéticos móviles, relativamente grandes (>10 kb) que se integran en el cromosoma o en plásmidos asociados a secuencias de tRNA. Se caracterizan por presentar secuencias repetitivas flanqueantes, diferente contenido en GpCs y de uso de codones; codifican para diferentes funciones, como la resistencia a antibióticos, así como con funciones relacionadas con factores de virulencia y por último contribuyen a introducir cambios rápidos en el potencial de virulencia.

La asociación de genes relacionados con la patogenicidad a elementos móviles del genoma como plásmidos o PAI, hace que la función de la transmisión horizontal, intercepas o interespecífica de genes de virulencia sea un hecho bastante frecuente en la naturaleza, con el potencial evolutivo añadido que implica respecto a que la transmisión fuera en exclusiva vertical. Los avances genómicos están poniendo de manifiesto cómo ciertas incorporaciones de fragmentos relativamente pequeños al genoma implican cambios importantes en las formas de vida bacteriana y en las interacciones bacteria-hospedero (simbiosis, comensalismo, patogenicidad) y son muchos los datos que apoyan la importancia de la transmisión horizontal en la evolución de los microorganismos patógenos.

A fin de entender la evolución de las bacterias patógenas en cuanto a la adquisición de genes de virulencia o de resistencia, se ha propuesto considerar que estos elementos son el resultado de la combinación de tres tipos de piezas: operativas (genes resistencia o virulencia), translocativas (secuencias inserción, recombinasas, entre otras) y dispersivas (plásmidos, GI, entre otros). Esta ganancia de piezas adicionales y los procesos selectivos aumentan las posibles interacciones futuras y por tanto, llevan hacia un rango de posibilidades adaptativas cada vez mayor de los nuevos patrones generados.

La transferencia horizontal de genes es un mecanismo importante para la evolución de los genomas microbianos. Las PAI al ser elementos genéticos móviles, contribuyen tanto al cambio rápido en el potencial de virulencia, como a la evolución del genoma por transferencia horizontal de genes en muchos patógenos bacterianos. Recientemente se han acumulado evidencias en donde se observa elementos equivalentes, es decir islas genómicas en especies no patogénicas.

Colonización y producción de lesiones en las microvellosidades intestinales

Las *E. coli* enteropatogénica y *E. coli* enterohemorrágica, aunque causan distintas enfermedades, comparten una característica que las distingue de otras *E. coli*, la cual es la habilidad de inducir reorganizaciones del sistema de microfilamentos para colonizar la superficie del epitelio intestinal, causando un reordenamiento sorprendente del

citoesqueleto y la adherencia a la superficie de las células intestinales en un proceso llamado "efecto de adherencia y eliminación" (*attaching and effacing effect*), llevando a la destrucción de las microvellosidades intestinales. Aunque *E. coli* no penetra en las células del hospedero, induce estas lesiones las cuales se caracterizan por microvellosidades destruidas y la formación de "pedestales" ricos en actina que sobresalen de la membrana apical y junto con las lesiones, induce la activación de la vía de transducción de señales del hospedero. Especies de *Listeria, Rickettsia, Burkholderia, Shigella* y *Mycobacterium* modifican la dinámica celular de actina del hospedero para facilitar sus movimientos en el citosol y para infectar células vecinas, evadiendo la respuesta inmune del hospedero y promoviendo su supervivencia intracelular.

El coordinador genético de todo este proceso es la isla de patogenicidad LEE, la cual es necesaria y suficiente para que ocurra este proceso. Como se mencionó antes LEE codifica para la adhesina de membrana llamada intimina la cual forma parte del aparato de secreción tipo III, esencial para la virulencia de muchos patógenos gramnegativos. Las proteínas secretadas (EspA, EspB y EspD), codificadas en el locus LEE interactúan con una proteína chaperona de secreción (CesA). La proteína EspA se polimeriza hasta formar un filamento extracelular tipo aguja, un dispositivo "en canal" o translocón, por el cual la bacteria puede inyectar de forma directa proteínas de virulencia en el citoplasma eucariótico.

Las *E. coli* enteropatogénicas se adhieren a través de la proteína bacterial de translocación Tir (el receptor a translocación de intimina) que se inserta en la membrana plasmática del hospedero y actúa como receptor de la proteína intimina de la membrana exterior bacterial. La proteína Tir translocada se une a una proteína adaptador denominada NcK, la cual recluta a la proteína de unión a actina. Este reclutamiento causa el reordenamiento del citoesqueleto para formar pedestales ricos en actina, el lugar de adherencia de la bacteria al hospedero.

Transducción de señales

La interacción entre bacterias patógenas y las células de mamífero puede resultar en una infección, seguida de la inflamación del tejido y el posible establecimiento de una enfermedad. El factor nuclear (NF)-kappaB (NF-κB) es parte de una familia de siete factores de transcripción relacionados que desempeña una función central en la respuesta inmune innata y en la adquirida, induciendo la expresión de genes que codifican para citocinas proinflamatorias, quimiocinas, moléculas de adhesión, reguladores de la apoptosis y en la respuesta al estrés; controlando una red de expresión de genes. Durante el curso de una infección causada por bacterias patógenas, la inhibición o activación de NF-κB bloquea o induce la producción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas, las cuales tienen como función principal reclutar macrófagos y polimorfonucleares en el sitio del daño tisular, para eliminar a la bacteria mediante fagocitosis.

La activación de NF-κB ocurre en respuesta a patógenos bacterianos como *Listeria monocytogenes, Mycobacterium boris, Neisseria gonorrhoeae, Shigella flexneri, Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enterica*, *Bordetella pertussis*, *Bartonella henselae* y *Rickettsia rickettsii*, la cual se asocia al desarrollo de la inmunidad protectora. Sin embargo, algunas bacterias patógenas (*Yersinia spp., Escherichia coli*, *Mycobacterium ulcerans* entre otras), pueden modular esta respuesta inmune al interferir en el funcionamiento de la célula eucariota por medio de: la transducción de señales reguladoras de la ruta de NF-κB a nivel de su interacción con una proteína inhibidora B (IB), mediante coactivadores transcripcionales, a nivel de DNA o en el complejo basal de transcripción.

Las rutas de transducción de señales que convergen en la activación del factor de transcripción NF-κB son importantes porque permiten a las células de los mamíferos desarrollar las respuestas inmunes innata y adquirida contra microorganismos patógenos. Algunas estructuras de la pared, ciertos factores de virulencia solubles de bacterias patógenas o ambas pueden activar o inhibir una reacción inflamatoria, debido a su potencialidad para activar o bloquear a NF-κB, respectivamente. Es interesante que el número de bacterias que activan a NF-κB y promueven una reacción inflamatoria sea mayor al de bacterias que lo inhiben. La activación de NF-κB por estas bacterias induce también un mecanismo antiapoptótico que prolonga la vida de la célula, lo que representa una ventaja para su supervivencia intracelular y su posible diseminación, dentro de los macrófagos a otros lugares del organismo.

En contraste, la inhibición de NF-κB da lugar a una liberación reducida de citocinas proinflamatorias, como el TNF y, en algunos casos, a un aumento en la apoptosis de la célula hospedero; ambos fenómenos pueden ser de utilidad a la bacteria para evitar la respuesta inmune, aunque la desventaja es que este mecanismo no les permite colonizar otros tejidos del organismo.

Se han identificado tres rutas de transducción, dependientes de la activación de proteínas receptoras que promueven la translocación de NF-κB del citoplasma al núcleo. La primera ruta que activa a NF-κB, por medio del complejo *IkappaB kinase* (IKK), está

localizada sólo en los linfocitos T e involucra al receptor de células T (TCR). En diversos tipos celulares, como los macrófagos, la segunda de estas rutas se activa por la interacción de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) e interleucina-1) con proteínas pertenecientes a la superfamilia de los receptores de TNFα (TNFR). La tercer ruta de transducción se activa cuando las proteínas de las superfamilias de receptores tipo Toll (TLR)/IL-1R reconocen diferentes patrones moleculares asociados con patógenos (PAMPs).

Algunos ejemplos de bacterias que inhiben a NF-κB son: *Yersinia spp.,* que incluye tres especies patógenas para roedores y humanos, *Y. pestis* que es el agente etiológico de la peste, *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* que causan síndromes gastrointestinales, linfoadenitis y septicemia. La mayoría de las infecciones del aparato urinario (IAU) se deben a infecciones ascendentes de la vejiga (cistitis) ocasionadas por cepas de *E. coli* uropatogénicas (UPEC) que expresan estructuras fibrosas (*pili* tipo 1) capaces de unirse a proteínas manosiladas de la célula hospedera. Las UPEC inducen una respuesta apoptótica en las células uroteliales mediante el componente FimH del *pili* tipo 1. Esta respuesta es más intensa debido a un factor de virulencia no identificado que inhibe la actividad de NF-κB. El bloqueo de NF-κB, ocasiona que las UPEC alteren la expresión de citocinas proinflamatorias, lo que reduce la infiltración de neutrófilos y la fagocitosis del patógeno.

Citoesqueleto y su relación con factores de virulencia bacterianos

Varios patógenos entéricos, al igual que otras bacterias que infectan células epiteliales, inducen trastornos en la célula blanco hospedero para facilitar la internalización bacteriana.

El proceso de invasión del patógeno involucra el acoplamiento de los receptores de la superficie celular y la manipulación de las vías de señalización del hospedero y el remodelamiento del citoesqueleto. Se han descrito en general dos formas de inducir la entrada del patógeno: el mecanismo de cierre de cremallera y el mecanismo de activación. En el mecanismo de cierre de cremallera, las proteínas bacterianas de superficie se unen a receptores tales como las integrinas en la superficie de la célula hospedero. Lo que induce las vías de señalización para la remodelación del citoesqueleto. A medida que más moléculas de la superficie bacteriana interactúan con los receptores de la célula hospedero, la membrana plasmática de la célula hospedero envuelve a la bacteria por completo. En el mecanismo de disparo, la bacteria patógena inyecta proteínas "efectoras" en la célula hospedero. Estas proteínas tienen la capacidad de manipular la dinámica del citoesqueleto mediante la vía de señalización endocítica, lo que genera la extensión de la membrana que engulle a la bacteria en un proceso que se asemeja a la macropinocitosis.

La bacteria *Listeria monocytogenes* es una bacteria grampositiva que se encuentra en el suelo y en el agua, y puede transmitirse a los seres humanos a través de alimentos pocos cocidos y sin pasteurizar, lo que causa síntomas de tipo gripe o trastornos gastrointestinales, hasta llegar a infecciones durante el embarazo que pueden causar

abortos, muertes previas al nacimiento, nacimientos prematuros o infecciones en los recién nacidos.

Se ha descrito que *Listeria* invade a las células por endocitosis mediante la activación de la maquinaria celular que transporta virus, moléculas pequeñas y proteínas. Una vez que ha entrado de forma segura a la célula, puede replicarse y continuar el proceso infeccioso. Así *Listeria,* tiene la capacidad de poder invadir células no fagocíticas. *Listeria* se adueña de la maquinaria celular de transporte para invadir el sistema inmunitario del cuerpo, y como muchos patógenos, explota las moléculas utilizadas por la célula para otras funciones. El uso que *Listeria* hace de la endocitosis mediada por receptor para infectar hospederos, sugiere que otras bacterias podrían explotar el mismo mecanismo para lograr entrar en células no fagocíticas, como las células epiteliales. Se sabe que las células utilizan moléculas pegajosas llamadas E-caderinas para adherirse entre sí. Dentro de las células epiteliales, las moléculas de E-caderina se anclan al citoesqueleto de la célula, controlando la forma y la plasticidad de la misma. Dentro de la célula epitelial, el extremo terminal de E-caderina se une a una proteína llamada α-catenina que recluta a otras proteínas para estimular el ensamblaje y desensamblaje de los filamentos de actinia, lo cual es crítico para la adherencia entre las células epiteliales. Una proteína semejante a ésta localizada en la superficie de *Listeria* se une a E-caderina, lo que le permite a la bacteria invadir las células epiteliales humanas. La proteína activa el citoesqueleto de la célula para rodear a las bacterias. Una vez que la bacteria está encerrada, ésta entra a la célula. Dentro de la célula, *Listeria* se protege contra productos antibacterianos y después se disemina de manera clandestina a las células cercanas, logrando así su propósito de infectar a la célula hospedero.

Bibliografía

Aktories K, Barbieri J.T:. 2005. Bacterial cytotoxins: targeting eukaryotic switches. Nature Reviews Microbiology, 2005;3(5):397-410.

Alto N.M, Shao F., Lazar C.S. et al.:, Brost R.L., Chua G., Matto S., McMahon S.A., Ghos P., Hughes T.R., Boone C., Dixon J.E. 2006. Identification of a bacterial type III effector family with G protein mimicry functions. Cell 2006;124: 133-–145.

Brasier A.R:. 2006. The NF-kappaB regulatory network. Cardiovasc Toxicol, 2006;6(2):111-130.

Bueno C., Criado G., McCormick J.K., Madrenas J. T:. 2007. Cell signallingsignaling induced by bacterial superantigens. Chem Immunol Allergy, 2007;93:161-180.

Dobrindt U., Hochhut B., Hentschel U., Hacker J:. 2004. Genomic islands in pathogenic and environmental microorganisms. Nature Rev Microbiology, 2004;2(5):414-424.

Duan Q., Zhou M., Zhu L., Zhu G:. 2013. Flagella and bacterial pathogenicity. J. Basic Microbiol, 2013;53: 1-–8.

Dunn J.D,. and R.H.Valdivia RH:. 2010. Uncivil engineers: Chlamydia, Salmonella and Shigella alter cytoskeleton architecture to invade epithelial cells. Future Microbiol, 2010;5(8):1219-1232.

Hochhut B., Dobrindt U., Hacker J:. 2005. Pathogenicity islands and their role in bacterial virulence and survival. Contrib Microbiol 2005;12: 234-254.

Hofmann C.M., Anderson J.M., Marchant R.E:. 2012. Targeted delivery of vancomycin to Staphylococcus epidermidis biofilms using a fibrinogen-derived peptide. J Biomed Mater Res Part A 100a: 2012;2517-–2525.

Kaper J.B., Nataro J.P., Mobley H.L.T:. 2004. Pathogenic *Escherichia coli*. Nature Rev Microbiol, 2004;2:

123-–140.

Kline K., Fâlker S., Dahlberg S., Normark S., Henriques Normark B:. 2009. Bacterial adhesins in Host-Microbe Interactions. Cell Host and Microbe, 2009;5: 580-592.

Oh J., Kang M., An B., Shin E., Kim E., Kim Y., Kwon Y:. 2012. Prevalence and characteristics of intimin-producing *Escherichia coli* strains isolated from healthy chickens in Korea 2012. Poultry Science 2012;91: 2438-2443.

Popoff, M.R:. 2011. Multifaceted interactions of bacterial toxins with the gastrointestinal mucosa. Future Microbiology, 2011;6(7): 763-797.

Rodríguez- E.I, Hardwidge P.R, Nombela C., *et al.: Cid V.J., Finlay B., Molina M.* 2005. Enteropathogenic *Escherichia coli* type III effectors alter cytoskeletal function and signalling in *Saccharomyces cerevisiae*. Microbiology, 2005;151: 2933-–2945.

Stevens J.M., Galyov E.E., Stevens M.P:. 2006. Actin-dependent movement of bacterial pathogens. Nature Reviews Microbiology, 2006;151(Pt 9): 2933-2945.

Tieri P., Termanini A., Bellavista E, *et al.: Salvioli S., Capri M., Franceschi C.* 2012. Charting the NF-κB Pathway Interactome Map. PLoS One, 2012;7(3): e32678. Published online 2012 March 5. doi:10.1371/journal.pone.0032678.

Toyofuku M., Roschitzki B., Riedel K., Eberl L:. 2012. Identification of Proteins Associated with the *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Extracellular Matrix. J. Proteome Res, 2012;11:, 4906-−4915.

Veiga E,. and P. Cossart P:. 2006. The role of clathrin-dependent endocytosis in bacterial internalization. TRENDS in Cell Biology, 2006;16(10): 499-504.

Wai S.N., Lindmark B., Söderblom T., *et al.: Takade A., Westermark M., Oscarsson J., Jass J., Richter-Dahlfors A., Yoshimitsu Y., Uhlin B.E.* 2003. Vesicle-mediated export and assembly of pore-forming oligomers of the enterobacterial ClyA cytotoxin. Cell, 2003;115(1): 25-–35.

Yip C.K., Finlay B.B., Strynadka N.C.J:. 2005. Structural characterization of a type III secretion system filament protein in complex with its chaperone. Nature Struct Mol Biol, 2005;12: 75-–81.

Inmunología

13

Ana María Castro ■ Andrea A. Toledo Rojas

Introducción

La inmunología es una ciencia relativamente nueva. Su origen en general se atribuye a Edward Jenner, quien en 1776, descubrió que el virus *cowpox,* agente causal de la viruela en ganado bovino, protegía a los humanos contra la infección por el virus de la viruela (*smallpox*). Jenner denominó a este procedimiento vacunación, término que se sigue empleando para nombrar la inoculación de individuos sanos con microorganismos (atenuados o inactivados) causantes de enfermedades e inducir protección contra esas enfermedades.

La respuesta inmunológica incluye dos fases interdependientes, pero mutuamente complementarias **respuesta inmune innata** y **respuesta inmune adaptativa**, esta complementariedad permite la eliminación eficiente del agente infeccioso y el establecimiento de un estado de protección específico a través de la memoria inmunológica.

Respuesta inmune innata

La inmunidad innata o natural es aquella que no necesita un contacto previo con el antígeno para responder, protege desde el primer contacto con el antígeno, por lo tanto es una respuesta inmune inespecífica y no deja memoria inmunológica.

Los principales componentes de esta respuesta inmune, incluyen barreras naturales como piel y mucosas; células como las asesinas naturales (NK), fagocitos (mononucleares y polimorfonucleares), células dendríticas; en algunos epitelios mecanismos de defensa ciliares; proteínas sanguíneas incluyendo miembros del sistema del complemento, entre otros. Estudios recientes han demostrado que la respuesta inmune innata tiene la capacidad de discriminar lo "propio" de patógenos.

Esta discriminación se basa en la existencia de una línea germinal que codifica para un **patrón de receptores de reconocimiento** (**PRR)**, los cuales son capaces de detectar patógenos externos desencadenando una respuesta rápida contra ellos.

Los PRR reconocen componentes microbianos denominados **patrones moleculares asociados a patógenos** (**PAMP)** que desempeñan una función crucial en la patogénesis, supervivencia y replicación microbiana; están ubicados como moléculas solubles o en la superficie celular de monocitos/macrófagos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, células cebadas, dendríticas, asesinas naturales, células B, epiteliales, renales, hepáticas y endoteliales. Se considera que existen entre 10^2 a 10^3 PRR diferentes, agrupados en familias, las más importantes son:

Los **receptores tipo Toll** (**TLR**), de los que se han identificado 11 variedades en el humano, las lectinas tipo C (CTL), los receptores carroñeros o de señales (SR) y los receptores que reconocen productos de activación del sistema del complemento (CR).

La unión PAMP-PRR da lugar a la activación de la célula hospedera y genera cambios fisiológicos según el tipo de célula como son: incremento en el metabolismo celular, mayor consumo de oxígeno, secreción de mediadores proinflamatorios y reguladores como citocinas, quimiocinas, histamina, prostaglandinas, leucotrienos; microbicidas (defensinas, catelicidinas); expresión en la superficie celular de moléculas que participan en su movilidad (selectinas, integrinas) y moléculas que participan en la inducción de la respuesta inmunitaria adaptativa como son moléculas presentadoras clase I y II y de coestimulación CD80, CD86, CD40.

Los TLRs son un conjunto de glucoproteínas transmembranales muy conservadas a lo largo de la escala evolutiva y al parecer funcionan sólo como receptores de señales, capaces de inducir moléculas coestimuladoras que pueden provocar el inicio de una respuesta inmune de tipo adaptativo. Hasta el momento se han identificado y descrito 12 receptores tipo TLR en mamíferos, de los cuales 11 han sido detectados en humanos (TLR1-11).

Los TLRs están constituidos por dos regiones, una proteica transmembranal con regiones extracelulares repetidas (ricas en leucinas) y por un dominio citoplasmático con homología para el receptor de la interleucina 1 (IL-1), razón por la cual se le reconoce como dominio TIR (Toll/IL-1R). Los TLRs pueden reconocer una gran variedad de

componentes, la mayoría de ellos de bacterias, virus y de algunos parásitos. Una alta proporción de estos receptores se encuentran como homodímeros con excepción del TLR2 el cual puede formar heterodímeros ya sea con TLR1 o con TLR6. Los homodímeros y heterodímeros de TLR2 se localizan en la superficie celular de leucocitos al igual que el TLR1, TLR4, TLR5 y TLR6; sin embargo, TLR3 y los TLR7, TLR8 y TLR9 se localizan endosómicamente, permitiendo el reconocimiento de ácidos nucleicos intracelulares. La contribución de los diferentes TLRs depende del sitio de infección y del patógeno, por ejemplo el TLR2 presenta propiedades antibacteriales, ya que en combinación con el TLR1 reconoce lipopéptidos triacilados, o en combinación con el TLR6 reconoce lipopéptidos diacilados y ácido lipoteicoico de bacterias grampositivas. El TLR2 se expresa en la superficie celular y dentro del endosoma de las células presentadoras de antígenos tales como monocitos, macrófagos y células dendríticas. Uno de los TLRs más caracterizados es el TLR4 el cual participa en la interacción con los lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias gramnegativas, mananos de hongos, fosfolípidos de parásitos, proteínas virales y proteínas de choque térmico del hospedero. Al respecto del reconocimiento de bacterias gramnegativas el LPS se une a un factor soluble (proteína de unión a LPS) en el suero y a continuación es transferido a las células blanco (macrófagos). Los macrófagos expresan en su superficie celular la molécula fosfatidil-inositol (denominados grupos de diferenciación CD14), la cual puede capturar y retener al LPS y con ello se activa el TLR4.

La flagelina componente del flagelo bacteriano, se une al TLR5 y puede inducir la respuesta inmune en mucosas al interaccionar con células epiteliales o macrófagos de intestino. Si bien la flagelina es una proteína, su estructura de aminoácidos está altamente conservada, sugiriendo que actúa como blanco en el reconocimiento inmune innato. La expresión de TLR5 se encuentra en las partes del cuerpo que son susceptibles al ataque de bacterias flageladas, como son el aparato digestivo, urinario y respiratorio. En el caso de epitelio intestinal el TLR5 sólo se expresa en la membrana baso lateral y no en la cara apical de las células, éste también se expresa en células dendríticas que residen en mucosa.

Los ácidos nucleicos también son reconocidos por los TLRs, se sabe que el DNA bacteriano es un potente adyuvante inmune. Su actividad adyuvante es dependiente de los motivos CpG no metilados, abundantes en el DNA bacteriano, lo que les permite ser reconocidos por el TLR9. Si bien la diversidad de los TLRs no es muy grande, reconocen un amplio rango de microorganismos patógenos y desempeñan una función muy importante en la inmunidad innata, debido a su participación en la defensa del hospedero en los primeros pasos de la respuesta inflamatoria. Una de las primeras vías de activación y señalización de los TLRs consiste en la síntesis de citocinas y quimiocinas inflamatorias como la IL-1β, IL-6, IL-8, IL12 y TNFα.

La respuesta inmune innata se inicia con una primera fase de reconocimiento cuando el hospedero se encuentra con un elemento extraño. Se han descrito varios mecanismos por medio de los cuales ocurre el proceso de reconocimiento de virus, bacterias y otros patógenos por parte de la respuesta inmune innata. Según la magnitud del estímulo, esta

respuesta se manifiesta a nivel local o sistémico. En el primer caso se muestra como un proceso inflamatorio con vasodilatación, edema, eritema, dolor y en ocasiones pérdida de la función. La manifestación sistémica se caracteriza por incremento en la temperatura, malestar general, leucocitosis, presencia sérica de proteínas de fase aguda, factor de necrosis tumoral, entre otros.

Componentes de la respuesta inmune innata

Barreras

Piel: epitelio que cubre el cuerpo humano y a través del cual establece contacto con el mundo exterior. Su función en la protección está relacionado con la continuidad de la monocapa de células que forman la piel, con el pH ácido (producto de secreciones glandulares) y con la constate eliminación de células epiteliales.

Mucosas: epitelio que recubre las cavidades internas, a través del cual se establece contacto del exterior con el interior del cuerpo. Las mucosas forman parte del sistema inmune de mucosas (SIM), cubre 900 m^2 de superficie corporal, es el área más grande del cuerpo, interacciona con la gran mayoría de microorganismos y antígenos solubles, aún más que la piel. Dentro del SIM están las mucosas de aparato gastrointestinal, aparato respiratorio, aparato genitourinario, oído, ojo, glándula mamaria. Su función en la protección se debe a: la continuidad de la monocapa del epitelio, presencia de moco, inmunoglobulina A (IgA), enzimas como lisozima y lactoferrina, al movimiento ciliar (aparato respiratorio) y peristalsis (aparato digestivo).

Células que participan en la respuesta inmune innata

La línea **fagocítica mononuclear**, incluye monocitos, presentes en sangre y macrófagos presentes en tejidos. Como parte de su función fagocítica, está la presentación de antígenos, clave en la inducción de respuesta inmune adaptativa. A través de la fagocitosis (también la realizan los neutrófilos), los agentes infecciosos se ponen en contacto con estas células a través de la interacción PAMP-PRR directamente o por medio de moléculas opsonizantes (anticuerpos y moléculas del complemento) que sirven de puente entre el fagocito y los microorganismos. Una vez en el interior de la célula, los microorganismos quedan dentro del fagosoma que al fusionarse con vesículas lisosomales se transforman en vesículas fagolisosomales, donde a gracias a las enzimas vertidas por los lisosomas, destruyen al agente infeccioso. Además de enzimas lisosomales los macrófagos contienen metabolitos reactivos del oxígeno: iones superóxido, peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilo; también contienen óxido nítrico. Como se mencionó antes, la función de los fagocitos es eliminar partículas, así como agentes infecciosos

Las bacterias pueden reconocerse debido a que los componentes lipídicos de estas son diferentes a los de las células de mamíferos. Los fagocitos tienen PRR en su superficie que les permite reconocer lípidos extraños, en particular aquellos que se derivan de bacterias gramnegativas denominados lipopolisacáridos, éstos como se mencionó con anterioridad son reconocidos por los CD14 presentes en los macrófagos, los cuales retienen el LPS y activan el TLR4, con lo cual el macrófago sintetiza un sinnúmero de proteínas incluyendo a citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF), interleucinas 1β, IL-6, IL-10; IL-12 e IL-15. Los fagocitos activados también secretan quimiocinas (proteínas de pequeño tamaño que tiene capacidad de inducir quimiotaxis de diferentes células) que funcionan como reclutadores de monocitos y neutrófilos que se encuentran en sangre, llegando éstos al sitio de inflamación. Los lípidos bacterianos también pueden reconocerse por otro sistema proteico que se encuentra en el plasma denominado complemento, el cual participa en la eliminación directa de las bacterias además de generar péptidos mediadores que contribuyen a generar una reacción de inflamación protectora.

Dentro de los **fagocitos polimorfonucleares** están los **neutrófilos** que se considera la primera línea de defensa ante las infecciones bacterianas. Los neutrófilos se encuentran en torrente sanguíneo, pero durante el proceso inflamatorio, en particular inducido por bacterias, se libera interleucina 8 (IL-8) e interferón gamma (INFγ) que forman parte de un gradiente de sustancias quimioatractantes para neutrófilos lo que favorece la salida de estas células de vasos sanguíneos y se dirijan al lugar de la infección.

Células dendríticas, participan como enlace entre la inmunidad innata y la adaptativa, ya que participan en la presentación de antígenos. Se encuentran en tejido linfoide asociado a mucosas (TLAM). La interacción PAMP-PRR, activa a estas células e induce la liberación de citocinas que intervienen tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa.

Células asesinas naturales (NK), tienen funciones proapoptóticas y de producción de

citocinas. La señal de apoptosis requiere de la interacción con la célula blanco, lo cual lleva a la muerte a dicha célula.

Las **células cebadas**, se encuentran en TLAM y en tejido conectivo cercano a vasos sanguíneos, participan en la inmunidad innata, son activadas por la interacción PAMP-PRR, así como por moléculas del complemento denominadas anafilotoxinas (C4a, C3a y C5a). Esta interacción permite la salida de gránulos citoplasmáticos que contienen sustancias vasoactivas preformadas (histamina, serotonina, heparina) y la síntesis de otros factores como citocinas, quimiocinas, leucotrienos, factor activador de las plaquetas (FAP), entre otros. Estos mediadores participan en la inducción de la inflamación local, que en general es benéfica para el hospedero.

En la respuesta inmune innata también participa el **complemento**, formado por moléculas solubles presentes en el plasma. Este sistema se puede activar por tres vías: clásica, alterna y de las lectinas. El resultado final de la activación del complemento, es la formación de un poro transmembranal citolítico denominado complejo de ataque a la membrana (*membrane attack complex*, [MAC]), dando como resultado la lisis de la célula blanco.

Como parte de la activación del complemento se liberan moléculas relevantes tanto en la protección como en la patología, dentro de los más notables están los efectos opsonizantes de C3b y su producto iC3b, al servir como enlace entre la partícula de activación y sus receptores de fagocitosis (como CR3). Otras moléculas liberadas son las anafilotoxinas C4a, C3a y C5a, siendo este último un factor quimioatractante para leucocitos.

Respuesta inmune adaptativa

La respuesta inmune adaptativa se presenta posterior a la exposición a un agente patógeno y su interacción con células presentadoras de antígenos. Puede ser de dos tipos **humoral** mediada por linfocitos B (LB) CD19+ provenientes de médula ósea, los cuales reconocen a antígenos a través de receptores de superficie de células B (*B-cell receptor*, [BCR]) y **celular** mediada por linfocitos T (LT) CD3+ que maduran en timo, reconocen a los antígenos a través de receptores de membrana de células T (*T-cell*, *receptor*, [TCR]). Esta respuesta es **específica**, tiene **memoria**, esto es que después del primer contacto con el antígeno ante un segundo contacto con el mismo antígeno, la respuesta se presenta más rápido y de mayor magnitud (respuesta secundaria) y es **transferible**.

La principal función de la respuesta inmune adaptativa es la eliminación de agentes patógenos o de células transformadas (malignas), así como el establecimiento de una respuesta inmune protectora ante un posterior contacto con los agentes patógenos.

La respuesta inmune adaptativa, es inducida por linfocitos con receptores de superficie que son complementarios a regiones discretas de antígenos, conocidas como epítopos o determinantes antigénicos. La capacidad de respuesta del hospedero ante un antígeno es multifactorial, depende del microorganismo, (las proteínas son las moléculas más inmunogénicas), del tamaño del inóculo, y de la vía de entrada, entre otros. Pero también de la genética del hospedero, esto es del complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, [MHC]), el cual codifica para las moléculas tipo I y tipo II, que participan en la presentación de antígenos. En el humano se conoce como sistema HLA (*human leucocyte antigens*).

Como se mencionó la inmunidad adquirida o específica se presenta cuando un individuo se expone a un estímulo antigénico. Ésta puede ser de dos tipos: **pasiva** o **activa**.

La **inmunidad pasiva** es aquella que se adquiere a través de la transferencia de células o anticuerpos (sueros) generados en otro hospedero a un determinado individuo. En el caso de transferencia de anticuerpos, esto hace que el receptor disponga de estas moléculas preformadas para poder combatir a una infección o a una toxina.

Se le conoce como **inmunidad activa** a la que se genera después de un contacto eficiente con antígenos externos como pueden ser, microorganismos o los productos que de él se derivan.

Respuesta inmune celular

La respuesta inmune celular está mediada por linfocitos T (LT), los cuales agrupan a varias subpoblaciones de células. En relación al TCR, hay dos subpoblaciones, la de linfocitos T alfa-beta (Tα-β) presentes en medio internos (sanguíneos) y linfocitos T gamma-delta (Tγ-δ), presentes sobre todo en mucosas. Por otro lado existen dos variantes de LT, linfocitos T ayudadores (*helpler*, LTH) que poseen la molécula de superficie CD4 y linfocitos T citotóxicos (LTC) con marcador de superficie CD8.

Los linfocitos forman parte de los leucocitos (células sanguíneas), se producen de manera constante en médula ósea, y a estos linfocitos se les denomina linfocitos no activados o vírgenes que al interaccionar con células presentadoras de antígenos (*antigen presenting cells*, [APC]) se activan y adquieren memoria contra ese antígeno en particular. En general todos los linfocitos T excepto una fracción de los Tγ-δ, reconocen epítopos que les son presentados en moléculas que forman parte del MHC ubicados en la membrana de APC, como son células dendríticas, fagocitos de la línea mononuclear (monocitos y macrófagos). Se considera que ciertas células epiteliales como las de epitelio intestinal también tienen la capacidad de presentar antígenos, los LB, pueden por sí solos presentar algunos tipos de antígenos en particular de origen polisacarídico.

Las moléculas de MHC son moléculas que sirven de unión a péptidos que han sido procesados intracelularmente y su función es transportarlos hasta la superficie celular en donde se llevará a cabo un reconocimiento por parte de una célula T mediante la unión a receptores específicos para el antígeno, por lo tanto el complejo MHC-péptido es el sustrato molecular que se acopla a los receptores de las células T.

Los linfocitos T $CD8^+$ reconocen fragmentos de péptidos (epítopos) presentes en la superficie celular a través de las moléculas MHC de clase I; las moléculas MHC I se encuentran presentes en todas las células nucleadas, por esta razón la mayoría de células somáticas pueden ser objeto de reconocimiento por parte de las células T CD8+. Estos linfocitos son capaces de sintetizar perforinas, proteínas que al darse el contacto membranal del LTC con la célula blanco se autoensamblan y forman un poro, causando la lisis de la célula blanco; de ahí que también a estos linfocitos se les conoce como linfocitos T citolíticos o citotóxicos, ya que median la mayoría de la citotoxicidad antígeno-específica (la capacidad para destruir otras células que son reconocidas como ajenas -infectadas o alogénicas-).

Los linfocitos $CD4^+$ reconocen péptidos que son presentados por moléculas del MHC clase II. La expresión de moléculas de clase II se encuentra restringida a las células presentadoras de antígeno especializadas tales como las células dendríticas, macrófagos y los linfocitos B. La función principal de estos linfocitos es reconocer las señales de las APC y proveer de ayuda mediante la liberación de citocinas a las células B para el desarrollo de una respuesta de anticuerpos altamente funcional, y a las células T CD8+ para facilitar la producción y el mantenimiento de las células de memoria.

Las células T CD4+ pueden diferenciarse en base al patrón de citocinas que se secretan, existen dos subpoblaciones distinguibles con claridad, las llamadas linfocitos T,

LTH1 y las LTH2. La vía de diferenciación se determina de acuerdo a las citocinas que se producen al momento en el que ocurre el reconocimiento antigénico. Las células de la subpoblación TH1 producen altos niveles de IL-2, INF-γ, linfotoxina y factor de necrosis tumoral β (TNF-β); generan activación de macrófagos, de células NK, de neutrófilos, de células TH1, activación de células T CD8+ citotóxicas y promueven reacciones de hipersensibilidad retardada. El INF-γ también actúa frente a los linfocitos B promoviendo la producción de anticuerpos que opsonizan a microorganismos para su posterior eliminación.

Las principales citocinas producidas por los linfocitos TH2 son IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, las cuales inducen la respuesta inmune humoral, con proliferación y diferenciación de linfocitos B, producción de anticuerpos en especial de la clase IgG1 e IgE, inmunidad de las mucosas por células cebadas, inducción de diferenciación y proliferación de eosinófilos, y facilitación de la producción de IgA.

Existen evidencias que sugieren que los fenotipos “maduros” TH1 o TH2 no están presentes entre la población de células T vírgenes CD4+ sino que parecen diferenciarse de un antecesor común, después de un primer evento de activación. Estas células que dan origen al subtipo celular TH1 o TH2 se conocen como linfocitos TH0 y secretan interleucinas de ambas subpoblaciones celulares.

Respuesta inmune humoral

Está mediada por linfocitos B que a través de la interacción con el antígeno, se transforman en células plasmáticas y éstas son las responsables de producir los diferentes isotipos de inmunoglobulinas (Ig): IgA, IgG, IgE, IgD e IgM. De forma estructural todas las Ig, están conformadas por dos cadenas pesadas (H, *heavy*) y dos ligeras (L, *light*). Las Ig, son glucoproteínas y están conformadas por tres porciones globulares dos de ellas denominadas Fab (*antigen binding fragment*) en donde se localiza el sitio activo o paratopo de las inmunoglobulinas y una porción Fc (*crystallizable fragment*).

La unión de las Ig con su antígeno, permiten que éste sea eliminado, por fagocitosis (los fagocitos poseen receptores Fc) o por activación del complemento.

Existen dos tipos de LB los LB1/CD5+ (alrededor de 10%), abundan en la serosa peritoneal y sólo secretan IgM de baja afinidad. Los LB2 representan la mayor proporción de estas células. Para algunos antígenos los LB tienen funciones de células presentadoras de antígenos, ya que los BCR se unen de manera directa a epítopos que forman parte del antígeno y de esta manera activan al LB, por lo tanto no es necesaria la presentación del antígeno a través de células presentadoras de antígenos. La respuesta contra cualquier microorganismo, da lugar a una producción de anticuerpos policlonales dirigidos contra cada uno de los epítopos de dicho microorganismo, y como cada epítopo interactúa con el LB a través del BCR, se forman tantas clonas de LB, como epítopos inmunogénicos tenga el microorganismo, y cada clona producirá anticuerpos con la especificidad respectiva.

Los anticuerpos realizan numerosas funciones como son opsonizar bacterias, neutralizar toxinas bacterianas y activar mediante la producción de IgM e IgG al complemento. La principal respuesta de células T a las bacterias extracelulares es por los linfocitos T CD4+, mediante la presentación de los antígenos vía moléculas de MHC clase II en la superficie de las APC. La función efectora de estos linfocitos T CD4+ es mediante la liberación de citocinas las cuales activan la producción de anticuerpos, inducen inflamación local y aumentan la actividad fagocítica y microbicida de los macrófagos. El INF-γ es la citocina responsable de la activación de los macrófagos y favorece la expresión de molécula tipo II del MHC, así como del reclutamiento de linfotoxinas que activarán después a los neutrófilos.

Bibliografía

Akira S:. 2011. Innate immunity and adjuvants. Phil. Trans. R. Soc. B. 2011;366:, 2748-2755.

Beutler B:. 2004. Interferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signaling. Nature 2004;.430:. 257-263.

Break T.J., Jun S., Indramohan M. *et al.:*, Carr K.D., Sieve A.N., Dory L., Berg RE. 2012. Extracellular superoxide dismutase inhibits innate immune responses and clearance of an intracellular bacterial infection. J Immunol. 2012;188(7):3342-3350.

Frazao J.B., Errante P. R., Condino- Neto A:. 2013. Toll-like receptors' pathway disturbances are associated with increased susceptibility to infections in humans. Arch Immunol Ther Exp. 2013. DOI 10.1007/s00005-013-0243-0.

Janaway C, Travers P, Walport M, Shlomchik M:. *Immunobiology*. 6th ed. New York, 2005.

Koyasu S,. and Moro K. Moro:. 2012. Role of innate lymphocytes in infection and inflammation. Front Immunol. 2012;3(101): 1-13.

Koyasu S,. and Moro K. Moro:. 2011. Type 2 innate immune responses and the natural helper cell. Immunology. 2011;132(4):475-481.

Kumar H., Kawai T., Akira S:. 2001. Pathogen recognition by the innate immune system. Int Rev Immunol. 2001;30: 16-34.

Li Z., Zhang Y., Sun B:. 2011. Current understanding of Th2 cell differentiation and function. Protein Cell. 2011;2(8):604-611.

Medzhitov, R:. 2007. Recognition of microorganism and activation of the immune response. Nature. 2007;449: 819-826.

Sanding, H., Bulfone- Paus S:. 2012. TLR signaling in mast cells: common and unique features. Frontiers in Immunology. 2012;3(185): 1-13.

West, A.P., Koblansky, A.A., Ghosh, S:. 2006. Recognition and signaling by toll-like receptors. Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2006;22: 409-–437.

Zarember K.A., Godowski P.J:. 2002. Tissue expression of human Toll-like receptors and differential regulation of Toll-like receptor mRNAs in leukocytes in response to microbes, their products, and cytokines. J Immunol. 2002;168(2):554-561.

14 Epidemiología y salud pública

Lilia E. Macedo de la Concha ■ Blanca E. Valdés Sánchez
Blanca L. Gaspar del Ángel

Introducción

La medicina es la "ciencia y arte de prevenir la enfermedad, prolongar la vida y promover la salud física y mental…", en los seres humanos; junto con la salud pública, que se define, como la ciencia y arte de prevenir las enfermedades, prolongar la vida, fomentar la salud y la eficiencia física y mental, mediante el esfuerzo organizado de la comunidad (Winslow 1920); se encargan de estudiar los problemas de salud, con el propósito de participar en su solución, tanto en el ámbito individual como en el colectivo. Siendo este último, el nivel de intervención de la salud pública, ésta orienta sus acciones bajo dos enfoques básicos: el preventivo y el social. El primero dirigido a mantener la salud, evitar la aparición de la enfermedad y su progreso desfavorable, y el segundo a conocer sus efectos colectivos, así como la respuesta de la sociedad a tales efectos.

El objeto de la salud pública, es el estudio y la solución de los problemas colectivos de salud, por ello adquiere una gran importancia, por lo que es considerada junto con la atención médica y la asistencia social, una de las funciones sustantivas de la atención de la salud.

La salud y la enfermedad no constituyen simples estados opuestos, sino diferentes grados de adaptación del organismo humano al ambiente en que vive; la prevención, curación o control de los problemas de salud, deben tomar en cuenta las características del individuo, del agente y del ambiente que intervienen en el desencadenamiento de un padecimiento. Definiendo al hombre como un ser social que no puede estudiarse aislado

de su ambiente, la orientación de la atención médica debe considerar que el individuo forma parte de una sociedad, vive con otros y recibe la influencia de diversos grupos con los que interactúa; y que existen factores, físicos, biológicos, psicológicos y sociales que pueden ser favorables o desfavorables para su salud.

La salud pública es un área multidisciplinaria, la cual a fin de estudiar los problemas de salud requiere, además de las ciencias médicas, de la epidemiología, la estadística, las ciencias sociales y las ambientales entre otras disciplinas científicas. Para su solución, la administración, la educación para la salud y el saneamiento ambiental se constituyen, entre otras, como las herramientas fundamentales para tal fin.

La epidemiología puede considerarse como la disciplina científica más importante para el estudio de los problemas colectivos de salud. Ha sido definida de muchas maneras, Lilienfeld (1978), refiere más de 20 definiciones existentes en su tiempo. Su diversidad está relacionada con el momento histórico en que los epidemiólogos trataban de estudiar y solucionar los problemas de salud que en esa época se presentaban. Se reconoce que la epidemiología inicia sus estudios en problemas de tipo transmisible y en los últimos tres o cuatro decenios su mayor aplicación ha sido en las enfermedades crónicas. Sin embargo, la coincidencia fundamental entre todas sus definiciones, estriba en que su objeto de estudio son los problemas de salud en las poblaciones, por lo que su enfoque es colectivo.

Las raíces griegas de la palabra epidemiología, significan: *epi* -lo que sucede sobre, encima-, *demos* -población-, *logos* -tratado o estudio-, lo que quiere decir, "el estudio de lo que está sobre las poblaciones".

La Organización Panamericana de la Salud (OPS, 1996) la define como la "ciencia que trata del estudio de la distribución de las enfermedades, de sus causas y de los determinantes de su frecuencia en el hombre, así como del conocimiento de la historia natural de la enfermedad y del conocimiento de datos para una intervención orientada al control o erradicación de ellas". Quizás esta definición sea una de las más amplias.

De consenso se ha establecido que la epidemiología es, "el estudio de la distribución y los determinantes de los sucesos y estados relacionados con la salud en poblaciones determinadas, y en la aplicación de ese estudio para controlar los problemas de salud".

Se puede concluir que el objeto de estudio de la epidemiología, es la situación de salud de la población, de una comunidad o de un grupo, en donde se ponen en evidencia de manera fundamental, la frecuencia y distribución con la que se presentan los problemas de salud, así como los factores que interactúan con ellos.

Relación de la epidemiología con la estadística

A lo largo de su evolución, la epidemiología se ha favorecido por una serie de sucesos que le han permitido fortalecer el estudio y compresión del proceso salud-enfermedad. Los estudios epidemiológicos emplean conceptos, técnicas y métodos de otras disciplinas y ciencias, tales como la sociología, la biología, y la estadística, entre otras.

Un aporte importante para la epidemiología, es el relacionado con el razonamiento estadístico. Con la estadística a través de su método, se establecen los procedimientos para el manejo adecuado de la información en su recolección, recuento, presentación, síntesis y análisis. Con ella se favorece la medición de la variabilidad cualitativa y cuantitativa que se presenta en la frecuencia y distribución de los problemas de salud de las poblaciones, así como el análisis de los factores que interactúan con éstos.

Durante los siglos XVIII, XIX y XX y con el auge de la estadística, la medicina incorpora a sus planteamientos el análisis de datos. Entre los científicos más importantes que aplicaron este razonamiento se encuentran: Sir W. Petty (1532) quien llevó a cabo un registro semanal sobre muertes sucedidas en Londres conformando uno de los primeros registros de mortalidad; Jakob Bernouilli (1654-1705) precursor de la teoría de la probabilidad en medicina, John Graunt (1662) quien realizó el primer estudio demográfico tomando como base los registros de nacimientos y muertes; John Snow (1885) quien describió la epidemiología del cólera; Koch (1843-1910) llevó a cabo estudios acerca de las enfermedades transmisibles, Richard Doll y Hill, realizaron el primer estudio de casos y controles (1950-1952), a través del cual investigaban la relación entre el hábito de fumar y el cáncer de pulmón.

Con el razonamiento estadístico se pudo cuantificar la importancia de la asociación entre variables y el impacto que tienen éstas como factores causales en un problema de salud. Algunos de los procedimientos estadísticos incorporados a la medicina son: las distribuciones asimétricas en la curva normal y el análisis de la Chi² (Karl Pearson 1885–1900), el análisis de varianza, análisis multivariado, estimación de parámetros y coeficiente de correlación (Ronal Arnold Fisher 1890-1962), el cálculo de la t de student (W.S. Gosset 1908), las pruebas de hipótesis (Egon Pearson y Jerzy Neyman 1928), las pruebas no paramétricas (F. Wilcoxon 1945), el cálculo del riesgo relativo (1970), entre otros.

También con el método estadístico la epidemiología establece medidas para evaluar la frecuencia con que se presentan los problemas de salud y los factores que intervienen en ellos, en términos de enfermedad y muerte; a través de la prevalencia, incidencia, letalidad y mortalidad general y específica.

Por último, el vínculo entre la medicina, la salud pública, la epidemiología y la estadística permite obtener el conocimiento necesario para prevenir, mantener y tratar la salud de un individuo o de una población.

Epidemiología: descripción y análisis de los problemas de salud

La epidemiología puede dividirse en dos categorías estratégicas: a) **epidemiología descriptiva**, que incluye actividades relacionadas con la caracterización de la frecuencia y distribución de los problemas de salud en una población, y b) **epidemiología analítica**, concerniente a las actividades relacionadas con la identificación de las posibles causas en la ocurrencia de dichos problemas.

Epidemiología descriptiva

Un componente importante para la descripción epidemiológica es el establecimiento de las variables: persona o población, lugar y tiempo. Con los escritos elaborados por Hipócrates, en especial el tratado "sobre los aires, aguas y lugares", se reconoce la importancia de estas variables en la distribución de los problemas de salud; además se describe la asociación causal de algunas enfermedades con algunos factores tales como lugar, condiciones del agua, clima, hábitos alimentarios y vivienda. Este registro, situó a las variables epidemiológicas y a la causalidad como componentes importantes de la epidemiología. De esta manera en el intento de explicar lo que pasa, a quién le pasa, cuándo, dónde y cómo, la epidemiología aplica en sus estudios la descripción y el análisis de las estas tres variables.

Las variables epidemiológicas, verifican la premisa de que los problemas de salud no ocurren al azar, debido a que no todas las **personas o grupos poblacionales** tienen las mismas probabilidades de desarrollarlos, las características personales como las biológicas, psicológicas y socioculturales, reflejan el nivel de exposición y susceptibilidad a ciertos factores causales.

El estudio de la frecuencia y distribución de un problema de salud, en función del **tiempo** en que éste ocurre, es de gran importancia para el fenómeno de estudio. El conocimiento de la distribución temporal permite por una parte predecir la tendencia o dinámica de éste y por otra establecer patrones de ocurrencia. La distribución del problema en función del tiempo puede estudiarse de acuerdo con: a) cambios seculares, que se refiere a los cambios producidos en el proceso de enfermar, b) variaciones estacionales, de acuerdo a la influencia de la época del año en que se mide la enfermedad, clima y ambiente, c) variaciones cíclicas, éstas se refieren a las variaciones que se producen en un lapso de años.

El **lugar** tiene un valor importante en la ocurrencia de un problema de salud, hablar del lugar es referirse al lugar donde nacen, residen, trabajan y mueren las personas. Se deben diferenciar tres niveles: nacional, regional o local.

Para conocer la frecuencia y distribución de los problemas de salud de una población, la epidemiología descriptiva utiliza las medidas de morbilidad y mortalidad.

Para medir la **morbilidad**, las medidas que se utilizan suelen llamarse **medidas de ocurrencia** y entre ellas se encuentran: a) **incidencia**, que se define como el número de

casos nuevos de una enfermedad que se producen durante un periodo específico en una población con riesgo de sufrirla; b) **prevalencia**, se refiere al número total de personas afectadas (casos nuevos y antiguos) presentes en la población en un momento especifico; c*)* **letalidad,** medida que expresa la gravedad de una enfermedad; se define como la proporción de casos de una enfermedad que resultan mortales con respecto a un total de casos en un periodo específico.

Para medir la ocurrencia de la **mortalidad**, también existen algunas medidas; tasas de mortalidad general y específica**.** La mortalidad general es el volumen de muertes ocurridas por todas las causas de enfermedad, en todos los grupos de edad y para uno y otro sexo. a) La **tasa de mortalidad general,** se refiere al número de muertes ocurridas en un año en una población. b) Las **tasas de mortalidad específica** se refieren al número de muertes ocurridas en un año en una población por una razón específica: edad, sexo, estado civil, causa de la enfermedad, entre otras **(cuadro 14-1).**

Cuadro 14-1. Algunas mediciones de morbilidad y mortalidad

Prevalencia	$P = \frac{\text{Casos existentes de una enfermedad en un periodo}}{\text{Población en ese mismo periodo}} \times 100$
Incidencia	$I = \frac{\text{Casos nuevos de la enfermedad}}{\text{Población en ese mismo periodo}} \times 100$
Letalidad	$L = \frac{\text{Núm.de muertes por una enfermedad en un periodo dado}}{\text{Núm. de casos diagnosticados de la enfermedad en el mismo periodo}} \times 100$
Tasas de mortalidad general	$TMG = \frac{\text{Núm. de defunciones en un periodo dado}}{\text{Población total a la mitad del mismo periodo}} \times 1000$
Tasa de mortalidad específica (edad, sexo, enfermedad, etc.)	$TME = \frac{\text{Núm. total de muertes por causa}}{\text{Población total a la mitad del mismo periodo}} \times 1000$

Epidemiología analítica

La epidemiología analítica es una estrategia que se encarga de identificar las posibles causas en la ocurrencia de los problemas de salud, analiza la participación de los factores que están relacionados con éstos en la población. Se entiende como **causa** al acontecimiento, condición o característica que desempeña una función esencial en la ocurrencia de un problema de salud.

Los avances en los estudios epidemiológicos, han demostrado que la ocurrencia de los problemas de salud se debe a la participación de varias causas. Por ello el modelo de explicación unicausal se desplaza por la teoría de la causalidad.

A través del tiempo se han establecido diferentes **modelos de causalidad**, los cuales han explicado en su momento la etiología de los problemas de salud. El **modelo determinista,** define la relación causa-efecto como "perfecta, constante, única y recíproca entre dos variables", (sólo hay una causa para el efecto y el efecto es producto de esa causa). El **modelo multicausal** establece que los problemas de salud son producto de la interacción de un número importante de factores entre los cuales, en algunos problemas, se puede identificar el factor principal. El **modelo determinista modificado**, incorpora conceptos de los modelos anteriores para dar respuestas a las preguntas que se generan en algunos problemas epidemiológicos, por la multiplicidad de causas y efectos, el factor principal y las interacciones ente los diferentes factores. Se le conoce también como *"*el modelo de Rothman*"* y establece los siguientes componentes de la causalidad: 1) **causa suficiente***,* se refiere al grupo de condiciones mínimas que inevitablemente producen un problema de salud. La causa suficiente se establece cuando el problema de salud se observa en los individuos que presentan dicha causa; no obstante, ésta no se observa en todos los individuos con el problema, ya que pueden existir otras causas para éste. La causa suficiente, está compuesta por un grupo de causas componentes; 2) **causa componente**, la presencia de una causa componente aumenta la probabilidad de que la enfermedad se produzca, es decir, ésta se considera factor de riesgo; 3) **causa necesaria**, se denomina necesaria cuando ésta tiene que estar presente en los individuos para contraer la enfermedad; sin embargo, su presencia no siempre conduce al desarrollo de la enfermedad **(cuadro14-2).**

Cuadro 14-2. Ejemplo del modelo determinista modificado. Causalidad en la *Salmonella*

Causa suficiente	Causas componentes	Causa necesaria
Malos hábitos higiénicos. Ingesta de alimentos en lugares insalubres. Inmunodepresión Desnutrición *Salmonella typhi*	Respuesta inmunológica baja Desnutrición Consumo de alimentos sin lavar y desinfectar Consumo de agua contaminada	*Salmonella typhi*

La salud individual y colectiva es un proceso dinámico, consecuencia de la compleja relación entre factores biológicos, psicológicos, socioeconómicos, culturales y ambientales. Hay que considerar, que en la causalidad de cada problema de salud se conjuntan varios de estos factores, los cuales interactúan entre sí, definiendo con ello la causa suficiente, en la cual se pueden identificar las causas componentes y en su caso dentro de éstas, la necesaria. Por lo anterior es complejo predecir qué ocurrirá en cada

caso en particular.

Enfoque de riesgo: análisis de riesgo

Al estudiar la causalidad, como ya se mencionó, se debe considerar que en los individuos existen diversos factores, los cuales tienen una participación diferente en el desencadenamiento de un problema de salud. Existen factores que los protegen, como pueden ser entre otros el ejercicio saludable y el adecuado estado nutrimental, a éstos se les denomina, **factores protectores o de beneficio**. Hay otros factores a los cuales están expuestas las personas; cuando esta exposición aumenta la probabilidad de que se desencadene un problema de salud, se les conoce como **factores de riesgo**, como por ejemplo, el tabaquismo, el consumo excesivo de grasas entre otros. Cuando un problema de salud está presente en el individuo, la exposición a un factor puede favorecer el progreso desfavorable del problema, éste se denomina **factor pronóstico,** como por ejemplo, el tabaquismo en un individuo con enfisema pulmonar. La presencia de este factor predice el curso de una enfermedad.

En epidemiología, conocer el riesgo que tiene una población de enfermar permite establecer los recursos necesarios para su atención. Para ello existe un método denominado **enfoque de riesgo**, el cual permite identificar en forma específica a los grupos que por sus características se consideran de alto riesgo para tener un daño.

Su finalidad es prevenir o disminuir la morbilidad y la mortalidad, a través de la modificación de la exposición a los factores de riesgo identificados. Además de que permite establecer las necesidades de atención de grupos específicos. Con este método para calcular el riesgo de ocurrencia de un problema de salud con relación a los factores de riesgo, se utiliza el **análisis de riesgo**. Existen diferentes maneras de medir la relación entre factores de riesgo y daños a la salud. Se puede evaluar el **riesgo absoluto** en la población total, a través de la incidencia o prevalencia; o la probabilidad que tiene de sufrir un daño un grupo de individuos que están expuestos a un factor, comparado con un grupo que no lo está; o conocer en qué medida se puede modificar la frecuencia de un daño, si se modifica la exposición al factor de riesgo. Para dicho análisis, existen dos tipos de medidas: a) las de **asociación** y b) las de **impacto**. Las medidas de asociación evalúan la fuerza con la que una determinada enfermedad o evento de salud (que se presume como efecto) se asocia con un determinado factor (que se presume como causa). La medida de asociación más sólida es el riesgo relativo (RR), ya que éste se obtiene utilizando la incidencia, medida de frecuencia que permite establecer, sin ninguna duda, que el efecto (evento o enfermedad) es posterior a la causa (exposición). En los estudios en que no existe suficiente información para calcular la incidencia (como en los transversales y de casos y controles) no es posible calcular la incidencia, en estos casos puede estimarse la asociación entre el evento y la exposición al comparar las prevalencias a partir de la razón de prevalencias (RP) o razón de momios (RM) o razón de productos cruzados (RPC). Hay dos tipos de medidas de asociación: a) las **de razón** (o efecto relativo) y b) las **de diferencia** o efecto absoluto. Las primeras cuantifican las discrepancias en la ocurrencia de la enfermedad en grupos que difieren en la exposición o

no a cierto factor; la razón representa cuántas veces más o menos ocurrirá un evento en el grupo expuesto al factor, comparado con el grupo no expuesto. La forma de calcularla es: medida de frecuencia en un grupo expuesto (Ei) entre la medida de frecuencia de un grupo no expuesto (Eo). Su resultado se interpreta de la siguiente manera: si el valor es igual a 1, indica que el factor no está asociado al daño, por lo que no se considera factor de riesgo debido a que la frecuencia del daño es igual en el grupo expuesto que en el grupo no expuesto. Si el valor calculado es menor a 1 indica asociación negativa y se considera que el factor es protector contra el daño, ya que su exposición reduce la frecuencia de éste. Si el valor es mayor a 1, indica asociación positiva, debido a que la frecuencia del daño es mayor en el grupo expuesto que en el grupo no expuesto, por lo que el factor se considera de riesgo.

Las medidas de diferencia o efecto absoluto, expresan la diferencia existente en la frecuencia de un daño (preferentemente la incidencia) entre el grupo expuesto y el grupo no expuesto, indicando la contribución de un determinado factor en la producción del problema de salud; establecen el riesgo de enfermar que podría evitarse si se eliminara la exposición. Su uso se basa en la suposición de que tal factor es responsable de la aparición de la enfermedad y en la presunción de que de no existir, los riesgos serían iguales. Se calcula restándole a la frecuencia del daño del grupo expuesto la frecuencia del daño del grupo no expuesto (Ei–Eo). Su resultado se interpreta de la siguiente manera: si el valor es igual a 0, indica que no existe asociación con el factor; si el valor es menor a 0, indica que el factor es protector; y si el valor calculado es mayor a 0, indica que el factor está asociado al daño por lo que se considera factor de riesgo. Los resultados de la diferencia de prevalencias en estudios transversales, indican asociación y no causalidad.

Las medidas de razón que se calculan dependerán del diseño de investigación: razón de riesgos (riesgo relativo) y razón de tasas, en los estudios de cohorte; razón de momios, en los de casos y controles; razón de prevalencias en los estudios transversales de enfermedad aguda y razón de momios para la prevalencia en transversales con enfermedad crónica. Con respecto a las medidas de diferencia para los estudios de cohorte se calculan la diferencia de riesgos y de tasas y para los transversales con enfermedad aguda la diferencia de prevalencias.

Las medidas de impacto potencial, son aquellas que miden el cambio que habría en la frecuencia del daño si se modifica la exposición al factor de riesgo. La fracción etiológica en expuestos (FE exp) mide la proporción de casos en el grupo expuesto que se pueden atribuir a la enfermedad. Esta medida sólo se usa cuando existen relaciones causales bien definidas, algunos autores la denominan también riesgo atribuible proporcional. Esta misma medida se puede aplicar para toda la población y se le conoce como fracción etiológica poblacional o riesgo atribuible poblacional (RAP) y mide la proporción de eventos que ocurren en la población total por la exposición.

Por último, como ya se mencionó, también existen factores que protegen a los individuos contra los daños, éstos son identificados cuando, al ser evaluado el factor de exposición produce una disminución del riesgo. La medida para evaluar dichos factores

se conoce como **fracción prevenible para los expuestos.** Su cálculo establece la proporción de casos nuevos para los expuestos que potencialmente podrían haber ocurrido en un determinado periodo en ausencia de la exposición. También esta medida se puede calcular para toda la población y se le denomina **fracción prevenible poblacional**, y con ello se establece la proporción de todos los casos nuevos que potencialmente podrían haber ocurrido entre la población general en un determinado periodo en ausencia de la exposición; o bien es la proporción de casos potenciales que serían prevenibles si existiera la exposición **(cuadro 14-3).**

Cuadro 14-3. Medidas de análisis de riesgo para cada tipo de diseño de estudio

Diseño de estudio/ Medidas	Transversal	Casos y controles	Cohorte
Medidas de asociación	**Razón de prevalencias*** $RP = \frac{\text{prevalencia expuestos}}{\text{prevalencia no expuestos}}$ **Razón de productos cruzados** (RPC) (momios) (RM)** $RM = \frac{a\,d}{b\,c}$ **Diferencia de prevalencias** DP = prevalencia expuestos – prevalencia no expuestos	**Razón de productos cruzados (momios)** $RPC\ (RM) = \frac{a\,d}{b\,c}$	**Riesgo Relativo** $RR = \frac{\text{incidencia expuestos}}{\text{incidencia no expuestos}}$ **Diferencia de riesgos** DR = incidencia expuestos – incidencia no expuestos **Diferencia de tasas** DT = tasa incidencia expuestos – tasa incidencia no expuestos
Medidas de impacto	**Fracción etiológica por la exposición** $FE\ exp = \frac{RP - 1}{RP} \times 100$* $FE\ exp = \frac{RMP - 1}{RMP} \times 100$** **Fracción etiológica poblacional o Riesgo atribuible poblacional** $FEp = E\left(\frac{RP - 1}{RP}\right) 100$* $FEp = E\left(\frac{RMP - 1}{RMP}\right) 100$** ***Problema agudo** ****Problema crónico**	**Fracción etiológica por la exposición** $FE\ exp = \frac{RM - 1}{RM} \times 100$ **Fracción etiológica poblacional o Riesgo atribuible poblacional** $FEp = E\left(\frac{RM - 1}{RM}\right) 100$ E = Proporción de casos expuestos a/Mi	**Fracción etiológica por la exposición** $FE\ exp = \frac{RR - 1}{RR} \times 100$ **Fracción etiológica poblacional o Riesgo atribuible poblacional** $FEp = E\left(\frac{RR - 1}{RR}\right) 100$ E = Proporción de casos en la población a/Mi

Tabla de asociación o de contingencia

Expuestos	Sanos	Enfermos	Total
Sí	a	b	Ni
No	c	d	No
Total	Mi	Mo	T

Diseños de estudios epidemiológicos

Los principios generales en que se basan los estudios epidemiológicos son los siguientes: a) el control de los problemas de salud exige enfoques individuales (clínicos) y colectivos (epidemiológicos), b) todos los problemas de salud tienen una dimensión colectiva, c) el control de los problemas debe ser etiológico (causal) y preventivo, d) todos los problemas de salud son multicausales, e) la causalidad se establece por diferentes medios (lógicos, estadísticos o ambos), f) la asociación causal exige sustentar los mecanismos de causalidad, g) los modelos teóricos no se equiparan a las experiencias, h) la investigación debe integrarse con la intervención, i) todo problema debe analizarse en su contexto.

El diseño de estudio establece el esquema general que el médico seguirá para dar respuesta a la o las preguntas en salud que se tengan. No existe una tipología especifica respecto a los diseños, sin embargo, éstos puedes ser clasificados en varias dimensiones de acuerdo con sus características. Es importante señalar que una investigación puede ser diseñada bajo dos o más criterios.

Asignación de la exposición1

Los estudios pueden ser, **observacionales** o **experimentales.** En los estudios **observacionales**, la asignación de la exposición está fuera del control del investigador, el estudio observacional se limita a conocer el fenómeno tal y como se manifiesta, sin la manipulación de las variables, situación que en el caso de los diseños **experimentales** si se realiza.

Estudios experimentales

Los estudios experimentales **utilizan** algún método para asignar a los sujetos de manera aleatoria a un grupo experimental y de control. Existen también los estudios **cuasiexperimentales** los cuales se diferencian con los experimentales, ya que la selección del grupo no es aleatoria.

En los estudios realizados en poblaciones humanas y en las investigaciones sociales, los estudios experimentales y cuasiexperimentales son los menos utilizados, ya que la manipulación de las variables por el investigador puede generar algún efecto que ponga en riesgo la salud de la población. Existen algunos estudios de este tipo que pueden realizarse, para ello debe someterse el proyecto a una evaluación por parte de un comité de ética. En estos estudios la población que participará, deberá dar su consentimiento y tendrá toda la libertad de salirse del proyecto si es su deseo. De hecho, esto se lleva a cabo en todas las investigaciones, sean observacionales o experimentales. Los estudios que se diseñan de manera experimental son en especial los **ensayos clínicos** y los de **comunidad o de intervención (figura 14-1).** En el primer caso su aplicación fundamental es el área médica, y se usan sobre todo para medir la eficacia de algún medicamento o tratamiento en una población. En la comunidad y en los servicios de salud, los **estudios de intervención** son muy utilizados, éstos sirven para medir el

impacto o los cambios producidos en una población posterior a la aplicación de un programa; por ejemplo, la medición de los efectos logrados en una comunidad después de la aplicación de un programa educación para la salud.

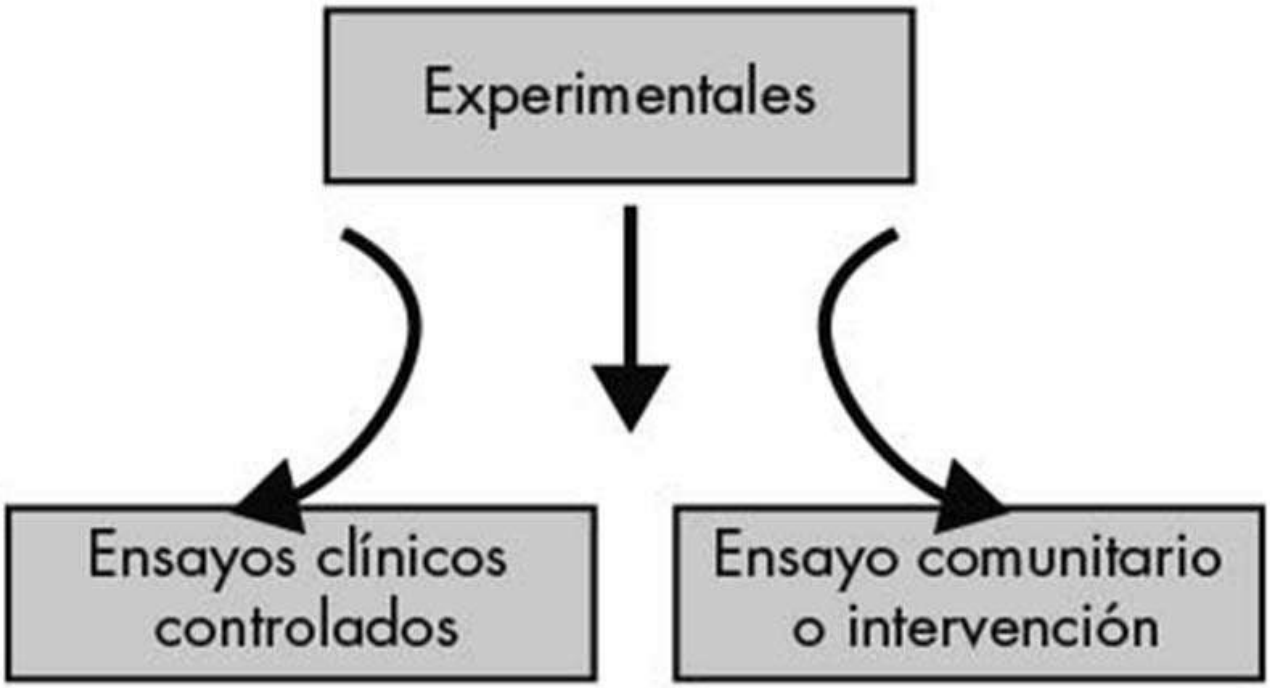


Figura 14-1. Diseños de estudios experimentales.

Estudios observacionales

Por su nivel de aproximación al conocimiento. Éstos pueden ser: exploratorios, descriptivos y analíticos. Los conocimientos previos o antecedentes que se tienen acerca del problema de salud a estudiar permiten al médico elegir el tipo de diseño. El nivel de más lejano de aproximación al conocimiento de los hechos que genera un fenómeno, corresponde al estudio de tipo exploratorio, que se utiliza en aquellas investigaciones donde no existen antecedentes o nociones preconcebidas acerca del fenómeno a explicar, por lo que éste empieza con descripciones generales, su propósito es obtener un conocimiento más amplio del problema, por lo cual en general este tipo de estudio no establece hipótesis formales.

Cuando se tienen ciertos antecedentes y un estudio pretende sólo conocer las características de un hecho o proceso, sin llegar a una explicación de las relaciones existentes entre los elementos de dicho proceso, se le denomina descriptivo. En estos diseños no siempre se señala de forma explícita una hipótesis y si se plantea, es de forma general, debido a que puede encontrarse aún en proceso de definición. Los resultados de ese estudio permitirán planearla, lográndose su demostración en estudios posteriores.

Un estudio analítico requiere del antecedente de una o varias investigaciones descriptivas, y su diseño permite explicar las relaciones entre dos o más aspectos de un fenómeno; a este estudio también se le conoce como explicativo o causal. Es el estudio

más exigente y el planteamiento de la hipótesis es fundamental **(figura 14-2).**

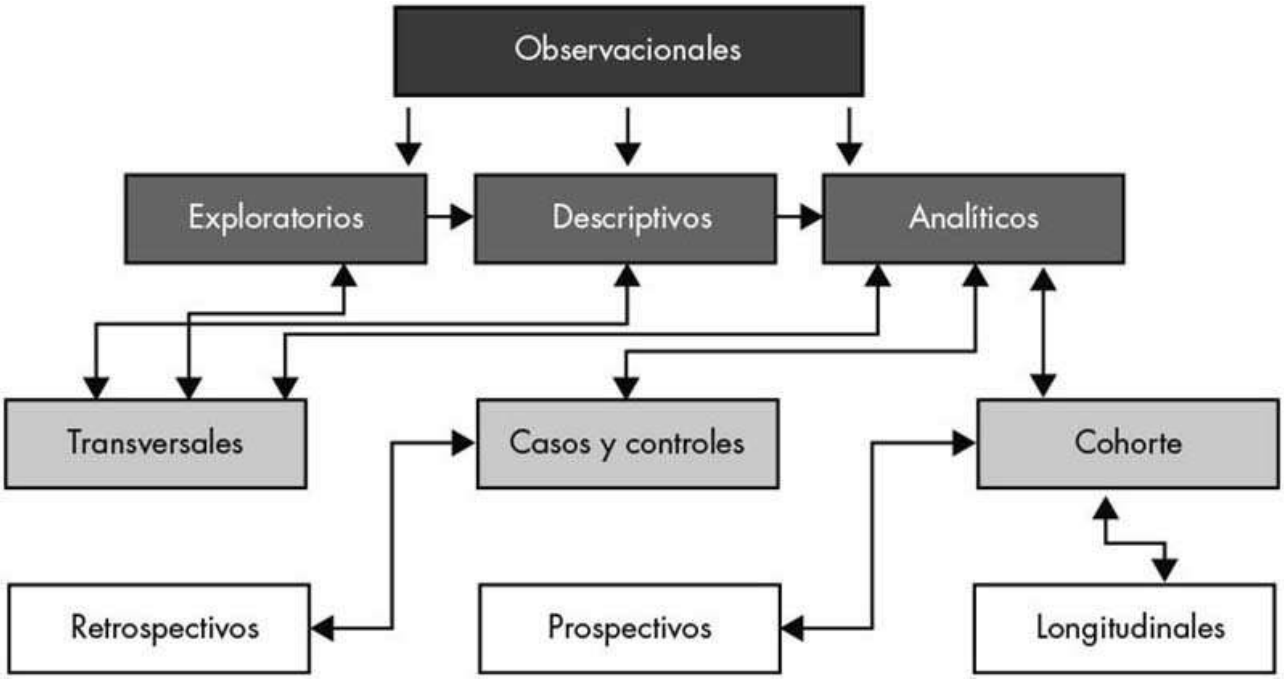


Figura 14-2. Diseños de estudios observacionales.

Número de observaciones por individuo. Existen estudios que recolectan la información en una sola ocasión, con el objeto de evitar que el transcurso del tiempo modifique alguno de los elementos relacionados con el fenómeno o el fenómeno mismo, tales estudios son conocidos como transversales. Cuando un estudio requiere de varias mediciones, con la finalidad de conocer la evolución de algún problema o medir los cambios que ocurren con el tiempo, se le denomina longitudinal.

Temporalidad. Algunos fenómenos, para ser explicados, requieren que la recolección de la información se realice hacia el pasado, pues se necesita conocer las condiciones o factores que influyeron sobre éste; a este tipo de estudio se le conoce como retrospectivo.

En el caso de los diseños prospectivos, la medición de los factores que pueden condicionar a un fenómeno, se realiza en el presente y se recolectan en el futuro, sus efectos. A los factores o situaciones que llevan al desencadenamiento de un fenómeno se les denomina también causas y al fenómeno, efecto.

Disponibilidad del dato o captación de la información

Estos estudios están relacionados con la fuente de recolección de la información. Si proviene de una fuente primaria se le denomina **prolectivo,** si la fuente es secundaria se le conoce como **retrolectivo**. Si se utilizan los dos tipos de fuentes, se consideran **ambipectivos.**

Direccionalidad del análisis

En los diseños de estudio una de las inquietudes del médico investigador es explicar el comportamiento de una o varias variables con respecto al problema de salud y definir lo que ocurre respecto a su participación antes y después de haberse presentado el problema; para ello el médico puede plantearse la direccionalidad en la relación causa-efecto con que va a realizar el estudio estas opciones pueden ser: estudiar el problema de salud **de la causa al efecto** (cohorte) o **del efecto a la causa** (casos y controles).

Unidad de análisis

En los estudios conocidos como **ecológicos**, su unidad de análisis es poblacional. Con ellos se obtiene el promedio de eventos o de exposición para la población y se desconoce a nivel individual la condición del evento o exposición. Este tipo de estudios por sus características tiene muchas limitaciones y conlleva problemas para su interpretación, porque los datos no se encuentran agrupados y no es posible corregir por diferencias en otras variables. En general se les considera de tipo exploratorio.

Selección de los participantes y tipo de conocimiento que generan

Existen otros estudios denominados transversales, de casos y controles y de cohorte. A los estudios transversales también se les conoce como de encuesta en ellos la selección de los sujetos es indistinta de la ocurrencia de la exposición o del evento, miden la causa y el efecto de manera simultánea y permiten conocer la prevalencia del problema de salud, así como de sus factores de riesgo.

El diseño del estudio de casos y controles implica delimitar dos grupo, uno que tenga el fenómeno a estudiar y el otro la ausencia de éste, a los dos grupos se les mide la exposición o no a un factor o condición, con la finalidad de conocer la importancia que tiene la presencia de éste(a) en el desencadenamiento del problema. Estos estudios se utilizan para conocer la etiología o causalidad del problema de salud en cuestión.

En el estudio de cohorte por lo general se integran dos grupos, ambos sanos o sin la presencia del problema de salud a estudiar (cada grupo es una cohorte). En uno de ellos, los individuos comparten una característica en común, generalmente se refiere a la causa del fenómeno a estudiar, en el otro grupo esa característica está ausente. La medición se realiza de la misma manera en ambos grupos, lo que permite conocer la participación de la causa en la generación del problema, a través del cálculo de las incidencias en cada uno de ellos. El conocimiento que genera este estudio desde el punto de vista de la relación causal es muy importante, ya que es el único estudio observacional que demuestra que la causa es antecedente del efecto. Por el conocimiento que genera, este diseño se considera el más aproximado al estudio experimental.

Epidemiología: base para la toma de decisiones

Los estudios epidemiológicos son fundamentales para la definición de las acciones a seguir en la solución de los problemas de salud de la población. Los conocimientos que se obtienen se utilizan en el área médica para establecer parámetros básicos, útiles para diferenciar entre un estado de salud y un estado de enfermedad; para describir la historia natural de algún daño; para la elaboración del diagnóstico de salud de una comunidad, para establecer prioridades de atención, así como programas de intervención para la prevención o el control de dichos problemas entre otros, para la evaluación de algún tratamiento o de los propios servicios de salud. Sus aportes además de ser utilizados por la medicina, también son retomados por distintas disciplinas sociales como la administración, la economía, las ciencias políticas, la sociología, la psicología, entre otras; para establecer lineamientos estratégicos para la toma de decisiones vinculadas a la salud. En la administración, la utilidad de la información del diagnóstico colectivo de salud y la determinación de prioridades de atención son fundamentales para iniciar el desarrollo del proceso administrativo. Tanto el diagnóstico como la definición de prioridades conforman, respectivamente, las dos primeras etapas en la planificación en salud; ya que a partir de éstas se diseñan los planes y programas para la participación en la solución de los problemas **(figura 14-3).**

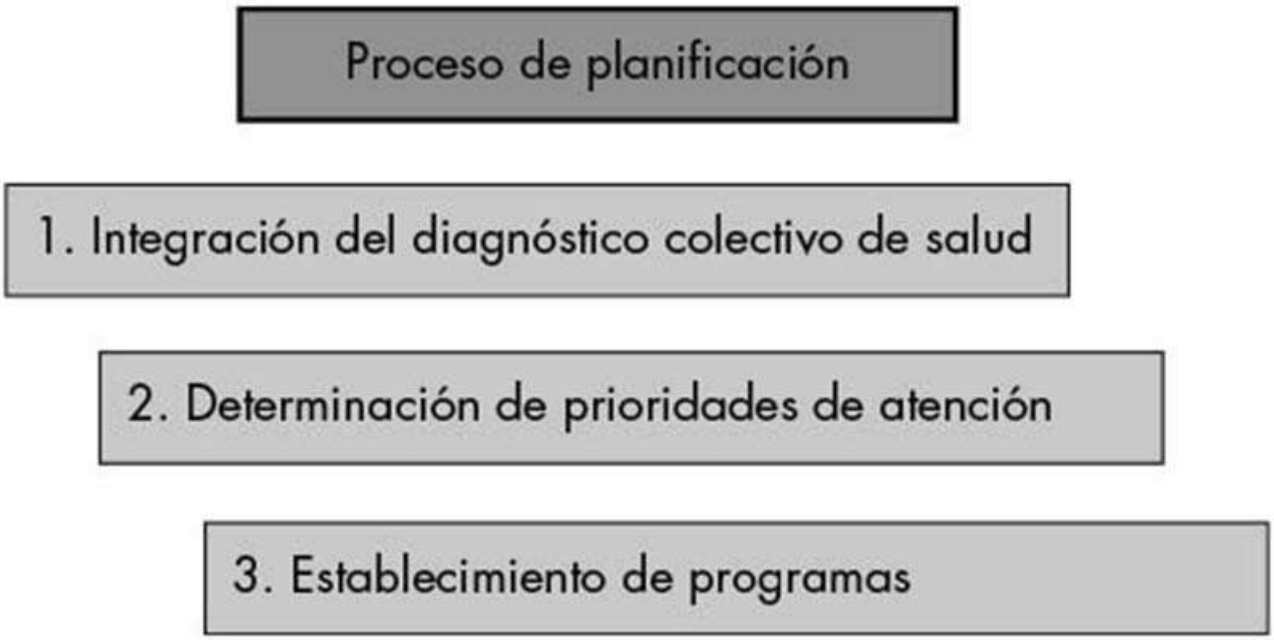


Figura 14-3. Epidemiología y su relación con el proceso de planificación.

Los aportes epidemiológicos, también son utilizados en el ámbito político para el establecimiento de leyes, normas o reglamentos, políticas, sociales y en materia de salud. Para las ciencias económicas colabora en la estimación de costos beneficios de un servicio, un medicamento o la definición de los recursos necesarios para mejorar la salud de la población.

Por último, la epidemiología posee la capacidad de convertirse en un instrumento estratégico para diversas ciencias relacionadas con la salud; diagnostica y mide las necesidades de salud en una población, estima las necesidades futuras y plantea nuevos enfoques de intervención.

Contribución de la epidemiología en el estudio, prevención y control de las enfermedades bacterianas

Todos los usos mencionados pueden aplicarse en el estudio y solución de las enfermedades bacterianas, tanto a nivel poblacional como grupal e individual. En el estudio, permiten ubicar el proceso salud-enfermedad, proporcionando información acerca de los factores que intervienen en el desencadenamiento de este tipo de enfermedades y con ello fundamentar la toma de decisiones sobre las medidas necesarias para prevenirlas o solucionarlas.

Por ejemplo, con los estudios epidemiológicos, se sabe el mecanismo por el cual una bacteria como ***Salmonella typhi*** puede causar la fiebre tifoidea en el ser humano, permitiendo la comprensión de cómo este patógeno invade las células, se multiplica y evade la respuesta inmune en el hospedero y, a su vez éste cede a la infección. También generan información básica sobre los procesos biológicos a nivel molecular y celular, aporta herramientas para el diseño de mejores métodos de diagnóstico y prevención de estas enfermedades. Por otro lado, sirve para identificar el agente etiológico de esta enfermedad, que es la bacteria *S. typhi* reconocida como causa necesaria; que el periodo de incubación es de dos semanas y su curso clínico desde la ingestión de la bacteria hasta su manifestación comprende de una semana a un mes, y que un número importante de casos presentan fiebre, ataque al estado general, cefalea, ulceración de placas de Peyer y perforación. Las pruebas bioquímicas y serológicas que permiten confirmar el diagnóstico son resultado de estos estudios. Con la causalidad y el análisis de riesgo se identifica cuáles son los factores asociados, ubicando que la ingestión de alimentos, agua contaminada o ambos y la higiene inadecuada, tanto en el lavado de manos como en la eliminación de la excretas, son los factores más importantes que deben considerarse en los programas de prevención y control de este problema. Asimismo el conocimiento de su magnitud a través de su prevalencia o incidencia, su letalidad y su frecuencia como causa de muerte, y de su costo de atención y posibilidad de prevenirla permite evaluarla como problema de salud pública.

Salud pública y la epidemiología en la determinación de prioridades de atención

Existen criterios epidemiológicos que permiten reconocer aquellos problemas de salud cuya atención compete a la salud pública. Siendo numerosos y diversos los padecimientos y afecciones a la salud es necesario jerarquizar y dar prioridad a los mismos.

Los problemas colectivos de salud son aquellos "que se convierten en responsabilidad pública cuando son de tal carácter o extensión, como para ser susceptibles de solución sólo por medio de la acción social sistematizada. Su importancia relativa varía con el riesgo para la población expuesta. Éste puede ser cualitativo en términos del monto de la población afectada; puede ser real o potencial".

Priorizar es seleccionar y ordenar de acuerdo a su importancia, factores de riesgo o los problemas de salud; entre los criterios más importantes que permiten el reconocimiento de aquellos factores o problemas cuya atención compete a la salud pública se encuentran la magnitud, trascendencia, vulnerabilidad y factibilidad. Sin embargo, existen diversos modelos que establecen sus propios criterios a considerar. De consenso para este fin se consideran a la magnitud, trascendencia, vulnerabilidad, factibilidad, viabilidad e importancia que la población otorga al problema de salud como los criterios epidemiológicos más utilizados.

Para determinar las prioridades de atención, los criterios epidemiológicos se pueden aplicar para evaluar daños a la salud o factores de riesgo. Dependiendo de la evaluación que se haga, el concepto de cada criterio se aplica de manera diferente.

Evaluación de los daños

1) **Magnitud**: se mide en función de la incidencia, prevalencia y mortalidad del número de individuos que padecen el daño.
2) **Trascendencia**: se refiere al impacto psicológico, económico, familiar, laboral y social que tiene el problema de salud en los individuos.
3) **Vulnerabilidad**: evalúa los conocimientos científicos y tecnológicos existentes para poder controlar o erradicar el problema de salud.
4) **Factibilidad**: se refiere a si se cuenta con los recursos económicos necesarios para resolver el problema.
5) **Viabilidad**: considera la existencia de políticas, leyes, normas, reglamentos, convenios o tratados existentes que apoyen la solución del problema.
6) **Importancia relativa que la población le otorga al problema de salud**: este criterio incluye la opinión de la población afectada por el problema, ya que el valor que se le da al daño no siempre es similar al otorgado por el profesional de la salud.

Evaluación de factores de riesgo

1) **Magnitud**: hace referencia a la potencialidad que tiene el factor de riesgo de causar un daño o pérdida.
2) **Trascendencia**: define el beneficio que se alcanza al efectuar acciones tanto para los individuos como para la familia y la población en general.
3) **Vulnerabilidad**: evalúa la posibilidad de modificar la exposición al factor.
4) **Factibilidad**: se refiere a si se cuenta con los recursos económicos necesarios para modificar el factor.
5) **Viabilidad**: considera la existencia de políticas, leyes, normas, reglamentos, convenios o tratados existentes que apoyen la solución del problema.
6) **Importancia relativa que la población le otorga al problema de salud**: este criterio incluye la opinión de la población expuesta al factor, ya que el valor que le da a dicha exposición no siempre es similar al otorgado por el profesional de la salud.

Con la finalidad de poder hacer de manera práctica una evaluación cuantitativa se propone asignar un valor numérico a cada criterio, para definir jerarquizar los daños o factores de riesgo que son prioritarios de atender. El valor que se da a cada criterio va de 1 (sin importancia) hasta 3 (muy importante); el daño o factor que resulte con mayor valoración será al que se le dará prioridad en la solución.

Morbilidad y mortalidad de las infecciones más frecuentes, en especial las causadas por bacterias en México

En México en el año 2010, el registro semanal de casos nuevos informó a las infecciones respiratorias agudas, a las intestinales y a las de vías urinarias como las tres principales causas de enfermedad nacional SINAVE/DGE/Salud/Sistema de notificación semanal de casos nuevos (2010).

Algunas enfermedades fueron registradas como causas de mortalidad hospitalaria. Por ejemplo, en el 2005 las infecciones respiratorias agudas causaron 350 muertes y las infecciones intestinales 332.

Enfermedades del aparato respiratorio. Las infecciones de las vías respiratorias se producen por lo general durante todo el ciclo de la vida; sin embargo, su incidencia es mayor en los menores de cinco años y después de los 60 años. Aunque la mayoría de las infecciones respiratorias son de corta duración, si no se cuenta con los cuidados necesarios, pueden complicarse y ocasionar muertes por esta causa **(cuadro 14-4).**

Cuadro 14-4. Incidencia de los casos nuevos de infecciones respiratorias agudas por grupos de edad, según registro semanal de casos probables. Estados Unidos Mexicanos, 2010.

Grupo de edad	Incidencia
Menores de un año	138 479.11
De 1 a 4 años	81 670.56
De 5 a 9 años	40 158.90
De 10 a 14 años	22 925.42
De 15 a 19 años	15 258.93
De 20 a 24 años	15 166.32
De 25 a 44 años	14 567.41
De 45 a 49 años	18 670.62
De 55 a 59 años	19 855.70
De 60 a 64 años	25 050.05
De 65 años y más	21 208.48

Fuente: SINAVE/DGE/Salud/Sistema de notificación semanal de casos nuevos/Acceso al cierre de 2010.

En el 2010, la primera causa de enfermedad nacional fueron las infecciones

respiratorias agudas, con un total 28 366 695 casos. Otras enfermedades del aparato respiratorio de origen bacteriano también fueron informadas como principales causas de enfermedad nacional, tales como la otitis media aguda que ocupó el quinto lugar con 654 034 casos, neumonías y bronconeumonías en lugar 16 con 156 636 casos, SINAVE/DGE/Salud/ Sistema de notificación semanal de casos nuevos (2010).

La tasa de incidencia de casos nuevos de estas enfermedades informadas en el mismo año, fueron: faringitis y amigdalitis estreptocócica 104.92 por 100 000 habitantes; meningitis 0.74 por 100 000 habitantes; meningitis meningocócica 0.04 por 100 000 habitantes, neumonías y bronconeumonías 144.50 por 100 000 habitantes, otitis media aguda 603.37 por 100 000 habitantes, SINAVE/DGE/Salud/Sistema de notificación semanal de casos nuevos (2010).

Del 2005 al 2010, la tasa de mortalidad de las infecciones respiratorias agudas aumentó de 13.6 a 14.9 por 100 000 habitantes, ocupando el segundo lugar en este último año SINAVE/DGE/SALUD/ Panorama Epidemiológico y Estadístico de la Mortalidad en México (2010).

En México en 2010, las causas de muerte por infecciones respiratorias agudas bajas se registraron con mayor frecuencia en los adultos mayores de 64 años (10 863), en el grupo de 45 a 64 años (2 275), así como en los menores de un año (1 639). Las infecciones respiratorias agudas altas se presentaron con mayor frecuencia en los menores de un año, aunque el resto de la población también muere por estas causas, SINAVE/DGE/SALUD/Panorama Epidemiológico y Estadístico de la Mortalidad en México (2010).

Enfermedades del aparato digestivo. La tasa de incidencia de algunas enfermedades del aparato digestivo causadas por alguna bacteria que fueron informadas por la Secretaría de Salud en 2010 fueron: fiebre tifoidea 41.29 por 100 000 habitantes, intoxicación alimentaria bacteriana 37.74 por 100 000 habitantes, paratifoidea y otras salmonelosis 111.09 por 100 000 habitantes, SINAVE/DGE/Salud/Sistema de notificación semanal de casos nuevos (2010).

Las enfermedades infecciosas intestinales se encuentran dentro de las 20 primeras causas de mortalidad general, en los últimos cinco años descendió su posición del 16 al 19 lugar, disminuyendo su tasa de 4.1 a 3.0 por 100 000 habitantes, INEGI Estadísticas de mortalidad (2005 y 2010).

La mortalidad por enfermedades infecciosas intestinales en el grupo de 65 años de edad y más se presentaron de manera más frecuente, seguidas de los menores de un año **(cuadro 14-5).** En 2010 en las estadísticas de mortalidad por todas las causas ocuparon el quinto lugar en la mortalidad infantil y en la de edad preescolar, el décimo lugar en el grupo en edad escolar y el treceavo en el de 65 años y más. En la población de 15 a 64 años de edad no se registraron muertes por estas causas INEGI Mortalidad (2010).

Cuadro 14-5. Defunciones por enfermedades infecciosas intestinales por grupo de edad. Estados Unidos Mexicanos. 2010

Grupo de edad	Defunciones
Menores de un año	122
De 1 a 4 años	28
De 5 a 14 años	15
De 15 a 64 años	—
De 65 años y más	204
Fuente: INEGI. Estadísticas de mortalidad 2010.	

Otras enfermedades de origen bacteriano. En México, existen otras enfermedades de origen bacteriano, cuya aparición por lo general es más frecuente en la edad productiva. Algunas de ellas por su frecuencia se sitúan entre las principales causas de mortalidad y morbilidad.

En 2010 la Secretaría de Salud, registró las siguientes tasas de incidencia de enfermedades de origen bacteriano: brucelosis 2.52, chancro blando 0.56, lepra 0.20, leptospirosis 0.45, linfogranuloma venéreo por clamidias 0.32, tétanos 0.04, tuberculosis meníngea 0.21, tuberculosis otras formas 2.82 y tuberculosis respiratoria 14.57 **(cuadro 14-6).**

Cuadro 14-6. Tasa de incidencia de los casos nuevos de enfermedades de origen bacteriano, según registro semanal de casos probables. Estados Unidos Mexicanos, 2010. Población General

Padecimiento	Tasa* incidencia*
Brucelosis	2.52
Chancro blando	0.56
Lepra	0.20
Leptospirosis	0.45
Linfogranuloma venéreo por clamidias	0.32
Tétanos	0.04
Tuberculosis meníngea	0.21
Tuberculosis otras formas	2.82
Tuberculosis respiratoria	14.57
Fuente: SINAVE/DGE/Salud/Sistema de notificación semanal de casos nuevos/Acceso al cierre de 2010. * Tasa por 100 000 habitantes.	

Determinación de prioridades de las enfermedades bacterianas. En teoría podría decirse que las enfermedades de origen bacteriano no ocasionan un impacto importante en el individuo. Sin embargo, cuando éstas no son tratadas de forma adecuada pueden generar una serie de efectos en diversos ámbitos, gastos de bolsillo para quien las padece. Si es un adulto el que se enferma, es posible que le ocasione ausencia en el trabajo. Si la enfermedad es grave puede generar no sólo pérdidas económicas, sino también problemas de índole psicológico o familiar. Algunos de estos padecimientos generan cambios en la dinámica personal, familiar o social, debido al control y tratamiento que se debe tener para evitar complicaciones.

A nivel poblacional, estas enfermedades generan un egreso mayor de los recursos destinados a la salud, una parte de la inversión permanece en el control de enfermedades prevenibles por vacunación; por ejemplo, para la adquisición de vacunas contra el neumococo el costo en el mercado fluctúa alrededor de $1 100.00 y $1 200.00 pesos y tiene una eficacia de 80 a 90 % para proteger contra la enfermedad.

Las enfermedades bacterianas afectan a la población al disminuir su calidad de vida, debido a los daños que ocasionan. De acuerdo a los días/enfermedad que produce cada uno de estos padecimientos permite obtener el valor de su impacto en años/enfermedad. Las enfermedades de mayor importancia son las infecciones respiratorias agudas; le siguen la tuberculosis y la enteritis; en un siguiente nivel de impacto se encuentran la angina estreptocócica, salmonelosis, lepra, leishmaniasis, neumonía; continúan fiebre tifoidea y tosferina, seguidas por disentería y meningitis.

En la actualidad, los problemas de salud crónicos, en combinación con los de tipo infeccioso, accidentes y problemas de tipo psicosocial como adicciones, depresiones, suicidios, homicidios y violencia entre otros, generan un alto costo en su atención; y México no cuenta con los recursos suficientes para hacerle frente a todos ellos. Sin embargo, los conocimientos científicos y tecnológicos que se poseen con respecto a las enfermedades bacterianas posibilitan llevar a cabo medidas de prevención y control. Los servicios de salud ponen en marcha medidas sanitarias para evitar su aparición, disminuir la incidencia y controlar los casos de estos padecimientos mediante la ejecución de programas de educación para la salud a nivel nacional, regional y comunitario, tal es el caso del esquema básico de vacunación y algunas medidas preventivas como las de tuberculosis, cólera, salmonela, entre otras acciones. De los aspectos más importantes a considerar en la prevención de las enfermedades de origen bacteriano es la conducta de la población, por lo que hay que trabajar de manera muy importante en la modificación de las conductas de riesgo.

En el 2004 el gasto total en salud fue de 514 656.8 millones de pesos, inversión en la que se incluyen las acciones en salud encaminadas a la prevención, tratamiento y control para este tipo de enfermedades, y sólo para servicios de prevención y salud pública se destinaron 14 482.6 millones de pesos.

Por otro lado, México cuenta con la legislación necesaria para fundamentar las acciones

de salud en la prevención, control y tratamiento de cualquier tipo de enfermedad incluyendo las de origen bacteriano.

En su artículo 4, la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos hace hincapié sobre el derecho a recibir atención a la salud. La Ley General de Salud por su parte reglamenta todas las acciones específicas en la materia. Asimismo, las Normas Oficiales Mexicanas (NOM), especifican las técnicas necesarias para llevar a cabo la prevención, el control y el tratamiento; así, por ejemplo, se encuentra la NOM-017-SSA2-1994, para la vigilancia epidemiológica, NOM-092-SSA1-1994, sobre bienes y servicios. Método para la cuenta de bacterias aerobias en placa, NOM-010-SSA2-2010, para la prevención y el control de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, NOM-016-SSA2-2012, para la vigilancia, prevención, control, manejo y tratamiento del cólera, NOM-022-SSA2-2012, para la prevención y control de la brucelosis en el ser humano, NOM-027-SSA2-1999, para la prevención, control y eliminación de la lepra, NOM-093-SSA1-1994, bienes y servicios. Prácticas de higiene y sanidad en la preparación de alimentos que se ofrecen en establecimientos fijos, NOM-114-SSA1-1994, bienes y servicios. Método para la determinación de salmonella en alimentos entre otras.

No se puede afirmar que la población considera importante el cuidado de su salud, pero sí se puede dar una idea de ello al consultar los datos estadísticos sobre morbilidad y mortalidad, también se puede tener una percepción de ello porque muy poca gente lleva a cabo las indicaciones de salud para protegerse de la aparición de la enfermedad, evitar la propagación o contagio de ellas y llevar un estricto control para que ésta no se agrave.

Además de todos los problemas socioeconómicos que existen en México y la polarización de la distribución de la riqueza en donde una gran cantidad de mexicanos no tienen acceso a la atención de su salud, ni recursos básicos de supervivencia, y que los recursos para la atención a la salud no son suficientes para las necesidades, existe un aspecto que debe trabajarse por todos los responsables de la salud de la población. La salud como valor social necesario para el desarrollo del individuo, su familia, su comunidad y su país.

Bibliografía

Gálvez VR, Rodríguez CR: *Teoría de la causalidad en epidemiología*. En: Piedrola GG, *et al.*: Medicina preventiva y salud pública. 9ª ed. España. Ediciones científicas y técnicas Masson, Salvat. 1992; 86-93.

García SJ: El estudio de las variables. Nure Investigación. 2005 (14).

García TG, Huerta AS: Consideraciones metodológicas y análisis simple de los estudios transversales. Boletín Médico del Hospital Infantil de México.1998, 55; (6): 348-356.

Gordis L: *Epidemiología*. 3ª ed. Elsevier.2005. España Cap. 3; 32-47.

Greenberg RS, Daniels SR, *et al.*: *Epidemiología Médica*. 3ª ed. 1998. Cap.3; 31-46.

Gurney CE, Rodean LH: *Los niveles de aplicación de la medicina preventiva.* En: Preventive Medicine for the doctor in his comunitary, 3ª ed.1965.

Hanlon: *La filosofía de la salud pública*. En Principios de administración sanitaria. Prensa Médica Mexicana.1973. México: 1; 3-13.

Hernández AM, Garrido LF, López MS: Diseños de estudio epidemiológico. Salud Pública de México. 2000,

42; (2): 144-154.
INEGI: Estadísticas de mortalidad 2010.
Jenicek M, y Cleroux R: Epidemiología. Salvat. 1987.
Lemus JD, Clovis HT, Ruiz PL, Dachs N: *Manual de Vigilancia Epidemiológica.* OPS/OMS/Fundación W.K. Kellogg, 1996.
López MS, Garrido LF, Hernández ÁM: Desarrollo Histórico de la epidemiología: su formación como disciplina científica. Salud Pública de México. 2000, 42; (2): 133-143.
Martínez NF: *Salud Pública*. 1ª. ed. Madrid McGraw-Hill Interamericana; 1998;. 7:123-127.
Moreno AA, López MS, Corcho BA: Principales medidas en epidemiología. Salud Pública de México. 2000, 42; (4): 337-348.
Secretaría de Salud. Estados Unidos Mexicanos. Norma Oficial, NOM-017 – SSA2 – 1994 para la vigilancia epidemiológica.
OPS: *Manual sobre el enfoque de riesgo en la atención materno infantil.* 2da ed. Serie Paltex para ejecutores de programas de salud. 1999; 7; 9-24.
Reynaga OJ: *Lecturas de apoyo para la unidad temática de estadística*. Salud Pública II 2006-2007, Facultad de Medicina, UNAM; Departamento de Salud Pública: 1.
Secretaria de Salud. Dirección General de Epidemiología. 2006.
Secretaria de Salud. Dirección General de Programación, Organización y Presupuesto (DGPOP). México 2006.
Secretaria de Salud. Estados Unidos Mexicanos, 2005. Principales causas de mortalidad hospitalaria.
Segura BA: Aplicaciones de la Epidemiología en Salud Pública. En: Martínez NF. Salud Pública. 1ª. ed. Madrid McGraw-Hill Interamericana; 1998;. 7:123-127.
SINAVE/DGE/SALUD/Panorama Epidemiológico y Estadístico de la Mortalidad en México 2010.
SINAVE/DGE/SALUD/Sistema de notificación semanal de casos nuevos/ acceso al cierre 2010.
Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica/Dirección General de Epidemiología/SSA.
Velásquez QM: Guía para elaborar un proyecto de investigación. Parte II. Revista Mexicana de Neurociencia. 2001; 2 (1): 51-55.

1 El término exposición, se refiere a la variable de estudio. (regresar)

Clínica 15

Ana María Castro

La **salud** y la **enfermedad** son parte integral de la vida, del proceso biológico y de las interacciones ambientales y sociales. Por lo general, se entiende a la enfermedad como una entidad opuesta a la salud, cuyo **efecto negativo** es consecuencia de una alteración o desarmonización de un sistema a cualquier nivel (corporal, emocional, molecular) del estado fisiológico, morfológico o ambos, considerados como normales, equilibrados o armónicos.

La **enfermedad** (del latín *infirmĭtas-atis*: [no firme] [falto de firmeza]) es un proceso que afecta la salud de un ser vivo. El estado, proceso de enfermedad o ambos pueden ser provocados por diversos factores, tanto intrínsecos como extrínsecos al organismo enfermo: estos factores se denominan *noxas* (del griego *nósos*: [enfermedad], [afección de la salud]).

Dentro de los factores extrínsecos generadores de enfermedad están las bacterias. Las bacterias patógenas para el humano ingresan al hospedero por diferentes vías; las más comunes son la respiratoria, digestiva y genitourinaria. Pueden o no causar enfermedad, esto depende en general, del tamaño del inóculo y del estado inmunológico del hospedero. Al evento en el cual las bacterias entran en contacto y se establecen en el hospedero, se le llama **infección**, la cual puede ser resuelta por el hospedero antes de que cause daño; de no ser controlada, ésta evoluciona y produce signos y síntomas, causando una **enfermedad**. A la capacidad de las bacterias para generar daño se le denomina **patogenicidad**, y al grado de daño se le denomina **virulencia**. Tanto la patogenicidad como la virulencia están estrechamente relacionadas con los **factores de virulencia** bacterianos, los que pueden ser estructurales (pared, lipopolisacárido, cápsula, entre

otros) o metabólicos (enzimas y toxinas).

A la propiedad que poseen las bacterias para causar daño se le denomina acción patógena, la cual utiliza distintos mecanismos para manifestar su patogenicidad. Dichas propiedades bacterianas se pueden clasificar en: las que promueven la **colonización** como son las adhesinas; **diseminación** como algunas enzimas (hialuronidasas, colagenasas) e **invasión** (genes involucrados en la invasividad), es la capacidad que tienen las bacterias para internalizarse y multiplicarse en células del hospedero.

La acción patógena de las bacterias da como resultado un daño al hospedero, el cual se manifiesta a través de signos y síntomas, a este conjunto se le denomina síndrome y existen varios conceptos del mismo.

Síndrome febril

Diversos estímulos inducen un aumento de la temperatura corporal y éstos pueden tener un origen variado. Las bacterias y sus endotoxinas son **pirógenos exógenos** que actúan mediante pirógenos endógenos. Dentro de los **pirógenos endógenos** están factor de necrosis tumoral α (TNF-α), interleucina 1β (IL-1β) e interleucina 6 (IL-6). La fiebre por lo general es benigna para el hospedero, dado que las bacterias crecen y se multiplican a temperatura corporal, y el incremento de temperatura inhibe su multiplicación. Cuando estas citocinas (IL-1) se ponen en contacto con las neuronas del hipotálamo, estimulan al centro termorregulador elevando la temperatura. Como respuesta a este estímulo el hospedero genera mecanismos de control de la temperatura aumentando la producción de calor muscular que se manifiesta por escalofríos.

Inflamación

La **inflamación** (del latín: *inflammatio*, encender, hacer fuego) es un mecanismo de protección del hospedero ante una agresión, esta respuesta se da ante el daño causado por lo general por microorganismos; participa de manera importante limitando la proliferación y la diseminación de los agentes infecciosos. Los microorganismos desencadenan una compleja serie de respuestas en el hospedero, en la que están implicadas las vías del complemento, de las cininas y la de la coagulación, así como diferentes estirpes celulares, dentro de las más importantes están las células fagocíticas. Numerosos componentes de las bacterias denominados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) como son lipolisacárido, lipoproteínas, mananas, peptidoglucano, entre otros, son reconocidos por moléculas presentes en el suero y por receptores celulares denominados patrón de receptores de reconocimiento (PRR). Este reconocimiento da lugar a la activación de la vía alterna del complemento con la consiguiente liberación de las moléculas C3a y C5a que aumentan la permeabilidad vascular, e inducen la degranulación de mastocitos y el reclutamiento y activación de PMN en el sitio de la infección. La activación de neutrófilos, macrófagos y células NK generan la liberación de citocinas y quimiocinas. Las citocinas inducen un aumento en la adhesividad de vasos sanguíneos mediante la expresión de receptores, lo cual favorece la adherencia de las células a la pared de los vasos, éstas "ruedan", salen al espacio extravascular y llegan al foco de infección. Las primeras células en llegar al foco de infección son los neutrófilos y a continuación los fagocitos mononucleares, además de otras estirpes celulares. Las células cebadas activadas por el complemento liberan sustancias vasoactivas (histamina, serotonina, bradicinina) inductoras de vasodilatación; esto permite la salida tanto de líquido como de células del espacio intravascular al espacio extravascular lo que da lugar a la **inflamación**. Enzimas como la neumolisina (de neumococo) estimulan la producción de interleucina-1 y del factor de necrosis tumoral y activan la vía clásica del complemento, lo que da como resultado un proceso inflamatorio.

La inflamación es un mecanismo de protección inespecífico; sin embargo, en las infecciones causadas por *M. tuberculosis* y *Corynebacterium diphtheriae*, la inflamación forma parte de la patología.

Clínicamente se distinguen la inflamación aguda y la crónica. La inflamación aguda suele ser de iniciación brusca, con síntomas muy manifiestos y de corta duración. La inflamación crónica suele ser de instalación paulatina, de síntomas apagados y de larga duración.

Síndrome diarreico

La diarrea es la presencia de un aumento en la fluidez o una disminución de la consistencia de la materia fecal asociados o no a un aumento en el volumen o en la frecuencia defecatoria, respecto al hábito deposicional previo del paciente. La consistencia de las heces depende de su grado de hidratación, y se altera cuando su contenido acuoso supera 70% de la masa fecal total. Puede originarse sobre todo a partir de alteraciones fisiológicas del tubo digestivo o a causa de infecciones, ya sea por virus, bacterias, hongos o parásitos.

El aparato gastrointestinal es primariamente un órgano absortivo, aunque también se producen fenómenos de secreción de agua y electrólitos. A diario circulan por el intestino delgado hasta unos nueve litros de líquido. El intestino delgado es capaz de reabsorber en condiciones normales alrededor de 90% de estos fluidos; cuando el volumen que llega al intestino delgado sobrepasa su capacidad máxima de absorción (12 L/24 h), el colon, que en condiciones normales absorbe unos 900 a 1 500 mL, recibe un exceso de volumen. Cuando se sobrepasa la capacidad máxima de absorción de agua del colon (5 a 6 L/24 h) se produce la diarrea.

La diarrea tiene lugar a causa de la inflamación del aparato intestinal, o debido a la interrupción de los procesos de absorción y secreción de las células que recubren el epitelio del aparato digestivo, así como a trastornos de la motilidad intestinal. La diarrea causada por bacterias es de dos tipos: **acuosa** e **inflamatoria**. La diarrea **acuosa** es causada por la acción de **enterotoxinas** bacterianas en el intestino delgado cuyo mecanismo de acción consiste en la salida de agua y electrólitos de las células intestinales como por ejemplo en infecciones por *Vibrio cholerae* y *Escherichia coli* enterotoxigénica; mientras que la **inflamatoria** es causada por **citotoxinas** bacterianas, en este caso las evacuaciones contienen sangre y moco como en el caso de infecciones por *Shigella* y *E. coli* enterohemorrágica.

Síndrome faríngeo

Aunque puede suceder a cualquier edad y causada por diferentes microorganismos, la faringitis bacteriana más común es la estreptocócica, ésta, es más frecuente en los niños entre 5 y 15 años de edad. Puede manifestarse con un síndrome de fiebre, malestar general y linfadenopatía con o sin exudado faríngeo. Los síntomas clásicos incluyen dolor de garganta, fiebre, escalofríos, mal estado general, cefalea y en ocasiones se acompañan de dolor abdominal y vómito sobre todo en niños. A la exploración de cavidad oral hay eritema e inflamación de mucosa faríngea y de úvula, puede observarse un exudado mucopurulento sobre la parte posterior de las paredes faríngeas y los pilares amigdalinos, así como placas blanquecinas en amígdalas. Los ganglios linfáticos cervicales que drenan esta región, pueden estar tumefactos e hipersensibles, sobre todo cuando se trata de faringitis exudativa.

Síndrome neumónico

El síndrome neumónico es causado por diferentes microorganismos dentro de los que *S. pneumoniae*, sigue siendo el agente etiológico que con mayor frecuencia causa neumonía extrahospitalaria, en este caso, el paciente acude al médico cuando ya está instalado el cuadro neumónico con antecedentes de una enfermedad preexistente (por lo general viral) que se ha complicado. De haber padecido una infección viral, el paciente habrá cursado con coriza, tos no productiva, estornudos y febrícula. Cuando la neumonía comienza, se agrava el cuadro clínico. La temperatura se eleva de 38.9 hasta 39.4 °C o más. La tos se vuelve productiva con **esputo purulento** y en ocasiones **hemático** (herrumbroso). Manifiesta dificultad para respirar, estornudos y dolor torácico; a la auscultación se escuchan estertores. En la neumonía suele haber dolor de tipo pleurítico con extensión del proceso inflamatorio hasta la pleura visceral; de persistir este dolor, en particular después de dos días de tratamiento, se debe sospechar de un **empiema**.

Síndrome de choque tóxico

El síndrome de choque tóxico es una enfermedad sistémica que afecta a todo el organismo; es raro, pero potencialmente mortal, dado que puede llevar a la muerte al individuo. Este síndrome es causado por diferentes toxinas bacterianas, dentro de los agentes etiológicos están *Staphylococcus aureus* que causa el síndrome de choque tóxico (TSS, del inglés *toxic shock síndrome)* y a *Streptococcus pyogenes* responsable del síndrome de choque tóxico por estreptococos (STSS, del inglés *streptococcal toxic shock syndrome*). La infección puede ocurrir a través de la piel (heridas, cirugías, quemaduras), vagina (tampones) o faringe. Sin embargo, la gran mayoría de las personas que están expuestas o colonizadas por estas bacterias, no desarrollan choque tóxico. Las toxinas producidas por ambas bacterias forman parte de la familia de los superantígenos. Los superantígenos son proteínas bacterianas y virales con capacidad de estimular gran número de células T, pues se unen a la molécula tipo II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC-II) de la célula presentadora de antígeno, y al dominio Vβ del receptor de células T (TCR), siendo importante en el desencadenamiento de enfermedades sistémicas leves, intoxicación alimentaria o enfermedades graves como el síndrome del choque tóxico.

Síndrome de choque tóxico por EGA (STSS)

Desde finales del decenio de 1980-89 se presentó en algunos países una infección grave de piel o una herida infectada que afectaba a tejidos blandos, el agente causal EGA. Los pacientes afectados por este síndrome presentaban al principio una inflamación de partes blandas en el lugar de la infección que evolucionaba a fascitis necrosante y culminaba en mionecrosis. En un plazo de unas 48 h, el síndrome de choque tóxico (STSS), evoluciona y el paciente presenta náusea, vómito y diarrea, seguidas por hipotensión, choque e insuficiencia multiorgánica (riñón, pulmón y corazón), características semejantes a las del **choque estafilocócico**. Sin embargo, los pacientes con enfermedad estreptocócica presentan bacteriemia y la mayoría sufre de fascitis necrosante. Las cepas de EGA responsables de este síndrome son diferentes a las que ocasionan faringitis, ya que la mayoría de las primeras corresponden a los serotipos M1 o M3. La producción de exotoxinas pirogénicas en particular de SpeA y SpeC, constituye otra característica de este grupo.

Síndrome de choque tóxico por *Staphylococcus* (TSS)

El síndrome tóxico del choque (TSS) es una infección bacteriana seria, pero infrecuente. Los TSSs fueron ligados originalmente al uso de tampones, pero ahora también se sabe que están asociados a los métodos anticonceptivos para el control de la natalidad como el uso del diafragma. En casos raros, el TSS ha resultado de heridas o de incisiones quirúrgicas contaminadas con *S. aureus*.

Los síntomas de TSS incluyen fiebre elevada de aparición repentina, astenia, vómito, diarrea acuosa, cefalea y mialgias; en unas 24 h aparece exantema con aspecto de quemadura solar que puede involucrar diferentes regiones del cuerpo incluyendo labios, interior de boca, vagina, palmas de manos y plantas de pies. El cuadro clínico puede evolucionar y causar hipotensión, confusión mental, la cual con rapidez evoluciona a estupor, coma y falla multiorgánica. En pacientes que sobreviven a la infección, el exantema se descama después de 10 a 14 días.

Aunque el TSS ocurre por lo general en mujeres menstruantes, puede afectar a toda persona que tenga cualquier tipo de infección por *S. aureus*, incluyendo pulmonía, abscesos, infecciones de piel o de heridas, septicemia u osteomielitis.

Síndrome urémico hemolítico

El síndrome urémico hemolítico (SUH), descrito por primera vez en 1955, es una enfermedad de comienzo agudo, puede seguir o no a un episodio de diarrea con sangre o sin ella, se presenta sobre todo en lactantes y niños en la primera infancia, pero puede afectar también a ancianos. El daño es multisistémico caracterizado por anemia hemolítica, insuficiencia renal aguda, microangiopatía renal, daño endotelial; isquemia en diferentes órganos como retina, miocardio, páncreas e intestino, sistema nervioso central, entre otros; la evolución de SUH puede llevar a la muerte del paciente. Las manifestaciones más comunes son palidez, petequias, hematomas, oliguria, edema, hipertensión arterial y cambios neurológicos, como letargia o convulsiones. En la mayoría de los pacientes, la diarrea que caracteriza al periodo prodrómico es el primer episodio de su vida.

La etiología de SUH, es variable, una de ellas es la bacteriana, dentro de las bacterias que con mayor frecuencia causan SUH, se encuentra *E. coli* H7:O157 y algunos otros serotipos de *E. coli* denominados no H7:O157.

La fisiopatogenia de SUH es compleja, se atribuye al efecto de las toxinas Shiga (STxs), cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de proteínas en la célula hospedera. Para esto, se considera que las bacterias presentes en colon, no invaden las células de la mucosa, pero sí producen las STxs, que pasan a circulación sanguínea, para a continuación unirse a receptores presentes en células de riñón, de endotelio y tejido neuronal, en donde ejercen su efecto.

Infección de ojos: síndromes

Dacriocistitis: es una infección del saco lagrimal producida por obstrucción del conducto de drenaje nasolagrimal. Los microorganismos asociados a la dacriocistitis son, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* β-hemolítico. La dacriocistitis puede ocurrir de forma abrupta (cuadro agudo) o ser persistente (crónica). La infección provoca inflamación, dolor y enrojecimiento en el área del saco lagrimal. Además, la presión sobre el saco lagrimal provoca la salida de secreción purulenta. Si una infección continúa un tiempo, la mayoría de los síntomas suelen desaparecer y persiste un ligero edema de la zona, acompañado de secreción mucosa o purulenta. En algunos casos puede formarse un absceso y éste producir la apertura de un drenaje al exterior a nivel del surco entre la nariz y la mejilla.

Blefaritis: es una inflamación de los párpados. Puede afectar el interior o el exterior de los párpados, así como las aberturas de los conductos y los folículos de las pestañas. La blefaritis puede deberse a un mal funcionamiento de las pequeñas glándulas que se encuentran en el margen palpebral. En condiciones normales estas glándulas producen una secreción grasa que ayuda a lubricar la superficie del ojo y la cara interna de los párpados, previniendo la evaporación de las lágrimas. En los sujetos con blefaritis estas glándulas se encuentran obstruidas, sus secreciones quedan estancadas y se forman ácidos grasos que irritan la superficie ocular. El margen de los párpados se muestra en estos casos inflamado y enrojecido. El ojo se irrita y produce una secreción mucosa y proteínas que se acumulan en el margen palpebral, creando a menudo una costra. La acumulación de estos materiales proporciona las condiciones óptimas para el crecimiento de *Staphylococcus aureus,* que a su vez libera enzimas que hidrolizan los lípidos (la lipasa) y contribuyen a irritar los párpados y a agravar el proceso patológico. Entre los síntomas de la blefaritis se encuentran: eritema, edema o descamación de los párpados, así como también prurito en los ojos, u ojos muy acuosos y pérdida de las pestañas.

Conjuntivitis: es el trastorno más frecuente de la conjuntiva y que puede extenderse hasta afectar los párpados, la córnea o la esclerótica. La principal causa de conjuntivitis son los virus, las infecciones bacterianas son menos frecuentes; la conjuntivitis puede provocarse por bacterias y virus asociados a las infecciones de oído, de senos nasales y de vías respiratorias altas; así como por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*, dos microorganismos asociados a enfermedades de transmisión sexual, ésta ocurre durante el parto. La conjuntivitis también puede ser provocada por una alergia. Estos casos tienden a darse con más frecuencia en niños que tienen otras reacciones alérgicas, como la fiebre del heno o rinitis alérgica; algunos de los desencadenantes de la conjuntivitis alérgica son el césped, polen, caspa animal y ácaros del polvo. Por otro lado, productos químicos como el cloro y el jabón, contaminantes aéreos como el humo y algunos vapores provocan una conjuntivitis. En la conjuntivitis se presentan manifestaciones comunes, tales como: enrojecimiento de la conjuntiva, sensibilidad a la luz (fotofobia) y lagrimeo, así como otras que dependerán de su causa (secreción en las infecciosas, ganglios aumentados de tamaño en las víricas, prurito en las alérgicas entre

otras).

Uveítis: es la inflamación de la úvea. La úvea o aparato uveal es el tejido vascular y pigmentado del ojo y consta de tres estructuras: iris, cuerpo ciliar y coroide, la cual se encuentra dentro de la esclera. Su inflamación constituye una uveítis, pero cuando afecta el iris y el cuerpo ciliar de la úvea se llama **iridociclitis** o uveítis anterior, no es de origen infeccioso; sin embargo, presenta los síntomas más notables: dolor intenso en el ojo, enrojecimiento de la conjuntiva, fotofobia y disminución de la visión. La iridociclitis se produce por reacciones de hipersensibilidad y responden relativamente bien al tratamiento con esteroides. La inflamación de coroides y retina se denomina **coriorretinitis** y se asocia a enfermedades diseminadas, tales como la tuberculosis y la sífilis. La coriorretinitis es menos sintomática, excepto cuando compromete mácula y vítreo que produce disminución de la agudeza visual.

Infección de oído: síndromes

La **otitis externa** se caracteriza por una inflamación del conducto auditivo, que puede ser doloroso y en ocasiones con presencia de una secreción blanca o amarilla de olor desagradable. Puede haber extensión de la celulitis a tejidos blandos adyacentes.

La **pericondritis** es una infección del cartílago del oído externo, ésta puede ser causada por lesiones, quemaduras, picaduras de insectos, "*piercing*" o forúnculos en el oído. Puede también aparecer en sujetos con deficiencia del sistema inmunológico y en diabéticos. Algunos de los síntomas son enrojecimiento, dolor e inflamación del oído.

La **otitis media aguda** se da como consecuencia de una infección bacteriana, en general como una complicación de una infección viral o de alergias. Es más frecuente en los niños que en los adultos. Fiebre, irritabilidad y dolor agudo es frecuente y el estudio otoscópico revela protrusión de la membrana timpánica, mala movilidad y ocultamiento de los puntos de referencia anatómicos normales, por la presencia de líquido y células inflamatorias. En algunos casos, el tímpano se inflama y en su superficie se forman pequeñas ampollas llenas de líquido, no hay presencia de material purulento ni líquido en el oído medio, esto se denomina miringitis. Cuando la otitis media aguda no se trata o se trata de forma inadecuada, esta infección se puede extender hasta el hueso que lo circunda, la apófisis mastoides; los síntomas aparecen al cabo de dos o más semanas de haberse desarrollado la otitis media aguda; a medida que la infección se disemina destruye la parte interna de la apófisis mastoides.

La **otitis media crónica** puede ser producto de la infección aguda que no se resolvió de modo apropiado, debido al tratamiento inadecuado de la fase aguda o a factores del hospedero que permiten la persistencia de la infección. La otitis media crónica puede exacerbarse después de una infección de la nariz, vías respiratorias superiores, como el resfriado común o después de haber entrado agua en el oído durante un baño o al nadar.

La **otitis media serosa** se puede desarrollar después de una otitis media aguda que no curó por completo o debido a una obstrucción de la trompa de Eustaquio. Las alergias son una causa frecuente de la obstrucción de la trompa de Eustaquio. Tiende a ser crónica, produce déficit auditivo y se vincula con secreciones espesas en el oído medio que por lo general no son purulentas.

Infección de senos paranasales: síndromes

Es habitual que la **sinusitis aguda** tenga como consecuencia dolor, sensibilidad al tacto y una inflamación sobre los senos afectados. Los signos y síntomas varían según el seno afectado. Por ejemplo, en la sinusitis maxilar hay dolor en las mejillas, justo debajo de los ojos, dolor de dientes y cefalea. La sinusitis frontal produce dolor de cabeza que se localiza en la frente. Puede haber fiebre y escalofríos, secreción nasal o posnasal de color verde o amarillo, tos durante el día que puede empeorar en la noche. Las complicaciones de la sinusitis pueden incluir extensión de la infección a los tejidos blandos cercanos, como la órbita ocular, algunas veces la diseminación es al sistema nervioso central.

Bibliografía

Gianantonio C, Vitacco M, Mendiakarzu F, Rutty A:. The hemolytic-uremic syndrome. J Pediatr 1964; 64: 478-491.

Hanrahan S:. "Historical review of menstrual toxic shock syndrome". Women Health, 1994; 21 (2-3): 141-165.

Kasper DL, Braunwald L, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL: (Eds): *Harrison´s Principles of Internal Medicina*. 16th ed. USA. McGraw-Hill, 2005, 2005.

Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA: *Microbiología Médica*, 5ª ed. Elsevier Mosby, 2006.

Shouval DS, Greenberg D, Givon-Lavi N, Porat N, Dagan R:. Site-specific disease potential of individual *Streptococcus pneumoniae* serotypes in pediatric invasive disease, acute otitis media and acute conjunctivitis. Pediatr Infect Dis J. 2006;25(7):602-607.

Talley NJ, Weaver N, Alzinsmeister AR, Melton LJ:. Selft-reported diarrhea: what does it mean? Am J Gastroenterol, 1994; 89: 160-162.

Wenzl HH, Fine KD, Schiller LR, Fordtran JS:. Determinants of decreased fecal consistency in patients with diarrhea. Gastroenterology, 1995; 108: 1729- 1738.

Bibliografía en línea

Atlas of Ophthalmology http://www.atlasophthalmology.com/atlas
Blefaritis http://www.goodhope.org.uk/Departments/eyedept/blepharitis.htm
Blefaritis http://www.revoptom.com/handbook/sect1a.htm
http://www.iqb.es/diccio/s/sindromea.htm
http://www.e_mas.co.cl/categorías/biología/aparato_circulatorio.htm
http://www.cdc.gov/NCIDOD/DBMD/diseaseinfo/groupastreptococcal_g_sp.htmhttp://www.med.umich.edu/1lib
http://www.unne.edu.ar/Web/cyt/com2004/3-Medicina/M-063.pdf
http://med.unne.edu.ar/revista/revista166/5_166.pdf

16 Medidas hospitalarias para el control de enfermedades infecciosas

Patricia Arzate Barbosa

Una infección adquirida durante una estancia en el hospital se denomina infección nosocomial u hospitalaria. La infección resultante de intervención por un médico, dentro o fuera del hospital, se conoce como infección iatrogénica. Las infecciones asociadas al cuidado de la salud (*healthcare associated infection* [HAI]) es un término más amplio que incluye a las infecciones adquiridas en una residencia de ancianos o como consecuencia de la atención médica recibida en el hogar u otros centros de atención de la salud.

Las infecciones adquiridas en hospital incrementan la morbilidad y mortalidad, alargan la estancia y el costo del tratamiento; el control de infecciones es un elemento esencial en la práctica de hospitales. Desde hace dos decenios ha habido grandes avances en tecnología biomédica y terapéutica, produciéndose un incremento en el número de pacientes altamente susceptibles que requieren tratamiento en hospitales, y esto es agravado por la resistencia transferible a antibióticos en bacterias patógenas, así como la emergencia de nuevos patógenos transmitidos por una variedad de rutas. No obstante, estos avances en el cuidado médico, en muchos países favorecen las facilidades para el cuidado de la salud, por otro lado, el déficit de entrenamiento al personal del hospital hace difícil la práctica adecuada para el control de las HAI. Alrededor de 9% de todos los pacientes hospitalizados desarrollan una infección como resultado de su estancia en un hospital. Las infecciones de aparato urinario, aparato respiratorio e infecciones de heridas son las más frecuentes.

Clasificación

1. Infecciones adquiridas en la comunidad: aquellas que fueron contraídas y desarrolladas fuera del hospital que requieren la admisión del paciente (p. ej., neumonía neumocócica) o las que iniciaron 48 h antes de admitir al paciente (p. ej., varicela, herpes zoster).
2. Infecciones contraídas y desarrolladas dentro del hospital (p. ej., bacteriemias asociadas a dispositivos).
3. Infecciones obtenidas en el hospital, pero que iniciaron hasta después que el paciente ha tenido algún procedimiento invasivo (p. ej., infecciones de heridas postoperatorias).
4. Infecciones contraídas por el personal del hospital que puede ser o no por el contacto directo con los pacientes (p. ej., hepatitis B).

En general, en un hospital las HAI son las infecciones adquiridas por pacientes o por el personal del hospital, descartándose las que estaban en periodo de incubación al momento de ingresar al hospital.

Factores que contribuyen para el desarrollo de las infecciones asociadas al cuidado de la salud

Las HAI se determinan por un número de factores de riesgos relacionados con los mismos pacientes, los procedimientos a que son expuestos, microorganismos que causan la enfermedad e instalaciones y habitaciones donde toman sus tratamientos **(figura 16-1).**

Figura 16-1. Factores que predisponen a las infecciones associadas al cuidado de la salud.

Las HAI pueden tener un origen exógeno o endógeno. La fuente exógena puede ser una persona del hospital (infección cruzada) o algún objeto contaminado del equipo o de los servicios del hospital (infección ambiental). Un alto porcentaje de infecciones clínicas son de origen endógeno, organismos del propio paciente, piel, aparato gastrointestinal o microbiota del aparato respiratorio alto.

- Factores asociados al paciente: edad, estado inmune, colonización por bacterias u hongos, enfermedades preexistentes antes de su hospitalización, estado nutricional, desequilibrio hidroelectrolítico, tratamientos antimicrobianos o corticosteroides, politraumatismos o quemaduras. Los pacientes han incrementado su susceptibilidad a la infección porque ellos se encuentran débiles por la enfermedad. En personas de edad avanzada hay debilidad del sistema inmune y de la función de órganos vitales. El estilo de vida también desempeña una función importante en la adquisición de infecciones, tal como poca calidad en los alimentos, falta de ejercicio, abuso del tabaco y alcohol. Procedimientos invasivos como cirugías e inserción de catéteres, rompen las barreras naturales de piel y membranas mucosas y predisponen a las infecciones, éstas pueden ocasionarse por la propia microbiota del paciente.

- Contacto con otros pacientes o con personal del hospital: de alguna forma los pacientes y el personal del hospital tienen las condiciones para estar cerca del infectado. Se pueden presentar brotes de diarrea, tener una fuente común por el agua o los alimentos del hospital. Los hospitales cuando admiten pacientes infectados o acarreadores para algún tratamiento, estos son una fuente potencial de infección para otros. Aquellos con susceptibilidad hacia la infección (unidades neonatales, unidades de quemados o cuidados urológicos) tienden a concentrarse en una misma área, donde pacientes no infectados son cuidados por el mismo personal del hospital, creando así oportunidades para la diseminación de microorganismos por contacto directo. Los individuos susceptibles requieren de mayores cuidados intensivos, lejos de tantos contactos con el personal del hospital, quienes actúan como vectores de transmisión de bacterias.
- Reservorios inanimados infectados: equipo y materiales de uso en hospitales con frecuencia se contaminan con microorganismos, los cuales pueden transferirse a pacientes susceptibles. Cocos grampositivos provenientes de piel de la población del hospital, se encuentran en el aire, polvo y en superficies donde sobreviven con hongos y esporas bacterianas de origen ambiental. Bacilos gramnegativos aeróbicos comunes en áreas húmedas y en fluidos donde permanecen por largos periodos se multiplican en presencia de mínimos nutrientes. Un ejemplo importante es *Legionella* en hospitales presente en el agua. Conociendo los reservorios comunes del ambiente y de los microorganismos que contaminan el hospital, se tienen las bases para mantener los estándares de higiene (limpieza, desinfección y esterilización) en todas áreas, así como contar con buenas instalaciones.
- Función del tratamiento con antimicrobianos: al menos 30% de los pacientes del hospital reciben antibióticos y éstos ejercen fuerte presión selectiva en la microbiota, sobre todo del aparato gastrointestinal, al permitir el desarrollo de diarrea asociada a antibióticos por *Clostridium difficile*, una de las causas más comunes de brotes de infecciones. Microorganismos sensibles que por lo general mantienen una función protectora en la piel y mucosas de superficies tienden a eliminarse, ya que aquellos con mayor resistencia sobreviven y se convierten en la población endémica del hospital. Esto restringe el rango de tratamiento y guía a la transmisión de resistencia a antibióticos mediada por plásmidos.
- Organismos multidrogorresistentes (MDR). La mayoría de estos microorganismos son bacterias resistentes a más de una clase de antimicrobianos por lo general usados para el tratamiento de ese microorganismo, aunque en la práctica la mayoría de MDR son resistentes a muchas clases de antimicrobianos. Los MDR que se encuentran con mayor frecuencia incluyen *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente (MRSA), *Enterococcus* vancomicina-resistente (VRE) y bacilos gramnegativos MDR (tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae*). Los incrementos recientes en bacilos gramnegativos MDR fueron responsables de una tercera parte de todas las infecciones nosocomiales durante 2006 a 2007, estas cepas mostraron múltiples mecanismos de resistencia que pueden regularse bajo presión selectiva antimicrobiana; nuevas cepas con carbapemenasas y otras β-lactamasas que

las hicieron resistentes a varios antibióticos β-lactámicos se diseminan alrededor del mundo; sobreviven bien en ambientes de hospital y se transmiten con facilidad. Por último, no existen nuevos antibióticos para bacilos gramnegativos, lo que hace que el tratamiento sea muy difícil.

Factores comunes para el desarrollo de infecciones nosocomiales y colonización con MDR

1. Presencia de dispositivos invasivos.
2. Perdida de las defensas y barreras del hospedero contra la infección.
3. Formación de biofilms facilitando la colonización bacteriana de dispositivos y algunas áreas del cuerpo.
4. Uso de antimicrobianos de amplio espectro para patógenos resistentes.

Exposición del agente infeccioso ante el hospedero características de una infección

La infección es el resultado de una compleja interrelación entre el hospedero y el agente infeccioso. La mayoría de los factores que influencian a la infección y gravedad de la enfermedad se relaciona con el hospedero. Sin embargo, características de la interacción entre el hospedero y el agente infeccioso están relacionadas con la virulencia y antigenicidad, y son tan importantes como la dosis infecciosa, los mecanismos para producción de enfermedad, así como las rutas de exposición. Existe un espectro de posibles resultados después de la exposición con el agente infeccioso. Algunas personas que se exponen a microorganismos patógenos nunca desarrollan enfermedad sintomática, mientras otras se convierten en enfermedades graves y pueden llevar a la muerte. Otros individuos son propensos a convertirse de manera transitoria o permanecen colonizados, pero permanecen asintomáticos. Algunos otros progresan de una colonización a una enfermedad sintomática después de la exposición o de un periodo de colonización asintomático. El estado inmune en el momento de la exposición al agente infeccioso, la interacción entre patógenos y factores intrínsecos de virulencia de los agentes son predictores importantes de los resultados de una enfermedad en un individuo.

Mecanismos de transmisión

Varias clases de patógenos pueden causar infección como bacterias, virus, hongos, parásitos y priones. Los mecanismos de transmisión varían por el tipo de organismo, algunos agentes infecciosos se transmiten por más de una vía. La transmisión de agentes infecciosos requiere de tres elementos: una fuente (o reservorio) del agente infeccioso, un hospedero susceptible con una puerta de entrada para recibir al agente y un modo de transmisión del agente.

- **Transmisión por contacto.** Es la más común se divide en dos subgrupos: contacto directo e indirecto.
- **Contacto directo.** Ocurre cuando los microorganismos se transfieren de una persona infectada a otra sin un objeto o persona intermediario. La transmisión entre pacientes y personal del hospital se sumó a la Guía para Control de Infección por Personal al Cuidado de la Salud, 1998 e incluye: la transmisión de sangre o fluidos de pacientes a trabajadores al cuidado de la salud a través de membranas mucosas o traumatismos en piel; escamas infectadas de pacientes transferidas a la piel del personal sin usar guantes por contacto directo con la piel del paciente; algunas personas al cuidado de la salud desarrollan lesiones herpéticas en algún dedo después de tener contacto con el virus de herpes simple (VHS) cuando provee atención oral sin uso de guantes.
- **Contacto indirecto.** Involucra la transferencia del agente infeccioso a través de intermediarios contaminados ya sea objetos o personas; a veces es difícil saber cómo ocurre esta transmisión; sin embargo, la guía para higiene de las manos en cuidado de la salud sugiere que las manos contaminadas del personal al cuidado de la salud contribuyen de forma importante en la transmisión por contacto indirecto. Ejemplos: 1) las manos del personal pueden transmitir patógenos después de tocar un paciente o algún objeto contaminado, si la higiene de manos no se realiza antes de tocar a otro paciente; 2) aparatos que usa el paciente (termómetros electrónicos, dispositivos para monitoreo de glucosa) pueden transmitir patógenos si están contaminados con sangre o fluidos y se intercambian a los pacientes sin previa limpieza y desinfección; 3) los juguetes pueden convertirse en un vehículo de transmisión de virus respiratorios (p. ej., virus sincicial respiratorio) o bacterias patógenas (p. ej., *Pseudomonas aeruginosa*) entre pacientes pediátricos; 4) instrumentos que se limpian de forma inadecuada antes de la desinfección o esterilización (p. ej., endoscopios o instrumentos de cirugía) o que tienen defectos de manufactura que intervienen con la efectividad del proceso pueden transmitir virus o bacterias patógenas.
- Ropa contaminada (uniformes, batas de laboratorio, guantes) con agentes patógenos, después de tener contacto con pacientes colonizados por estos patógenos (p. ej., *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente, *Enterococcus* vancomicina resistente y *Clostridium difficile*). Aunque la ropa contaminada no ha sido implicada de manera directa en la transmisión, el riesgo potencial existe.
- **Transmisión por gotas.** Algunos agentes patógenos que se transmiten por gotas

también son transmitidos por contacto directo e indirecto. Las gotas respiratorias llevan patógenos, la infección se transmite cuando viajan directamente desde el aparato respiratorio de un individuo infectado a las superficies mucosas susceptibles del individuo que los recibe, por lo general a cortas distancias, se requiere de protección facial. Las gotas respiratorias se generan cuando una persona infectada tose, estornuda o habla, o durante procedimientos como intubación endotraqueal, succión, inducción de tos por fisioterapia de tórax y resucitación cardiopulmonar. Algunos estudios muestran que la mucosa nasal, conjuntiva y con menos frecuencia la de boca son puertas de entrada de virus respiratorios. Históricamente, el área de riesgo se define como una distancia < 1 m alrededor del paciente y el uso de cubre bocas es efectivo en la prevención de la transmisión de agentes infecciosos por la ruta de gotas; sin embargo, en estudios de varicela y brotes de SARS de 2003 se sugirió que las gotas de personas infectadas pueden alcanzar hasta dos metros o más desde la fuente de infección. Esto depende de la velocidad y el mecanismo por el cual las gotas respiratorias son propulsadas desde la fuente, la densidad de la secreción respiratoria, factores ambientales como temperatura y humedad, así como la habilidad del patógeno para mantener su infectividad sobre la distancia. Así, es prudente el uso de cubre bocas dentro de los 2 a 3 m del paciente, o dentro del cuarto de éste, sobre todo cuando la exposición es a patógenos altamente virulentos.

El tamaño de las gotas es variable, se definen como > 5μm en tamaño. En la transmisión por aire las partículas tienen un tamaño ≤ 5μm, por ejemplo en la patogénesis de la tuberculosis pulmonar, lo cual no se generaliza a otros organismos. Existe un amplio rango del tamaño de las gotas que incluye diámetros de 30 μm, éstas pueden permanecer suspendidas en el aire. Los organismos que se transmiten por la ruta de gotas no permanecen infecciosos por largas distancias; por ejemplo, *Bordetella pertussis*, virus de influenza, adenovirus, rinovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, coronavirus asociado a SARS (SARS-CoV), *Streptococcus* grupo A y *Neisseria meningitidis*. Aunque el virus sincicial respiratorio se transmite por gotas, la transmisión de secreciones respiratorias es más frecuente por contacto directo.

- **Transmisión por aire.** Sucede por la diseminación de partículas o núcleos de gotas ≤ 5μm conteniendo agentes infecciosos y permanecen infectivos sobre el tiempo y distancia (p. ej., esporas de *Aspergillus* sp., y *Mycobacterium tuberculosis*). De esta manera, los organismos pueden dispersarse por largas distancias y ser inhalados por individuos susceptibles, quienes no han tenido contacto cara a cara con otros infectados. Para prevenir la diseminación por esta ruta, se requiere el uso de la manipulación de aire especial y sistemas de ventilación. Los agentes infecciosos a los cuales aplica incluyen: *Mycobacterium tuberculosis,* virus de la rubéola y virus de varicela zoster. Algunas publicaciones incluyen al virus de la viruela; sin embargo, las rutas más frecuentes para este virus son por gotas o contacto directo. Para protección del personal se recomienda usar cubre bocas con filtro N95 certificados para prevenir la adquisición de agentes como *M. tuberculosis*.
- **Otras fuentes de transmisión**. La transmisión de agentes infecciosos diferentes a

individuos infectados, incluyen a aquellas asociadas a un vehículo en común o a las asociadas al ambiente; por ejemplo, alimentos contaminados, agua o fármacos (p. ej., fluidos intravenosos). Si bien *Aspergillus* se ha recobrado de sistemas de agua del hospital, la función del agua como un reservorio para pacientes inmunocomprometidos permanece incierto. La transmisión de agentes infecciosos por vectores como mosquitos, moscos, ratas y otros animales pueden ocurrir en las instalaciones al cuidado de la salud.

Los organismos más comunes que provocan HAI, puede que no sean en particular patógenos. Un ejemplo es el surgimiento de *Serratia marcescens* como patógeno de adquisición hospitalaria; como muchos otros asociados a infecciones nosocomiales, S. *marcescens* ha adquirido resistencia significativa a los antibióticos. Las cepas de bacterias gramnegativas con resistencia múltiple a los antibióticos mediada por plásmidos se observan con frecuencia en infecciones nosocomiales. En estas infecciones, cada vez es más común encontrar patógenos resistentes a los antibióticos como es el caso de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y a bacterias gramnegativas resistentes a aminoglucósidos. Algunos ejemplos de patógenos nosocomiales se encuentran listados en el **(cuadro 16-1).**

Cuadro 16-1. Infecciones habituales de adquisición hospitalaria y microorganismos frecuentes relacionados con ellas

Tipo de infección	Microorganismos más habituales
Heridas quirúrgicas	*Staphylococcus aureus, E. coli, Enterococcus sp.*
Neumonías	*Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, S. aureus, Enterobacter sp., E. coli*
Catéter intravenoso	*Staphylococcus epidermidis, S. aureus, Enterococcus sp., Candida sp.*
Sonda urinaria	*E. coli, Enterococcus sp., P. aeruginosa,Klebsiella sp.*
Gastrointestinal	*Salmonella, Clostridium difficile, virus (p. ej., Norwalk)*

Los pacientes adquieren infecciones nosocomiales por baja de defensas e incapacidad para combatir infecciones. La disminución en las defensas del hospedador suele ocurrir por **intervenciones quirúrgicas, terapéuticas o invasivas** que los médicos realizan en los pacientes. Las infecciones nosocomiales más comunes son de vías urinarias, porque con frecuencia se realiza sondeo de vejiga en individuos que deben permanecer en cama. La sonda vesical de uso común, atraviesa las barreras mucosas normales y facilita la penetración de organismos que colonizan la piel o el introito urinario. Otro tipo de infecciones nosocomiales frecuentes, son las de heridas quirúrgicas y de vías respiratorias por procedimientos invasivos.

Penetración cutánea. La barrera de la piel se traspasa por catéteres intravenosos o dispositivos que se emplean para medir la presión intravascular. **Mientras más tiempo permanezca el dispositivo en el sitio, mayor será el riesgo de infección local y bacteriemia**. Es necesario la vigilancia del cuidado de estos pacientes con dispositivos, así como la eliminación rápida cuando ya no son necesarios. Al incrementar la utilización de catéteres venosos aumenta la tasa de infección de bacteriemia nosocomial y crece la

tasa de infección por *Staphylococcus epidermidis*. La piel normal protege contra la invasión microbiana, con frecuencia los pacientes con quemaduras extensas de segundo o tercer grado quedan colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*. Las lesiones en el sitio se acompañan de sepsis, principal causa de muerte en víctimas de quemaduras.

Inhalación. La causa más común de neumonía nosocomial es el uso de sonda endotraqueal, dispositivo que atraviesa las defensas epiteliales normales y permite la penetración del organismo en forma de aerosol. A principios del decenio de 1960 las epidemias de neumonías por gramnegativos eran por los ventiladores mecánicos debido al uso de vapores de nebulización contaminados, después hubo cambios en el diseño de estos ventiladores y virtualmente eliminan a este dispositivo como fuente de neumonía. Los pacientes que desarrollan neumonía por sonda endotraqueal es por organismos del estómago o intestino que colonizan la nasofaringe y de ahí las bacterias pueden aspirarse a los pulmones. Otras infecciones nosocomiales por inhalación son las epidemias hospitalarias por influenza, virus sincicial respiratorio y varicela zoster, peligrosas en particular para individuos inmunocomprometidos.

Ingestión. Las epidemias de infección nosocomial en ocasiones se deben a la ingestión de bacterias patógenas. Los organismos suelen asociarse con infecciones de adquisición comunitaria, como las provocadas por especies de *Salmonella*, virus de la hepatitis A y rotavirus, este ultimo más frecuente entre neonatos y lactantes. Las epidemias de salmonelosis en los hospitales suelen deberse al consumo de alimentos contaminados durante su preparación. **Las vías digestivas de los pacientes hospitalizados constituyen un reservorio de microorganismos resistentes** a los antibióticos, a los cuales pueden estar expuestos los pacientes en ese entorno. Por ejemplo, los enterococos resistentes a vancomicina pueden ingerirse de un entorno contaminado, colonizar a los pacientes y conducir a infecciones asociadas con cuidados para la salud, como infecciones de sangre o de vías urinarias.

Entorno inanimado. El entorno hospitalario suministra numerosas oportunidades para el encuentro entre pacientes y microorganismos. Un ejemplo es el uso de **soluciones intravenosas contaminadas**, que pueden provocar brotes. La contaminación casi nunca tiene lugar en el punto de manufactura, sino en el proceso **del manejo de los frascos y las líneas para venoclisis**. Los instrumentos y vendajes esterilizados en forma incorrecta antes de la intervención quirúrgica, también constituyen una posible fuente de infección. La desviación de los procedimientos establecidos puede provocar esterilización incorrecta del material quirúrgico y contaminar las lesiones quirúrgicas o de otro tipo. La contaminación del entorno ocurre con bastante facilidad por organismos que se transmiten de las heces de los pacientes, como enterococos resistente a vancomicina o *Klebsiella pneumoniae* multirresistente, los cuales albergan plásmidos que confieren resistencia a cefalosporinas de segunda y tercera generación por medio de β-lactamasas de espectro extendido (ESBL o BLEE) e inclusive *S. aureus* resistente a meticilina y otros como *Enterobacter*. Una vez contaminado el entorno, estas bacterias pueden transferirse del entorno al paciente. El personal hospitalario debe prestar atención a la limpieza y lavado de manos al realizar contacto con el paciente para evitar este tipo de

infecciones.

Principios para el control y prevención de infecciones en un hospital

Cada hospital tiene un grupo de trabajo para prevenir y controlar las infecciones intrahospitalarias, el incluir un comité de infecciones nosocomiales tiene por objetivo conocer con oportunidad los acontecimientos y comportamiento de los diferentes procesos de adquisición nosocomial para establecer medidas de control y prevención de futuras infecciones, además de disminuir la tasa de infecciones nosocomiales, lograr reducir los días de internamiento, así como el control de antimicrobianos, disminuyendo el uso excesivo de los mismos.

El comité de infecciones nosocomiales además de analizar los datos específicos de los casos deberá estudiar la información proveniente de otros servicios como la resistencia bacteriana, cloración del agua, limpieza de áreas de hospitalización, uso de equipo y material en los métodos invasivos, procedimientos de asepsia y antisepsia, el éxito para lograr el objetivo del comité depende de la interrelación con las otras áreas y del apoyo de las autoridades.

Integrantes del comité de infecciones nosocomiales:

1. Director general (presidente).
2. Director médico del hospital (secretario).
3. Jefe del servicio de infectología (secretario técnico).
4. Médico infectólogo (vocal).
5. Médico epidemiólogo (vocal).
6. Enfermeras representantes del departamento de infectología (vocal).
7. Representante del laboratorio de bacteriología.
8. Representante del laboratorio de virología.
9. Representante del laboratorio de micología.
10. Enfermera del servicio de epidemiología.
11. Representante del área de pediatría (jefe de residentes).
12. Representante de servicios de apoyo.
13. Representante servicio de limpieza.
14. Representante de farmacia.
15. Representante área quirúrgica.
16. Representante del departamento de dietología.

La seguridad del paciente dentro del control de infecciones nosocomiales implica sangre segura, práctica de punzocortantes segura, aplicación de inmunizaciones, otros medicamentos intravenosos seguros, calidad del agua, eliminación adecuada de residuos, procedimientos de higiene, limpieza, desinfección y esterilización adecuados, procedimientos clínicos seguros e higiene de manos.

La Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), seleccionó

21 indicadores para vigilar y evaluar comparativamente el desempeño de los sistemas en materia de seguridad del paciente que deben vigilarse en un hospital.

Precauciones estándar del *Center for Diseases Control and Prevention* (CDC) para el control de infecciones

Lavado de manos. Lavarse las manos después de tocar sangre, líquidos corporales, secreciones y elementos contaminados, se usen guantes o no. Lavarse las manos después de quitarse los guantes, en el intermedio del contacto con pacientes y cuando esté indicado para evitar la transferencia de microorganismos a otros pacientes o a otros ambientes. Utilizar jabón neutro no antimicrobiano para lavado sistemático de las manos. Utilizar un agente antimicrobiano a agente antiséptico no acuoso para circunstancias específicas tales como brotes. Para que la higiene de manos sea efectiva deben reunirse los siguientes elementos: técnica correcta, producto correcto (gluconato de clorhexidina al 2%, soluciones alcohólicas al 60%), y el tiempo indicado según el producto que se utilice.

Guantes. Utilizar guantes limpios no estériles, cuando toque sangre, líquidos corporales, secreciones y elementos contaminados. Usar guantes limpios justo antes de tocar mucosas y piel no intacta. Cambiar los guantes entre las maniobras y procedimientos en el mismo paciente y después de entrar en contacto con material que pueda contener una cantidad de microorganismos. Quitarse los guantes inmediatamente después de utilizarlos, antes de tocar elementos no contaminados y superficies ambientales y antes de tocar a otro paciente, lavarse las manos de inmediato para evitar la transferencia de microorganismos.

Máscara, protección ocular y protección de la cara. Usar una mascarilla y protección ocular o una máscara facial para proteger las mucosas de ojos, nariz y boca durante los procedimientos y actividades de atención al paciente que tienen posibilidades de producir derrames de sangre, líquidos corporales o secreciones.

Batas. Utilizar bata limpia no estéril para proteger la piel y evitar contaminar la ropa durante los procedimientos y actividades de atención al paciente, cuando se prevé el contacto de la ropa con sangre, fluidos corporales, secreciones o excreciones. Seleccionar la bata adecuada para la actividad y la cantidad de líquido que se puede encontrar. Quitarse la bata empapada tan pronto como sea posible y lavarse las manos para evitar la transferencia de microorganismos.

Equipo de atención a los pacientes. Manejar el equipo usado en la atención del paciente, empapado con sangre, fluidos corporales, secreciones o excreciones, de forma que prevenga exposiciones con la piel y mucosas, contaminación de la ropa y transferencia de microorganismos a otros pacientes, trabajadores de la salud y ambientes, asegurarse que no se ocupe el equipo reutilizable para atender a otro paciente hasta que esté limpio y desinfectado de acuerdo al riesgo que represente para el paciente en el momento del contacto.

Controles ambientales. Asegurarse que el hospital tenga procedimientos adecuados para la limpieza y desinfección sistemática de las superficies ambientales, camas, ruedas de cama, equipo que se encuentre al lado de la cama y otras superficies que se tocan con frecuencia, así como seguir los procedimientos.

Ropa de cama. Manejar, transportar y procesar la ropa de cama utilizada empapada

con sangre, fluidos corporales, secreciones o excreciones, de forma tal que se evite las exposiciones de piel y mucosas, contaminación de ropas y transferencia de microorganismos a otros pacientes, así como a otros ambientes.

Patógenos de salud ocupacional y transmisión hemática. Tener cuidado de prevenir lesiones cuando se utilicen agujas, bisturíes y otros instrumentos o aparatos punzocortantes; cuando se manipulen instrumentos afilados después de las intervenciones; cuando limpie los instrumentos usados y cuando deseche las agujas utilizadas. Nunca volver a tapar las agujas utilizadas, evitar dirigir la punta de la aguja hacia cualquier parte del cuerpo, no doblar, romper o manipular las agujas utilizadas. En lugar de eso usar contenedores que cuenten con separador de aguja. No sacar con las manos las agujas utilizadas de las jeringas desechables. Colocar las jeringas desechables y las agujas, hojas de bisturí, ampolletas de cristal y otros elementos cortantes en contenedores apropiados resistentes a picaduras, que estén localizados tan cerca como sea posible al área en la cual se utilizaron para su transporte al área de procesamiento. Los contenedores que se recomiendan deben ser de plástico rígido, polipropileno resistente a fracturas y pérdida del contenido al caerse; destructibles por métodos fisicoquímicos esterilizables y con una resistencia mínima de penetración de 12.5 newtons en todas sus partes con tapa, separador de agujas y abertura para depósito con dispositivos para cierre seguro. Deben ser de color rojo, etiquetados con la leyenda "peligro, residuos punzocortantes, biológicos, infecciosos" y marcarlos con el símbolo universal de riesgo biológico de la norma oficial (NOM-087 ECOL-1995). Usar cubre bocas, bolsas de reanimación u otros aparatos de ventilación, como alternativa a los métodos de respiración boca a boca, en áreas en las cuales es predecible el requerimiento de reanimación.

Resucitación del paciente. En este caso es prioritario que quien realice este acto utilice cubre bocas, y siempre que sea posible tener disponibles bolsas de reanimación u otros aparatos de ventilación, como una alternativa para prevenir el contacto con la boca y secreciones orales.

Higiene respiratoria (etiquetar al tosedor). Colocación de un letrero en el cuarto o cama del paciente. Colocar al paciente que contamina el ambiente o que no ayuda en la higiene o control ambiental apropiados (o no puede hacerlos), en un cuarto privado de manejo mínimo. Si no hay disponible un cuarto privado, consulte con los profesionales de control de infección respecto a instalar al paciente en un sitio apropiado. Este punto es importante tomarlo en cuenta para las precauciones basadas en la transmisión.

Bibliografía

Abrutyn E, Goldman DA, Scheckler WE: Infection Control Reference Service the Experts' Guide to the Guidelines. 2a ed. W. B. Saunders Company. Philadelphia, USA. 2001.

Coria JJ, Saavedra MA: El ABC en el Control de Infecciones Nosocomiales en el Paciente Pediátrico. Ed. Prado. México. 2014

González N, Hernández HG, Castañeda JL: Guía para el Control de las Infecciones Nosocomiales en Hospitales Pediátricos. 2ª Ed. Prado. México. 2009.

http://www.cdc.gov/ncidod/dhgp/pdf/isolation2007.pdf

Myint SH, Kilvington S, Maggs A, Swann RA: Medical Microbiology made memorable. Ed. Churchill Livingstone. UK. 1999, p 94-97.

Siegel JD, Rhinehart E, Chiarello L: The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings, June 2007.

Slack R.C.B.: Hospital Infection in Medical Microbiology, 17th ed. Churchill Livingstone, UK. 2007, p 693-701.

Snydman DR, Doran S: Infecciones Asociadas con Cuidados para la Salud. En Mecanismos de las Enfermedades Microbianas, 5ª ed. Lippincott Williams & Wilkins. Barcelona, España. 2013 p 747-752.

17 Diagnóstico microbiológico de las enfermedades infecciosas

Ana María Castro

Introducción

En clínica, es indicación que en los casos de enfermedades infecciosas se practiquen estudios de laboratorio de microbiología o de biología molecular para identificar al agente etiológico.

Para ello se utilizan medios de cultivo donde, además del crecimiento bacteriano, se puede evidenciar la presencia de enzimas que al metabolizar los sustratos que contienen los medios de cultivo se lleven a cabo reacciones químicas, lo cual permite identificar a las bacterias. En el caso de genodiagnóstico se obtendrá material genético del microorganismo, ácido desoxirribonucleico (DNA) o ácido ribonucleico (RNA), para la amplificación de moléculas específicas que lo identifican.

En la biotipificación bacteriana de haber crecimiento, 24 a 48 h después de sembrada la muestra biológica, se contará con el resultado del cultivo y el patrón de sensibilidad antimicrobiana. Estos datos servirán para que el médico continúe, modifique o suspenda el tratamiento.

Diagnóstico microbiológico

La base del diagnóstico en enfermedades de etiología bacteriana es el cultivo, aislamiento e identificación del microorganismo.

El diagnóstico microbiológico es directo e indirecto. El diagnóstico microbiológico es directo cuando se identifica al microorganismo a través de cultivos, en el caso de bacterias biotipificación e identificación del microorganismo al microscopio. O a través de amplificación de genes (DNA, RNA) por ensayos de biología molecular.

El diagnóstico microbiológico es indirecto cuando se identifica al microorganismo a través de pruebas serológicas (ELISA, inmunofluorescencia, radioinmunoanálisis, fijación de complemento, entre otros).

La forma de garantizar la supervivencia del agente infeccioso es utilizando medios de transporte. Que como su nombre lo dice, son medios diseñados sobre todo para la transportación de muestras biológicas para cultivos, éstos aseguran la viabilidad de los microorganismos desde el momento de la toma de la muestra hasta su siembra en el laboratorio por tiempos prolongados (hasta semanas). Dentro de los medios de transporte para bacterias están el medio de Stuart, Amies y Cary Blair.

Clasificación de medios de cultivo

Los medios de cultivo se pueden clasificar en caldos y agares. Los agares para el cultivo de bacterias se clasifican en:

Medios ricos: son medios en los cuales pueden crecer prácticamente todas las bacterias ejemplo agar-sangre y agar-chocolate.

Medios de enriquecimiento: son medios que contienen un agente que inhibe el crecimiento de especies no deseadas y favorece el crecimiento irrestricto del agente causal de la enfermedad. Se utilizan cuando se presenta un brote, una epidemia o una pandemia, o cuando las bacterias se encuentran en pequeñas cantidades en la muestra y cuyo crecimiento es lento, en relación con las otras especies presentes en la muestra. El medio de Muller-Kauffman, permite el crecimiento de *Salmonella* inhibiendo a su vez el de numerosos coliformes. Esto es de gran importancia, ya que en ciertas muestras, por ejemplo, fecales, el agente infeccioso *Salmonella* es frágil y puede superarse en número por agentes bacterianos indígenas como *E. coli;* por lo tanto antes de realizar las pruebas de laboratorio es necesario aumentar su número con respecto a ésta en un caldo de enriquecimiento. Ejemplo de este tipo son los caldos de tetrationato y selenito. El agua de peptona alcalina se utiliza para *Vibrio cholerae*.

Medios de cultivo selectivos: estos medios no permiten el crecimiento de bacterias grampositivas, debido a su contenido de antibióticos o colorantes como el eosina azul de metileno (EMB), MacConkey, *Salmonella–Shigella* (SS), agar verde brillante (VB).

Medios de cultivo diferenciales: son medios de cultivos que permiten diferenciar entre bacterias lactosa positivas y lactosa negativas, debido a que contienen lactosa y el indicador de pH permite distinguir entre bacterias que metabolizan la lactosa como *E. coli* y bacterias que no la metabolizan como *Salmonella.* Son medios de cultivo diferenciales EMB, MacConkey, *Salmonella–Shigella* (SS), agar verde brillante (VB). Otros medios diferenciales son los que se utilizan para realizar pruebas bioquímicas como agar-hierro triple azúcar (TSI), agar-hierro lisina (LIA), movilidad-indol-ornitina (MIO), citrato de Simons (CS), entre otros **(figura 17-1).**

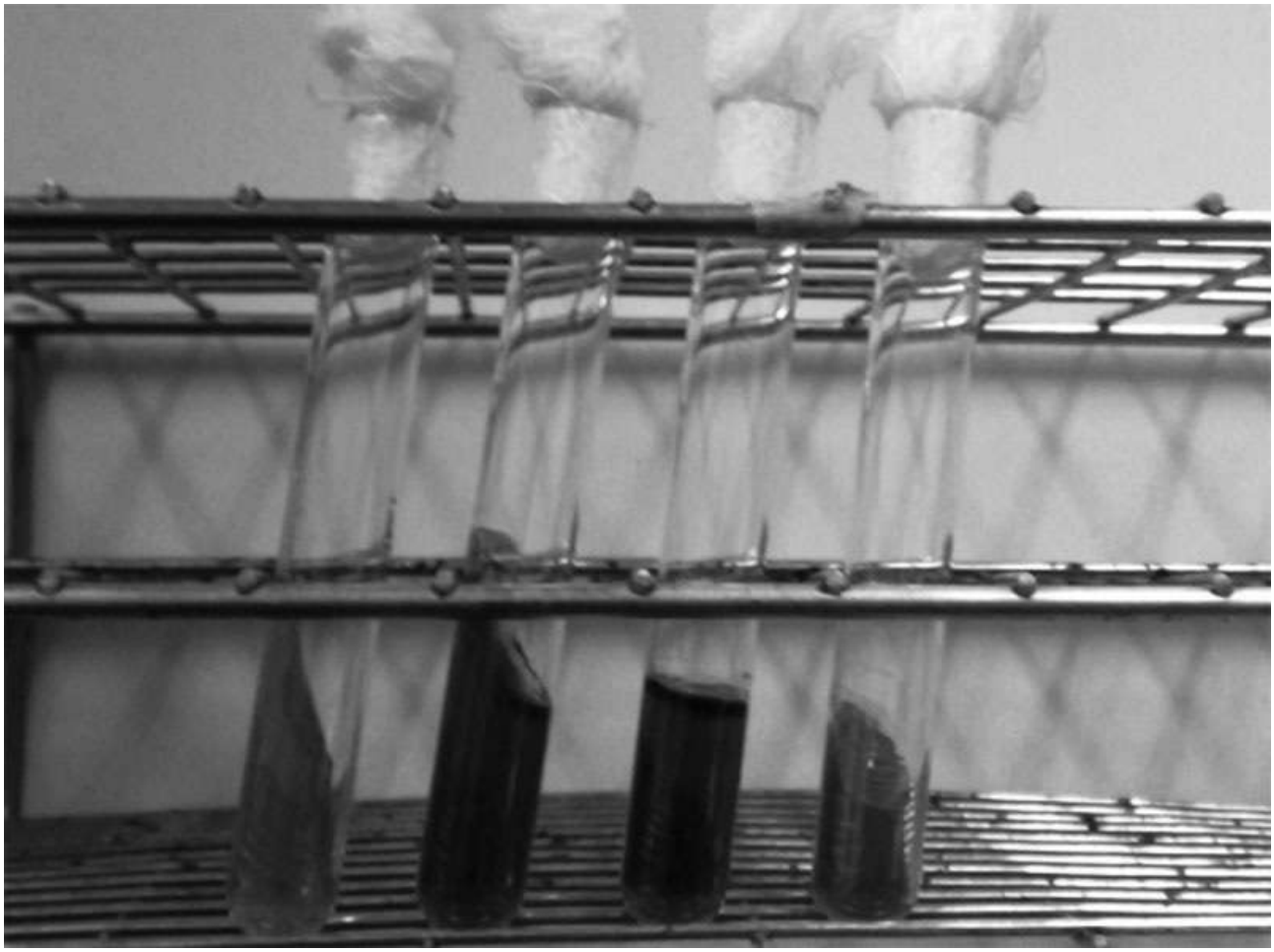


Figura 17-1. Inoculación de los medios de cultivo diferenciales: TSI, LIA, MIO, CS.

Metabolismo de lactosa

En los medios diferenciales se incluyen diversos colorantes, indicadores de pH y diferentes sustratos que permiten evaluar la presencia de enzimas por parte de cada una de las bacterias.

Tipos de siembra de bacterias

Siembra en placas de agar

Aislamiento de colonias. La placa de agar se divide en tres partes, el producto biológico (líquido, semisólido o sólido) se deposita con un hisopo en un extremo de la placa de agar 1, a partir de este punto se estría en zigzag con estría abierta y asa bacteriológica estéril, pasando con suavidad el asa por la superficie del agar sin rasgarlo, otra vez se esteriliza el asa bacteriológica y se invade ahora la sección 2, de nuevo en zigzag y estría abierta se siembra en la sección 3. Las cajas ya sembradas se colocan con la tapa hacia abajo y se incuban a 37 ^{0}C durante 24 h **(figura 17-2).**

Figura 17-2. Siembra de bacterias por estrías: aislamiento de *E. coli* en medio MacConkey y presencia de colonias lactosa positivas.

Siembra en tubos de agar tendido (pico de flauta). El cuello del tubo debe flamearse antes y después de sembrarse. Con el asa previamente esterilizada a la flama, se toma una pequeña cantidad de la muestra y se lleva al fondo del tubo, se coloca el aro del asa bacteriológica sobre el agar, luego se estría con suavidad la superficie del medio en forma ondulante **(figura 17-3).**

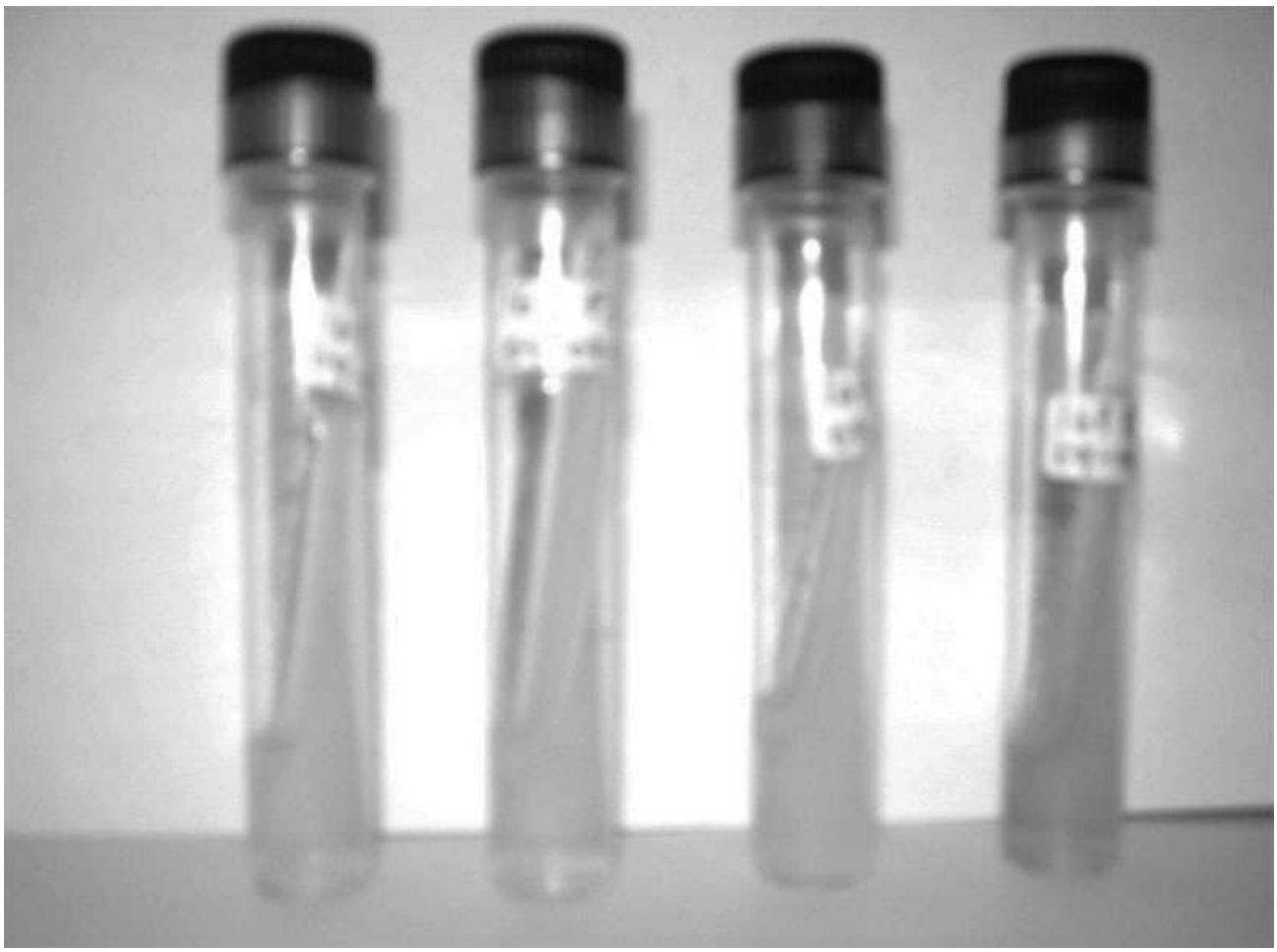


Figura 17-3. Siembra de bacterias en agar pico de flauta.

Siembra por picadura. El inóculo se introduce con asa bacteriológica recta hasta el fondo (por picadura) del medio en un sólo movimiento, se debe tener cuidado en hacer el mismo trayecto de entrada que de salida.

Siembra en superficie y picadura. El inóculo se introduce con el asa bacteriológica recta hasta el fondo (por picadura) del medio con un solo movimiento, teniendo cuidado en hacer el mismo trayecto de entrada que de salida, al llevar el asa hasta medio, se estría la superficie del agar.

Condiciones de incubación

Independiente del tipo de microorganismo y de la siembra realizada, los medios de cultivo se incuban en atmósfera de aerobiosis, anaerobiosis o de microaerofilia. Para incubar en condiciones de aerobiosis, los medios de cultivo se colocan, por lo general a una temperatura de 35 a 37°C y ahí permanecerán por 24 a 72 h o si se requiere hasta varias semanas, dependiendo del microorganismo. Para condiciones de anaerobiosis, los cultivos se colocan en una jarra de anaerobiosis, a la cual se le introducirá un sobre generador de atmósfera de anaerobiosis (como son GaspaK o BBL) que se encargará de reducir todo el oxígeno disponible en la jarra, la cual estará cerrada de forma hermética. La jarra que contiene los medios de cultivo se coloca en una incubadora a 35 °C. Para incubar en atmósfera de microaerofilia (CO_2), se efectuará el mismo procedimiento que para una incubación en anaerobiosis, la única diferencia es que el sobre introducido será específico para generar una atmósfera de microaerofilia (Campy Pak plus, BBL) o bien los medios de cultivo pueden colocarse directamente en una incubadora de CO_2.

Colonia bacteriana

Las bacterias se dividen (fisión binaria) dando lugar, una bacteria, a una colonia bacteriana. Posterior a la incubación (24 a 48 h) se observan colonias a las cuales se les evalúan características como tamaño, forma, coloración, elevación, bordes, superficie (refleja la luz, luz trasmitida), consistencia (viscosa, membranosa, quebradiza).

Reacciones en medios de agar

Hemólisis en agar-sangre

Hemolisis α, aclaración parcial de la sangre alrededor de las colonias, con coloración verde del medio.

Hemólisis β, zona de aclaramiento total de la sangre alrededor de las colonias, debida a la lisis completa de los eritrocitos **(figura 17-4).**

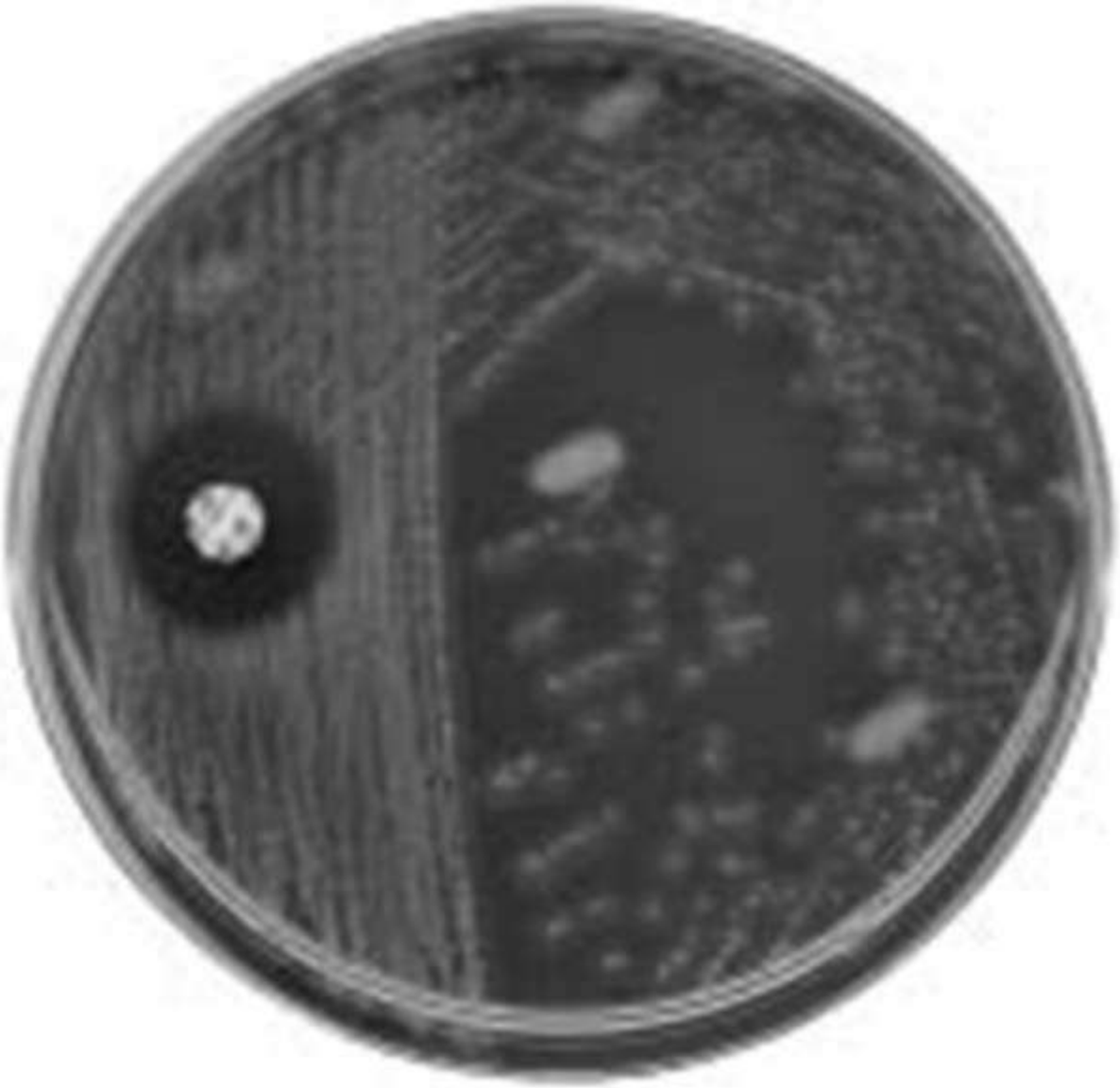


Figura 17-4. Hemólisis β de *Streptococcus pyogenes.* En la mitad derecha del cultivo, se observan con claridad tres zonas de hemólisis β, producto de siembra y picadura para que ejerzan su efecto ambas toxinas producidas por la bacteria. En la mitad izquierda se observa la sensibilidad de *S. pyogenes* a optoquina, a través del halo de inhibición de crecimiento bacteriano.

Hemólisis γ, no hay cambios en el medio que rodea la colonia por lo tanto no hay

hemólisis.

Estudio microscópico de las bacterias

El siguiente paso es la observación de las bacterias al microscopio. Para observarlas se hace un frote y se le practica tinción de Gram, azul de metileno o Ziehl-Neelsen.

Frote con tinción: en este tipo de estudio microscópico se puede apreciar la morfología del microorganismo (cocos, bacilos, forma espiral, o forma de coma), la tinción informa si se trata de una bacteria grampositiva, gramnegativa, ácido-alcohol resistente, si presenta gránulos metacromáticos u esporas, así como el tipo de agrupación (estrepto, estafilo, diplos, tétrada, sarcina).

Pasos para tinción: se coloca una gota de solución salina isotónica estéril en el centro de un portaobjetos perfectamente limpio (con alcohol al 70%) y seco, a continuación con el asa bacteriológica antes esterilizada a la flama, se toma una colonia bacteriana o una porción pequeña del cultivo, se resuspende en la gota de solución salina, se extiende con suavidad en alrededor de 1/3 de la superficie del portaobjeto y se deja secar a temperatura ambiente. El frote se fija, pasándolo suave y con rapidez a través de la flama del mechero. Para luego hacer la tinción correspondiente.

Técnica de coloración de Gram

1. El frote seco y fijo en el portaobjetos, se cubre por completo con una solución de cristal violeta, la cual deberá permanecer cerca de 1 min. Después de este tiempo se lava bajo un chorro suave de agua corriente.
2. Cubrir el portaobjeto con una solución de Lugol, durante 1 min. De nuevo lavar bajo un chorro suave de agua.
3. Cubrir la superficie (alrededor de 5 a 30 segundos) del portaobjeto con una solución de alcohol-acetona (1:1), con la finalidad de provocar la decoloración del frote. Volver a lavar bajo un chorro suave de agua.
4. Por último, cubrir el portaobjeto con una solución de safranina por un minuto, de nuevo enjuagar con agua, poner el portaobjeto en posición vertical y dejar secar a temperatura ambiente.

Interpretación: las bacterias grampositivas se tiñen de azul y las bacterias gramnegativas se tiñen de rojo.

Técnica de coloración de Ziehl-Neelsen

1. Cubrir la preparación fijada y seca con fucsina fenicada y calentar suave hasta que la fucsina emita vapores sin que hierva, repetir tres veces en un tiempo máximo de 5 min.
2. Dejar enfriar la laminilla
3. Retirar el colorante y lavar con agua corriente.
4. Decolorar con alcohol hasta que las partes más finas queden incoloras. Lavar con agua corriente.
5. Cubrir la lámina con azul de metileno durante 30 segundos. Lavar con agua corriente.

6. Secar a temperatura ambiente.

Interpretación

Los bacilos ácido alcohol-resistentes se observan como bastoncitos rojos, largos y algo encorvados en un fondo azul claro.

Pruebas de sensibilidad a antimicrobianos

El principal objetivo de cualquier prueba de sensibilidad antimicrobiana es indicar el tratamiento específico ante dicho microorganismo.

La prueba de difusión en disco se basa en la capacidad de muchos agentes antimicrobianos de difundir en el agar creando un gradiente continuo de concentración. Si el disco que contiene el antibiótico se deposita sobre una placa recién inoculada, se producirá la inhibición del crecimiento del microorganismo analizado en un punto del gradiente y dará como resultado un área concéntrica al disco de inhibición del crecimiento. Esta área, al ser proporcional a la concentración mínima inhibitoria (CMI) permitirá la distinción de cepas sensibles, resistentes o intermedias.

Existen tres tipos de métodos de sensibilidad a antimicrobianos: método cualitativo: (Kirby-Bauer), por difusión. Método semicuantitativo: gradiente antibiótico (E-TEST).

Método cuantitativo: 1) dilución de caldo: macrodilución en tubo, microdilución en placa; 2) dilución en agar; 3) sistemas automatizados.

Método de Kirby-Bauer

El método de Kirby-Bauer es quizás el más utilizado por su sencillez, y si se realiza de forma correcta, presenta una correlación muy buena con los métodos cuantitativos. La prueba de difusión en disco se basa en la capacidad de muchos agentes antimicrobianos de difundir en el agar creando un gradiente continuo de concentración. Si el disco que contiene el antibiótico se deposita sobre una placa recién inoculada, se producirá la inhibición del crecimiento del microorganismo analizado en un punto del gradiente y dará como resultado un área concéntrica al disco de inhibición del crecimiento. Esta área, al ser proporcional a la CMI permitirá la distinción de cepas sensibles, resistentes o intermedias **(figura 17-5).**

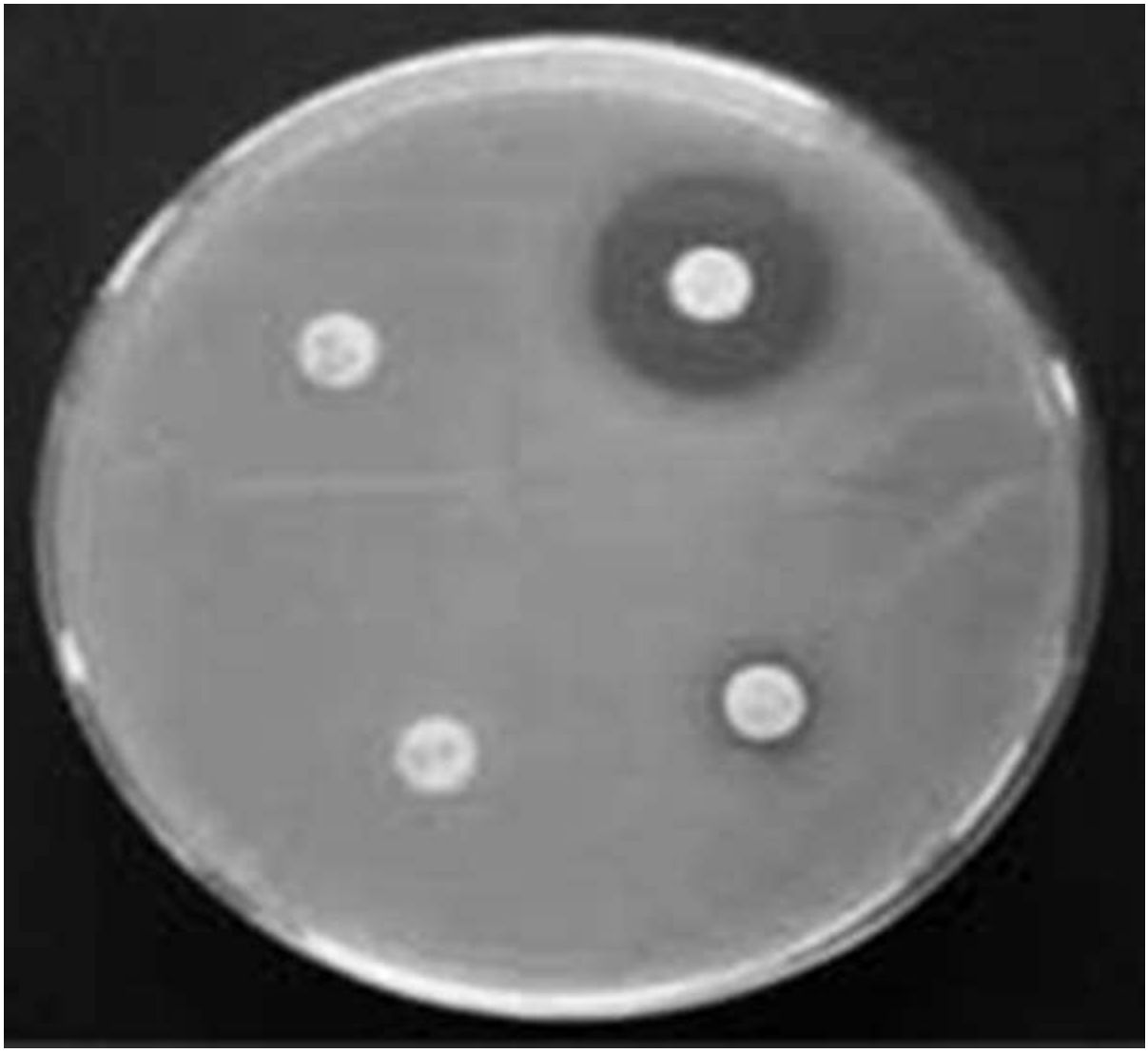


Figura 17-5. Sensibilidad a antimicrobianos: prueba de difusión en disco. Ensayos de sensibilidad a antimicrobianos en medio de Mueller-Hinton.

Recomendaciones

1. Concentración del inóculo. La concentración ideal del inóculo corresponde a una dilución de turbidez 0.5 en la escala de McFarland. Concentraciones diferentes pueden dar lugar a interpretaciones erróneas de los resultados.
2. Medio. El medio adecuado para realizar la prueba es el Mueller-Hinton (MH). Para determinadas bacterias con requerimientos nutricionales específicos se pueden utilizar el MH-sangre o el MH-chocolate.
3. Concentración de los discos de antibiótico. Para cada antimicrobiano hay concentraciones estándar establecidas.

Metodología: en este método, posterior a la siembra masiva del microorganismo, se colocan discos impregnados de diferentes antibióticos, se incuban y después de 24 a 48 h, se revisa el halo de inhibición de crecimiento bacteriano. Para la evaluación entre

sensibles o resistentes a dicho antibiótico, se toma en cuenta el diámetro del halo de inhibición de crecimiento bacteriano, el antimicrobiano, así como la bacteria en estudio.

Diagrama de flujo de pruebas de sensibilidad a antimicrobianos

Primer día

Colonias puras (primoaislamiento) a partir de urocultivo, hemocultivo o coprocultivo

↓

Ajustar inóculo a turbidez del tubo a 0.5 en la escala de McFarland

↓

Sembrar con hisopo (estría cerrada) en medio Mueller-Hinton o TSA

↓

Colocar los discos impregnados de antibiótico

↓

Incubar a 37° C durante 24 h

Segundo día

Medir diámetro de halo de inhibición

↓

Comparar con tablas: sensible, intermedio y resistente

Tipos de cultivo de bacterias

Hemocultivo

Procedimiento para la obtención de la muestra

El hemocultivo o cultivo microbiológico de la sangre constituye en los casos de bacteriemia o de septicemia, el único estudio que permite su confirmación. Se define como hemocultivo al cultivo microbiológico de una muestra de sangre obtenida por una punción independiente. Como norma general debe hacerse antes de la administración de la terapia antimicrobiana, salvo cuando la urgencia clínica no lo permita.

Los factores asociados a la presencia de bacteriemia, son la presencia de escalofríos y fiebre mayor a 38.3 ºC, existencia de enfermedades subyacentes graves, antecedente de drogadicción intravenosa, también en aquellas infecciones que producen bacteriemias continuas, como endocarditis infecciosa y en general se debe realizar hemocultivo en las infecciones sistémicas.

Debe realizarse ante la sospecha de bacteriemia con o sin foco aparente de infección, presencia de síntomas de infección sistémica (escalofríos, fiebre mayor de 37.7 ºC, leucopenia, hipotermia y leucocitosis).

Metodología

Realizar la técnica con estricta asepsia.

Se recomienda extraer tres muestras de sangre a intervalos de 30 min.

La primera toma realizarla al inicio de los escalofríos o pico febril. En el caso de endocarditis, la bacteriemia es continua y la toma de muestras para hemocultivos se realiza independiente de que no coincida con el pico febril.

Mezclar con suavidad la sangre en el medio de cultivo. Mandar las botellas de inmediato al laboratorio, sin refrigerar.

La relación de sangre-medio de cultivo debe mantenerse entre 1:5 y 1:10 v/v para obtener los mejores resultados. Las botellas deben observarse al microscopio a diario en busca de evidencia de desarrollo bacteriano por un total de siete días.

Hemocultivos positivos. El desarrollo bacteriano se detecta por turbidez del medio de cultivo; por la presencia de colonias sobre la capa de sangre sedimentada, por la apreciación de hemólisis o por la producción de gas.

Cuando se obtiene un cultivo positivo se debe efectuar una tinción de Gram. Los medios de cultivo selectivos de resiembra deberán seleccionarse con base al resultado de la tinción de Gram, (morfología, grampositivo o gramnegativo, agrupación). De los subsiguientes cultivos se aísla e identifica la bacteria con pruebas bioquímicas diferenciales, serológicas y si se dispone con técnicas moleculares.

Urocultivo

El urocultivo es el cultivo de orina para diagnosticar infección sintomática del aparato

urinario o infección asintomática (bacteriuria asintomática) en pacientes con riesgo de infección.

Está basada en la presencia de un número significativo de bacterias (por lo general >100 000 bacterias/mL.)

Métodos de toma de orina

Orina por micción espontánea. Recoger la orina en un recipiente estéril. Colectar el chorro medio de la primera orina de la mañana y enviarse con rapidez al laboratorio.

- Mujeres: obtención de la orina después de separar los labios vaginales de manera que el chorro de orina no toque genitales externos.
- Hombres: retracción del prepucio de manera que el chorro de orina salga directamente.
- Informar: microorganismo, número de colonias, células epiteliales y antibiograma.
- Número de colonias = 0 > a 1 x 10^5 indica infección.
- Sembrar en medios selectivos y diferenciales como EMB o MacConkey, VB, SS, entre otros, para evaluar características de las colonias y metabolismo de la lactosa.
- Dependiendo del diagnóstico presuntivo se toma una colonia lactosa positiva o lactosa negativa, según el caso, y a ésta se le practican pruebas bioquímicas para identificar la especie bacteriana.

Enfermedades de transmisión sexual

Las enfermedades de transmisión sexual (ETS) o venéreas, son padecimientos infecciosos que se transmiten por contacto directo entre las mucosas durante las relaciones sexuales. Dentro de los agentes etiológicos se incluye bacterias, virus, hongos y parásitos. Las ETS se transmiten a través de las mucosas genitales y en ocasiones de mucosa oral.

La toma de muestra se realizará de la vagina, endocérvix o ambos en la mujer y de la uretra o semen en el hombre. Si la enfermedad cursa con lesiones (úlceras), se realizará la toma de muestra en el lugar dónde se encuentre la lesión.

Infección bacteriana producida por el *Treponema pallidum* (sífilis)

Las pruebas para su diagnóstico, son de dos tipos:

1. Reagínicos o no treponémicos (pruebas inespecíficas): el más utilizado es el VDRL (*venereal disease research lab*) aunque también puede usarse el RPR (*rapid plasma reagin*). El VDRL en LCR tiene una alta especificidad con una tasa muy baja de falsos positivos. En cambio la sensibilidad es menor, detectándose en algunas series un tercio de falsos negativos.
2. No reagínicos o treponémicos (pruebas específicas): el más utilizado es el FTA-ABS (*fluorescent treponemal antibody absorption*). Estas pruebas inmunológicas son más sensibles que los anteriores por emplear anticuerpos específicos dirigidos contra

componentes de la bacteria y deben realizarse en aquellos casos donde se sospeche un falso negativo del VDRL.

Chancro blando (chancroide). Infección bacteriana producida por *Haemophilus ducreyi*. Produce chancros múltiples, de bordes irregulares, de fondo sucio y doloroso; en 50% de los casos existe adenopatía regional dolorosa. Diagnóstico: cultivo bacteriológico del borde de las lesiones, de las adenopatías o ambas. Sembrar en agar-chocolate.

Uretritis purulenta. Infección bacteriana producida por *Neisseria gonorrhoeae* (gonococo). Produce uretritis con secreción purulenta y sensación de ardor en el hombre; vulvitis, leucorrea purulenta y bartolinitis en la mujer. Diagnóstico: frotis uretral en el hombre y endocervical en la mujer. Sembrar en agar-chocolate.

Linfogranuloma venéreo. Infección producida por *Chlamydia trachomatis*. Presenta lesiones papulosas o papulovesiculosas que después se ulceran en la superficie, indoloras, se acompañan de adenopatías inguinales fistulizadas, éstas se disponen a ambos lados del surco inguinal y conforman el signo del surco o signo de Paupard. Diagnóstico: serología para clamidias (serotipos L1, L2, L3) y cultivo en monocapa de células.

Uretritis no purulenta por clamidias. La producen otros serotipos de *Chlamydia trachomatis*. Se observa enrojecimiento del meato uretral y secreción serosa en el hombre; es causa de leucorrea en la mujer. Diagnóstico: serología para clamidias y cultivo en monocapa de células.

Exudados faríngeo y nasal

Los exudados faringoamigdalinos se deben recoger con hisopo de algodón estériles y depositarse en medio de transporte. La toma se realizará con depresión de la lengua, frotando paredes de amígdalas y faringe, evitando el contacto con la mucosa oral, lengua o úvula para no contaminar la muestra con biota bacteriana de cavidad bucal.

Los exudados nasales se deben recoger con hisopo de algodón estériles. Introducir el hisopo unos 2 cm en la nariz, girar con suavidad contra la mucosa nasal y extraer.

Los hisopos se depositan en medio de transporte dependiendo del microorganismo de que se trate y conservar a 4 °C, hasta su siembra en el medio de cultivo indicado.

En el caso de bacterias, sembrar en medio de agar-sangre, agar-chocolate o agar MacConkey, dependiendo del diagnóstico presuntivo. Incubar a 37 °C durante 24 h, retirar y revisar morfología colonial (hemólisis en caso de agar-sangre) y metabolismo de lactosa en agar MacConkey en caso de bacterias gramnegativas.

Coprocultivo

El cultivo a partir de materia fecal está indicado para aislar bacterias del grupo de enterobacterias, las cuales son responsables de cuadros de diarrea acuosa o de diarrea inflamatoria. Debido a que tanto bacterias gramnegativas como grampositivas forman

parte de la microbiota, para el coprocultivo se deben utilizar medios selectivos que por su contenido de colorantes o antibióticos, inhiben el crecimiento de bacterias grampositivas y sólo crecen bacterias gramnegativas. Si bien es posible una identificación preliminar de las enterobacterias sobre la base de las características morfológicas de las colonias y reacciones bioquímicas en medios de aislamientos primarios, la identificación posterior de las especies requiere la determinación de características metabólicas adicionales que permiten identificar la especie de la bacteria de que se trate.

Metodología

Sembrar en medios selectivos y diferenciales como EMB o MacConkey, VB, SS, entre otros, para evaluar características de las colonias y metabolismo de la lactosa.

Dependiendo del diagnóstico presuntivo se toma una colonia lactosa positiva o lactosa negativa, según el caso, y a ésta se le practican pruebas bioquímicas para identificar la especie bacteriana.

Diagnóstico molecular

En la actualidad se recomienda realizar diagnóstico de laboratorio a nivel molecular, es decir a partir de material genético DNA o RNA, detectar una o varias fracciones del mismo.

La genotipificación en el caso de las bacterias, se basa en la identificación de la molécula específica de material genético, ya sea uno o varios fragmentos de DNA, cromosomal, plásmidos, fagos o de RNA.

Técnicas de biología molecular

1. Hibridación de DNA o de RNA.
2. Polimorfismo por electroforesis convencional y de campos pulsados.
3. Hibridación por ribotipificación.
4. Amplificación de genes a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), ésta puede ser:
   - PCR simple.
   - PCR múltiple.
   - PCR de tiempo real.

El método diagnóstico más utilizado en clínica es la PCR, es un método que permite generar grandes cantidades de un determinado fragmento de material genético amplificando DNA o RNA, a partir de cantidades mínimas del mismo.

Para esto se requiere de una secuencia de material genético que se desee amplificar (cebador o primer) para que a partir de éste las polimerasas inicien la síntesis de la hebra complementaria de dicho material.

La idea básica de la técnica es sintetizar muchas veces un fragmento de DNA utilizando una polimerasa que puede trabajar a temperaturas muy elevadas, ya que proviene de la bacteria *Thermus aquaticus* que vive a altas temperaturas (79 a 85 °C), de ahí su nombre comercial más conocido: *Taq* polimerasa. Cuando se hace una reacción de PCR se simula lo que sucede en una célula cuando se sintetiza el DNA y en el tubo se mezclan todos los ingredientes necesarios para hacerlo: polimerasa, DNA del organismo que se quiere estudiar (donde se encuentra el fragmento a sintetizar), oligonucleótidos (llamados también *primers*, iniciadores, cebadores, oligos), necesarios para que se inicie la transcripción, dinucleótidos trifosfatados (dNTP), y las condiciones para que la enzima trabaje de manera adecuada (cierto pH, determinadas cantidades de magnesio en forma de $MgCl_2$, KCl, y pueden necesitarse otras sales o reactivos, dependiendo de cada polimerasa). Esta técnica tiene aplicaciones distintas y se ha convertido en una herramienta muy importante en la biología molecular; sus aplicaciones van desde la genética de poblaciones, evolución molecular y genómica, hasta la medicina forense.

Bibliografía

Lennette EH, Balows A, Hausler WJ, Shadomy HJ: Manual of Clinical Microbiology. 4ª ed. Washington DC. American Society for Microbiology.1970.

Torres MF: Manual Práctico de Bacteriología Médica. Editorial Serviprensa C.A. Guatemala. 1ra ed. 1996:129-135.

Eeles RA: Polymerase chain reaction (PCR): The technique and its appplication. RG. Landes, Austin, 1993.

Innis MA, David H, Gelfand DH, Sninsky JJ: (ed) PCR strategies. Academic Press, San Diego, EUA. 1995.

Mcpherson MJ, Quirke P, Taylor GR: Polymerase chain reaction: a practical approach. Oxford University, New York, EUA. 1995.

Balows A *et al.:* Manual of Clinical Microbiology. 5 th ed. ASM Washington, DC. 1991.

Índice

Prefacio 9
Introducción al ABP 11
Colaboradores 19
Sección I 21
1. Clasificación y estructura bacteriana 23
2. Genética bacteriana 40
Sección II y III 61
3. Enfermedades bacterianas del aparato respiratorio superior 69
4. Enfermedades bacterianas del aparato respiratorio inferior 114
5. Enfermedades bacterianas de piel y tejidos blandos 157
6. Enfermedades bacterianas del aparato gastrointestinal 201
7. Enfermedades bacterianas sistémicas 260
8. Enfermedades bacterianas del aparato urinario 305
9. Enfermedades bacterianas de transmisión sexual 330
10. Enfermedades bacterianas del sistema nervioso central 362
11. Enfermedades bacterianas de ojos y anexos 412
Sección IV 449
12. Biología celular y molecular de la patogenicidad bacteriana y su relación con el hospedero 452
13. Inmunología 471
14. Epidemiología y salud pública 484
15. Clínica 509
16. Medidas hospitalarias para el control de enfermedades infecciosas 524
17. Diagnóstico microbiológico de las enfermedades infecciosas 540